UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA

**Prevalência de ondas de calor e fatores de risco associados
em mulheres no climatério.**

Helena Proni Fonseca

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
graduação em Saúde Pública para obtenção de Título
de Mestre em Saúde Pública.**

Área de concentração: Saúde Pública

Orientador: Prof. Dr. José Mendes Aldrighi

SÃO PAULO
2018

Prevalência de ondas de calor e fatores de risco associados em mulheres no climatério.

Helena Proni Fonseca

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública para obtenção de Título de Mestre em Saúde Pública.

Área de concentração: Saúde Pública

Orientador: Prof. Dr. José Mendes Aldrighi

Versão Revisada

**SÃO PAULO
2018**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Fonseca, Helena Proni

Prevalência de ondas de calor e fatores de risco associados em mulheres no climatério. / Helena Proni Fonseca; orientador Jose Mendes Aldrighi. -- São Paulo, 2018.

128 p.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2018.

1. Climatério. 2. Ondas de Calor. 3. Síndrome Metabólica . I. Aldrighi, Jose Mendes, orient. II. Título.

RESUMO

FONSECA, Helena Proni. Prevalência de ondas de calor e fatores de risco associados em mulheres no climatério. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2018.

As ondas de calor relatadas no climatério apresentam alta prevalência e afetam de forma significativa a qualidade de vida das mulheres acometidas. O climatério pode cursar com obesidade, hipertensão, diabetes *mellitus* tipo II e outros fatores de risco cardiovascular, que, em conjunto, compõem a síndrome metabólica, e que pode estar relacionada à maior ocorrência de ondas de calor. O presente estudo tem por objetivo estimar a prevalência de ondas de calor, bem como verificar sua relação com a síndrome metabólica, em mulheres no climatério residentes em Pindamonhangaba, SP. Assim, em estudo transversal realizado à partir de um banco de dados de um projeto denominado PROSAPIN (PROjeto de SAúde de PINdamonhangaba) foram analisadas 900 mulheres de 35 a 65 anos - período conceituado como climatério (Notelovitz 1988). Todas as participantes foram avaliadas por meio da escala de Kupperman para quantificar os sintomas climatéricos e pelos critérios do ATPIII, para firmar o diagnóstico de síndrome metabólica. A prevalência de ondas de calor foi de 53,89% (IC95%: 50,62% – 57,15%). Por meio de um modelo de Regressão de Poisson múltipla, ainda se constatou nítida associação da presença de ondas de calor com síndrome metabólica, insônia, depressão, estresse e raça negra e parda. Em conclusão, as ondas de calor apresentaram alta prevalência na população estudada e se associaram a distúrbios emocionais, à raça e à síndrome metabólica.

Palavras chave: Climatério; Ondas de calor; Fogachos; Síndrome Metabólica

ABSTRACT

FONSECA, Helena Proni. Prevalence of hot flashes in women and associated risk factors in the climacteric period. Master's Thesis. School of Public Health, University of São Paulo, 2018.

Vasomotor symptoms or hot flashes are very prevalent in the climacteric period and significantly worsen the quality of life of the women affected. Climacteric can occur with obesity, hypertension, type II diabetes *mellitus* and other cardiovascular risk factors, which, together, represents the metabolic syndrome, that appear to be related to a higher occurrence of hot flashes. The present study aims to estimate the prevalence of hot flashes, as well as to verify its relationship with the metabolic syndrome, among climacteric women resident in Pindamonhangaba, SP. Thus, a cross-sectional study from a database of a project called PROSAPIN (PINdamonhangaba's Health Project) analyzed 900 women from 35 to 65 years-old - a period known as climacteric (Notelovitz 1988). All participants were evaluated through the Kupperman scale to quantify the climacteric symptoms and through the ATPIII criteria, to establish the diagnosis of metabolic syndrome. The prevalence of hot flashes was 53,89% (CI95%: 50,62% – 57,15%), and, by a multiple Poisson regression model, it was observed a clear association between the presence of hot flashes and metabolic syndrome, insomnia, depression, anxiety and afrodescendence. In conclusion, the hot flashes presented high prevalence in the study population and were associated with emotional disorders, ethnicity and to the metabolic syndrome.

Key words: Climacteric; Hot flashes; Metabolic Syndrome

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer aos meus pais, Eliane e Luiz, que foram providenciais em toda minha formação acadêmica e humana, e que ainda hoje me auxiliam tanto financeiramente, como em diversas tarefas, diminuindo minha sobrecarga de trabalho, para que eu tenha condições de me dedicar às minhas atividades de pós-graduação.

Agradeço ao meu namorado, André Sanches Saú, pelo companheirismo e incentivo diários.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. José Mendes Aldrighi, por toda paciência e comprometimento dedicados a mim em todo período da graduação, residência médica e mestrado, contribuindo inequivocamente para o meu crescimento pessoal, profissional e acadêmico.

Agradeço também à Prof. Dra. Ana Carolina Basso Schmitt, à Profa. Dra. Maria Regina Cardoso, bem como a todos os pesquisadores do PROSAPIN, que tornaram o projeto mais simples e dedicaram seu tempo compartilhando seus conhecimentos comigo.

Agradeço, ainda, à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, pela incrível oportunidade de me permitir fazer parte desta instituição de reconhecimento internacional.

Agradeço, por fim, à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo financiamento do projeto PROSAPIN, cujo banco de dados foi utilizado para a execução deste projeto.

SUMÁRIO

1. LISTA DE ABREVIATURAS.....	07
2. LISTA DE TABELAS.....	08
3. INTRODUÇÃO	
3.1 EPIDEMIOLOGIA.....	11
3.2 DEFINIÇÕES DE CLIMATÉRIO.....	13
3.3 CONCEITO DE MENOPAUSA.....	16
3.4 CARACTERÍSTICAS DO CLIMATÉRIO.....	17
3.5 ONDAS DE CALOR.....	19
4. OBJETIVO.....	25
5. MÉTODOS.....	29
5.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	31
5.2 CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL.....	32
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	33
5.4 INSTRUMENTOS DE MENSURAÇÃO, DEFINIÇÕES E VARIÁVEIS.....	34
5.5. ANÁLISE DOS RESULTADOS	38
5.6 ASPECTOS ÉTICOS	39
6. RESULTADOS	41
7. DISCUSSÃO.....	47
8. CONCLUSÕES.....	53
9. REFERÊNCIAS.....	57
10. ANEXOS.....	71
11. CURRÍCULO LATTES	127

LISTA DE ABREVIATURAS

ATPIII	<i>Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults</i>
CA	Cintura abdominal
cm	Centímetros
CP	Circunferência do pescoço
DM	Diabetes <i>mellitus</i> tipo II
ESF	Estratégia de Saúde da Família
FSP	Faculdade de Saúde Pública
GGT	Gama glutamiltransferase
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IMC	Índice de massa corpórea
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
mg/dL	Miligramas por decilitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
PROSAPIN	Projeto de Saúde de Pindamonhangaba
PSF	Programa de Saúde da Família
SM	Síndrome metabólica
SHBG	Proteína carreadora dos hormônios sexuais
T4 livre	Tiroxina
TGO	Transaminase glutâmico oxaloacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TSH	Tireotrofina
USF	Unidade de Saúde da Família
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características da amostra.....	43
Tabela 2 - Características demográficas e antropométricas das mulheres com e sem ondas de calor.....	44
Tabela 3 - <i>Odds Ratio</i> e <i>Odds Ratio</i> Ajustados de ondas de calor em relação às variáveis independentes.....	46

3. INTRODUÇÃO

3.1. EPIDEMIOLOGIA

É notória a mudança demográfica que a humanidade passou nos últimos séculos, consequência do aumento da longevidade. Na Roma Antiga, por exemplo, a expectativa de vida oscilava em torno de trinta anos de idade, constatação não muito diferente da Alemanha no século XIX (1850), que era de 37,2 anos (1). Na Itália de hoje, a expectativa de vida é de 82,7 anos, enquanto que, na Alemanha, é de 81,9 anos (2). No Brasil, na década de 50, a esperança de vida atingia os cinquenta anos e, desde então, vem crescendo exponencialmente, alcançando, nos dias atuais, 72,2 anos nos homens e 79,4 anos nas mulheres (3).

Com o aumento atual da expectativa de vida, o climatério passou a ser vivenciado por uma grande parcela da população feminina e, assim, mais mulheres passaram a viver muitos anos após a menopausa, período marcado por grandes mudanças endócrino-reprodutivas, metabólicas e psicossociais (5). Em 1988 Notelovitz (4) conceituou o climatério como um período de vida da mulher compreendido entre os 35 e 65 anos, que representa a transição da vida reprodutiva para a senescência (6).

Estima-se que para 2025 o número de mulheres vivendo após a menopausa atingirá 1,1 bilhão (5). Dados brasileiros desvelam que as mulheres representam 51,4% (7) da população geral e são elas as principais usuárias do sistema público de saúde (6). Esses expressivos números sinalizam importante tarefa para as autoridades em Saúde Pública no tocante à elaboração de políticas públicas, que contemplem não só a promoção de saúde e prevenção de doenças, mas especialmente a melhora da qualidade de vida. Trata-se, portanto, de um verdadeiro desafio.

Dentro deste contexto, desde 2007 pesquisadores da Faculdade de Saúde Pública (FSP) da Universidade de São Paulo (USP) preocupados com o tema e liderados pelo Professor José Mendes Aldrighi se motivaram a desenvolver um estudo de coorte capaz de acompanhar uma população no climatério durante um longo período e, assim, identificar peculiaridades que pudessem fazer parte de políticas de intervenção, não só localmente, mas também para serem disseminadas por todo o Brasil. Como cidade-laboratório foi escolhida Pindamonhangaba, cidade do interior de São Paulo; daí, o nome PROSAPIN,

Projeto de Saúde de Pindamonhangaba. O principal motivo desta escolha foi a alta cobertura da Estratégia de Saúde da Família (ESF) nesta cidade, em comparação a outras do estado, possibilitando uma abordagem mais adequada.

Pindamonhangaba é uma cidade do interior do Estado de São Paulo, com uma população estimada de 164.000 em 2017, sendo 26.949 mulheres entre 35 e 65 anos. A população possui uma escolarização de 98,2% e 95,8% de saneamento básico. O município contava com uma rede assistencial básica composta de 17 equipes de Saúde da Família em 2008, cobrindo 45.537 pessoas (33,41%) e em 2012, 21 equipes que assistiam 57.852 pessoas (39,35%) (8).

Com um financiamento aprovado pela FAPESP, o PROSAPIN iniciou a primeira fase de coleta de dados em 2007 e, a segunda, em 2014, já com maior número de participantes e com a inclusão de outras variáveis para serem estudadas. O resultado dessas duas etapas gerou um grande banco de dados, que culminou na elaboração de várias teses de Mestrado e Doutorado defendidas pelos alunos da FSP da USP.

Numa das primeiras teses, o banco de dados do PROSAPIN revelou que a cidade de Pindamonhangaba apresentava significativa frequência de obesidade e de síndrome metabólica em mulheres no climatério, caracterizando assim, um preocupante risco de agravos cardio-onco-metabólicos nesta população.

No presente estudo, considerado braço do projeto original PROSAPIN, o objetivo principal é pesquisar a relação entre ondas de calor e síndrome metabólica, hipótese que a literatura ainda mostra resultados conflitantes.

3.2. DEFINIÇÕES DE CLIMATÉRIO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o climatério como uma fase biológica da vida e não como um processo patológico (6).

Na década de 80, Notelovitz (4) considerou o climatério como um período, com início aos 35 e término aos 65 anos, idade que marca o começo da senescência (9). Para fins didáticos, naquela época o climatério foi dividido em três décadas: a primeira, denominada climatério precoce, de 35 a 45 anos, caracterizada clinicamente por irregularidades menstruais. A segunda década, chamada de climatério intermediário, engloba o período de 46 a 55 anos e clinicamente cursa com ondas de calor, secura vaginal, atrofia cutânea, humor deprimido, insônia e acentuação das irregularidades menstruais, podendo a mulher permanecer por longos episódios sem menstruações, porém num intervalo sempre inferior a doze meses. Quando este intervalo for igual ou superior a doze meses, a última menstruação referida pela mulher passa a ser denominada menopausa (10). Portanto, menopausa é um episódio, um momento, que representa a última menstruação da vida da mulher e seu diagnóstico é sempre retrospectivo. A terceira década, didaticamente proposta por Notelovitz, é chamada de climatério tardio e compreende o período de 56 a 65 anos, caracterizado pela ocorrência de agravos como osteoporose e doença cardiovascular aterosclerótica (4).

Entretanto, devido à falta de consenso quanto à nomina climatério, Soules *et al.* em 2001 decidiram uniformizar a terminologia. Assim, deixaram de lado o conceito proposto por Notelovitz e introduziram um novo, denominado STRAW - Stages of Reproductive Aging Workshop (11), que envolve cinco fases da vida reprodutiva (fases -5 a -1) e duas fases após a menopausa (fases +1 e +2); o climatério é representado pelas fases de -3 a +2 (Figura 1).

Esta nova classificação relaciona as fases do climatério com as características do ciclo menstrual, sintomas e concentrações séricas do FSH (hormônio folículo estimulante), sintetizado pela hipófise.

Entretanto, em 2005 Gracia *et al.* (12) introduziram outro conceito, o de envelhecimento ovariano, processo constituído por cinco estágios (fetal, infantil, reprodutivo, transição

menopausal e pós menopausa), também relacionado às características clínicas do ciclo menstrual, à determinação sérica de estradiol/FSH e a contagem ultrassonográfica de folículos ovarianos.

Em 2011, o conceito STRAW foi atualizado e denominado de STRAW+10; nele foram estabelecidas subdivisões nas fases -3 e +1 e as fases do climatério passaram a ser caracterizadas em:

- a. fase -3b: presença de ciclos menstruais regulares e concentrações de FSH normais.
- b. fase -3a: pequenas variações no ciclo menstrual (porém, sem preencher o critério para a fase -2) e aumento progressivo das concentrações de FSH, que só se estabilizam na fase +2.
- c. fase -2: representa a entrada na transição menopausal precoce e é definida como uma variabilidade persistente da duração do ciclo menstrual, com uma diferença de sete ou mais dias no intervalo dos ciclos.
- d. fase -1: identificada após a observação de, pelo menos, um episódio de amenorréia com duração de 60 ou mais dias.
- e. fases +1a e +1b: representa a pós menopausa precoce, com duração de cerca de 12 meses cada, com base na constatação de que há mudanças no FSH e estradiol durante pelo menos 24 meses após a menopausa.
- f. fase +1c: período de estabilização hormonal, estimado em cerca de três a seis anos.
- g. fase +2: configura a estabilização do FSH e é marcada por sintomas mais intensos de atrofia do sistema urogenital e doença cardiovascular (Figura 1) (9).

Figura 1 – Fases do ciclo reprodutivo e climatério, conforme nomenclatura do STRAW +10 (9)

Fase	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
	Período Reprodutivo				Transição menopausal		Pós menopausa			
					Perimenopausa					
Duração	Variável					1-3 anos	1 ano	1 ano	3-6 anos	...
Ciclo menstrual	Variável a regular	Regular	Regular	Mudança sutil	>7 dias alteração no ciclo	>60 dias alteração no ciclo	-			
FSH	Baixo			Variável	Aumento variável	>25 U/L	Aumento variável		Estabiliza	
Sintomas						Ondas de calor são prováveis	Ondas de calor muito prováveis		Atrofia urogenital	

3.3. CONCEITO DE MENOPAUSA

O termo menopausa significa a última menstruação da vida da mulher, confirmada retrospectivamente após doze meses de ausência menstrual (4,10), e representa o esgotamento folicular ovariano (5,10). Sua ocorrência é distinta em diferentes populações. Aldrighi *et al.* em 2005 (13) notaram que na cidade de São Paulo a menopausa se instala aos 48,6 anos e que o tabagismo exerce um efeito antecipador em até dois anos. Já Schmitt *et al.* em 2013 (14) encontraram uma média de idade da última menstruação de 45,8 anos em Pindamonhangaba, SP, e Hachul *et al.* em 2016 (15) obtiveram uma média de 47,5 anos em São Paulo, SP. Ainda, a idade da menopausa no mundo é de cerca de 50 anos (16). Entre os fatores que podem antecipar a menopausa incluem-se o baixo ou alto peso ao nascer, baixo nível socioeconômico (17), a etnia hispânica ou afrodescendente (15,18), as disgenesias gonadais (19), a presença de auto-anticorpos ovarianos (20), o diabetes mellitus tipo II (21), os quimioterápicos, especialmente os alquilantes (22), a salpingectomia bilateral (23) ou mesmo outros procedimentos cirúrgicos nas tubas ou ovários (17), a nuliparidade (24) e a menarca precoce (25,26). Entre os fatores que podem atrasá-la, destacam-se o alto nível socioeconômico (18), a etnia oriental (27), o relacionamento estável ou marital (18,28) os ciclos menstruais mais longos (19), a síndrome dos ovários policísticos (23), a multiparidade (24), atividade física intensa semanal (18), gestação em idades mais avançadas (18) e dieta rica em frutas (29). Há também fatores controversos, como o uso de contraceptivos hormonais (19) e o consumo leve/moderado de álcool (27,30).

3.4. CARACTERÍSTICAS DO CLIMATÉRIO

O estudo do climatério se reveste de grande importância, não só pelas repercussões biopsicossociais, mas também pelo impacto que causa à saúde pública, especialmente no tocante a custos.

O climatério caracteriza-se pela redução progressiva dos esteróides ovarianos, especialmente os estrogênios (estradiol) (5), podendo resultar em sintomas desconfortáveis, como irregularidades menstruais, ondas de calor, depressão e secura vaginal, além de sérios agravos, como osteoporose, doença cardiovascular e até doenças demenciais (5,9,10,31,32).

O estrogênio possui papel fundamental na regulação do metabolismo e da deposição de gordura (33). Sabe-se que em mulheres norte-americanas a prevalência da obesidade aumenta consideravelmente após a menopausa, atingindo 65% entre 40 e 59 anos e 73,8% acima dos 60 anos de idade (34). A obesidade e a síndrome metabólica são três vezes mais frequentes nesta fase, em relação às mulheres jovens (10). O principal motivo para o ganho de peso decorre da queda do estrogênio após a menopausa, que estimula o acúmulo de gordura abdominal e visceral (35), favorecendo disfunções metabólicas que predisponem à DM, à síndrome metabólica e às doenças cardiovasculares (36,37). A síndrome metabólica, por sua vez, aumenta o estresse oxidativo e diminui as defesas antioxidantes, o que favorece a ocorrência de disfunções vasculares, inflamação, trombose e aterosclerose, que conjuntamente elevam o risco de DCV (38).

Os esteróides sexuais ainda regulam o metabolismo dos adipócitos, onde o estrogênio estimula a deposição de gordura num padrão glúteo/femoral e subcutâneo. Assim, com a queda do estrogênio e, com o hiperandrogenismo relativo, pela queda da proteína carreadora dos hormônios sexuais (SHBG) (10), ocorre o acúmulo de gordura abdominal, que se associa a um maior risco cardiovascular (39,40). O estrogênio também incrementa a utilização de ácidos graxos livres pela musculatura esquelética, sem que haja acúmulo de gordura (41,42). Ademais, exerce papel no controle da fome e saciedade, pois inibe o neuropeptídeo Y, hormônio que age no hipotálamo aumentando o apetite (43-45). Portanto, com a queda nas concentrações séricas do estrogênio, as mulheres climatéricas

tendem a comer mais, ganhar peso e acumular gordura visceral. Na gênese da obesidade dessas mulheres devem ainda ser considerados outros fatores, como os genéticos, epigenéticos e comportamentais, envolvendo dieta inadequada e sedentarismo (10).

O ganho de peso no climatério frequentemente se acompanha de comorbidades, como DM, hipertensão arterial e dislipidemia (11). Estas condicionam a um maior risco de desenvolvimento da síndrome metabólica (46), presente em 31-57,3% das mulheres na pós menopausa (46-50), e se caracteriza pela presença de pelo menos três dos seguintes achados: cintura abdominal ≥ 88 cm, pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 130 mmHg ou diastólica (PAD) ≥ 85 mmHg, concentrações séricas de triglicerídeos ≥ 150 mg/dL, de lipoproteína de baixa densidade (HDL) ≤ 50 mg/dL e glicose de jejum ≥ 110 mg/dL, segundo o *Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) - Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)* – o consenso mais utilizado para este diagnóstico (38).

O estudo PROSAPIN (14) mostrou na cidade de Pindamonhangaba uma alta frequência de obesidade (60,6%) e de síndrome metabólica (42,2%) no climatério, achado que nos motivou a investigar essa relação.

3.5. ONDAS DE CALOR

As ondas de calor, também denominadas fogachos ou sintomas vasomotores, assumem especial importância face ao seu grande impacto na qualidade de vida. Seu pico de ocorrência engloba os dois anos que circundam a menopausa, daí ser chamado de “janela” (5).

Surgem como episódios de início súbito, percebidos preferencialmente no tronco e na face e são explicadas pelo desequilíbrio na zona termoreguladora do hipotálamo, devido à redução do estrogênio, que passa a interpretar pequenas oscilações da temperatura corpórea como grandes alterações, favorecendo o desencadeamento de mecanismos compensatórios de resfriamento do organismo, como rubor e sudorese (51).

Os neurônios sensitivos da área pré-óptica do hipotálamo anterior são os responsáveis pelo controle da temperatura corpórea e são regulados pela própria temperatura local do hipotálamo; respondem com mecanismos de esfriamento ou aquecimento do organismo, quando necessário (52). Assim, na presença de aumento da temperatura corpórea são deflagrados mecanismos de vasodilatação da pele e sudorese, visando dissipar o calor e, conseqüentemente, reduzir a temperatura do corpo (53). Os mecanismos vasculares de controle térmico são comandados pelo sistema nervoso simpático, sendo a vasodilatação regulada através de uma via nervosa colinérgica, cujo mecanismo ainda não está completamente compreendido (53). O estradiol, por sua vez, estimula os neurônios hipotalâmicos responsáveis pela dissipação do calor (54).

Mais recentemente outros fatores tem sido implicados na fisiopatologia das ondas de calor, como aumento na atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, via receptores alfa-2-adrenérgicos (55), que condiciona elevação do cortisol sérico e distúrbios do endotélio vascular (56,57), o que pode justificar a relação observada entre ondas de calor e risco cardiovascular (57-59).

O sistema nervoso simpático também está envolvido nesta relação, pois, sua ativação gera disfunção endotelial (60), alteração na pressão arterial (61), perfil lipídico alterado (62) e aumento da resistência insulínica (63).

Nesse sentido os estudos mostram que a noradrenalina predispõe à ocorrência de ondas

de calor, pela redução da função da zona termoneutra do hipotálamo (64), o que favorece a eclosão de ondas de calor. De fato, o uso da clonidina confirma esse achado, pois ao diminuir a liberação de noradrenalina no cérebro, é capaz de aumentar a sensibilidade da zona termoneutra do hipotálamo e, conseqüentemente, diminuir a ocorrência de ondas de calor (65).

O envelhecimento também é responsável pelo aumento do tônus simpático (66), o que em conjunto com as ondas de calor, pode também contribuir com o aparecimento da hipertensão e outros componentes da SM. De fato, a hiperatividade simpática é um denominador comum entre a SM e as ondas de calor (67).

Portanto, mulheres com ondas de calor estão sob maior risco de SM, bem como aquelas com SM tendem a ter mais ondas de calor.

A prevalência de ondas de calor depende da população estudada, oscilando entre 50% (68) e 80% (31). Sua duração média é de 7,4 anos, podendo chegar até dez anos, quando moderadas ou intensas; podem persistir em 42% das mulheres até 60 a 65 anos (69).

Por serem decorrentes do decréscimo da produção estrogênica pelos ovários, as ondas de calor são mais frequentes após a menopausa, como foi notado numa coorte britânica que a relatou numa frequência de 10% na perimenopausa e 30% após a menopausa (70). Frequentemente, as ondas de calor se associam a distúrbios do sono, alterações do humor, depressão, ansiedade (30) e fadiga (70), que podem comprometer a qualidade de vida (17) e gerar alto custo para o sistema de saúde. De fato, estudo recente realizado nos Estados Unidos mostrou que mulheres com ondas de calor não tratadas causam maior custo para o sistema de saúde e maior prejuízo para a economia (68); constataram, ainda, gasto 82% maior, considerando qualquer causa de procura ao sistema de saúde e 121% maior considerando as consultas relacionadas às ondas de calor. O custo individual para o sistema de saúde, em 2014, foi de US\$ 1.346,00/ano por indivíduo e a perda anual individual de produtividade no trabalho foi de US\$ 770,00, 57% acima das mulheres que não relataram o sintoma (68).

Entretanto, as ondas de calor não são patognomônicas da redução dos estrogênios; outras possibilidades devem ser consideradas, como o uso de álcool ou drogas, febre,

distúrbios neurológicos, feocromocitoma e síndromes paraneoplásicas (68). Condições outras que promovem hipoestrogenismo podem agravar as ondas de calor, como o tabagismo, uso de medicamentos como inibidores da aromatase, SERMS e a ooforectomia (71).

Além dos fatores endócrinos bem estabelecidos como baixas concentrações séricas de estrogênio e elevadas dos hormônios luteinizante e folículo-estimulante (72), há outros que podem intensificar as ondas de calor, como uso de roupas sintéticas, história materna de sintomas vasomotores, sedentarismo e ganho de peso (72).

Como já mencionado, tem sido observada uma relação direta entre ondas de calor, ansiedade (72,73), depressão (30,74), estresse (74) e distúrbios do sono (74). Entre os fatores explicativos incluem-se desde os endócrinos (variações hormonais de estrogênios, cortisol e serotonina na transição menopausal) (75) até os comportamentais, como estressores sociais e relações interpessoais (76). Os estrogênios exercem influência em neurotransmissores (77), na citoarquitetura (78) e na função cerebral (78), motivo pelo qual têm efeitos sobre o humor e a cognição (79). Interferem na síntese e degradação da serotonina (80) e nos seus receptores pré e pós-sinápticos (81,82). Muitos estudos demonstram que o estrogênio e a progesterona são neuroprotetores (83-85), regulando não apenas a ação da serotonina, mas também da noradrenalina e das endorfinas (86,88), o que também pode explicar o distúrbio no centro termorregulatório decorrente do hipoestrogenismo, já que é notado um aumento da noradrenalina durante os episódios de ondas de calor, como previamente mencionado (88).

No tocante ao excesso de peso, supunha-se que mulheres com índice de massa corpórea elevado exibiam menor frequência de ondas de calor, achado justificado pela maior conversão, no tecido adiposo, de androgênios em estrogênios (89). Entretanto, estudos recentes revelam exatamente o contrário, ou seja, aumento da prevalência de ondas de calor em mulheres com IMC elevado (58,90-93), o que agora é explicado pelo poder isolante térmico do tecido adiposo, especialmente o visceral (76).

Em mulheres com ondas de calor após a menopausa também tem sido observada maior prevalência de hipertensão (59,92,94,95), DM (32,33) e dislipidemia (32,97), condições que associadamente à obesidade abdominal, configuram a síndrome metabólica (39).

Alguns trabalhos mostram associação entre ondas de calor, doença cardiovascular subclínica (58,98-101), representada pelo aumento da espessura da camada íntima da carótida, e fatores de risco cardiovasculares (101-103), porém esses achados ainda não são totalmente consistentes. Ademais, parece que o tempo de aparecimento das ondas de calor representa fator determinante da presença de doença cardiovascular subclínica; de fato, o surgimento mais precoce das ondas de calor, anos antes da menopausa, é considerado preditor de pior prognóstico (104-106). Outros estudos têm mostrado piora da adiponectina (104), do controle cardíaco vagal (105), das respostas vascular e hemostática (106) e da função endotelial (58,98-100) em mulheres com mais ondas de calor. A função endotelial parece o marcador ideal de doença cardiovascular subclínica (107), pois é o sinal mais precoce da aterosclerose, já tendo sido demonstrada sua relação com dislipidemia, hipertensão, tabagismo e diabetes (108-110). A disfunção endotelial se origina de uma diminuição das substâncias vasodilatadoras, principalmente óxido nítrico, em relação às substâncias vasoconstritoras, gerando maior tônus vascular, adesão celular e agregação plaquetária. Mulheres com ondas de calor possuem uma menor resposta reativa à hiperemia comparativamente às mulheres sem sintomas, o que aponta para uma menor vasodilatação endotélio-dependente, decorrente de uma menor biodisponibilidade do óxido nítrico (96). Adicionalmente, em 2016, Silveira e colaboradores (96) encontraram menor dilatação fluxo-mediada na artéria braquial nas mulheres na pré menopausa sintomáticas, em comparação às assintomáticas, achado compatível com estudo de Thurston de 2008 (58) e de Bechlioulis em 2010 (100) em mulheres na pós-menopausa recente. Silveira e colaboradores também observaram que quanto maior a intensidade das ondas de calor, pior o fluxo reativo pós-hiperemia. O estudo SWAN encontrou menor dilatação fluxo-mediada no doppler da artéria braquial e maior calcificação aórtica e coronariana em mulheres com ondas de calor, comparadas às mulheres assintomáticas, mesmo após ajuste por IMC, idade, pressão arterial, tabagismo, status menopausal e níveis séricos de colesterol, triglicerídeos, glicose e estradiol (58). Vê-se, portanto, que é possível que a síndrome metabólica curse com maior frequência de ondas de calor, relação mediada por fenômenos vasculares, como liberação de substâncias vasoativas (cortisol e noradrenalina) (97) que justificariam o aparecimento de

componentes da SM, como a hipertensão (59,94), influenciado pelo hipoestrogenismo e pelo envelhecimento, que observou-se aumentar o tônus simpático (66).

Apesar de vários estudos terem avaliado o impacto isolado dos componentes da SM nas ondas de calor, apenas quatro investigaram a relação entre este sintoma e a síndrome metabólica (97,111-113), sendo todos de desenho transversal. Os resultados, entretanto, se mostraram conflitantes. O primeiro, realizado por Woo em 2012, com 183 mulheres na pós-menopausa, encontrou maior frequência de ondas de calor na presença de SM (97). O segundo, conduzido por Ryu e colaboradores, em 2015 estudou 1906 mulheres na pós-menopausa, observando que aquelas com SM eram mais sintomáticas (111). O terceiro, de Ogbera e colaboradores, em 2011, avaliou as ondas de calor em 201 mulheres diabéticas, não constatando diferença entre o grupo com e sem SM (112); entretanto, o fato de todas as mulheres do estudo apresentarem pelo menos um critério da SM (DM) poderia enviesar os resultados. Por fim, Lee e colaboradores em 2012, ao recrutar 183 mulheres no período do climatério (113), encontraram resultados semelhantes aos de Ryu e Woo.

Assim, frente à escassez de estudos que avaliaram a associação entre ondas de calor e SM, motivamo-nos a investigá-la na população de Pindamonhangaba, cidade de alta prevalência da síndrome, não só pelo maior risco cardiovascular, mas também pelo expressivo impacto dessa sintomatologia sobre a qualidade de vida das suas portadoras.

4. OBJETIVOS

PRIMÁRIO

Estimar a prevalência de ondas de calor em mulheres no climatério em Pindamonhangaba, SP.

SECUNDÁRIO

Identificar fatores associados à presença de ondas de calor no climatério em Pindamonhangaba, SP.

5. MÉTODOS

5.1. POPULAÇÃO DE ESTUDO

O PROSAPIN incluiu em sua base de dados 1413 mulheres de 35 a 65 anos, em 2007 e 2014. Estas mulheres estavam em acompanhamento no Programa de Saúde da Família (PSF) da cidade de Pindamonhangaba-SP.

Para este estudo sobre ondas de calor foram avaliadas 900 mulheres, cujo recrutamento e coleta de dados foram realizados somente em 2014.

O recrutamento das mulheres foi realizado por meio de amostra probabilística, sendo selecionadas por meio de amostragem sistemática.

Para caracterizar a população de mulheres das 17 equipes, em 2008, foi feito o levantamento do nome, número da família, data de nascimento, micro-área e Unidade de Saúde da Família (USF) de todas as mulheres com 35 a 65 anos que estavam cadastradas na ESF. Em 2014, esse levantamento foi refeito.

A amostra do PROSAPIN-I (n=749) foi probabilística e selecionada usando o procedimento de amostragem sistemática. Para a seleção da amostra, as mulheres foram inicialmente ordenadas de acordo com a idade e com a USF à qual elas estavam inscritas. Com isto a amostra obtida foi estratificada por idade e USF com partilha proporcional.

A amostra de 2014 (PROSAPIN-II) foi selecionada usando procedimento semelhante, incluindo as mulheres investigadas em 2008 e agregando novas participantes até atingir o total de 1200, considerando as possíveis perdas. Este cálculo levou em consideração a menor prevalência dentre todas as variáveis de estudo de 2008 (incontinência urinária com 17%), sendo que em 95% das possíveis amostras o erro máximo estimado é de 0,02%.

5.2. CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizada a fórmula matemática abaixo expressa (114), que resultou em 384 indivíduos, considerando uma prevalência de ondas de calor de 50% e um erro máximo de 5% em 95% das possíveis amostras:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \cdot p \cdot q}{E^2}$$

n = Número de indivíduos na amostra

$Z_{\alpha/2}$ = Valor crítico que corresponde ao grau de confiança desejado.

p = Proporção populacional de indivíduos que pertence a categoria que estamos interessados em estudar.

q = Proporção populacional de indivíduos que NÃO pertence à categoria que estamos interessados em estudar ($q = 1 - p$).

E = Margem de erro ou ERRO MÁXIMO DE ESTIMATIVA. Identifica a diferença máxima entre a PROPORÇÃO AMOSTRAL e a verdadeira PROPORÇÃO POPULACIONAL (p).

A prevalência (proporção populacional) de ondas de calor adotada para o cálculo da amostra (50%) foi de acordo com Sarrel *et al.* (2015) (69).

5.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídas todas as mulheres em acompanhamento no Programa de Saúde da Família (PSF) da cidade de Pindamonhangaba-SP, de 35 a 65 anos, que aceitaram participar do projeto PROSAPIN em 2014.

Foram excluídas da análise mulheres que não preencheram o questionário de Kupperman, que não colheram exames laboratoriais, que se mudaram da área de abrangência do estudo ou cujos dados eram incompletos ou inconsistentes, além daquelas com problemas de cognição e as usuárias de anticoncepção hormonal ou terapia de reposição hormonal.

5.4. INSTRUMENTOS DE MENSURAÇÃO, DEFINIÇÕES E VARIÁVEIS

Definiu-se climatério como o intervalo etário de 35 a 65 anos (Notelovitz, 1988) (4).

Foi utilizado um questionário composto pelos seguintes blocos:

- a. Bloco SD (Dados sócio-demográficos): idade, escolaridade, religião, cor da pele auto declarada (115);
- b. Bloco UM (Uso de medicamentos): nome do medicamento, dosagem, prescrição médica;
- c. Bloco M (Morbidades): hipertensão arterial, depressão, ansiedade, estresse, apneia obstrutiva do sono, sonolência, qualidade do sono, insônia;
- d. Bloco MA (Medidas Antropométricas): peso corporal, altura, circunferência abdominal (116), circunferência do quadril (117) e circunferência de pescoço (118);
- e. Bloco HA (Hábitos de vida): atividade física, consumo de álcool e tabaco;
- f. Bloco DL (Dados Laboratoriais): exame de sangue para avaliação de triglicérides, colesterol total, colesterol frações e glicemia de jejum;
- g. Hipertensão Arterial Sistêmica: aferida segundo a recomendação da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (119), com o aparelho calibrado, de braço, digital e automático *MicroLife*, testado e validado pela *British Hypertension Society*. Foi considerada, como a pressão arterial final, a média das duas últimas. Foi considerada hipertensa a mulher com pressão sistólica ≥ 130 mmHg e diastólica ≥ 85 mmHg, segundo a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (120);
- h. Depressão: investigada por meio do Inventário de Depressão de Beck (BDI), que foi validado para o português por Gorenstein e Andrade (121). É uma escala psicométrica, aceita internacionalmente, que mede a intensidade da depressão.
- i. Ansiedade: avaliada por meio de dois questionários. O Inventário de Ansiedade Traço - Estado (*Stait-Trait Anxiety Inventory- IDATE*) que foi desenvolvido por Spielberg *et al.* (122) e traduzido e validado por Biaggio e Natalício (123) para a população brasileira. Trata-se de um inventário de auto-avaliação composto por duas escalas paralelas elaboradas para medir os conceitos “Ansiedade Traço” (IDATE-T) e “Ansiedade Estado” (IDATE-E). O Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), versão em português validada por Cunha (124), é uma escala sintomática que mensura a gravidade dos sintomas da

- j. ansiedade. Classifica os sintomas da ansiedade como mínimo, leve, moderado ou grave;
- k. Estresse: avaliado pelo Inventário de Sintomas de Estresse (ISS-LIPP i), que foi validado por Lipp e Guevara, visa identificar sintomas físicos e psicológicos do estresse, bem como suas fases (125). A aplicação do ISS-LIPP pode ser executada por qualquer pessoa, porém sua correção e interpretação devem sempre ser realizadas por um psicólogo. O Inventário é composto por três grupos de questões que abrigam os sintomas experimentados nas últimas 24 horas (fase I: alerta), na última semana (fase II: resistência) no último mês (fase III: exaustão);
- l. Insônia: investigada pelo Índice de Severidade da Insônia (ISI) (126) que foi traduzido para o português pelos pesquisadores do presente estudo e que caracteriza os sintomas relacionados à insônia nas duas últimas semanas bem como a interferência destes nas atividades do dia-dia (127-129);
- m. Obesidade: avaliada pelo Índice de Massa Corporal (IMC), calculado a partir da divisão da massa corporal pela estatura elevada ao quadrado (kg/m^2). De acordo com a ABESO (130), o IMC é estratificado em baixo peso ($\text{IMC} < 18,5$), peso normal (18,5-24,9), sobrepeso ($\geq 25,0$), pré-obeso (25,0-29,9), obeso I (30,0-34,9), obeso II (35,0-39,9) e obeso III ($\text{IMC} > 40$);
- n. Consumo de Álcool: investigado por meio do teste CAGE (131) acrescido de algumas perguntas específicas sobre o consumo de bebidas alcoólicas;
- o. Tabagismo: avaliado a partir do contato com o fumo, número de cigarros por dia e número de dias na semana para as fumantes e a intenção de parar de fumar (132);
- p. Sintomas do Climatério: investigados pelo Índice Menopausal de Kupperman que foi criado pelos médicos alemães Kupperman e Blatt (133) e passou a ser usado como referência por médicos para avaliar os sintomas climatéricos. Permite uma avaliação quantitativa global da ocorrência de sintomas. O índice classifica a síndrome climatérica como sendo de intensidade leve, moderada ou intensa. A figura 2, adiante, mostra a escala de Kupperman;
- q. Síndrome Metabólica: medida de acordo com os protocolos do *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults - NCEP-ATPIII* (39). Será considerada Síndrome Metabólica quando pelo menos 3 dos 5 itens estiverem alterados: concentrações séricas de colesterol de alta densidade $< 50 \text{mg/dL}$; cintura

abdominal >88cm; concentrações séricas de triglicerídeos $\geq 150\text{mg/dL}$; pressão arterial $\geq 130\text{mmHg}$ para a sistólica ou 85mmHg para a diastólica e glicemia de jejum

$\geq 110\text{mg/dL}$. A I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (120) recomenda a mesma definição.

As ondas de calor foram definidas como a variável dependente e as demais como variáveis independentes.

As mulheres foram entrevistadas por equipe treinada nas Unidades Básicas de Saúde, onde também realizaram coleta de exames nos laboratórios padronizados. Parte dos questionários foi reaplicada para garantir melhor qualidade da coleta.

Aquelas mulheres que não compareceram foram entrevistadas em suas residências e encaminhadas para coleta laboratorial. A coleta de dados durou cerca de dois anos em cada uma das duas fases do projeto.

Figura 2 – Escala de Kupperman para avaliação dos sintomas climatéricos.
Pontuação: até 4 – assintomáticos ou escassos; de 5 a 8 – leves; 9 a 15 – moderados; mais de 16 – severos.

Sintomas	Nenhum	Leves	Moderados	Severos	Extremamente severos
Escores	0	1	2	3	4
1. Falta de ar, suores, calores	☐	☐	☐	☐	☐
2. Mal estar do coração (batidas do coração diferentes, saltos nas batidas, batidas mais longas, pressão)	☐	☐	☐	☐	☐
3. Problemas de sono (dificuldade em conciliar o sono, em dormir a noite toda e acordar muito cedo)	☐	☐	☐	☐	☐
4. Estado de ânimo depressivo (sentir-se para baixo, triste, a ponto das lágrimas, falta de vontade, instabilidade de humor)	☐	☐	☐	☐	☐
5. Irritabilidade (sentir-se nervosa, tensa, agressiva)	☐	☐	☐	☐	☐
6. Ansiedade (impaciência, pânico)	☐	☐	☐	☐	☐
7. Esgotamento físico e mental (queda geral em seu desempenho, falta de	☐	☐	☐	☐	☐
8. Problemas sexuais (falta no desejo sexual, na atividade e satisfação)	☐	☐	☐	☐	☐
9. Problemas de bexiga (dificuldade de urinar, incontinência, desejo excessivo de urinar)	☐	☐	☐	☐	☐
10. Ressecamento vaginal (sensação de ressecamento, ardência e problemas durante a relação sexual)	☐	☐	☐	☐	☐
11. Problemas musculares e nas articulações (dores reumáticas e nas articulações)	☐	☐	☐	☐	☐

5.5. ANÁLISE DOS RESULTADOS

Foi construído um banco de dados para armazenar os dados coletados. Os cálculos estatísticos foram feitos utilizando o Programa “Stata SE” 12.0. Inicialmente foi realizada uma análise descritiva dos dados e calculada a prevalência de ondas de calor e de síndrome metabólica com os respectivos intervalos de 95% de confiança. Posteriormente, foram calculados os *Odds ratios* (OR) de cada variável independente, em relação à variável dependente (ondas de calor). Modelos de regressão logística múltipla foram construídos para estimar o “peso líquido” de cada variável independente (após o ajuste para as outras variáveis do modelo e possíveis fatores de confusão), estimando os *Odds ratios* ajustados (OA) com os respectivos intervalos de 95% de confiança.

5.6. ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi elaborado segundo os requisitos de ética em pesquisa com seres humanos expressos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e as normas da FSP/USP. Todas as mulheres convidadas a participar do estudo foram informadas sobre os procedimentos e os riscos relacionados à pesquisa, tendo sua participação formalizada por meio da leitura e assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1).

Projeto Original – PROSAPIN II – Aprovado

CAAE: 11373713.9.0000.5421

Projeto atual – Análise do banco de dados do PROSAPIN II – Aprovado

CAAE: 64011917.3.0000.5421

6. RESULTADOS

Das 1413 mulheres inicialmente recrutadas foram excluídas 513 por não terem respondido ao questionário de sintomas climatéricos, terem deficiência cognitiva ou mudado de endereço, restando 900 mulheres. Para avaliação do parâmetro SM, foram excluídas 196 por não terem colhido exames laboratoriais ou por apresentarem dados incompletos. Também foram retiradas do estudo outras 68 mulheres que estavam em uso de terapia de reposição hormonal ou anticoncepcional hormonal, restando 638 indivíduos.

Na tabela 1 é possível observar algumas características da população estudada. As ondas de calor foram relatadas por 53,89% (IC: 50,62% – 57,15%) das mulheres no climatério. A prevalência de SM foi de 46,29% (IC95%: 42,63%–49,96%); a média etária da menopausa foi de 45,99 anos (DP=6,61).

Tabela 1 – Características da amostra

	Média na amostra
Prevalência de Ondas de Calor (%)	53,89
Prevalência de SM (%)	46,29
Prevalência de insônia (%)	43,31
Prevalência de depressão (%)	36,85
Prevalência de ansiedade (%)	43,17
Tabagismo (%)	17,71
Idade (anos)	50,65 ± 8,49
Idade da menopausa (anos)	45,99
PAS (mmHg)	130 ± 22,96
PAD (mmHg)	80,10 ± 14,31
Glicemia (mg/dL)	103,11 ± 41,87
CA (cm)	93,44 ± 12,48
CP (cm)	36,57 ± 3,02
IMC (kg/m ²)	29,54 ± 5,51
Renda (R\$)	1646,19 ± 1155,81
Cálculo de prevalência (%) e média ± desvio padrão	

Na tabela 2, pode-se notar a semelhança entre os grupos com e sem ondas de calor quanto à renda familiar mensal, PAS e PAD; entretanto, nas portadoras de ondas de calor se constata maior CA, IMC e menor idade, quando se compara ao grupo sem sintomas.

Tabela 2 - Características demográficas e antropométricas das mulheres com e sem ondas de calor.

VARIÁVEL	MÉDIA	SEM FOGACHOS	COM FOGACHOS	P
IDADE (Anos)	47.91 ±8.00	50.27 ±8.81	47.00 ± 7.01	<0.01
RENDAMENTO MENSAL (R\$)	1770.21 ± 1302.28	1816.59 ± 1429.21	1740.37 ± 1200.94	0.20
IMC (Kg/M ²)	29.51 ± 6.21	28.72 ± 5.46	30.06 ± 6.52	<0.01
PA SISTÓLICA (mmHg)	126.90 ± 18.63	126.09 ± 18.07	126.77 ± 19.06	0.30
PA DIASTÓLICA (mmHg)	77.11 ±10.62	76.55 ± 10.27	77.64 ± 10.77	0.07
CA (cm)	94.04 ± 13.51	92.22 ± 12.27	95.57 ± 14.19	<0.01

Nos Gráficos 1 e 2 são apresentadas, respectivamente, a cor da pele e a escolaridade de toda a amostra.

Gráfico 1 – Cor da pele autodeclarada **Gráfico 2 - Escolaridade**

Na tabela 3, observa-se o *Odds Ratio* Bruto (OR) para cada variável em relação à ocorrência de ondas de calor, posteriormente ajustado (OA) para variáveis de confusão. Se associaram a aumento das ondas de calor a síndrome metabólica (OR=1,16; IC95%: 1,01-1,34; OA 1,17; IC95%: 1,02 – 1,35), a insônia (OR= 1,45; IC95%: 1,28 – 1,64; OA 1,31; IC95%: 1,13 – 1,51), a depressão (OR=1,48; IC95%: 1,31 – 1,68; OA 1,2 IC95%: 1,03 – 1,39), o estresse (OR=1,48; IC95%: 1,29-1,71; OA 1,23; IC95%: 1,04-1,46) e a raça negra e parda (OR=1,18; IC95%: 1,05-1,34; OA 1,16; IC95%: 1,01-1,33). Já a

idade e a raça amarela e indígena não se associaram à maior ocorrência do sintoma.

Tabela 3 - Odds Ratio e Odds Ratio Ajustados de ondas de calor em relação às variáveis independentes.

	OR	IC95%	OR _{ajust}	IC95% _{ajust}	p
Síndrome metabólica	1,16	1,01-1,34	1,17	1,02-1,35	0,02
Insônia	1,45	1,28-1,64	1,31	1,13-1,51	0,00
Depressão	1,48	1,31-1,68	1,2	1,03-1,39	0,02
Estresse	1,48	1,29-1,71	1,23	1,04-1,46	0,02
Raça negra/parda	1,18	1,05-1,34	1,16	1,01-1,33	0,04
Raça amarela/indígena	0,97	0,69-1,38	1,02	0,73-1,43	0,89
Idade	1	0,99-1,00	0,99	0,98-1,00	0,65

OR e ORajust calculados por regressão múltipla.

Todas as variáveis citadas na tabela 1 foram agrupadas no cálculo dos Odds Ratio ajustados.

7. DISCUSSÃO

A fase do climatério feminino é marcada por sintomas desconfortáveis, com destaque para as ondas de calor, que frequentemente se associam a distúrbios do sono (134-136), depressão (71) e ansiedade (137) e que podem comprometer a qualidade de vida (17). O presente estudo encontrou uma alta prevalência de ondas de calor (53,89%), depressão (36,85%), ansiedade (43,17%) e insônia (43,31%) na população feminina de Pindamonhangaba, entre 35 e 65 anos, período conceituado como climatério por Notelovitz (4).

Além das ondas de calor, as mulheres podem transitar nesta fase, especialmente após a menopausa, com ganho de peso (11), comumente associado a outros agravos, como DM, hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade abdominal, que justificam a alta prevalência de síndrome metabólica constatada nesse estágio de vida. (14,39,47,138). De fato, encontramos altos valores de glicemia, pressão arterial, cintura abdominal e IMC em nossa população, o que sinaliza um grave problema de saúde pública.

Os resultados do presente estudo também confirmaram a associação entre a queixa de ondas de calor e síndrome metabólica, que se assemelham aos obtidos de três estudos transversais (97,111,113), o que pode ser justificado pelo aumento da atividade simpática presente nestas duas condições (67) e pela obesidade, principalmente abdominal, que tem poder isolante térmico (76,141). Em 2015 Ryu e colaboradores (111) avaliaram 1906 mulheres na pós menopausa, com prevalência de SM de 19,4%; já Lee e colaboradores (113), em 2012, estudaram 183 mulheres no período do climatério, encontrando 35,9% de SM entre elas. O estudo de Woo e colaboradores, em 2012, recrutou 183 mulheres na pós menopausa (97). Todos os trabalhos demonstraram maior ocorrência de ondas de calor naquelas com SM.

Evidenciamos, ainda, nítida relação entre ondas de calor e o binômio insônia/depressão, possivelmente decorrentes dos despertares noturnos causados pelos fogachos, além de alterações de humor, que predispõem a quadros depressivos (31,75).

De fato, na gênese da depressão e até mesmo de distúrbios cognitivos as ondas de calor assumem especial importância e o principal fator descrito, a

queda do estrogênio, repercute com efeitos negativos sobre a fisiologia de neurotransmissores (78), como a serotonina, noradrenalina e endorfinas.

Nossos resultados também apontaram que a frequência de ondas de calor é maior em mulheres negras e pardas, achado que já tinha sido reportado em outros estudos; credita-se tal observação à distinta expressão racial dos genes relacionados aos transportadores da serotonina e noradrenalina (24,27,139,140).

Em mulheres obesas e/ou com sobrepeso e naquelas com CA superior a 88 cm observamos maior prevalência de fogachos, conforme a literatura já tinha desvelado; a justificativa pode residir no já mencionado poder isolante térmico do tecido adiposo (141), que desencadearia aumentos na temperatura corpórea.

Em mulheres mais jovens ($47,91 \pm 8,00$ anos) evidenciamos uma maior frequência de queixas de ondas de calor, especialmente nos dois anos que circundam a menopausa, que na nossa população sua média de instalação foi aos 46 anos. Cabe salientar que a menopausa ocorreu mais precocemente na nossa amostra em comparação com a literatura (13-16), o que poderia ser justificado pelo baixo nível socioeconômico das mulheres estudadas (renda mensal média de R\$1646,19) e alto consumo de tabaco (prevalência de 17% de tabagismo atual), ambos fatores que podem antecipar a menopausa (13,17).

O presente estudo, por ter desenho transversal, não nos permite fazer qualquer ilação de causalidade e temporalidade entre as variáveis estudadas; por isso, muitas delas, como a insônia e a depressão não podem ser rotuladas como necessariamente decorrentes do hipoestrogenismo ou ondas de calor.

No entanto, é possível supor que as ondas de calor possam ser consideradas marcadoras de risco para DCV e SM; de fato, muitos são os relatos da associação das ondas de calor com a ativação do eixo hipotálamo-hipófise- adrenal e com a liberação de cortisol e estimulação de noradrenalina (55,56). Por isso, para se estabelecer de forma mais consistente a causalidade entre estes fatores são necessários e tão somente estudos longitudinais de coorte. Nesse sentido, fica a sugestão da realização de um estudo que pudesse comparar a incidência da síndrome metabólica em mulheres previamente hípidas com e sem ondas de calor.

Por fim, diante da possibilidade de relação entre ondas de calor e síndrome metabólica, bem como do já conhecido risco cardiovascular em mulheres com SM e da associação dos fogachos com disfunção endotelial, é recomendável que se instituem intervenções imediatas em todas as mulheres com fogachos, especialmente naquelas com componentes de risco para SM.

Aliás, nesse sentido, o Professor Aldrighi em suas aulas insiste que a SM é um agravo psico-cardio-onco-metabólico que merece atenção em todos os estágios da vida da mulher, incluindo infância, adolescência e climatério, e há muito chama a atenção da possibilidade de risco cardiovascular nas portadoras de ondas de calor.

Políticas de saúde envolvendo equipes de saúde da família devem ser capacitadas para a instituição de medidas preventivas visando a redução de risco dos componentes da SM desde a infância e de medidas terapêuticas para as ondas de calor, não só para melhorar a qualidade de vida, mas também para reduzir o impacto dos fogachos sobre a função cognitiva e possivelmente sobre o risco da DCV, o que em muito contribuiria na redução dos custos em saúde pública.

Por fim, como limitações do estudo, podemos citar o desenho transversal, a perda de sujeitos durante a fase de coleta laboratorial e o recrutamento de usuárias do sistema único de saúde, que poderia não representar adequadamente toda a população. Estas limitações abrem a lacuna para futuros estudos mais complexos, que poderiam confirmar os dados aqui expostos.

8. CONCLUSÕES

O presente estudo em mulheres no climatério, permitiu-nos concluir que é alta a prevalência de ondas de calor na população estudada e que os fatores associados foram a síndrome metabólica, insônia, depressão, estresse e as etnias negra e parda.

9. REFERÊNCIAS

1. GABRIEL, ALV; et al. Batalhas Em Minas Gerais. 3. ed. 2009. E-book. Disponível em:
<https://books.google.com.br/booksid=5shVBQAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=ptPT&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false> .
2. World Health Organization. World Health Statistics 2016. Disponível em:
<http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/EN_WHS2016_Chapter3.pdf?ua=1> .
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2016. Rio de Janeiro, 2017.
4. NOTELOVITZ, M. Climacteric medicine and science a societal need. In: Notelovitz M. The climacteric in perspective. Lancaster: MTP Press; 1988.
5. SHIFREN, JL; et al; for the NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. The North American Menopause Society, 2014. Disponível em:
<<https://www.menopause.org/publications/clinical-care-recommendations>> .
6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Portal Brasil, 2013. Disponível em:
<<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94074.pdf>> .
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Mulheres são maioria da população e ocupam mais espaço no mercado de trabalho. Portal Brasil, 2015. Disponível em: <<http://brasil.gov.br>> .
8. Brasil. Ministério da Saúde: Sistema de Informação da Atenção Básica. Disponível em
<[URL:http://www.datasus.gov.Br/siab/siab.html](http://www.datasus.gov.Br/siab/siab.html)>. Acesso em: 1 out. 2007.
9. HARLOW, SD; et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging, Menopause, v. 19, p. 387–395, 2012.
10. KOZAKOWSKI, J; GIETKA-CZERNEŁ, M; LESZCZYŃSKA, D; MAJOS, A. Obesity in menopause – our negligence or an unfortunate inevitability? Menopause Rev, v. 16, n. 2, p. 61-65, 2017.
11. SOULES, MR; et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). Climacteric, v. 4, p. 267-72, 2001.
12. GRACIA, CR; et al. Defining menopause status: creation of a new definition to identify the early changes of the menopausal transition. Menopause, v. 12, p. 128-35, 2005.

13. ALDRIGHI, JM; et al. Smoking and earlier menopause. *Rev Assoc Med Bras*, v.51, n.1, p. 51-3, 2005.
14. SCHMITT, ACB; et al. Prevalence of metabolic syndrome and associated factors in women aged 35 to 65 years who were enrolled in a family health program in Brazil. *Menopause*, v. 20, n. 4, p. 470-476, April 2013.
15. HACHUL, H; et al. The Age of Menopause and their Associated Factors: A Cross-Sectional Population-Based Study. *Journal of Women's Health Care*, v. 5, p. 335, 2016.
16. CRAMER, DW; XU, H; HARLOW, BL. Family history as a predictor of early menopause. *Fertil Steril*, v. 64, p. 740-745, 1995.
17. MISHRA, GD; DOBSON, AJ. Using longitudinal profiles to characterize women's symptoms through midlife: results from a large prospective study, *Menopause*, v. 19, n. 5, p. 549-555, 2012.
18. GOLD, EB; et al. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol*, v 178, p. 70-83, 2013.
19. FENTON, A; PANAY, N. What influences the age of menopause? *Climacteric*, vol. 18, n. 6, p. 767-8, 2015.
20. MONTERROSA-CASTRO, A; et al. Type II diabetes mellitus and menopause: a multinational study. *Climacteric*, v. 16, p. 663-72, 2013.
21. YE, XP; YANG, YZ; SHUN, XX. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMullerian hormone level and ovarian reserve. *Am J Obstet Gynecol*, v. 212, n. 53, p. 1-10, 2015.
22. FENTON, A; PANAY, N. Does routine gynecological surgery contribute to an early menopause? *Climacteric*, v. 15, p. 1-2, 2012.
23. SAXENA, R; et al. Gene variants associated with age at menopause are also associated with polycystic ovary syndrome, gonadotrophins and ovarian volume. *Hum Reprod*, v. 30, p. 1697-703, 2015.
24. KATO, I; et al. Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. *J Clin Epidemiol*, v. 51, p. 1271-1276, 1998.
25. KACZMAREK, M. The timing of natural menopause in Poland and associated factors. *Maturitas* , v. 57, p. 139-153, 2007.
26. LI, L; WU, J; PU, D. Factors associated with the age of natural menopause and menopausal symptoms in Chinese women. *Maturitas* v. 73, p. 354-360, 2012. TANERI, PE; et al. Association of alcohol consumption with the onset of natural menopause: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, v. 22, n. 4, p. 516-28, 2016.

27. SHOBEIRI, F; et al. The Association between Body Mass Index and Hot Flash in Midlife Women: A Meta-analysis. *J Menopausal Med*, v. 22, n. 1, p. 14-9, Apr 2016.
28. BROMBERGER, JT; et al. Prospective study of the determinants of age at menopause. *Am J Epidemiol*, v.145, p. 124-133, 1997.
29. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil em síntese. 2010. Disponível em:
<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/pindamonhangaba/panorama>
30. ZANG, H; et al. The association of depression status with menopause symptoms among rural midlife women in China. *Afr Health Sci*, v. 16, p. 97-104, 2016.
31. REED, SD; et al. Self-reported menopausal symptoms in a racially diverse population and soy food consumption. *Maturitas*, v. 75, p. 152-158, 2013.
32. PINKERTON, JV; et AL. Relationship between changes in vasomotor symptoms and changes in menopause-specific quality of life and sleep parameters. *Menopause*, v. 23, n.10, p. 1060-6, Oct 2016.
33. Herber-Gast G, Mishra G. Early severe vasomotor menopausal symptoms are associated with diabetes. *Menopause* 2014;21(8):855–60.
34. LICZANO, F; GUZMAN, G. Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause. *Biomed Research International*, v. 2014, 2014.
35. FLEGAL, M; et al. Prevalence and trends of obesity among US adults 1999-2008. *Journal of the American Medical Association*, v. 303; n. 3; p. 235-241, 2010.
36. TOTH, MJ; et al. Effects of estradiol and progesterone on body composition, protein synthesis, and lipoprotein lipase in rats. *American Journal of Physiology*, v. 280; n. 3, p. 496-501, 2001.
37. CARR, MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 88; n. 6; p. 2404-2411, 2003.
38. MAUVAIS-JARVIS, F. Estrogen and androgen receptors: regulators of fuel homeostasis and emerging targets for diabetes and obesity. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, v. 22, n. 1, p. 24-33, 2011.
39. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *JAMA*, v. 285, p. 2486–2497, 2001.

40. IKEHARA, S; et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep*, v. 32. p. 295-301, 2009.
41. POST, WS; et al. Methylation of the estrogen receptor gene is associated with aging and atherosclerosis in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*, v. 43, p. 985-991, 1999.
42. BECKETT, T; TCHERNOF, A; TOTH, MJ. Effect of ovariectomy and estradiol replacement on skeletal muscle enzyme activity in female rats. *Metabolism*, v. 51, n. 11, p. 1397–1401, 2002.
43. STIRONE, C; BOROUJERDI, A; DUCKLES, SP; KRAUSE, DN. Estrogen receptor activation of phosphoinositide-3 kinase, Akt, and nitric oxide signaling in cerebral blood vessels: rapid and long-term effects. *Molecular Pharmacology*, v. 67, n. 1, p. 105–113, 2005.
44. BUTERA, PC. Estradiol and the control of food intake. *Physiology and Behavior*, v. 99, n. 2, p. 175–180, 2010.
45. XU, Y; et al. Distinct hypothalamic neurons mediate estrogenic effects on energy homeostasis and reproduction. *Cell Metabolism*, v.14, n.4, p. 453–465, 2011.
46. HILL, JW; et al. Estrogen induces neuropeptide Y (NPY) Y1 receptor gene expression and responsiveness to NPY in gonadotrope-enriched pituitary cell cultures. *Endocrinology*, v. 145, n. 5, p. 2283-90, 2014.
47. PEARCE, K; et al. Influence of nutrition on the decline of ovarian reserve and subsequent onset of natural menopause. *Hum Fertil.* v. 18, p. 1-7, 2016.
48. PUCCI, G; et al. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: a review of the literature. *Pharmacol Res*, v. 120, p. 34–42, 2017.
49. FARAHMAND, M; et al. Surgical menopause versus natural menopause and cardio- metabolic disturbances: a 12-year population-based cohort study. *J Endocrinol Invest*, v. 38, p. 761–7, 2015.
50. KHALFA, A; et al. Prevalence of metabolic syndrome and its association with lifestyle and cardiovascular biomarkers among postmenopausal women in western Algeria. *Int J Gynaecol Obstet*, v. 138, n. 2, p. 201- 206, Aug 2017.
51. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil em síntese. 2010. Disponível em:
<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/pindamonhangaba/panorama>
52. FREEDMAN, RR; et al. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med*, v. 23, p. 117-125, 2005.

53. BOULANT, JA. Neuronal basis of Hammel's model for set- point thermoregulation. *J Appl Physiol*, v. 100, p. 1347–1354, 2006.
54. CHARKOUDIAN, N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *J Appl Physiol*, v.109, p. 1221–1228, 2010.
55. SILVA, NL; BOULANT, JA. Effects of testosterone, estradiol, and temperature on neurons in preoptic tissue slices. *Am J Physiol* 250:R625–R632, 1986.
56. FREEDMAN, RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* v. 142. p. 115–120, 2014.
57. GUPTA P, et al. Effects of menopausal status on circulating calcitonin gene-related peptide and adipokines: implication for insulin resistance and cardiovascular risks. *Climacteric*, v. 11, p. 364-372, 2008.
58. THURSTON, RC; et al. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation*, v. 118, p. 1234–1240, 2008.
59. GORDON, JL, et al. Cardiovascular, hemodynamic, neuroendocrine, and inflammatory markers in women with and without vasomotor symptoms. *Menopause*, v. 23, n. 11, p 1189-1198, Nov 2016
60. FRANCO, OH; et al. Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, v. 81, p. 353–61, 2015.
61. SVERRISDOTTIR, YB; JANSSON, LM; HAGG, U; Gan, LM. Muscle sympathetic nerve activity is related to a surrogate marker of endothelial function in healthy individuals. *PLoS One*, v. 5, e9257, 2010.
62. VONGPATANASIN, W. Autonomic regulation of blood pressure in menopause. *Semin. Reprod. Med*, v. 27, p. 338–345, 2009.
63. LAMBERT, E; et al. Dyslipidemia is associated with sympathetic nervous activation and impaired endothelial function in young females, *Am. J. Hypertens*, v. 26, p. 250–256, 2013.
64. SCHLAICH, M; STRAZNICKY, N; LAMBERT, G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol*, v. 3, p. 148–157, 2015.
65. BRUCK, K; ZEISBERGER, E. Adaptive changes in thermoregulation and their neuropharmacological basis. *Pharmacol Ther*, v. 35, p. 163-215, 1987.

66. DELAUNAY, L; et al. Clonidine comparably decreases the thermoregulatory thresholds for vasoconstriction and shivering in humans. *Anesthesiology*, v. 79, p. 470-474, 1993.
67. IWASE, S; et al. Age-related changes of sympathetic outflow to muscles in humans. *J Gerontol*, v. 46, p M1-M5, 1991.
68. TUOMIKOSKI, P; SAVOLAINEN-PELTONEN, H. Vasomotor symptoms and metabolic syndrome. *Maturitas*, v. 97, p. 61-65, Mar 2017.
69. SARREL, P; et al.. Incremental direct and indirect costs of untreated vasomotor symptoms. *Menopause*, v. 22, n. 3, p. 260-6, Mar 2015.
70. GARTOULLA, P; et al. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause*, v. 22, p. 694–701, 2015.
71. AVIS, NE; et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms across the menopause transition. *JAMA Intern Med*, v. 175, p. 531–539, 2015.
72. TOPATAN, S; YILDIZ, H. Symptoms experienced by women who enter into natural and surgical menopause and their relation to sexual functions. *Health Care Women Int*, v. 33, n. 6, p. 525-39, 2012.
73. UTHIAN, WH; et al. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: A comprehensive review. *Health and Quality of Life Outcomes*, v. 3, p. 47, 2005.
74. FREEMAN, EW; et al. Anxiety as a risk factor for menopausal hot flashes: evidence from the Penn Ovarian Aging cohort. *Menopause*, v. 23, n. 9, p. 942-949, 2016.
75. HU, LY; et al. Risk of Psychiatric Disorders Following Symptomatic Menopausal Transition. *Medicine*, v. 95, n. 6, 2016.
76. OSTLUND, H; et al. Estrogen receptor gene expression in relation to neuropsychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci*, v. 1007, p. 54-63, 2003.
77. Hot Flashes and Night Sweats (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002, Jul 2015.
78. AMIN, Z ; CANLI, T ; EPPERSON, CN. Effect of estrogen-serotonin interactions on mood and cognition. *Behav Cogn Neurosci Rev*, v. 4, p. 43–58, 2005.
79. KRAMAR, EA; et al.. Cytoskeletal changes underlie estrogen's acute effects on synaptic transmission and plasticity. *J Neurosci*, v. 29, n. 41, p. 12982–12993, 2009.
80. EPPERSON, CN. Interactive Effects of Estrogen and Serotonin On Brain Activation During Working Memory and Affective Processing in

Menopausal Women. Psychoneuroendocrinology, v. 37, n 3, p. 372–382, Mar 2012.

81. SMITH, LJ; HENDERSON, JA; ABELL, CW; BETHEA, CL. Effects of ovarian steroids and raloxifene on proteins that synthesize, transport, and degrade serotonin in the raphe region of macaques. Neuropsychopharmacology, vol. 29, n. 11, p. 2035-2045, 2004.
82. MOSES-KOLKO, EL; et al. Widespread increases of cortical serotonin type 2A receptor availability after hormone therapy in euthymic postmenopausal women. Fertil Steril, v. 80, n. 3, p. 554–559, 2004.
83. BETHEA, CL; et al. Protective actions of ovarian hormones in the serotonin system of macaques. Front Neuroendocrinol, v. 30, p. 212–38, 2009.
84. DIDKOWSKA, J; WOJCIECHOWSKA, U. Breast cancer in Poland and Europe—population and statistics. J Oncol, v. 63, n. 2, p. 111–8, 2013.
85. BOEKHOUT, AH, BEIJNEN, JH, SCHELLENS, JH. Symptoms and treatment in cancer therapy-induced early menopause. Oncologist. , v. 11, p. 641–54, 2006.
86. MORASKA, AR; JONES, JM; SIDERAS, K; LOPRINZI, CHL. Management of hot flashes in breast cancer patients. EJCMO, v. 4, n. 1, p 1-9, 2012.
87. MORROW, PHKH; MATTAIR, DN; HORTOBAGYI, GN. Hot Flashes: a review of pathophysiology and treatment modalities. Oncologist. v. 16, p. 1658–64, 2011.
88. FREEDMAN, RR. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. Am J Med, v. 118, n. 12, p. 124–30, 2005.
89. LIMA, FB; BETHEA, CL. Ovarian steroids decrease DNA fragmentation in the serotonin neurons of non-injured rhesus macaques. [Mol Psychiatry](#) v.15, n. 6, p. 657-68, Jun 2010.
90. JOHANSSON L, et al. Common psychosocial stressors in middle-aged women related to longstanding distress and increased risk of Alzheimer's disease: a 38-year longitudinal population study. BMJ Open. v. 3, p. 3142, 2013.
91. AYERS B, HUNTER MS. Health-related quality of life of women with menopausal hot flushes and night sweats. Climacteric, n. 16, p. 235-239, 2013.
92. JACKSON, EA. Hot Flash Frequency and Blood Pressure: Data from the Study of Women's Health Across the Nation. J Womens Health (Larchmt). Jul 2016. [Epub ahead of print]
93. KAGITANI, H; et al. Hot flashes and blood pressure in middle-aged Japanese women. American journal of hypertension, v. 27, p. 503–7,

2014.

94. SACCOMANI, S; et al. Does obesity increase the risk of hot flashes among midlife women?: a population-based study. *Menopause*, v. 24, n. 9, p. 1065-1070, 2017.
95. ALEXANDER, C; et al. Serum leptin levels, hormone levels, and hot flashes in midlife women. *Fertil Steril*, v. 94, p. 1037-43, 2010.
96. SILVEIRA, JS, et al. Hot flashes: emerging cardiovascular risk factors in recent and late postmenopause and their association with higher blood pressure. *Menopause*, v. 23, n. 8, p. 000-000, 2016.
97. WOO, LS; OAK, YY. Association between menopausal symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* v. 119 n.3, p. S531–S867, 2012.
98. THURSTON, RC; et al. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause*, v. 18, p. 352–358, 2011.
99. THURSTON, RC; KULLER, LH; EDMUNDOWICZ, D; MATTHEW KA. History of hot flashes and aortic calcification among postmenopausal women. *Menopause*, v. 17, p 256–261, 2010.
100. BECHLIOULIS A; et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 95, p. 1199–1206, 2010.
101. GAST, GC; et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension*, v. 51, p. 1492–1498, 2008.
102. THURSTON, RC; et al. Vasomotor symptoms and lipid profiles in women transitioning through menopause. *Obstet Gynecol*, v. 119, p. 753–761, 2012.
103. THURSTON, RC; et al. Vasomotor symptoms and insulin resistance in the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:3487–3494.
104. LENFANT, F; TREMOLLIÈRES, F; GOURDY, P; ARNAL, JF. Timing of the vascular actions of estrogens in experimental and human studies: Why protective early, and not when delayed? *Maturitas*, v. 68, p. 165–173, 2011.
105. FREEMAN, EW; et al. Hot flashes in the late reproductive years: Risk factors for african american and caucasian women. *J Womens Health Gend Based Med*, v. 10, p. 67–76, 2001.
106. THURSTON, RC; et al. Trajectories of Vasomotor Symptoms and Carotid Intima Media Thickness in the Study of Women's Health Across the Nation. *Stroke*, v. 47, n. 1; p. 12–17, January 2016.

107. LUSCHER, TF; BARTON, M. Biology of the endothelium. Clin Cardiol. v. 20. p. 3-10, 1997.
108. BRUNNER, H; et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. J Hypertens, v. 23, p. 233-246, 2005.
109. CLAPAUCH, R; MECENAS, AS; Maranhão, PA; Bouskela E. Endothelial mediated microcirculatory responses to an acute estradiol test are influenced by time since menopause, cumulative hormone exposure, and vasomotor symptoms. Menopause, v.17,p. 749-757, 2010.
110. DAVIGNON, J; GANZ, P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation, v. 109, p. 27-32. 2004.
111. RYU, KJ; et al. Vasomotor symptoms and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women. Menopause, v. 22, n. 11, p. 1239-45, Nov, 2015.
112. OGBERA, A; et al. Menopausal symptoms and the metabolic syndrome in Nigerian women with type 2 diabetes mellitus. Climacteric, v. 14, p. 75-82, 2011.
113. LEE, SW; et al. Association between menopausal symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. Arch Gynecol Obstet, v. 285, n. 2, p. 541-548, Feb 2012.
114. LUCHESA, CJ; et al. Cálculo do tamanho da amostra nas pesquisas em Administração. Edição do autor, 2011. Disponível em:
<http://www.unicuritiba.edu.br/sites/default/files/publicacoes/arquivos/calculo_do_tamanho_da_amostra_-_texto_final_para_impressapso1.pdf> .
115. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua completa de Mortalidade - 2009. Disponível em:
<<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2009>> .
116. PARK, HS; et al. The metabolic syndrome and associated lifestyle factors among South Korean adults. International Journal Epidemiol, v. 33, n. 2, p. 328-336, Apr 2004.
117. World Health Organization. Defining the problem of overweight and obesity. In: World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic: report of a WHO Consultation. Geneva, p. 241-243, 2000.
118. BEN-NOUN, L; SOHAR, E; LAOR, A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. Obes Res, v. 9, n. 8, p 470-7, 2001.

119. SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Rev Bras Hipertens, v. 17, n. 1, p. 5-6, 2010.
120. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Arquivos Brasileiros De Cardiologia, v. 84, Suplemento I, Abril 2005.
121. GORENSTEIN, C; et al. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian Subjects. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 29, n. 4, p. 453-457, Apr 1996.
122. SPIELBERG, CD; et al. Manual for the stats – trait anxiety inventory consulting psychologist press. Palo Alto, 1970.
123. BIAGGIO, AMB; et al. Manual para o Inventário de Ansiedade Traço Estado (IDATE). Rio de Janeiro, CEPA, 1979.
124. CUNHA, JA. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo, Casa do Psicólogo, 2001.
125. LIPP, MEN. Inventário de Sintomas de stress para adultos de LIPP (ISSL). São Paulo (SP), Casa do Psicólogo, 2000.
126. JOHN, MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepness Scale. Sleep, v. 14, p. 540-545, 1991.
127. BERTOLAZI, AN; Portuguese-language version of the Epworth Sleepiness Scale: validation for use in Brazil. J Bras Pneumol, v. 35, n. 9, p. 877-883, 2009.
128. BUYSSE, DJ; et al. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Research, v. 28, p. 193-213, 1989.
129. BASTIEN, CH; et al. Validation of the insomnia severity index an outcome measure for insomnia research. Sleep med, v. 2, n. 4, p. 297-307, 2001.
130. ABESO, Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009/2010-ABESO- 3.ed. [S.l.]: 2009.
131. AERTGEERTS, B; et al. The value of the CAGE in screening for alcohol abuse and alcohol dependence in general clinical populations: a diagnostic meta-analysis. J Clin Epidemiol, v. 57, n. 1, p. 30–39, 2004.
132. ALVES, H; et al. Clinical and demographical aspects of alcohol and drug dependent physicians. Rev Assoc Med Bras, v. 51, n. 3, p. 139-143, 2005.

133. SILVA FILHO, CR; et al. Climateric symptoms and quality of life: validity of women's health questionnaire. *Rev Saúde Pública*, v. 39, n. 3, p. 333-9, 2005.
134. LEEANGKOONSATHIAN, E; PANTASRI, T; CHAOVISITSEREE, S; MORAKOT, N. The effect of different progestogens on sleep in postmenopausal women: a randomized trial. *Gynecol Endocrinol*, v. 33, n. 12, p. 933-936, 2017.
135. CINTRON, D; et al. Effects of oral versus transdermal menopausal hormone treatments on self-reported sleep domains and their association with vasomotor symptoms in recently menopausal women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause*, v. 25, p. 145-53, 2018.
136. KIM, MJ; YIM, G; PARK, HY. Vasomotor and physical menopausal symptoms are associated with sleep quality. *PLoS One*, v. 13, n. 2, e0192934, Feb, 2018.
137. FREEMAN, EW; et al. Anxiety as a risk factor for menopausal hot flashes: evidence from the Penn Ovarian Aging cohort. *Menopause*, v. 23, n. 9, p. 942-949, 2016.
138. PU, D; TAN, R; YU, Q; WU, J. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. *Climacteric*, v. 20, n. 6, p. 583-591, Dec 2017.
139. REED, SD; et al. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population. *Menopause*, v. 21, n. 2, p. 153-8, Feb 2014.
140. MONTASSER, ME; et al. A potentially functional variant in the serotonin transporter gene is associated with premenopausal and perimenopausal hot flashes. *Menopause*, v. 22, n. 1, p. 108-13, Jan 2015.
141. MANCINI, MC. *Tratado de Obesidade*. 2. ed, Rio de Janeiro, 2004.

10.. ANEXOS

ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: PROJETO DE SAÚDE DE PINDAMONHANGABA - FASE II (PROSAPIN - 2013)

Pesquisadores responsáveis: Professor Associado Dr. José Mendes Aldrichi e Professora Associada Maria Regina Alves Cardoso, docentes da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

Este estudo é a continuação de um projeto chamado “Projeto de Saúde de Pindamonhangaba-(PROSAPIN)”, iniciado no ano de 2007 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP) com o protocolo número 1776. No período entre outubro de 2007 e janeiro de 2008 você pode ter participado do PROSAPIN assinando um documento chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, respondendo uma entrevista e permitindo a medida de seu peso, altura, circunferência da barriga e do quadril e realizando um exame de sangue. Agora em 2013 o PROSAPIN terá uma segunda etapa, e você está sendo convidada a participar. Sua participação é de grande importância, pois permitirá comparar os resultados dos estudos de 2007 e 2013, e avaliar como a saúde das mulheres de Pindamonhangaba evoluiu em cinco anos. Esta comparação dos resultados só será possível caso você aceite participar desta nova etapa e permita a utilização das informações coletadas no PROSAPIN de 2007.

O aceite para participar do PROSAPIN de 2013 e a permissão para utilizar as informações anteriores só serão válidos mediante a assinatura deste novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Caso você não tenha participado do PROSAPIN em 2007, saiba que seu nome foi sorteado para você participar da nova fase do projeto em 2013. Desta

forma, convidamos você a fazer parte deste estudo, caso aceite, deverá assinar este Termo de Consentimento para formalizar sua participação.

O PROSAPIN de 2013 tem várias partes, a primeira delas é estudar seus hábitos de vida e possíveis doenças.

Para isso será necessário realizar os seguintes procedimentos: uma entrevista com perguntas sobre seus dados pessoais (idade, estado civil, escolaridade, renda e profissão), a presença de alguma doença física ou psicológica (dores no corpo, problemas de sono, perda de urina, ansiedade, depressão e estresse) e seus hábitos de vida (tipo de alimentação, prática de exercícios e consumo de álcool e cigarro). Também serão realizadas medidas da sua pressão, peso, altura, circunferência da barriga e pescoço; exame de sangue para ver a quantidade de gordura, açúcar, gordura com açúcar e hormônios; exame da saliva para ver a quantidade de um hormônio (cortisol) e por último, se necessário, um exame do sono que será realizado durante a noite na sua casa para ver se existe o problema de paradas respiratórias enquanto você dorme.

O presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido também pede permissão para a utilização do sangue e da saliva armazenados em futuras análises.

Em seguida você será convidada para participar de uma prática de exercício chamada Tai Chi Pai Lin e de meditação na Unidade de Saúde perto da sua casa durante três meses. Além disso, você poderá ser convidada também para receber orientações para melhorar o sono e os sintomas urinários, caso apresente problemas de sono ou perda de urina sem querer.

Os riscos são mínimos, mas existe a possibilidade de constrangimento com algumas perguntas íntimas ou com a impossibilidade de utilizar a balança e a fita métrica que são padronizadas para o estudo (150 Kg e 150 cm respectivamente), entretanto, as perguntas têm a possibilidade de não serem respondidas. Durante a coleta de sangue pode acontecer algum desconforto

durante a penetração da agulha, contudo, a equipe que fará este trabalho é especializada e experiente, e o material todo descartável impedindo contaminações. Se você aceitar praticar o Tai Chi Pai Lin, pode ser que aconteça alguma lesão leve se o exercício for realizado de forma incorreta, entretanto, é um método simples, muito fácil e seguro. Caso você precise fazer o exame do sono, o aparelho que será utilizado é bem leve e pequeno, mas, pode ocorrer algum incômodo na posição de dormir. Por último, se você participar da terapia para mulheres que perdem urina, você poderá ser encorajada a utilizar um dispositivo para ser colocado dentro da vagina (cones ou absorventes internos), estes são estéreis, leves e confortáveis, de uso individual para ser colocado em casa com privacidade, a fim de fazer exercícios com os músculos que ajudam a segurar a urina, no entanto, talvez você possa se sentir tímida e se recusar a usar.

O benefício pessoal para você está ligado a uma melhor qualidade de vida, uma vez que, constatando a presença destes problemas você receberá assistência de profissionais especializados junto a equipe da Unidade de Saúde de Família. No final desses três meses, faremos a mesma avaliação inicial descrita anteriormente.

Você será esclarecida sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados dos dados do questionário serão enviados para você e permanecerão confidenciais. Seu nome ou informação que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e outra será fornecida a você. A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. No caso de dúvidas ou notificação de acontecimentos não previstos, você poderá procurar esclarecimentos com o

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, no telefone 11 3061-7779 ou Av. Dr. Arnaldo, 715 – Cerqueira César, São Paulo - SP, ou os pesquisadores responsáveis Prof. Dr. José Mendes Aldrighi pelo telefone (11) 3061-7703 e Prof^a. Dra. Maria Regina Alves Cardoso pelos telefones (11) 99834-2020.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE:

Eu, _____
_____ fui informada dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. Os pesquisadores responsáveis Dr. José Mendes Aldrighi e Dra. Maria Regina Alves Cardoso certificam-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão pagos pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei entrar em contato com a estudante Érika Flauzino que mora na cidade de Pindamonhangaba pelo telefone (12) 9761-4369, com os professores citados acima ou, com Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome
Assinatura da Participante
Data
Nome
Assinatura da Pesquisadora
Data
Nome
Assinatura da Testemunha
Data

Helena Proni Fonseca

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/8140617913022253>

Última atualização do currículo em 26/12/2017

Graduada em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (2012). Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (2013-2016). Aperfeiçoamento em Ginecologia Endócrina, Climatério e Anticoncepção; e Patologia do Trato Genital Inferior e Infecção pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (2016-2017). Mestranda na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Helena Proni Fonseca
Nome em citações bibliográficas	FONSECA, H. P.;FONSECA, HELENA PRONI;SBRAME Collaborators

Endereço

Endereço Profissional	Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Rua Cesario Motta Junior. 61 Vila Buarque 01201020 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (011) 21767000
------------------------------	--

Formação acadêmica/titulação

2016	Mestrado em andamento em Saúde, Ciclos de vida e Condições Sociais Saúde da Mulher. Centro de Apoio à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, CEAP/FSP, Brasil. Título: PREVALÊNCIA DE ONDAS DE CALOR EM MULHERES COM SÍNDROME METABÓLICA NO CLIMATÉRIO,Orientador: JOSÉ MENDES ALDRIGHI.
2013 - 2016	Especialização - Residência médica. Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, SCM/SP, Brasil. Residência médica em: GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA Número do registro: . Bolsista do(a): Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, SESP, Brasil. Palavras-chave: GINECOLOGIA; OBSTETRÍCIA. Grande área: Ciências da Saúde
2016 - 2017	Aperfeiçoamento em GINECOLOGIA ENDÓCRINA, CLIMATÉRIO E ANTICONCEPÇÃO. (Carga Horária: 900h). Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, SCM/SP, Brasil. Título: -. Ano de finalização: 2017.
2016 - 2017	Aperfeiçoamento em PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA. (Carga Horária: 450h). Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, SCM/SP, Brasil. Título: -. Ano de finalização: 2017.
2007 - 2012	Graduação em Medicina. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, FCMSCSP, Brasil.
2004 - 2006	Ensino Médio (2º grau). Colégio Poliedro, POLIEDRO, Brasil.

José Mendes Aldrighi

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/9288664060952694>

Última atualização do currículo em 04/04/2018

Professor Titular, Diretor do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia (DOGI) da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) de 2011-2017. Chefe do GECCLAN (Ginecologia Endócrina, Climatério e Anticoncepção) de 2000-2017 do DOGI da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq. Graduação em Medicina na FCMSCSP. Doutorado em Ginecologia pela Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e. Livre-Docente, Professor Associado 3 do Departamento de Saúde Materno Infantil, Professor e Coordenador de Pós Graduação em Saúde da Mulher no Climatério da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Editor de 10 livros sobre saúde da mulher. Participou de mais de 300 bancas julgadoras. Professor de Pós Graduação, Fundador e Coordenador da Área de Ginecologia do NEPCOM (Núcleo de Estudos e Pesquisas sobre Coração da Mulher) do InCor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo até 2015 e Professor de Pós-Graduação na Escola Paulista de Medicina (UNIFESP) na década de 90. Pesquisador nas áreas de Saúde da mulher no Climatério; Sistema cardiovascular, hormônios e mulher; Obesidade, resistência insulínica e câncer. Doença cardiovascular e síndrome dos ovários policísticos. Foi Presidente do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Associação Paulista de Medicina e Presidente do Centro LatinoAmericano Salud y Mujer. Premiado 26 vezes por mérito científico, tendo recebido a Ordem do Mérito Médico da Presidência da República Federativa do Brasil e Ordem do Mérito Comunitário da Polícia Militar do Estado de São Paulo, além de condecorações internacionais. Prêmio de Ginecologia 2016 da Sociedade de Obstetrícia e Ginecologia do Estado de São Paulo. Orientou 55 pós-graduandos, mais de 30 iniciações científicas e publicou mais de 250 artigos nacionais e internacionais. Ministrou mais de 1500 aulas para graduandos de Medicina e mais de 1100 conferências como convidado nacional e internacional. Professor homenageado pelas turmas de graduação da Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo, da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e pela atuação no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de São Paulo durante as Jornadas Científicas. Patrono da 48ª Turma de Medicina da Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	José Mendes Aldrighi
Nome em citações bibliográficas	ALDRIGHI, J. M.;ALDRIGHI, JOSÉ MENDES;ALDRIGUI, JOSÉ MENDES;ALDRIGHI J;ALDRIGHI, JOSÉ M.;ALDRIGHI, JOSÉ;ALDRIGHI, JM

Endereço

Endereço Profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Saúde Materno-Infantil. Av. Dr Arnaldo, 715
------------------------------	---