

**Universidade de São Paulo**  
**Faculdade de Saúde Pública**

**O ambiente inflamatório e os acometimentos de saúde  
em pessoas em idades relacionadas à menopausa e à  
andropausa**

**João Valentini Neto**

**Tese apresentada para a avaliação  
escrita no Programa de Pós-Graduação  
Nutrição em Saúde Pública**

**Área de concentração: Nutrição em  
Saúde Pública**

**Orientadora: Profa. Assoc. Sandra  
Maria Lima Ribeiro**

**São Paulo**

**2022**

# **O ambiente inflamatório e os acometimentos de saúde em pessoas em idades relacionadas à menopausa e à andropausa**

**João Valentini Neto**

**Tese apresentada para a avaliação escrita no  
Programa de Pós-Graduação Nutrição em  
Saúde Pública**

**Área de concentração: Nutrição em Saúde  
Publica**

**Orientadora: Profa. Assoc. Sandra Maria Lima  
Ribeiro**

**São Paulo**

**2022**

“Retenção de tese”

Autorizo a reprodução e divulgação parcial deste trabalho, pois contém dados inéditos no formato de artigos científicos.

Mais uma vez, dedico com muito amor o fruto de um trabalho aos meus avós – Hilda, Genoefa, João e José-, desta vez já na ausência de todos, e com ainda mais saudade.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, a Deus, por eu estar aqui, por eu ter conseguido chegar até aqui.

Aos meus pais, pela vida, pelos ensinamentos, pela educação, pelo apoio, pelo amor, por serem quem são, por tudo que me permitiram e me possibilitaram ser e viver.

À minha amada irmã, por comigo dividir as angústias e compartilhar as alegrias; por sempre me apoiar e me incentivar; e por ser um exemplo de persistência e de como lutar por um sonho.

À minha orientadora, Sandra Maria Lima Ribeiro, a quem sei que posso chamar de amiga, que me transmitiu não apenas o conhecimento e o método científico, mas, mais que isso, me dedicou amizade, parceria, apoio, compreensão e carinho.

Às minhas amigas – Beatriz, Francine, Isabela, Isadora, Maíra, Marina, e Thaisa, por estarem na minha vida e fazerem dela uma experiência mais doce, leve e agradável.

Aos meus amigos Lilian, João Paulo e Ricardo Carlos, que em São Paulo me acolheram, me deram apoio, carinho, e alegria para os meus dias.

Aos meus companheiros de jornada acadêmica, Adélia, Angela, Gustavo, Ismênia, Lais, Mariane, e Paula, com quem dividi experiências, inquietações e alegrias, e de quem recebi ensinamentos, carinho, apoio e amizade.

Ao NAFE, grupo do qual tenho orgulho de ser membro. E deste grupo, não posso deixar de agradecer, especial e nominalmente, à Amália, pela parceria e pela ajuda em todo o percurso.

À toda minha família, pelo carinho, por me apoiarem e me encorajarem a sempre seguir em frente na busca pelo conhecimento e pela conquista dos meus sonhos.

À Professora Regina Mara Fisberg, por toda a ajuda, e por ter me permitido trabalhar junto ao ISA e ao seu grupo de pesquisa – GAC.

Aos Professores Marcelo Macedo Rogero, Flávia Mori Sarti, e Lígia Araújo Martini Cavalheiro, e à toda equipe do ISA-Capital e do ISA-Nutrição 2015, por permitirem o trabalho com os dados desse projeto.

À Professora Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre por ter me aberto um novo mundo de conhecimentos e possibilidades.

Às técnicas dos laboratórios, Rosana, Geni e Liania, não apenas pelo auxílio recebido com as análises e procedimentos, mas por toda a convivência.

A todos os funcionários da Faculdade de Saúde Pública, minha segunda casa nesses anos todos de doutoramento, em especial aos do Departamento de Nutrição e da Secretária de Pós-graduação – Alessandra, Cidinha, Cintia, Eduardo, José e Roseli.

A todos que fizeram parte dos estudos ISA-Capital 2015 e ISA-Nutrição 2015.

À CAPES, pois o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

*“Já podaram seus momentos  
Desviaram seu destino  
Seu sorriso de menino  
Quantas vezes se escondeu  
Mas renova-se a esperança  
Nova aurora a cada dia  
E há que se cuidar do broto  
Pra que a vida nos dê flor e fruto  
Coração de estudante  
Há que se cuidar da vida  
Há que se cuidar do mundo  
Tomar conta da amizade  
Alegria e muito sonho  
Espalhados no caminho  
Verdes planta e sentimento  
Folhas, coração, juventude e fé”*

Milton Nascimento e Wagner Tiso Veiga

VALENTINI NETO, J. **O ambiente inflamatório e os acometimentos de saúde em pessoas em idades relacionadas à menopausa e à andropausa.** 2022. Tese – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

## RESUMO

**Introdução:** O aumento da expectativa de vida da população faz com que as pessoas passem a viver por mais tempo com doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Dentre as mulheres, as fases da vida que mais se destacam pelos acometimentos em saúde são aquelas relacionadas à menopausa; além do risco aumentado para o desenvolvimento da síndrome metabólica (SM), há destaque para os transtornos mentais comuns (TMC) e as doenças articulares (DA). Já entre os homens, uma vez que a andropausa não é tão claramente identificada como a menopausa, acaba-se atribuindo essa ocorrência à idade e às baixas concentrações séricas de testosterona. Todavia, em ambos os sexos, um processo de inflamação sistêmica crônica e de baixo grau (ISBG) tem sido apontado como um importante fator associado ao desenvolvimento e agravamento de todas as condições acima mencionadas. A ISBG decorre de alterações próprias do envelhecimento no sistema imune (SI), particularmente a imunossenescência, mas também por outros fatores externos ao SI, em especial as modificações na gordura corporal e no ambiente intestinal. Nesse contexto, estudar a relação e fatores associados a essas condições permite o delineamento de estratégias de intervenção em saúde. **Objetivos:** Investigar, em pessoas a partir de 40 anos de idade, a prevalência e as associações entre desfechos em saúde relacionados a DCNT, incluindo fatores relacionados à ISBG. **Métodos:** O presente estudo, que consistiu na elaboração de três manuscritos, foi desenvolvido a partir de dados do Inquérito de Saúde de São Paulo de 2015, um estudo transversal, de base populacional e com amostra representativa dos moradores da área urbana do município de São Paulo. No primeiro manuscrito, foi investigada a associação entre a presença de TMC, DA, Índice de massa corporal (IMC) e outras doenças crônicas. As análises incluíram também dados sociodemográficos (idade, escolaridade, raça/etnia); essas associações foram testadas por modelos de regressão logística múltipla. No segundo manuscrito foram testadas as associações entre TMC e DA com o potencial inflamatório da dieta (identificado a partir do cálculo do Índice Inflamatório da Dieta), o nível de atividade física (utilizando o *International Physical Activity Questionnaire- IPAq*) classificado conforme recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS), a presença de outras doenças crônicas e o IMC. As análises também incluíram variáveis sociodemográficas (faixa etária, escolaridade, raça/etnia). O terceiro manuscrito consistiu em uma subamostra não representativa do banco de dados do estudo ISA, com participantes que tiveram a composição corporal avaliada por DEXA (raios-x de dupla energia), de onde se obteve a massa magra apendicular e o total de gordura corporal. Foi também avaliada a força de preensão manual, que determina a qualidade do músculo esquelético. Foi realizada a dosagem de marcadores inflamatórios (TNF- $\alpha$ ) e de permeabilidade intestinal (LPS, zonulina e iFABP). Ainda, esses participantes tiveram realizadas as dosagens de HDL-c plasmático, glicemia de jejum e triacilglicerol, além das medidas de pressão arterial. Esses parâmetros foram utilizados para a classificação da síndrome metabólica (SM). As associações, mediações e direções entre essas variáveis foram testadas a partir de modelos generalizados de equações estruturais. **Principais Resultados:** Manuscrito 1. A prevalência de TMC entre as mulheres investigadas no estudo esteve entre 26,9% e 38,0%, a de DA ficou entre 18,7% e 31,1%. Foram encontradas associações entre TMC e DA (OR = 1,998;  $p < 0,001$ ), idade entre 56 e 60 anos (OR= 0,542;  $p=0,018$ ), e a presença de três diagnósticos de outras doenças crônicas não transmissíveis (OR= 2,696;  $p= 0,027$ ). Manuscrito 2. Avaliando simultaneamente as associações entre TCM, DA,

potencial inflamatório da dieta, e o nível de atividade física, observou-se que as associações entre TMC, DA e número de diagnósticos de outras doenças crônicas foram mantidas, e o maior tercil do escore do índice inflamatório da dieta se mostrou positivamente associado a presença de TCM (OR=2,240; p=0,006). O nível de atividade física não apresentou significância, porém permaneceu ajustando os modelos. Manuscrito 3. A síndrome metabólica foi identificada em 45,8% dos participantes, e associações diretas foram observadas entre TNF- $\alpha$  e massa gorda corporal, e entre a permeabilidade intestinal e a massa muscular apendicular. **Conclusões:** Os resultados aqui apresentados confirmaram uma associação significativa entre transtornos mentais e aspectos inflamatórios, representados pela presença de doenças articulares e outras doenças crônicas, além do potencial inflamatório da dieta. A atividade física mostrou uma associação marginal protetora em relação à inflamação sistêmica e conseqüentemente aos transtornos mentais. Finalmente, componentes da composição corporal, massa gorda e massa magra apendicular, se mostraram diretamente associados a marcadores inflamatórios e a presença de síndrome metabólica.

**Palavras-chave:** transtornos mentais comuns; doenças articulares; doenças crônicas não transmissíveis; inflamação; permeabilidade intestinal; dieta; atividade física.

Valentini Neto, J. **The inflammatory environment and health involvements in persons in ages related to menopause and andropause.** Thesis - São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2022. Portuguese

## ABSTRACT

**Background:** The increase in population life expectancy allows individuals to live longer time periods with noncommunicable diseases (NCD). Among women, the life phases that stand out the most by the health compliment are those related to menopause, with emphasis to the common mental disorders (CMD), and the joint diseases (JD), and an increased risk for the metabolic syndrome presentation. Among men, once andropause is not as clearly identified as menopause, the occurrence of these conditions is attributed to age and to the low level of circulating testosterone. The called low-grade systemic inflammation (LGSI) has been pointed as an important factor associated to the development and worsening of all the mentioned conditions. The LGSI results from the immune system (IS) proper alterations, but also from factor aside IS, especially the body fat and gut environment changes. In this context, investigating the relations and factors associated to those conditions allows designing health intervention strategies. **Aims:** To investigate, in persons aged 40+ years old, the prevalence and associations between CMD related outcomes, with emphasis on the factors associated to the LGSI. **Methods:** The present study, which is constituted of three manuscript elaboration, was developed from data of the 205 Health Survey of São Paulo, a population-based cross-sectional study, with representative sample of urban residents of the city of São Paulo. In the first manuscript, associations of CMD, JD, and other chronic conditions, and body mass index (BMI), were investigated. The analysis also included sociodemographic data (age, schooling, race/ethnicity); these associations were testes by multiple logistic regression models. In the second manuscript, associations were tested between CMD and JD, with the inflammatory potential of the diet (identified from the Dietary Inflammatory Index calculation), the leisure physical activity level [classified according to WHO (World Health Organization) proposition using the International Physical Activity Questionnaire- IPAq], the presence of other chronic conditions and BMI. Analysis also included sociodemographic variables (age intervals, schooling, race/ethnicity). Third manuscript consisted of a sub-sample, which was not representative of the Health Survey of São Paulo, with participants who had their body composition evaluated by DXA (dual energy x-ray), from which appendicular muscle mass and total body fat were obtained. Also, handgrip strength, that determinate skeletal muscle quality, was evaluated. Inflammatory (TNF- $\alpha$ ) and gut permeability (LPS, zonulin and iFABP) were evaluated. Yet, these participants had plasmatic HDL-c, fasting blood glucose and triacylglycerol, and arterial blood pressure evaluated. These parameters were used for the metabolic syndrome (MS) classification. Associations, mediations, and directions among those variables were tested by Generalized Structural Equation Models. **Main results:** Manuscript 1. The prevalence of CMD among investigated women was found between 26.9% and 38.0%, and from 18.7% to 31.1% for JD. Associations were found between CMD and DA (OR= 1.998;  $p < 0.0001$ ), age from 56 to 60 years old (OR= 0.542;  $p = 0,018$ ), and the presence of the diagnostics of three chronic conditions other than JD (OR= 2.696;  $p = 0.027$ ). Manuscript 2. Simultaneously evaluating the associations between CMD, JD, and dietary inflammatory potential, physical activity level, and the number of other chronic conditions diagnosis, and the higher dietary inflammatory index score presented positively associated to the presence of CMD (OR= 2.240;  $p = 0.006$ ). Physical activity level did not present significant associations,

but it adjusted the models. Manuscript 3. Metabolic Syndrome was identified in 45.8% of the participants, and direct associations were observed between TNF- $\alpha$  and body fat mass, and from gut permeability and the appendicular muscle mass. **Conclusions:** The here presented results confirm a significant association between common mental disorders and inflammatory aspects, represented by the presence of joint diseases and other chronic conditions, and also the dietary inflammatory potential. Physical activity presented marginal protective association in relation to systemic inflammation, and consequently to common mental disorders. Finally, body composition components, body fat and appendicular muscle mass, were directly associated to inflammatory markers and to the presence of metabolic syndrome.

**Keywords:** common mental disorders; joint diseases; noncommunicable diseases; inflammation; gut permeability; diet; physical activity.