



Universidade Federal de Ouro Preto  
Escola de Nutrição  
Departamento de Nutrição Clínica e Social



**ASSOCIAÇÃO DE NÍVEIS SÉRICOS DE TSH COM FATORES DE RISCO  
CARDIOVASCULAR EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA**

Thiago Magalhães Gouvea

Ouro Preto, MG

2023

THIAGO MAGALHÃES GOUVEA

**ASSOCIAÇÃO DE NÍVEIS SÉRICOS DE TSH COM FATORES DE RISCO  
CARDIOVASCULAR EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao  
Curso de Nutrição da Universidade Federal de Ouro  
Preto, como requisito parcial para obtenção do  
título de Nutricionista.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Renata Adrielle Lima Vieira

Ouro Preto, MG

2023

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

G719a Gouvea, Thiago Magalhães.  
Associação de níveis séricos de TSH com fatores de risco  
cardiovascular em mulheres na Pós-Menopausa. [manuscrito] / Thiago  
Magalhães Gouvea. - 2023.  
49 f.: il.: color., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Renata Adrielle Lima Vieira.  
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto.  
Escola de Nutrição. Graduação em Nutrição .

1. Tireoide. 2. Tireotropina. 3. Doenças cardiovasculares. 4.  
Climatério. 5. Menopausa. I. Vieira, Renata Adrielle Lima. II. Universidade  
Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU

Bibliotecário(a) Responsável: Sônia Marcelino - CRB6/2247



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Thiago Magalhães Gouvea**

### ASSOCIAÇÃO DE NÍVEIS SÉRICOS DE TSH COM FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES NA PÓS- MENOPAUSA

Monografia apresentada ao Curso de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Nutricionista

Aprovada em 27 de março de 2023

#### Membros da banca

Doutora - Renata Adrielle Lima Vieira - Orientador(a) (Universidade Federal de Ouro Preto)

Doutora - Sílvia Fernandes Maurício - (Universidade Federal de Ouro Preto)

Mestranda - Míriam Aparecida de Assis Silva - (Programa de Pós-Graduação em Saúde e Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto)

Renata Adrielle Lima Vieira, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 05/04/2023



Documento assinado eletronicamente por **Renata Adrielle Lima Vieira, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 05/04/2023, às 09:57, 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](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0504565** e o código CRC **9E567AE6**.

## 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.

À minha querida orientadora, prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Renata Adrielle Lima Vieira que pacientemente me acolheu. Serei eternamente grato pela confiança a mim depositada!

À minha querida orientadora do doutorado, prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Angélica Alves Lima. Muito obrigado pela oportunidade de realização deste trabalho. Você é meu grande exemplo de cientista e docente!

Aos meus colegas de trabalho do LAPAC por todo apoio e suporte.

Ao meu grupo 4 estrelas, Júlia Castro, Laura Nunes e Paula Brumana. Gratidão!

Aos meus amigos da vida ouropretana. Obrigado por estarem sempre comigo!

Aos integrantes do Programa Âmbar e Íris, 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.

***“A mente que se abre a uma nova ideia,  
jamais voltará ao seu tamanho original.”***

***Albert Einstein***

## RESUMO

Várias alterações metabólicas ocorrem no climatério, em virtude das mudanças hormonais dinâmicas, inclusive alteração na função tireoidiana. Atualmente, estudos apontam que maiores níveis séricos de hormônio tireoestimulante (TSH), mesmo dentro do valor de referência bioquímica, estão relacionados a um aumento do risco de doenças cardiovasculares. No entanto, ainda são escassos os estudos sobre esta relação em mulheres brasileiras, especialmente na pós-menopausa. Assim, o objetivo deste trabalho foi investigar a associação entre os níveis séricos TSH e marcadores de risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa. Para isto, foram selecionadas 319 mulheres, na faixa etária de 40 a 65 anos, residentes no município de Ouro Preto, MG. Foram realizadas entrevistas para coleta de dados sociodemográficos e comportamentais; avaliação clínica, antropométrica, composição corporal e bioquímica. Foi adotado como alteração nos níveis de TSH valores  $\geq 2,5$   $\mu\text{UI/mL}$ . A partir desses dados foram calculados índice de massa corporal (IMC), relação cintura-quadril (RCQ) e cintura-estatura (RCE), bem como o índice de insulino-resistência (HOMA-IR). Regressão logística univariada foi usada para estimar a chance de desenvolvimento de alterações dos fatores de risco cardiovascular em relação às alterações nos níveis de TSH iguais ou superiores a  $2,5$   $\mu\text{UI/mL}$ . Os fatores de risco associados estatisticamente a níveis de TSH  $\geq 2,5$   $\mu\text{UI/mL}$  foram circunferência de cintura (CC), IMC, porcentagem de gordura corporal (%GC), RCE, triglicérides (TG), proteína C-reativa ultrasensível (PCR-US), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), insulina e HOMA-IR. Alterações nos níveis de TSH elevaram o risco de desenvolvimento de obesidade, hipertrigliceridemia, inflamação, hipertensão e resistência insulínica. A literatura científica aponta que medidas de controle da função tireoidiana, feitas de forma precoce durante o climatério, podem ser essenciais para reduzir a prevalência de eventos cardiovasculares. Dessa forma, foi verificada a associação entre concentrações séricas de TSH e fatores de risco cardiovascular. Assim, a otimização dos valores de referência para TSH pode ajudar na triagem das portadoras da hipotireoidismo subclínico, propiciando acompanhamento prévio e conseqüentemente diminuição do risco de doenças cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa, visando o envelhecimento saudável da população feminina.

**Palavras-chave:** *tireoide, tireotropina, doença cardiovascular, climatério, menopausa.*

## ABSTRACT

Several metabolic alterations occur in climacteric, due to dynamic hormonal changes, including changes in thyroid function. Currently, studies indicate that higher serum levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), even within biochemical reference value, are related to an increased risk of cardiovascular diseases. However, studies on this relationship in Brazilian women are still limited, especially in postmenopausal women. Thus, the aim of this study was to investigate the association between serum TSH levels and cardiovascular risk markers in postmenopausal women. For this, 319 women were selected, aged between 40 and 65 years, residing in Ouro Preto, MG. Interviews were carried out to collect sociodemographic and behavioral data; clinical, anthropometric, body composition and biochemical evaluation. It was adopted as change in levels of TSH values  $\geq 2.5$   $\mu\text{UI/mL}$ . From these data, body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR) and waist-to-height ratio (WHR) were calculated, as well as the insulin resistance index (HOMA-IR). Univariate logistic regression was used to estimate the chance of developing changes in cardiovascular risk factors in relation to changes in TSH levels equal to or greater than 2.5  $\mu\text{UI/mL}$ . Risk factors statistically associated with TSH levels  $\geq 2.5$   $\mu\text{UI/mL}$  were waist circumference (WC), BMI, body fat percentage (%BF), WHtR, triglycerides (TG), ultrasensitive C-reactive protein (CRP -US), systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, insulin, and HOMA-IR. Changes in TSH levels increase the risk of developing obesity, hypertriglyceridemia, inflammation, hypertension and insulin resistance. The scientific literature points out that thyroid function control measures, taken early during the climacteric, may be essential to reduce the prevalence of cardiovascular events. Thus, the association between serum TSH concentrations and cardiovascular risk factors was verified. Thus, the optimization of TSH reference values can help in the screening of women with subclinical hypothyroidism, providing prior follow-up and consequently reducing the risk of cardiovascular diseases in postmenopausal women, considering the healthy aging of the female population.

**Keywords:** *thyroid, thyreotropin, cardiovascular disease, climacteric, menopause.*



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|         |   |
|---------|---|
| CC      | Circunferência de cintura   |
| CT      | Colesterol Total  |
| DCV     | Doença Cardiovascular   |
| DM      | <i>Diabetes Mellitus</i>  |
| DNA     | <i>Deoxyribonucleic Acid</i> (Ácido Desoxirribonucléico)                    |
| GC      | Gordura Corporal  |
| HDL     | <i>High Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de alta densidade)            |
| HOMA-IR | <i>Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance</i>                    |
| HT      | Hormônio Tireoidiano  |
| IMC     | Índice de Massa Corporal  |
| INS     | Insulina Basal  |
| LDL     | <i>Low Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de baixa densidade)            |
| 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   |
| RCE     | Relação Cintura-Estatura  |
| RCQ     | Relação Cintura-Quadril   |
| RI      | Resistência Insulínica  |
| SM      | Síndrome Metabólica   |
| SUS     | Sistema Único de Saúde  |
| TBG     | <i>Thyroid Binding Globulin</i> (Globulina Ligadora de Tiroxina)            |
| TG      | Triglicérides   |
| TRH     | <i>Thyrotropin-Releasing Hormone</i> (Hormônio Liberador de Tireotropina)   |
| TSH     | <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i> (Hormônio Tireo-Estimulante)             |
| T3      | Triiodotironina   |
| T4      | Tiroxina  |
| UBS     | Unidade Básica de Saúde   |
| VLDL    | <i>Very Low Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de muito baixa densidade) |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1.</b> Delineamento do estudo .....  | 20 |
| <b>Figura 2.</b> Frequência de alterações nas concentrações de TSH das participantes ..... | 25 |

## ÍNDICE DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1.</b> Características socioeconômicas, demográficas e comportamentais das participantes, de acordo com os níveis de TSH (n=319)..... | 24 |
| <b>Tabela 2.</b> Relação dos níveis de TSH com fatores de risco cardiovascular em mulheres pós-menopausadas.....                                | 26 |
| <b>Tabela 3.</b> Análise univariada dos fatores de risco cardiovascular associados ao aumento dos níveis de TSH. ....                           | 27 |

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....  | 10 |
| <b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....                               | 12 |
| 2.1. Climatério: alterações fisiopatológicas e sintomatologia ..... | 12 |
| 2.2. Tireoide: função, fisiologia e alterações .....                | 14 |
| 2.3. Tireoide, climatério e risco cardiovascular .....              | 16 |
| <b>3. OBJETIVOS</b> .....   | 18 |
| 3.1. Geral.....   | 18 |
| 3.2. Específicos .....  | 18 |
| <b>4. METODOLOGIA</b> .....   | 19 |
| 4.1. Delineamento do estudo.....                                    | 19 |
| 4.2. Critérios de elegibilidade .....                               | 19 |
| 4.3. Coleta de dados .....  | 20 |
| 4.3.1. <i>Entrevista e avaliação clínica</i> .....                  | 20 |
| 4.3.2. <i>Avaliação laboratorial</i> .....                          | 21 |
| 4.3.3. <i>Avaliação antropométrica</i> .....                        | 22 |
| 4.4. Análise de dados .....   | 22 |
| <b>5. RESULTADOS</b> .....  | 24 |
| <b>6. DISCUSSÃO</b> .....   | 28 |
| <b>7. CONCLUSÃO</b> .....   | 32 |
| <b>8. ANEXOS</b> .....  | 33 |
| <b>9. REFERÊNCIAS</b> .....   | 40 |

## 1. INTRODUÇÃO

O climatério é definido como uma fase biológica da vida da mulher que compreende a transição gradual do período reprodutivo para o não-reprodutivo (FERNANDES; PEREIRA FILHO; MACHADO, 2004; WHO, 1996). É marcado pela ocorrência de eventos fisiológicos caracterizados por mudanças endócrinas, principalmente o hipoestrogenismo, além de alterações biológicas e clínicas. Com o início da disfunção ovulatória, ocorre diminuição da capacidade reprodutiva e alterações nos ciclos menstruais (GRACIA; FREEMAN, 2018). 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 (BRASIL, 2008; MANSON; BASSUK, 2005; SOULES *et al.*, 2001). 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 *et al.*, 2012; SANTORO, 2016; TORRES JIMÉNEZ; TORRES RINCÓN, 2018).

Com o aumento da expectativa de vida observado nos últimos anos, há cada vez mais mulheres vivenciando o climatério e vivendo tempo suficiente para experimentarem as alterações que podem surgir com o envelhecimento reprodutivo (BRASIL, 2008; LANFERDINI; PORTELLA, 2014; SANTOS *et al.*, 2014; ZAMPIERI *et al.*, 2009).

Stachowiak e colaboradores (2015) relatam que são poucos os estudos sobre a relação entre função tireoidiana e menopausa e estes não permitem esclarecer se a menopausa tem algum efeito sobre o tireoide, independentemente do processo de envelhecimento (STACHOWIAK; PERTYŃSKI; PERTYŃSKA-MARCZEWSKA, 2015).

A diminuição estrogênica, uma das principais alterações hormonais deste período, pode alterar a liberação do hormônio tireoestimulante (TSH), responsável pela regulação da glândula tireoide através de outros hormônios como a triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) (SILVEIRA TAVARES; BUENO TAVARES; NÓBREGA; KARNIKOWSKI, 2009).

Ainda que o papel dos hormônios sexuais nas alterações das funções tireoidianas não esteja totalmente estabelecido, observações mostram que o estrógeno pode ter papel importante neste evento. Nesse sentido, é comum ocorrer alguma disfunção da tireoide, especialmente entre mulheres com mais de 50 anos. Já está provado que a funcionalidade da glândula tireoide é diminuída após a menopausa, sendo que mulheres na pós-menopausa têm maior risco de osteoporose e doenças cardiovasculares, e a doença da tireoide não tratada pode exacerbar esses

riscos (PEARCE, 2007; SCHINDLER, 2003; SILVEIRA TAVARES; BUENO TAVARES; NÓBREGA; KARNIKOWSKI, 2009).

Os distúrbios tireoidianos, especialmente o hipotireoidismo, é comum em mulheres mais velhas. Há evidências crescentes de que portadoras destes distúrbios podem ter consequências graves em mulheres tanto na peri, quanto na pós-menopausa. Já se verificou que o hipotireoidismo subclínico pode ser um fator de risco independente para aterosclerose e infarto do miocárdio em mulheres na pós-menopausa (GOYAL *et al.*, 2020).

Além disso, os sintomas da doença da tireoide podem ser semelhantes às queixas da pós-menopausa e são clinicamente difíceis de diferenciar, podendo ainda haver ausência de sintomas clínicos (SCHINDLER, 2003). Assim, no cuidado de mulheres na peri e pós-menopausa, é importante reconhecer as mudanças nas manifestações clínicas da doença tireoidianas que ocorrem com a idade (PEARCE, 2007).

Desta forma, torna-se essencial a avaliação da população feminina, em especial aquelas em pós-menopausa, que possuem risco aumentado para o desenvolvimento de sintomas, alterações na funcionalidade da tireoide e alterações metabólicas, as quais podem afetar significativamente sua qualidade e tempo de vida (KO; KIM, 2020).

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Climatério: alterações fisiopatológicas e sintomatologia

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 *et al.*, 2008). Pode ser definido como a transição entre as fases reprodutiva (menacme) e não reprodutiva (senilidade) (FERNANDES; BACARAT; LIMA, 2004; FREITAS *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 *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 *et al.*, 2011; SANTORO; EPPERSON; MATHEWS, 2015; SANTOS *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 *et al.*, 2016; POLISSENI *et al.*, 2008; TORRES JIMÉNEZ; TORRES RINCÓN, 2018).

Várias transformações ocorrem no climatério culminando com a interrupção definitiva dos ciclos menstruais e a ocorrência dos sintomas característicos (BARACAT *et al.*, 2001; DE LORENZI; DANELON; SACIOTO; PADILHA JR., 2005; FERNANDES *et al.*, 2003; HALE; ROBERTSON; BURGER, 2014; MIN *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 *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 *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 *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 *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; SACIOTO; 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 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 *et al.*, 2014; MONTELEONE *et al.*, 2018).

É indiscutível 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; *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 resistência insulínica (RI) e à maior incidência de *diabetes mellitus* tipo 2; dislipidemia com aumento TG e redução de HDLc; aumento da pressão arterial (AIDELSBURGER; SCHAUER; GRABEIN; WASEM, 2012; BEN ALI *et al.*, 2014; KO; KIM, 2020; SILVA; BORTOLOTTI, 2002; STACHOWIAK; PERTYŃSKI; PERTYŃSKA-MARCZEWSKA, 2015; TAKAMUNE *et al.*, 2011; VERSIANI *et al.*, 2013).

Com isso, o risco para doenças cardiovasculares (DCV) aumenta nesta população, sugerindo que o estrogênio exerce efeitos cardioprotetores (MIN *et al.*, 2022; STACHOWIAK; PERTYŃSKI; PERTYŃSKA-MARCZEWSKA, 2015; TAKAMUNE *et al.*, 2011).

## **2.2. Tireoide: função, fisiologia e alterações**

A tireoide é uma glândula localizada na parte anterior do pescoço, constituída por dois lobos que se justapõem à face lateral da traqueia e do esôfago, são ligados pelo istmo e encontrando intimamente aderida à traqueia (MACIEL, 2007).

Desempenha importante papel no controle do metabolismo corporal, por meio da produção e secreção dos hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4). Os hormônios sintetizados pela tireoide atuam na célula através de receptores nucleares. O complexo hormônio-receptor liga-se ao DNA, causando uma transcrição gênica, aumentando a síntese de numerosas enzimas nos mais variados tecidos (SILVEIRA TAVARES; BUENO TAVARES; NÓBREGA; KARNIKOWSKI, 2009; YEN, 2001).

O hormônio tireóideo-estimulante (TSH) é um hormônio glicoproteico secretado por basófilos específicos na glândula pituitária, que estimula a produção de hormônios tireoidianos

a partir dos tireócitos, sendo é um indicador específico para avaliar a função tireoidiana individual (BABÍĆ LEKO; GUNJAČA; PLEIĆ; ZEMUNIK, 2021; CHAN; IU; SHEK, 2011; XING *et al.*, 2021).

Para a biossíntese hormonal tireoidiana adequada, dois fatores são fundamentais: TSH secretado pela adeno-hipófise e a disponibilidade do iodo proveniente da dieta. São basicamente três etapas para este processo: 1) transporte ativo de iodo; 2) ligação do iodo à tirosina; 3) formação de T3 e T4 por meio de seus precursores, como ferro, selênio e zinco. Uma vez formados, são liberados para a circulação. O transporte plasmático é realizado por proteínas, sendo a globulina ligadora de tiroxina (TBG), devido à sua alta afinidade, responsável por aproximadamente 70% desse transporte (SILVEIRA TAVARES; BUENO TAVARES; NÓBREGA; KARNIKOWSKI, 2009).

Vários mecanismos estão envolvidos na regulação da produção hormonal pela tireoide. Os níveis de hormônio tireoidiano (HT) são regulados como parte de um ciclo de controle de feedback negativo dentro do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. O hipotálamo secreta o hormônio liberador de tireotropina (TRH), que estimula a glândula pituitária a liberar TSH. Em resposta ao TSH, a glândula tireoide libera tiroxina (T4), que é subseqüentemente convertida em sua forma mais bioativa, a triiodotironina (T3) (DIETRICH; LANDGRAFE; FOTIADOU, 2012).

Fatores externos, como estresse, temperatura, deficiência de micronutrientes e a própria disponibilidade do iodo desempenham também papéis regulatórios para a menor ou maior produção hormonal. De uma forma geral, noradrenalina, serotonina, histamina, estrógenos e andrógenos têm ação de estímulo à liberação de TSH. De forma contrária, os glicocorticoides tem ação de inibição (SILVEIRA TAVARES; BUENO TAVARES; NÓBREGA; KARNIKOWSKI, 2009).

Quando as concentrações séricas de TSH estão elevadas, associado a baixos níveis de T4 é diagnosticado o hipotireoidismo. No entanto, quando há uma condição bioquímica definida por níveis elevados de TSH no contexto de níveis normais dos HT periféricos (tiroxina e triiodotironina), é observado o hipotireoidismo subclínico. Esta alteração subclínica está relacionada a alterações cardiovasculares (SUE; LEUNG, 2020). Em um grande estudo de base populacional, realizada em 12 anos de acompanhamento de mais de 25 mil indivíduos na Noruega, demonstrou uma associação entre o TSH basal na extremidade superior da faixa de referência e a mortalidade cardiovascular incidente entre as mulheres (ASVOLD; BJØRO; PLATOU; VATTEN, 2012).

A interpretação dos testes de função tireoidiana deve ser feita com cautela durante a perimenopausa e pós-menopausa, tendo em vista que existem alterações fisiológicas nesse grupo de mulheres em relação à secreção e metabolismo dos hormônios tireoidianos. Além disso, a incidência de distúrbios da tireoide aumenta em mulheres pós-menopáusicas e idosas. Não há consenso para a triagem de mulheres nesta fase da vida, embora haja evidências bem conhecidas sobre o efeito do *status* da tireoide na função cognitiva, risco cardiovascular, remodelação óssea e longevidade. O diagnóstico de qualquer distúrbio da tireoide é desafiador nesses pacientes, pois os sintomas são mais sutis e atribuídos aos sintomas da menopausa (UYGUR; YOLDEMIR; YAVUZ, 2018).

### **2.3. Tireoide, climatério e risco cardiovascular**

O climatério é uma fase importante na vida da mulher. Várias alterações metabólicas ocorrem nesta fase em virtude das mudanças hormonais dinâmicas, inclusive alteração na função tireoidiana, com hipotireoidismo presente em muitas mulheres (GOYAL *et al.*, 2020).

As alterações na atividade da tireoide têm sido associadas com a doença cardiovascular aterosclerótica, e o hipotireoidismo, em sua forma manifesta ou subclínica, está associado ao aumento do risco de DCV (ASVOLD; BJØRO; VATTEN, 2013; GOYAL *et al.*, 2020; ITTERMANN *et al.*, 2012).

Essa associação ocorre devido a presença de receptores do hormônio da tireoide (HT) no miocárdio e no tecido vascular, e pequenas alterações na concentração de HT podem afetar a fisiologia cardiovascular. Os mecanismos potenciais que ligam a doença cardiovascular à disfunção tireoidiana são disfunção endotelial, alterações na pressão arterial, disfunção sistólica e diastólica miocárdica e dislipidemia (RAZVI *et al.*, 2018). Além disso, HT tem papel no controle glicêmico e promoção da termogênese adaptativa por meio de termogênese relacionada às vias centrais e periféricas (HUANG; HWANG, 2016; MCANINCH; BIANCO, 2014).

Com o envelhecimento, as principais mudanças em relação à fisiologia e função da tireoide são: redução da captação de iodo tireoidiano, síntese reduzida de T4 livre e T3 livre e catabolismo aumentado de T4 livre, enquanto T3 reversa aumenta; o nível de TSH permanece normal, às vezes com tendência a limites mais altos (DEL GHIANDA; TONACCHERA; VITTI, 2014).

No entanto, os trabalhos sobre a relação entre menopausa, função tireoidiana, especialmente as alterações subclínicas, e fatores de risco cardiovasculares são poucos, e não

permitem esclarecer se a menopausa tem efeito sobre a tireoide independentemente do envelhecimento. Por isso, o rastreamento dessas alterações nesta fase de vida da mulher é importante, uma vez que se o diagnóstico e intervenção forem realizados de forma precoce, haverá melhor manejo nos distúrbios metabólicos e os desfechos com eventos cardiovasculares podem ser evitados (DEL GHIANDA; TONACCHERA; VITTI, 2014; GOYAL *et al.*, 2020).

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1. Geral**

Investigar a associação entre os níveis séricos de hormônio tireoestimulante e marcadores de risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa de Ouro Preto, MG.

### **3.2. Específicos**

- Determinar os níveis séricos de TSH e a frequência de alteração em seus níveis ( $\geq 2,5$   $\mu\text{UI/mL}$ ) em mulheres na pós menopausa.
- Examinar a associação de marcadores antropométricos (CC, IMC, %GC, RCQ e RCE) com os níveis séricos de TSH;
- Analisar a associação dos componentes do perfil lipídico (CT, HDL, LDL dosado e calculado e TG) com as concentrações séricas de TSH;
- Analisar a associação do marcador de inflamação PCR-US com as concentrações séricas de TSH;
- Verificar a associação dos níveis pressóricos das voluntárias segundo os níveis séricos de TSH;
- Avaliar a associação da glicemia e insulinemia em jejum, bem como do índice HOMA-IR, com as concentrações séricas de TSH;
- Determinar a chance de desenvolvimento de alterações dos fatores de risco cardiovascular descritos acima em relação às alterações nos níveis de TSH.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo transversal, quantitativo, realizado com mulheres entre 40 e 65 anos, cadastradas nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município de Ouro Preto, MG. Este projeto é uma parte do trabalho intitulado “AVALIAÇÃO DE SÍNDROME METABÓLICA E DETERMINAÇÃO DE NOVOS PONTOS DE CORTE PARA OS FATORES ASSOCIADOS À SÍNDROME EM MULHERES NO CLIMATÉRIO”, cujo objetivo central foi 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 Síndrome Metabólica.

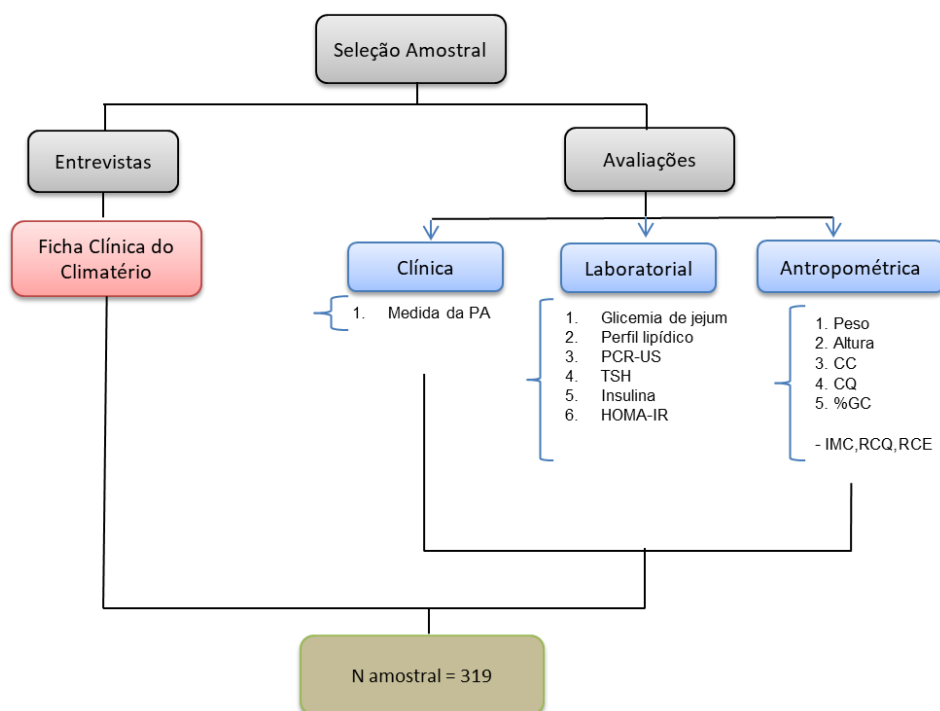
A amostra foi não-probabilística, sendo as mulheres recrutadas por busca ativa, através de convite dos enfermeiros, agentes comunitários de saúde ou integrantes do projeto. As mulheres selecionadas, que aceitaram participar do projeto, foram entrevistadas e submetidas à avaliação clínica, antropométrica e laboratorial. A Figura 1 esquematiza o desenho do estudo.

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).

### **4.2. Critérios de elegibilidade**

Foram incluídas neste estudo mulheres com idade entre 40 e 65 anos, pós-menopausadas e que aceitaram a participação no projeto. Foram consideradas em “pós-menopausa” as mulheres que relataram amenorreia por um período igual ou superior a doze meses, bem como aquelas que informaram a realização de histerectomia e/ou ooforectomia.

Não foram incluídas mulheres em uso de medicamentos tireoidianos, em tratamento para o câncer nos últimos 5 anos e aquelas que não compareceram à entrevista ou à coleta de sangue.



**FIGURA 1.** Delineamento do estudo. PA: pressão arterial; PCR-US: proteína C reativa-ultrassensível; TSH: hormônio tireoestimulante; HOMA-IR: *Homeostases Model Assessment- Insulin Resistance*; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; %GC: porcentagem de gordura corporal; IMC: índice de massa corporal; RCQ: razão cintura-quadril; RCE: razão cintura-estatura.

### 4.3. Coleta de dados

#### 4.3.1. 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 pesquisadores treinados, em ambiente reservado. Após ela, foi aferida a pressão arterial em duplicata e agendada a avaliação laboratorial das participantes.

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

- (a) tabagismo: foram incluídas no grupo “fumantes” apenas as mulheres que declararam fazer 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, independentemente da quantidade;

(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.

A pressão arterial (PA) foi aferida usando o aparelho esfigmomanômetro digital, mediante técnica preconizada na 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial e posteriores atualizações (BARROSO *et al.*, 2021; MALACHIAS *et al.*, 2016).

#### **4.3.2. 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 (GJ), perfil lipídico (colesterol total, HDLc, LDLc e triglicérides), PCR ultrasensível (PCR-US), hormônio tireóideo-estimulante ultrasensível (TSH) e insulina.

As dosagens bioquímicas de glicemia de jejum (GJ), 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. Os níveis séricos de LDLc também foram calculados pela equação de Friedewald [ $LDLc = CT - (HDLc + VLDLc)$ ], sendo  $VLDLc = TG/5$ . As dosagens de 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 TSH e insulina foram determinados pelo método de quimioluminescência, no equipamento ACCESS 2 IMMUNOASSAY SYSTEM® (Beckman Coulter).

De posse dos dados laboratoriais, foi calculado o índice *Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance* (HOMA-IR), em que:  $HOMA-IR = (GJ \times 0,0555) \times (\text{insulina de jejum} \div 22,5)$ . 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 IV.



### 4.3.3. Avaliação antropométrica

As medidas antropométricas (peso, altura, porcentagem de 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 (JELLIFFE, 1966).

A porcentagem de gordura (%GC) foi medida na mesma balança se utilizando da técnica de BIA (Análise de Impedância Bioelétrica), com 2 eletrodos/bipolar. Este método faz com que um sinal elétrico seguro e de baixo nível seja transmitido pelo corpo. O sinal encontra dificuldade para passar pela gordura do organismo humano, mas facilidade para passar por meio da umidade do músculo e outros tecidos do organismo. A dificuldade que o sinal encontra para passar por meio de uma substância é chamada de impedância. Portanto quanto maior a resistência ou a impedância, o sinal mostra maior leitura de gordura do organismo.

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 (JELLIFFE, 1966).

As circunferências de cintura (CC) e de quadril (CQ) foram aferidas com fita métrica inelástica 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 IV.

## 4.4. 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 foi avaliada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. As variáveis paramétricas são apresentadas em médio e desvio padrão e as variáveis não-paramétricas são apresentadas em mediana e valores mínimo e máximo.

As relações foram testadas pelo teste T de *Student* para amostras independentes ou U-*Mann-Whitney*, a depender da sua distribuição. Estas associações foram verificadas 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%.

## 5. RESULTADOS

Neste trabalho, foram analisados os resultados de 319 mulheres. A idade média do grupo de estudo foi de 54,8 ±4,6 anos.

A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas e comportamentais das participantes.

**TABELA 1.** Características socioeconômicas, demográficas e comportamentais das participantes, de acordo com os níveis de TSH (n=319).

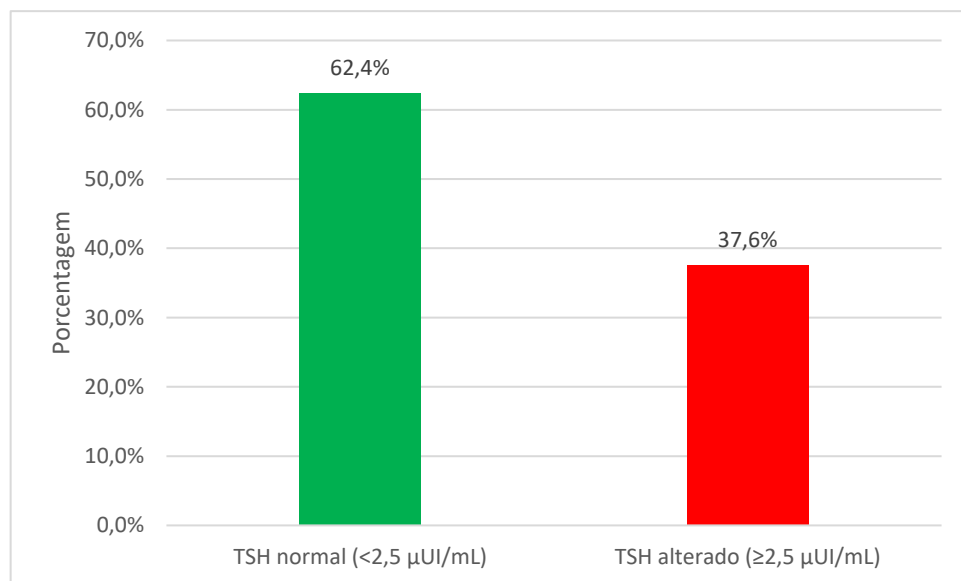
|                                 | TSH: n (%)              |                         | Total      | p-valor |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|---------|
|                                 | < 2,5 µUI/mL<br>(n=199) | ≥ 2,5 µUI/mL<br>(n=120) |            |         |
| <b>Faixa etária</b>             |                         |                         |            |         |
| 40 a 44 anos                    | 3 (50,0)                | 3 (50,0)                | 6 (1,9)    | 0,965   |
| 45 a 49 anos                    | 22 (64,7)               | 12 (35,3)               | 34 (10,7)  |         |
| 50 a 54 anos                    | 63 (61,2)               | 40 (38,8)               | 103 (32,3) |         |
| 55 a 59 anos                    | 81 (63,3)               | 47 (36,7)               | 128 (40,1) |         |
| 60 a 65 anos                    | 30 (62,5)               | 18 (37,5)               | 48 (15,0)  |         |
| <b>Escolaridade</b>             |                         |                         |            |         |
| 0 a 8 anos                      | 83 (61,5)               | 52 (38,5)               | 135 (42,3) | 0,776   |
| Mais de 8 anos                  | 116 (63,0)              | 68 (37,0)               | 184 (57,7) |         |
| <b>Status marital</b>           |                         |                         |            |         |
| Sem companheiro                 | 78 (62,4)               | 47 (37,6)               | 125 (39,2) | 0,996   |
| Com companheiro                 | 121 (62,4)              | 73 (37,6)               | 194 (60,8) |         |
| <b>Renda familiar</b>           |                         |                         |            |         |
| Até 1 s.m.                      | 48 (58,5)               | 34 (41,5)               | 82 (25,7)  | 0,674   |
| 1 a 2 s.m.                      | 45 (60,0)               | 30 (40,0)               | 75 (23,5)  |         |
| Acima de 2 s.m.                 | 90 (64,7)               | 49 (35,3)               | 139 (43,6) |         |
| N.R.                            | 16 (69,6)               | 7 (30,4)                | 23 (7,2)   |         |
| <b>Tabagismo</b>                |                         |                         |            |         |
| Sim                             | 20 (51,3)               | 19 (48,7)               | 39 (12,2)  | 0,127   |
| Não                             | 179 (63,9)              | 101 (36,1)              | 280 (87,8) |         |
| <b>Etilismo</b>                 |                         |                         |            |         |
| Sim                             | 9 (75,0)                | 3 (25,0)                | 12 (3,8)   | 0,358   |
| Não                             | 190 (61,9)              | 117 (38,1)              | 307 (96,2) |         |
| <b>Atividade Física Regular</b> |                         |                         |            |         |
| Sim                             | 97 (59,9)               | 65 (40,1)               | 162 (50,8) | 0,348   |
| Não                             | 102 (65,0)              | 55 (35,0)               | 157 (49,2) |         |

Nota: O salário-mínimo (s.m.) durante a coleta de dados variou de R\$ 724,00 a 1045,00 (2014/2020);

A maioria das mulheres estava na faixa etária acima de 55 anos (55,1%; n=176), referiu ter estudado por mais de oito anos (57,7%; n=184), vivia com companheiro (60,8%; n=194) e relatou renda familiar superior a dois salários-mínimos (43,6%; n=139). Além disso, apenas 12,2% eram fumantes (n=39), 3,8% reportaram o consumo frequente de bebidas alcoólicas (n=12) e 50,8% relataram (n=162) a prática regular de atividade física (Tabela 1). Das participantes, 71,5% (n=228) relataram menopausa natural, 26,6% (n=85) cirúrgica (histerectomia e/ou ooforectomia bilateral), e 1,9% (n=6) tiveram menopausa quimioterápica/radioterápica. A idade média de menopausa foi  $46,7 \pm 5,8$  anos, com tempo médio de  $7,2 \pm 5,9$  anos nesta fase.

Em relação aos níveis de TSH das participantes, o descritivo dos resultados foi mostrado na Figura 2.

A maior parte das mulheres possuía concentrações séricas de TSH inferiores a  $2,5 \mu\text{UI/mL}$  (62,4%, n=199), sendo o valor da mediana  $2,110 \mu\text{UI/mL}$ , variando de  $0,017$  a  $22,740 \mu\text{UI/mL}$ . Portanto, foi observado que 37,6% (n=120) das mulheres apresentavam valores acima do considerado ideal ( $\geq 2,5 \mu\text{UI/mL}$ ).



**FIGURA 2.** Frequência de alterações nas concentrações de TSH das participantes.

Foi verificada a relação da alteração nas concentrações séricas de TSH com fatores de risco cardiovascular como: marcadores antropométricos de obesidade, perfil lipídico, PCR ultrasensível, pressão arterial e marcadores do metabolismo glicídico (Tabela 2).

**TABELA 2.** Relação dos níveis de TSH com fatores de risco cardiovascular em mulheres pós-menopausadas.

| Variáveis                | TSH: média ( $\pm dp$ ), mediana (min-máx) |                        | p-valor          |
|--------------------------|--|------------------------|------------------|
|                          | < 2,5 $\mu$ UI/mL                          | $\geq$ 2,5 $\mu$ UI/mL |                  |
| CC (cm)                  | 89 (65-145)                                | 93 (63-135)            | <b>0,003</b>     |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 25,82 (17,49-45,92)                        | 27,81 (15,73-48,04)    | <b>0,001</b>     |
| GC (%)                   | 34,39 ( $\pm 8,28$ )                       | 36,95 ( $\pm 7,42$ )   | <b>0,006</b>     |
| RCQ                      | 0,88 ( $\pm 0,08$ )                        | 0,90 ( $\pm 0,10$ )    | 0,084            |
| RCE                      | 0,57 ( $\pm 0,09$ )                        | 0,60 ( $\pm 0,09$ )    | <b>0,016</b>     |
| CT (mg/dL)               | 216,4 ( $\pm 45,1$ )                       | 213,0 ( $\pm 37,9$ )   | 0,485            |
| HDL (mg/dL)              | 57,7 ( $\pm 15,7$ )                        | 55,3 ( $\pm 14,4$ )    | 0,174            |
| LDL dosado (mg/dL)       | 127,9 ( $\pm 40,6$ )                       | 126,9 ( $\pm 36,4$ )   | 0,822            |
| LDL calculado (mg/dL)    | 133,5 ( $\pm 41,0$ )                       | 130,8 ( $\pm 35,7$ )   | 0,562            |
| TG (mg/dL)               | 108,0 (36,0-437,0)                         | 124,0 (14,0-321,0)     | <b>0,033</b>     |
| PCR-US (mg/L)            | 1,60 (0,08-97,84)                          | 2,24 (0,21-36,08)      | <b>0,041</b>     |
| PAS (mmHg)               | 127 (81-181)                               | 158 (93-233)           | <b>0,015</b>     |
| PAD (mmHg)               | 81 (53-160)                                | 85 (60-138)            | <b>0,026</b>     |
| GJ (mg/dL)               | 91 (65-290)                                | 93 (67-263)            | 0,305            |
| INS ( $\mu$ UI/mL)       | 5,62 (1,26-49,4)                           | 8,19 (1,52-33,93)      | <b>&lt;0,001</b> |
| HOMA-IR                  | 1,39 (0,20-27,44)                          | 1,85 (0,33-12,44)      | <b>0,001</b>     |

Nota: teste t de *Student*, para amostras independentes ou *Mann-Whitney Test*. TSH: hormônio tireoideo-estimulante; CC: circunferência de cintura; IMC: índice de massa corporal; %GC: porcentagem de gordura corporal; RCQ: relação cintura-quadril; RCE: relação cintura-estatura; CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos; PCR-US: proteína C reativa-ultrassensível; PAS: pressão arterial sistólica; PA: pressão arterial diastólica; GJ: glicemia de jejum; INS: insulina basal; HOMA-IR: *Homeostases Model Assessment - Insulin Resistance*.

Os resultados mostraram relação estatisticamente significativa de alterações no TSH com a maioria das variáveis antropométricas avaliadas: CC ( $p=0,003$ ), IMC ( $p=0,001$ ), %GC ( $p=0,006$ ) e RCE ( $p=0,016$ ). As médias e medianas dos parâmetros avaliados foram mais elevadas nas participantes que apresentavam alteração no TSH. Apesar disso, o grupo sem alteração também apresentou todas as variáveis antropométricas acima dos valores esperados.

Em relação ao perfil lipídico, os níveis séricos médios de CT e LDLc (independente da forma de determinação) foram mais altos nas participantes com alteração no TSH e o HDL mais baixo, contudo esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p>0,05$ ). Porém, foi observada associação com os níveis de TG (108 vs 124,0 mg/dL;  $p=0,033$ ), sendo este analito mais elevado nas praticantes com TSH alterado.

As concentrações de PCR ultrassensível também se associaram com alteração no TSH (1,60 vs 2,240 mg/L;  $p=0,041$ ), sendo este analito mais elevados nas mulheres com TSH acima de 2,5  $\mu$ UI/mL.

A PAS se associou significativamente com alteração nos níveis de TSH ( $p=0,015$ ) estando acima de 130 mmHg nas participantes com TSH superior a 2,5  $\mu\text{UI/mL}$  (127 vs 158 mmHg). A PAD seguiu a mesma tendência, estando mais alterada nas mulheres com TSH alterado (81 vs 85 mmHg;  $p=0,026$ ).

Dos marcadores do metabolismo da glicose, houve associação estatisticamente significativa entre alterações de TSH com insulina ( $p<0,001$ ) e HOMA-IR ( $p=0,001$ ). As concentrações séricas de insulina estavam mais elevadas nas mulheres com TSH alterado (5,62 vs 8,19  $\mu\text{UI/mL}$ ); o mesmo ocorrendo para o HOMA-IR (1,39 vs 1,85).

O risco de desenvolvimento de alterações nos fatores de risco cardiovascular também foi calculado, de acordo com a concentração sérica de TSH (Tabela 3).

Pode-se observar que mulheres na pós-menopausa com TSH  $\geq 2,5 \mu\text{UI/mL}$  possuíam risco elevado de 1,7 a 3,6 vezes para apresentar alterações antropométricas: CC (OR 3,633; IC 95% 1,640-8,047;  $p=0,001$ ), IMC (OR 1,871; IC 95% 1,179-2,969;  $p=0,008$ ) e GC (OR 1,776; IC 95% 1,098-2,872;  $p=0,019$ ). O risco de alteração no marcador de inflamação foi de 1,6 vezes: PCR-US (OR 1,604; IC 95% 1,015-2,534;  $p=0,043$ ). Para alterações pressóricas, o risco variou de 1,8 a 2,3 vezes: PAS (OR 2,263; IC 95% 1,424-3,595;  $p=0,001$ ) e PAD (OR 1,803; IC 95% 1,137-2,858;  $p=0,012$ ). O risco de alterações nos níveis de insulina e no índice de resistência insulínica (HOMA-IR) em mulheres com TSH acima do ideal foi: INS (OR 1,988; IC 95% 1,253-3,156;  $p=0,004$ ) e HOMA-IR (OR 1,890; IC 95% 1,194-2,991 e  $p=0,007$ ).

**TABELA 3.** Análise univariada dos fatores de risco cardiovascular associados ao aumento dos níveis de TSH.

| Variáveis                       | TSH $\geq 2,5 \mu\text{UI/mL}$ |                     | p-valor      |
|---------------------------------|--------------------------------|---------------------|--------------|
|                                 | Não                            | Sim                 |              |
| CC $\geq 80$ cm                 | 1,00                           | 3,633 (1,640-8,047) | <b>0,001</b> |
| IMC $\geq 25,0$                 | 1,00                           | 1,871 (1,179-2,969) | <b>0,008</b> |
| GC $\geq 30\%$                  | 1,00                           | 1,776 (1,098-2,872) | <b>0,019</b> |
| RCE $\geq 0,50$                 | 1,00                           | 1,442 (0,915-2,272) | 0,115        |
| TG $\geq 150$ mg/dL             | 1,00                           | 1,500 (0,922-2,440) | 0,103        |
| PCR-US $\geq 3,0$ mg/L          | 1,00                           | 1,604 (1,015-2,534) | <b>0,043</b> |
| PAS $\geq 130$ mmHg             | 1,00                           | 2,263 (1,424-3,595) | <b>0,001</b> |
| PAD $\geq 85$ mmHg              | 1,00                           | 1,803 (1,137-2,858) | <b>0,012</b> |
| INS $\geq 23,0 \mu\text{UI/mL}$ | 1,00                           | 1,988 (1,253-3,156) | <b>0,004</b> |
| HOMA-IR $\geq 3,0$              | 1,00                           | 1,890 (1,194-2,991) | <b>0,007</b> |

Nota: OR = odds ratio; IC 95% = intervalo de confiança a 95%; nível de significância ( $p<0,05$ ). TSH: hormônio tireo-estimulante; CC: circunferência de cintura; IMC: índice de massa corporal; %GC: porcentagem de gordura corporal; RCE: relação cintura-estatura; TG: triglicerídeos; PCR-US: proteína C reativa-ultrassensível; PAS: pressão arterial sistólica; PA: pressão arterial diastólica; INS: insulina basal; HOMA-IR: Homeostases Model Assessment - Insulin Resistance.

## 6. DISCUSSÃO

O presente estudo aponta que em mulheres na pós menopausa, valores de TSH a partir de 2,5  $\mu\text{UI/mL}$  elevaram o risco de alterações nos fatores de risco cardiovascular. Este resultado corrobora com um estudo de coorte norueguês realizado com mulheres, que mostrou concentrações sérica de TSH elevadas, mesmo dentro do intervalo de referência, pode prever maior risco de hipotireoidismo futuro e mortalidade cardiovascular (ÅSVOLD; VATTEN; MIDTHJELL; BJØRO, 2012).

O limite superior do TSH dito normal (aproximadamente 4,5  $\mu\text{UI/mL}$ ) tem sido questionado nos últimos anos e sua redução para 2,5  $\mu\text{UI/mL}$  é defendida por alguns pesquisadores como valor capaz de detectar precocemente alterações na função tireoidiana (XING *et al.*, 2021). A favor dessa posição, tem-se o fato de que a taxa de progressão para hipotireoidismo franco e a prevalência de anticorpos antitireoidianos é maior em pacientes com TSH acima de 2,5  $\mu\text{UI/mL}$  em comparação com indivíduos com TSH entre 0,5 e 2,5  $\mu\text{UI/mL}$  (CARVALHO; PEREZ; WARD, 2013; LAURBERG *et al.*, 2011). Estudos realizados com rigorosos critérios de seleção, excluindo os indivíduos com doença tireoidiana, não apenas baseados em dados clínicos, mas também na presença de autoanticorpos e alterações na ultrassonografia, suportam essa mudança, mostrando que, na população saudável, os níveis médios de TSH ficam em torno de 1,5  $\mu\text{UI/mL}$  e que mais de 95% da população normalmente têm níveis de TSH  $\leq 2,5 \mu\text{UI/mL}$  (HOLLOWELL *et al.*, 2002; VÖLZKE *et al.*, 2005).

O TSH desempenha um papel importante no diagnóstico, tratamento, prevenção e controle de alterações da função tireoidiana (XING *et al.*, 2021). A secreção de TSH pela hipófise regula a secreção de T3 e T4, que por sua vez, exercem feedback negativo na hipófise numa relação log-linear. Dessa forma, pequenas mudanças nas concentrações dos hormônios tireoidianos livres resultam em grandes modificações nas concentrações séricas de TSH, tornando o TSH um bom indicador de alterações discretas da produção tireoidiana (ANDERSEN; PEDERSEN; BRUUN; LAURBERG, 2002; CARVALHO; PEREZ; WARD, 2013).

A literatura já aponta que distúrbios da tireoide, tanto o hipotireoidismo evidente quanto o subclínico, estão associados à dislipidemia, ganho de peso e aumento do risco cardiovascular. Há evidências crescentes de que o hipotireoidismo subclínico pode ter consequências graves em mulheres na peri e pós-menopausa, sendo um fator de risco independente para aterosclerose e infarto do miocárdio em mulheres na pós-menopausa (GOYAL *et al.*, 2020). Assim, os

hormônios tireoidianos têm papéis fisiológicos importantes na homeostase energética e metabolismo (HUANG; HWANG, 2016; JIAN *et al.*, 2021; MCANINCH; BIANCO, 2014).

Em relação aos marcadores de obesidade, uma pesquisa anterior revelou não apenas uma correlação positiva entre TSH e IMC, como também entre ganho de peso e aumento gradual nos níveis de TSH sérico (KNUDSEN *et al.*, 2005). A CC e IMC foram associados com níveis de hormônios da tireoide, mesmo em mulheres climatéricas eutireoideas, assim como no presente estudo (DE PERGOLA *et al.*, 2007; HE *et al.*, 2021; KITAHARA *et al.*, 2012; LAMBRINOUDAKI *et al.*, 2015; SHON; JUNG; KIM; LEE, 2008; SIEMIŃSKA *et al.*, 2015). O IMC também foi associado ao hipotireoidismo subclínico em mulheres na peri e pós-menopausa (FARASAT; LIAQAT; MUGHAL, 2010; GOYAL *et al.*, 2020).

Não apenas os HT, mas também seus metabólitos regulam a taxa metabólica, influenciando a adiposidade. Os mecanismos envolvidos estão relacionados ao seu efeito direto no metabolismo energético: utilização do trifosfato de adenosina (ATP), desacoplamento da síntese de ATP, biogênese mitocondrial e seus efeitos inotrópicos e cronotrópicos. Os HT também agem controlando a temperatura central do corpo, o apetite e a atividade simpática, podendo impactar em processos obesogênicos (TEIXEIRA; DOS SANTOS; PAZOS-MOURA, 2020). Além disso, os HT desempenham papéis importantes no desenvolvimento e função do tecido adiposo marrom e branco (YEN, 2001).

Os HT também atuam no coração por vários mecanismos e por isso, o hipotireoidismo subclínico tem sido associado a fatores de risco para DCV, como hipertensão e dislipidemia (SUE; LEUNG, 2020). Especialmente na pós-menopausa, o hipotireoidismo subclínico pode piorar os efeitos cardiometabólicos negativos da perda hormonal e/ou envelhecimento, exacerbando a dislipidemia e a hipertensão (CAPOZZI; SCAMBIA; LELLO, 2022).

No que tange à relação com a dislipidemia, vários estudos mostraram que alterações tireoidianas estão associadas a elevações modestas no CT, LDL e TG (ASVOLD; VATTEN; NILSEN; BJØRO, 2007; HE *et al.*, 2021; SCHINDLER, 2003). Além destas, o aumento do risco cardiovascular pode ser causado pelos níveis reduzidos de lipoproteína de alta densidade, o HDL (SCHINDLER, 2003). Níveis aumentados de TSH foram associados com hipertrigliceridemia, razão CT/HDL e colesterol não-HDL elevados em mulheres indianas na perimenopausa (GOYAL *et al.*, 2020). Num estudo polonês com mulheres pós-menopausa (eutireoideas e com hipotireoidismo subclínico), o TSH sérico também foi positivamente relacionado aos TG (SIEMIŃSKA *et al.*, 2015).

A disfunção tireoidiana pode resultar em perfis lipídicos anormais através de múltiplos mecanismos, dentre eles: (i) diminuição da atividade da lipoproteína lipase no tecido adiposo e



da atividade da lipase hepática no fígado resultando no aumento dos níveis séricos de TG (CHRYSANT, 2020); (ii) número reduzido de receptores de colesterol LDL no fígado e diminuição da degradação do colesterol (RAZVI *et al.*, 2018); (iii) inibição dos processos oxidativos do colesterol LDL e capacidade prejudicada do HDL de inibir a reação de oxidação do LDL (VAN TIENHOVEN-WIND; DULLAART, 2015).

Assim como no presente trabalho, vários outros observaram a relação entre níveis séricos de TSH e fatores de risco específicos para DCV, como pressão arterial (ASVOLD; BJØRO; NILSEN; VATTEN, 2007; HE *et al.*, 2021; RAZVI; WEAVER; VANDERPUMP; PEARCE, 2010; SUH; KIM, 2015; TAKASHIMA *et al.*, 2007). Estudos especificamente com mulheres na peri e pós-menopausa demonstraram que aumento dos níveis de TSH estavam associados à hipertensão (GOYAL *et al.*, 2020; SIEMIŃSKA *et al.*, 2015).

Os hormônios tireoidianos podem atuar no coração por meio de vários mecanismos. A nível celular, o hormônio tireoidiano regula a expressão dos genes cardíacos por meio de suas ações nos cardiomiócitos e na atividade dos canais iônicos (sódio, cálcio, potássio) na membrana celular dos cardiomiócitos; os hormônios tireoidianos também influenciam o sistema cardiovascular por meio de seus efeitos na circulação periférica. Os receptores de hormônio tireoidiano podem ser encontrados no miocárdio e no endotélio vascular, o que permite a regulação desses processos teciduais, incluindo a produção endotelial de óxido nítrico e tônus vascular. O aumento da pressão arterial pode ser resultado da redução da vasodilatação dependente do endotélio mediada pelo hormônio tireoidiano (RAZVI *et al.*, 2018). Além disso, substratos de renina são sintetizados no fígado sob o estímulo de T3. Assim, em um estado de hipotireoidismo, mesmo subclínico, a pressão arterial diastólica pode aumentar, a pressão de pulso diminuir e os níveis de renina diminuir. Isso resulta em hipertensão diastólica que geralmente é sensível ao sódio (KLEIN; DANZI, 2007).

Em relação aos marcadores inflamatórios, outros estudos também apontaram que em indivíduos com alteração na função tireoidiana, também são observadas elevações na proteína C-reativa (CHRIST-CRAIN *et al.*, 2003; KLEIN; DANZI, 2007; UDOVCIC *et al.*, 2017). Grande interesse tem sido despendido na PCR-US, uma vez que concentrações séricas alteradas foram preditoras de eventos cardiovasculares futuros, sobretudo naquelas mulheres com SM (OH *et al.*, 2012; RIDKER; BURING; COOK; RIFAI, 2003; WELSH; WOODWARD; RUMLEY; LOWE, 2008). Este analito está fortemente relacionado à obesidade e RI (ABU-FARHA; BEHBEHANI; ELKUM, 2014; BARINAS-MITCHELL *et al.*, 2001; ODA, 2013; ODA; KAWAI, 2010; RUTTER *et al.*, 2004). Assim, quanto maior os valores de TSH maior é o risco de alteração neste biomarcador, e elevado o risco cardiovascular nessas mulheres.

Modificações na função da tireoide também podem estar relacionadas à desbalanço no metabolismo glicêmico (TAKASHIMA *et al.*, 2007). Os hormônios tireoidianos têm um grande impacto no metabolismo da glicose. Foi descrita uma regulação direta dos genes responsivos à tireoide no órgão-alvo e, mais recentemente, foi relatado um efeito indireto envolvendo vias hipotalâmicas que regulam o metabolismo da glicose por meio do controle do sistema nervoso simpático (BRENTA, 2011). Uma diminuição da função da tireoide também pode estar associada a uma redução na sensibilidade à insulina devido à regulação negativa dos transportadores de glicose e efeitos diretos na secreção e clearance da insulina (PEARCE *et al.*, 2013).

Além disso, a queda nos níveis de estrogênio observada em 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 e desenvolvimento de DCV (GASPARD, 2009; HALCOX; MISRA, 2015; LIN *et al.*, 2006; MARTINS; FALEIRO; FONSECA, 2012; MAUVAIS-JARVIS, 2017; RODRIGUES; CANANI; GROSS, 2010; STACHOWIAK; PERTYŃSKI; PERTYŃSKA-MARCZEWSKA, 2015).

Ademais, mulheres com elevação de TSH tiveram maior risco de desenvolver SM (HUANG; HWANG, 2016; MENG *et al.*, 2015). Ainda nesse sentido, mesmo em mulheres de meia-idade eutireoideas taiwanesas (média de idade  $43,5 \pm 9,3$  anos), houve associação dos níveis de TSH com desenvolvimento de SM, estando os níveis de TSH mais alto nas portadoras da Síndrome (2,00 vs 1,80  $\mu\text{IU/L}$ ;  $p=0,0008$ ). Nestas voluntárias, estar nos maiores quartis séricos de TSH aumentava significativamente a chance de desenvolver alterações nos componentes individuais da SM: obesidade central (1,18 vezes) e hipertrigliceridemia (1,24-1,33 vezes), assim como apontado no presente estudo (HUANG; HWANG, 2016). Do mesmo modo, o risco relativo de obesidade abdominal e hipertrigliceridemia foi aumentado em mulheres com hipotireoidismo (HE *et al.*, 2021). De forma complementar, um nível de TSH abaixo de 2,5  $\mu\text{IU/mL}$  foi associado com um bom perfil metabólico (RUHLA *et al.*, 2010).

Este estudo possui algumas limitações, vale destacar o modelo metodológico que não permite avaliar a causa-efeito das associações, dos níveis mais elevados de TSH e fatores de risco cardiovascular. Além disso, o modelo de BIA utilizado para avaliação da gordura corporal não foi o padrão-ouro (tetrapolar). Logo, são necessários estudos longitudinais com este público específico para avaliar desfechos clínicos da DCV. Apesar das limitações, este é um dos poucos trabalhos que avalia associações dos níveis de TSH, com ponto de corte dentro do parâmetro de referência preconizado, com múltiplos fatores de risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa.

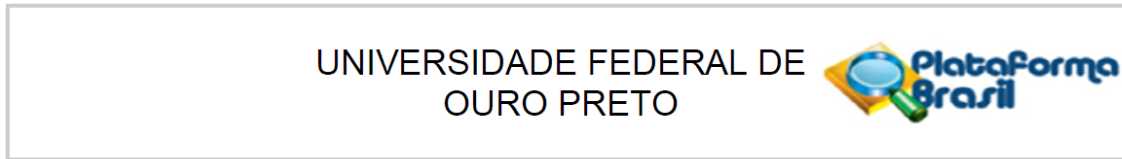
## 7. CONCLUSÃO

Em mulheres na pós-menopausa, uma concentração sérica de TSH  $\geq 2,5$   $\mu\text{UI/mL}$  foi relacionada a obesidade, hipertrigliceridemia, inflamação, hipertensão e resistência insulínica, elevando o risco de desenvolvimento destes fatores de risco para doença cardiovascular.

Assim, medidas de controle da função tireoidiana, feitas de forma precoce, durante o climatério podem ser essenciais para reduzir a prevalência de eventos cardiovasculares. Além disso, a otimização dos valores de referência para TSH pode ajudar na triagem das portadoras da hipotireoidismo subclínico, propiciando acompanhamento prévio e consequentemente diminuição do risco de DCV e SM em mulheres brasileiras dessa faixa etária, visando o 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<br>16:38:38 |   | Aceito   |
| Outros                         | Resposta_Comite_de_Etica.pdf                 | 15/06/2016<br>16:37:29 | Maria Ruth<br>Gonçalves Gaede<br>Carrillo | Aceito   |
| Outros                         | projeto_Comite_Etica_correcao.doc            | 15/06/2016<br>16:36:52 | Maria Ruth<br>Gonçalves Gaede<br>Carrillo | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura   | projeto_comite_etica_2016.pdf                | 20/05/2016<br>15:20:36 | Maria Ruth<br>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<br>15:20:36 | Carrillo                                  | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | declaracao.pdf                        | 20/05/2016<br>15:19:42 | Maria Ruth<br>Gonçalves Gaede<br>Carrillo | Aceito |
| Outros  | anuencia_secretaria_de_saude.pdf      | 20/05/2016<br>15:18:33 | Maria Ruth<br>Gonçalves Gaede<br>Carrillo | Aceito |
| Outros  | anuencia_lapac.pdf                    | 20/05/2016<br>15:18:01 | Maria Ruth<br>Gonçalves Gaede<br>Carrillo | Aceito |
| Outros  | fatores_de_risco_cardiovasculares.pdf | 20/05/2016<br>15:16:45 | Maria Ruth<br>Gonçalves Gaede<br>Carrillo | Aceito |
| Outros  | QSM.pdf                               | 20/05/2016<br>15:15:43 | Maria Ruth<br>Gonçalves Gaede<br>Carrillo | Aceito |
| Outros  | Kuppermann.pdf                        | 20/05/2016<br>15:15:22 | Maria Ruth<br>Gonçalves Gaede<br>Carrillo | Aceito |
| Outros  | IOF.pdf                               | 20/05/2016<br>15:14:56 | Maria Ruth<br>Gonçalves Gaede<br>Carrillo | Aceito |
| Outros  | EVOS.pdf                              | 20/05/2016<br>15:14:37 | Maria Ruth<br>Gonçalves Gaede<br>Carrillo | Aceito |
| Outros  | climaterio.pdf                        | 20/05/2016<br>15:14:17 | Maria Ruth<br>Gonçalves Gaede<br>Carrillo | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | tcle.pdf                              | 20/05/2016<br>15:13:33 | Maria Ruth<br>Gonçalves Gaede<br>Carrillo | Aceito |
| Folha de Rosto  | folha_de_rosto.pdf                    | 20/05/2016<br>15:11:58 | Maria Ruth<br>Gonçalves Gaede<br>Carrillo | Aceito |
| Cronograma  | CRONOGRAMA.pdf                        | 20/05/2016<br>14:36:15 | Maria Ruth<br>Gonçalves Gaede<br>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](mailto: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](mailto: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. Cálculos e valores referenciais/pontos de corte

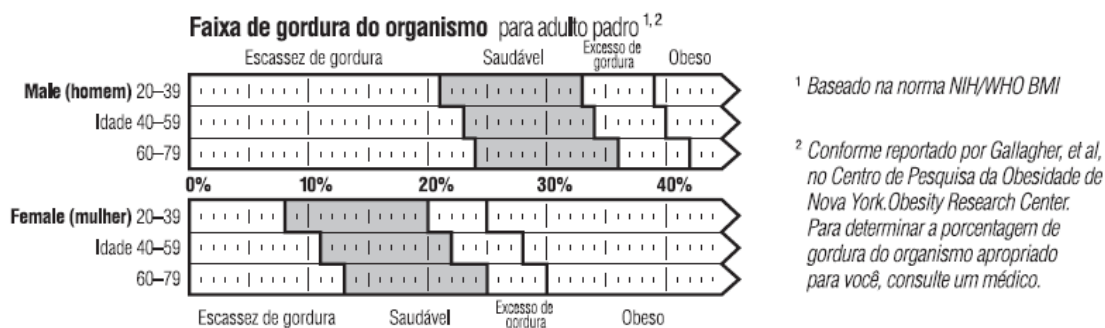
### 1. Índice de Massa Corporal (IMC): peso (kg) ÷ [altura (m)]<sup>2</sup>.

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≥40,0) (Diretrizes Brasileiras de Obesidade, 2010).

### 2. Relação Cintura-Quadril (RCQ): circunferência da cintura (cm) ÷ circunferência do quadril (em cm) (VR<0,85 alto risco cardiovascular).

### 3. Relação Cintura-Estatura (RCE): circunferência da cintura (cm) ÷ altura (cm). (VR<0,50 para risco cardiovascular).

### 4. % de Gordura Corporal (%GC):



### 5. HOMA-IR: (GJ x 0,0555) x (IJ ÷ 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).

### 6. Hormônio Tiro-estimulante (TSH):

As participantes foram divididas em dois grupos, de acordo com os níveis de TSH. Existe uma discussão sobre reduzir o limite superior de TSH para 2,5 µIU/mL. Essa discussão tem como base alguns dados que indicam que pacientes com TSH ≥ 2,5 podem ter perfis diferentes daqueles com TSH < 2,5 µIU/mL. (LAURBERG; ANDERSEN; CARLÉ; KARMISHOLT *et al.*, 2011).

## 9. REFERÊNCIAS

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.

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-SAFI, Z. A.; SANTORO, N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. **Fertil Steril**, 101, n. 4, p. 905-915, Apr 2014.

ANDERSEN, S.; PEDERSEN, K. M.; BRUUN, N. H.; LAURBERG, P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. **J Clin Endocrinol Metab**, 87, n. 3, p. 1068-1072, Mar 2002.

ASVOLD, B. O.; BJØRO, T.; NILSEN, T. I.; VATTEN, L. J. Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study. **J Clin Endocrinol Metab**, 92, n. 3, p. 841-845, Mar 2007.

ASVOLD, B. O.; BJØRO, T.; PLATOU, C.; VATTEN, L. J. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT study in Norway. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 77, n. 6, p. 911-917, Dec 2012.

ASVOLD, B. O.; BJØRO, T.; VATTEN, L. J. Associations of TSH levels within the reference range with future blood pressure and lipid concentrations: 11-year follow-up of the HUNT study. **Eur J Endocrinol**, 169, n. 1, p. 73-82, Jul 2013.

ASVOLD, B. O.; VATTEN, L. J.; NILSEN, T. I.; BJØRO, T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. **Eur J Endocrinol**, 156, n. 2, p. 181-186, Feb 2007.

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.

BABIĆ LEKO, M.; GUNJAČA, I.; PLEIĆ, N.; ZEMUNIK, T. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. **Int J Mol Sci**, 22, n. 12, Jun 17 2021.

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.

- 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.
- BARROSO, W. K. S.; RODRIGUES, C. I. S.; BORTOLOTTI, L. A.; MOTA-GOMES, M. A. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 116, 2021.
- 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.
- 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.
- BRENTA, G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? **J Thyroid Res**, 2011, p. 152850, 2011.
- CAPOZZI, A.; SCAMBIA, G.; LELLO, S. Subclinical hypothyroidism in women's health: from pre- to post-menopause. **Gynecol Endocrinol**, 38, n. 5, p. 357-367, May 2022.
- CARVALHO, G. A. D.; PEREZ, C. L. S.; WARD, L. S. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 57, 2013.
- CHAN, A. O.; IU, Y. P.; SHEK, C. C. The reference interval of thyroid-stimulating hormone in Hong Kong Chinese. **J Clin Pathol**, 64, n. 5, p. 433-436, May 2011.
- CHRIST-CRAIN, M.; MEIER, C.; GUGLIELMETTI, M.; HUBER, P. R. *et al.* Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. **Atherosclerosis**, 166, n. 2, p. 379-386, Feb 2003.
- CHRYSANT, S. G. The current debate over treatment of subclinical hypothyroidism to prevent cardiovascular complications. **Int J Clin Pract**, 74, n. 7, p. e13499, Jul 2020.
- 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.
- 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.
- 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 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 PERGOLA, G.; CIAMPOLILLO, A.; PAOLOTTI, S.; TREROTOLI, P. *et al.* Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 67, n. 2, p. 265-269, Aug 2007.

DEL GHIANDA, S.; TONACCHERA, M.; VITTI, P. Thyroid and menopause. **Climacteric**, 17, n. 3, p. 225-234, Jun 2014.

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.

DIETRICH, J. W.; LANDGRAFE, G.; FOTIADOU, E. H. TSH and Thyrotropic Agonists: Key Actors in Thyroid Homeostasis. **J Thyroid Res**, 2012, p. 351864, 2012.

FARASAT, T.; LIAQAT, A.; MUGHAL, T. Assessment of thyroid hormones level in premenopausal and postmenopausal females. **J App Pharm**, 1, n. 3, p. 165-178, 2010.

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.

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.

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.

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

GOYAL, G.; GOYAL, L. D.; SINGLA, H.; SHEENAM *et al.* Subclinical Hypothyroidism and Associated Cardiovascular Risk Factor in Perimenopausal Females. **J Midlife Health**, 11, n. 1, p. 6-11, Jan-Mar 2020.

GRACIA, C. R.; FREEMAN, E. W. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. **Obstet Gynecol Clin North Am**, 45, n. 4, p. 585-597, Dec 2018.

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.; 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.

HE, J.; LAI, Y.; YANG, J.; YAO, Y. *et al.* The Relationship Between Thyroid Function and Metabolic Syndrome and Its Components: A Cross-Sectional Study in a Chinese Population. **Front Endocrinol (Lausanne)**, 12, p. 661160, 2021.

HOLLOWELL, J. G.; STAEHLING, N. W.; FLANDERS, W. D.; HANNON, W. H. *et al.* Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **J Clin Endocrinol Metab**, 87, n. 2, p. 489-499, Feb 2002.

HUANG, C. Y.; HWANG, L. C. THE ASSOCIATION OF THYROID HORMONES AND TSH WITH THE METABOLIC SYNDROME IN EUTHYROID TAIWANESE INDIVIDUALS. **Endocr Pract**, 22, n. 11, p. 1303-1309, Nov 2016.

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.

ITTERMANN, T.; THAMM, M.; WALLASCHOFSKI, H.; RETTIG, R. *et al.* Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. **J Clin Endocrinol Metab**, 97, n. 3, p. 828-834, Mar 2012.

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.

JELLIFFE, D. B. The assessment of the nutritional status of the community (with special reference to field surveys in developing regions of the world). **Monogr Ser World Health Organ**, 53, p. 3-271, 1966.

JIAN, C.; XU, Y.; MA, X.; SHEN, Y. *et al.* Correlations between neck circumference and serum thyroid hormones levels in postmenopausal women with euthyroid and subclinical hypothyroidism. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, 48, n. 4, p. 471-477, Apr 2021.

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

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.

KITAHARA, C. M.; PLATZ, E. A.; LADENSON, P. W.; MONDUL, A. M. *et al.* Body fatness and markers of thyroid function among U.S. men and women. **PLoS One**, 7, n. 4, p. e34979, 2012.

KLEIN, I.; DANZI, S. Thyroid disease and the heart. **Circulation**, 116, n. 15, p. 1725-1735, Oct 9 2007.

KNUDSEN, N.; LAURBERG, P.; RASMUSSEN, L. B.; BÜLOW, I. *et al.* Small Differences in Thyroid Function May Be Important for Body Mass Index and the Occurrence of Obesity in the Population. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 90, n. 7, p. 4019-4024, 2005.

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

LAMBRINOUDAKI, I.; ARMENI, E.; RIZOS, D.; GEORGIPOULOS, G. *et al.* Indices of adiposity and thyroid hormones in euthyroid postmenopausal women. **Eur J Endocrinol**, 173, n. 2, p. 237-245, Aug 2015.

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

LAURBERG, P.; ANDERSEN, S.; CARLÉ, A.; KARMISHOLT, J. *et al.* The TSH upper reference limit: where are we at? **Nat Rev Endocrinol**, 7, n. 4, p. 232-239, Apr 2011.

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.
- 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.
- MACIEL, L. M. Z. O exame físico da tireóide. **Medicina (Ribeirão Preto)**, 40, n. 1, p. 72-77, 2007.
- 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.
- 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.
- 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.
- MCANINCH, E. A.; BIANCO, A. C. Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism. **Ann N Y Acad Sci**, 1311, p. 77-87, Apr 2014.
- 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.
- MENG, Z.; LIU, M.; ZHANG, Q.; LIU, L. *et al.* Gender and Age Impacts on the Association Between Thyroid Function and Metabolic Syndrome in Chinese. **Medicine (Baltimore)**, 94, n. 50, p. e2193, Dec 2015.
- 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.



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.

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.

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.

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. 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.

PEARCE, E. N. Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. **Menopause Int**, 13, n. 1, p. 8-13, Mar 2007.

PEARCE, S. H.; BRABANT, G.; DUNTAS, L. H.; MONZANI, F. *et al.* 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. **Eur Thyroid J**, 2, n. 4, p. 215-228, Dec 2013.

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.

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.

RAZVI, S.; JABBAR, A.; PINGITORE, A.; DANZI, S. *et al.* Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. **J Am Coll Cardiol**, 71, n. 16, p. 1781-1796, Apr 24 2018.

RAZVI, S.; WEAVER, J. U.; VANDERPUMP, M. P.; PEARCE, S. H. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. **J Clin Endocrinol Metab**, 95, n. 4, p. 1734-1740, Apr 2010.

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.

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.

RUHLA, S.; WEICKERT, M. O.; ARAFAT, A. M.; OSTERHOFF, M. *et al.* A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 72, n. 5, p. 696-701, May 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.

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, 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.

SCHINDLER, A. E. Thyroid function and postmenopause. **Gynecol Endocrinol**, 17, n. 1, p. 79-85, Feb 2003.

SHON, H. S.; JUNG, E. D.; KIM, S. H.; LEE, J. H. Free T4 is negatively correlated with body mass index in euthyroid women. **Korean J Intern Med**, 23, n. 2, p. 53-57, Jun 2008.

SIEMIŃSKA, L.; WOJCIECHOWSKA, C.; WALCZAK, K.; BOROWSKI, A. *et al.* Associations between metabolic syndrome, serum thyrotropin, and thyroid antibodies status in postmenopausal women, and the role of interleukin-6. **Endokrynol Pol**, 66, n. 5, p. 394-403, 2015.

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 TAVARES, F.; BUENO TAVARES, A.; NÓBREGA, O. D. T.; KARNIKOWSKI, M. G. D. O. Envelhecimento tireoidiano: Aspectos fisiológicos e patológicos. **Interciencia**, 34, n. 10, p. 684-688, 2009.

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.

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.

SUE, L. Y.; LEUNG, A. M. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. **Frontiers in Endocrinology**, 11, 2020. Mini Review.

SUH, S.; KIM, D. K. Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. **Endocrinol Metab (Seoul)**, 30, n. 3, p. 246-251, Sep 2015.

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.

TAKASHIMA, N.; NIWA, Y.; MANNAMI, T.; TOMOIKE, H. *et al.* Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints: the Suita study. **Circ J**, 71, n. 2, p. 191-195, Feb 2007.

TEIXEIRA, P.; DOS SANTOS, P. B.; PAZOS-MOURA, C. C. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. **Ther Adv Endocrinol Metab**, 11, p. 2042018820917869, 2020.

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

UDOVCIC, M.; PENA, R. H.; PATHAM, B.; TABATABAI, L. *et al.* Hypothyroidism and the Heart. **Methodist Deakey Cardiovasc J**, 13, n. 2, p. 55-59, Apr-Jun 2017.

UYGUR, M. M.; YOLDEMIR, T.; YAVUZ, D. G. Thyroid disease in the perimenopause and postmenopause period. **Climacteric**, 21, n. 6, p. 542-548, Dec 2018.

VAN TIENHOVEN-WIND, L. J.; DULLAART, R. P. Low-normal thyroid function and novel cardiometabolic biomarkers. **Nutrients**, 7, n. 2, p. 1352-1377, Feb 16 2015.

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.

VÖLZKE, H.; ALTE, D.; KOHLMANN, T.; LÜDEMANN, J. *et al.* Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. **Thyroid**, 15, n. 3, p. 279-285, Mar 2005.

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

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.

XING, D.; LIU, D.; LI, R.; ZHOU, Q. *et al.* Factors influencing the reference interval of thyroid-stimulating hormone in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 95, n. 3, p. 378-389, Sep 2021.

YEN, P. M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. **Physiol Rev**, 81, n. 3, p. 1097-1142, Jul 2001.

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.

ÅSVOLD, B. O.; VATTEN, L. J.; MIDTHJELL, K.; BJØRO, T. Serum TSH within the reference range as a predictor of future hypothyroidism and hyperthyroidism: 11-year follow-up of the HUNT Study in Norway. **J Clin Endocrinol Metab**, 97, n. 1, p. 93-99, Jan 2012.