

CAPÍTULO 23

A INFLUÊNCIA DA MENOPAUSA EM CONDIÇÕES DETERMINANTES DA SÍNDROME METABÓLICA

NATHALIA ARAUJO DE ARAGÃO¹
ANA CLARA MENDONÇA DE CARVALHO¹
BEATRIZ RODRIGUES NERI¹
BEATRIZ VIEIRA CAVALCANTE¹
CAMILA XIMENES FEITOSA¹
ISABELA SOUTO CRUZ¹
LEONARDO DE ALBUQUERQUE ROCHA¹
MARDHEN CATUNDA ROCHA MELO¹
GRAYCE ELLEN DA CRUZ PAIVA LIMA²

¹Discente – Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

²Docente – Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Palavras-chave: Síndrome metabólica; Menopausa; Terapia de reposição hormonal.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) é um transtorno complexo que se caracteriza pela presença de um grupo de fatores de risco inter-relacionados para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, que incluem: Resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica, níveis elevados de triglicerídeos, baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e obesidade (particularmente adiposidade central) (MARCHI *et al.*, 2017).

Algumas alterações fisiológicas são capazes de ocasionar alterações no metabolismo do indivíduo e favorecem o desenvolvimento da SM. Durante a menopausa ocorre um declínio significativo nos níveis dos hormônios sexuais femininos decorrentes da exaustão dos folículos ovarianos, o que contribui para surgimento dos fatores de risco acima citados (MARCHI *et al.*, 2017; PU *et al.*, 2017).

Com efeito, antes dos 40 anos de idade, a prevalência de SM é inferior no sexo feminino (MARCHI *et al.*, 2017). No entanto, mulheres na pós-menopausa possuem maior risco de doença cardiovascular do que homens da mesma idade, sendo a prevalência de SM estimada em torno de 40%, enquanto que na população adulta é de aproximadamente 25% (MARCHI *et al.*, 2017; PU *et al.*, 2017).

Dessa forma, há uma clara correlação entre essas duas condições. É de suma importância o conhecimento do profissional de saúde sobre o tema, a fim de obter uma abordagem terapêutica satisfatória nesses casos.

SÍNDROME METABÓLICA

A SM refere-se à existência de vários fatores de risco cardiovasculares (HUANG, 2009), e seu diagnóstico precoce é importante, pois estes riscos podem ser atenuados se houver uma intensa abordagem individual, tanto por meio

de modificações no estilo de vida quanto, se apropriado, tratamento farmacológico (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2002).

Para lançar mão de estratégias eficientes para combater a SM, é essencial o conhecimento de sua fisiologia, que está centrada na resistência à insulina. Esta, por sua vez, é diretamente proporcional à quantidade de ácidos graxos livres (AGL) na circulação, derivados do tecido adiposo e das lipoproteínas ricas em triglicerídeos (HARRISON, 2022).

Em condições fisiológicas, a insulina age inibindo a lipólise e estimulando a lipoproteína-lipase no tecido adiposo. Portanto, na presença de resistência à insulina ocorre o aumento da lipólise, com consequente elevação dos níveis de AGL e agravamento do efeito antilipolítico da insulina.

O excesso de AGL intensifica a resistência à insulina ao modificar sua sinalização a jusante, levando ao comprometimento da captação da glicose mediada pela insulina, secundário ao acúmulo de AGL no músculo esquelético e no músculo cardíaco como triglicerídeos. Ademais, o aumento do fluxo de AGL eleva a produção de glicose e triglicerídeos no fígado (HARRISON, 2022).

Concomitantemente, o aumento da gordura visceral, observado em pacientes com síndrome metabólica, ocasiona a liberação de citocinas inflamatórias como, IL-6, TNF-alfa e estimula a produção de proteína C reativa (PCR) pelo fígado. Esses fatores corroboram para que se instale um quadro de inflamação crônica (FAHED *et al.*, 2021) agravado pela ação das citocinas e dos AGL que aumentam a produção hepática de fibrinogênio e de inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) pelos adipócitos, o que resulta em um estado protrombótico (HARRISON, 2022).

Além disso, a resistência a insulina aliada ao aumento da gordura visceral favorece a liberação de angiotensina II, que tem papel fundamental na reabsorção de sódio nos túbulos renais e, quando em níveis aumentados, favorece o aumento da pressão arterial e uma maior

chance de desenvolver hipertensão arterial sistêmica (FAHED *et al.*, 2021).

Os critérios diagnósticos para a síndrome metabólica variam dependendo da entidade conforme mostrado na **Tabela 23.1**:

Tabela 23.1 Diagnóstico de síndrome metabólica de acordo com cada entidade

	OMS, 1998	NCEP-ATP III. 2001	IDF, 2006
Diagnóstico de SM firmado por	Resistência à insulina e presença de mais 2 componentes	3 dos 5 componentes	Circunferência abdominal alterada e mais 2 componentes
	COMPONENTES		
Resistência à insulina	Tolerância diminuída à glicose, glicemia de jejum alterada, DM tipo II ou sensibilidade à insulina diminuída	—	—
Composição corporal	Razão cintura-quadril: Homens > 0,90 cm Mulheres > 0,85 cm e/ou IMC > 30 Kg/m ²	Circunferência abdominal: Homens ≥ 102 cm Mulheres ≥ 88 cm	Circunferência abdominal: Homens ≥ 94 cm Mulheres ≥ 80cm
Lípídeos séricos (mg/dL)	Triglicerídeos ≥ 150 e/ou Homens HDL < 35 Mulheres HDL < 39	Triglicerídeos ≥ 150 e/ou Homens HDL < 40 Mulheres HDL < 50	Triglicerídeos ≥ 150 e/ou Homens HDL < 40 Mulheres HDL < 50
Pressão Arterial (mmHg)	≥ 140/90	≥ 130/85 ou uso de anti-hipertensivos	≥ 130/85 ou uso de anti-hipertensivos
Glicose Sérica (mg/dL)	Tolerância diminuída à glicose, glicemia de jejum alterada, DM tipo II	> 110 (incluindo DM)	> 100 (incluindo DM)

Outros	Microalbuminúria Excreção urinária de albumina ≥ 20 ug/min	—	—
--------	--	---	---

Fonte: Adaptado de Capanema *et al.*, 2010.

Em relação aos critérios diagnósticos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) são as duas fontes mais utilizadas na prática clínica (CAPANEMA *et al.*, 2010).

ALTERAÇÕES METABÓLICAS DECORRENTES DA MENOPAUSA

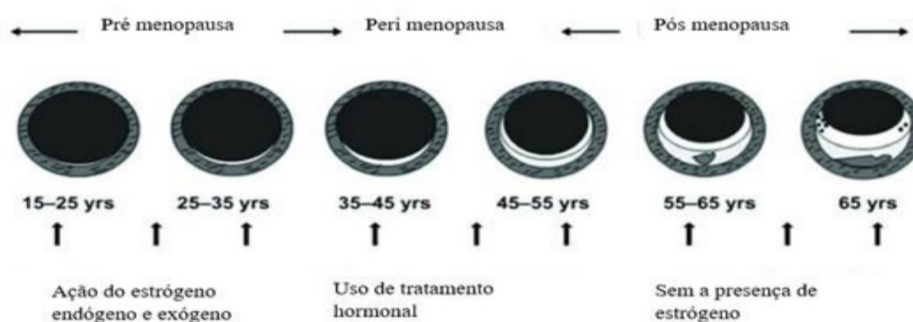
A menopausa é definida como a última menstruação (NONATO, 2022), sendo o climatério conhecido como o período de transição entre a fase reprodutiva e não reprodutiva da mulher, que geralmente ocorre de forma natural entre 42 e 58 anos de idade, mas também pode ser induzido por tratamentos médicos. Tal evento é decorrente da ineficiência dos ovários em produzir os hormônios sexuais, o que acarreta diversos impactos à qualidade de vida da mulher, além de inúmeras alterações metabólicas (NONATO, 2022).

Durante esse período de vida da mulher, o hipoestrogenismo ocasionado pela menopausa ocasiona alterações na composição corporal e

na redistribuição de gordura, com acúmulo de tecido adiposo em região abdominal, dislipidemia, resistência à insulina, hipertensão arterial crônica e distúrbio metabólico de glicídios e lipídios, levando a uma maior incidência de comorbidades cardiovasculares e ateroscleróticas (OLIVEIRA, 2022). Mesmo não constituindo um fator de risco isolado para síndrome metabólica, esta condição está relacionada a um aumento de 60% do risco do desenvolvimento de SM, independentemente da idade, IMC e hábitos saudáveis (CUNHA, 2012; MEIRELLES, 2014).

Além disso, a menopausa é um período associado a alterações no perfil lipídico da mulher, compatíveis com a SM, como aumento dos triglicerídeos, do LDL colesterol e suas frações pequenas e densas, além da diminuição do HDL colesterol, que diminuem o seu papel cardioprotetor. Tal estado metabólico se apresenta como fator de risco para a formação de placas ateromatosas nos vasos sanguíneos (MEIRELLES, 2014). A formação da placa, de acordo com a idade e os estados pré e pós-menopáusicos, está representada na **Figura 23.1**.

Figura 23.1 História natural da formação da placa aterosclerótica em mulheres



Fonte: Nonato, 2022.

Mulheres na pós-menopausa também apresentam maior chance de desenvolver hipertensão arterial sistêmica em comparação a mulheres na pré-menopausa. Diversos mecanismos contribuem para este efeito, tais como stress oxidativo, dislipidemia, mediadores inflamatórios, ativação inapropriada do sistema renina-angiotensina, dentre outros (CUNHA, 2012). Esses fatores, em conjunto, contribuem para o enrijecimento progressivo das artérias, ocasionando um quadro de envelhecimento vascular acelerado e disfunção endotelial, que constitui um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares precocemente (NONATO, 2022).

O estrogênio contribui com a função endotelial, atuando como um agente protetor nos vasos sanguíneos. Este hormônio é capaz atuar sobre as células endoteliais aumentando a síntese de óxido nítrico, um agente vasodilatador, e diminuindo a síntese de endotelina-1, um potente vasoconstritor. Dessa forma, a deficiência de estrógeno culmina em uma redução da vasodilatação mediada pelo óxido nítrico e aumento dos efeitos da endotelina-1. Esses fatores associados levam a uma vasoconstrição anormal, constituindo um dos mecanismos no desenvolvimento da hipertensão arterial (NONATO, 2022).

Ademais, a hiperestrogenemia, agravada por fatores ambientais, pode implicar um maior risco para a síndrome metabólica. Alguns deles são a redução do gasto energético e comporta-

mentos alimentares alterados, condições que aumentam a chance de obesidade. Concomitantemente, a obesidade está intrinsecamente relacionada à depressão, que, por sua vez, pode ocasionar transtornos alimentares, distúrbios do sono e sedentarismo. Essa junção de componentes gera prejuízos à saúde cardiovascular (NONATO, 2022).

PREVALÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES NA PRÉ E PÓS-MENOPAUSA

Diante da intrínseca relação entre os componentes da síndrome metabólica e o estado de menopausa, alguns estudos já buscam quantificar, objetivamente, a associação entre essas duas condições. Dessa forma, uma pesquisa brasileira buscou demonstrar a diferença entre a prevalência de síndrome metabólica em mulheres na pré-menopausa quando comparada a mulheres na pós-menopausa. Assim, foram analisados 958 prontuários de mulheres de 40 a 65 anos. A SM foi observada em 18,5% das mulheres, sendo mais prevalente entre as mulheres pós-menopáusicas e mais velhas (MARCHI *et al.*, 2017). Conforme a **Tabela 23.2**, no grupo das mulheres na pré-menopausa, apenas 9,4% apresentaram síndrome metabólica, enquanto no grupo das mulheres na pós-menopausa, esse percentual foi de 22,2%, quantidade significativamente maior.

Tabela 23.2 Prevalência de síndrome metabólica segundo o estado menopausal

Estado de menopausa	Quantidade Total (n)	Presença de Síndrome Metabólica [n (%)]	Ausência de Síndrome Metabólica [n (%)]
Pré-Menopausa	277	26 (9,4%)	251 (90,6%)
Pós-Menopausa	681	151 (22,2%)	530 (77,8%)

Fonte: Adaptado de Marchi, 2017.

Esse mesmo estudo também avaliou a associação entre os componentes da síndrome metabólica de acordo com o estado menopausal. Foram considerados os seguintes parâmetros: Circunferência do Quadril (CQ), Hipertensão Arterial - Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD), Glicemia de jejum, Triglicerídeos em jejum (TGL) e Colesterol HDL (HDL-C). Segundo a **Tabela 23.3**, as mulheres na pós-menopausa eram mais pro-

pensas a ter CQ > 88 (obesidade central), valores de PAS \geq 130 ou valores de PAD \geq 85 mmHg, glicemia de jejum \geq 100 mg/dL, níveis de TGL \geq 150 mg/dL e níveis de HDL-C < 50 mg/dL, sendo observado uma preponderância desses parâmetros nesse grupo. Em todos os componentes avaliados, mais de 70% das mulheres que os apresentavam alterados faziam parte do grupo da pós-menopausa (MARCHI *et al.*, 2017).

Tabela 23.3 Presença de componentes da síndrome metabólica segundo o estado menopausal

Parâmetro	Pré-Menopausa [n (%)]	Pós-Menopausa [n (%)]	Total (n)
CQ > 88	31 (23,3%)	102 (76,6%)	133
PAS \geq 130 ou PAD \geq 85 mmHg	134 (22,2%)	468 (77,8%)	602
Glicemia de jejum \geq 100 mg/dL	32 (17,2%)	154 (82,8%)	186
TGL \geq 150 mg/dL	40 (21,5%)	146 (78,5%)	186
HDL-C < 50 mg/dL	71 (22,2%)	249 (77,8%)	320

Fonte: Adaptado de Marchi, 2017.

Perante o exposto, é possível concluir que, de fato, há uma relação entre o aumento de alterações metabólicas e o estado de menopausa, sendo importante, porém, considerar também outras variáveis, como idade, estilo de vida, atividade física e tabagismo, fatores relevantes que podem estar associados à presença de síndrome metabólica.

TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E SEU EFEITO SOBRE A SÍNDROME METABÓLICA

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) tem como principal objetivo a reintrodução de hormônios no organismo da mulher associados ao seu ciclo, a fim de reduzir condições maléficas em decorrência do climatério e da menopausa (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Na prática clínica, a escolha da TRH deve ser individualizada, levando em conta sempre a relação risco/benefício que tal tratamento poderá acarretar na saúde da paciente, de acordo com suas condições clínicas prévias (PAR-DINI, 2013).

Pesquisas evidenciam que a TRH é bastante benéfica na prevenção de eventos cardiovasculares agravados pelo hipoestrogenismo comum desse período, evitando calcificações coronarianas e tornando lenta a progressão da aterosclerose. Além disso, em mulheres portadoras de hipertensão arterial sistêmica, o uso de estrogênios por via não oral torna-se mais indicado, uma vez que, evita-se os efeitos da primeira passagem pelo fígado sobre o sistema renina-angiotensina, assim, conservando os benefícios sobre a função endotelial (MEIRELLES, 2014).

Por outro lado, um estudo randomizado e prospectivo buscou avaliar pacientes coronariopatas, com média etária de 65 anos, durante 4 anos. Enquanto um grupo fazia uso do esquema combinado contínuo (estrogênio + progesterona), o outro recebeu o placebo. Os resultados mostraram pouca diferença na incidência de eventos coronarianos entre os dois grupos, possibilitando concluir que o uso combinado de estrogênios e progesterona não reduz o risco em mulheres após a menopausa com Doença Arterial Coronariana (DAC) estabelecida (MACIEL, 2021).

Alguns fatores relacionados ao colesterol e triglicerídeos circulantes no sangue, dependem da medicação empregada na TRH e da sua via de administração. A via de administração oral de estrogênios está relacionada a uma redução dos níveis séricos de colesterol total e LDL colesterol, além do aumento dos níveis de HDL

colesterol. Entretanto, tal via de administração pode levar ao aumento da trigliceridemia e dos fatores de coagulação (MEIRELLES, 2014).

Também é importante ressaltar que, em mulheres já portadoras de Diabetes Mellitus tipo 2 e de intolerância à glicose, a introdução de TRH no plano terapêutico não desencadeará em piora do controle metabólico (MEIRELLES, 2014).

Assim, tendo em vista os diversos resultados obtidos em pesquisas sobre a TRH, é fundamental enfatizar que essa terapêutica no climatério, com o intuito de prevenção de doenças cardiovasculares, representa apenas uma alternativa em meio a um conjunto de outras medidas, que incluem: Dieta balanceada, promoção de atividade física, cessação do tabagismo, manutenção do peso e controle sobre fatores de risco, como hipertensão arterial e diabetes (MACIEL, 2021).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAPANEMA, F.D. *et al.* Critérios para definição diagnóstica da síndrome metabólica em crianças e adolescentes. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 3, n. 20, p. 335-340, 2010.

CUNHA, D.S. Obesidade e outras alterações metabólicas na menopausa. *Intervenção nutricional. Monografia (1º Ciclo em Ciências da Nutrição)* - Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Porto, p. 25, 2012.

ECKEL, R.H. Síndrome Metabólica. In: KASPER, Dennis L. *Medicina Interna de Harrison*. 20. ed. Porto Alegre: Amgh Editora, 2020. Cap. 401. p. 2903-2908.

FAHED, G. *et al.* Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 12, n. 2, 2022.

HUANG, P.L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanisms* v. 2, n. 5-6, p. 231-7, 2009.

MACIEL, E.L.S.R. *et al.* Efeito do estrogênio no risco cardiovascular: Uma revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, v. 1, n. 1, 2021.

MARCHI, R. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, v. 61, p. 160, 2017.

MEIRELLES, R.M.R. Menopausa e síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 58, n. 2, p. 91-6, 2014.

NONATO, A.A. *et al.* Alterações metabólicas na menopausa. In: LOPES, A.B. *Saúde da Mulher*. 4ª ed. Editora Pasteur, 2022.

OLIVEIRA, B.B. *et al.* Terapia de reposição hormonal: Uma análise dos benefícios e malefícios no manejo de mulheres climatéricas e menopausadas. *Anais VI CIEH.Campina Grande: Realize Editora*, 2019.

OLIVEIRA, J.L. Alterações no perfil lipídico, mudanças na composição corporal e adiposidade central: Fatores de risco para mulheres no climatério e menopausa. *Monografia (Curso de Graduação em Nutrição)* – Faculdade de Ciências da Saúde, Porto Alegre, p. 39, 2022.

PARDINI. *Manual De Exames2013* Hermes Pardini. Disponível em: https://www.academia.edu/9473145/Manual_De_Exames2013_Hermes_Pardini. Acesso em: 12 nov. 2022.

PU, D. *et al.* Metabolic syndrome in menopause and associated factors: A meta-analysis. *Climacteric*, v. 20, p. 583, 2017.