



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO - PPGAN

MARTA MARIA DO AMARAL DOS SANTOS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS SANGUÍNEOS DE VITAMINA D E INDICADORES  
DA SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA**

RIO DE JANEIRO - RJ

Março / 2016

MARTA MARIA DO AMARAL DOS SANTOS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS SANGUÍNEOS DE VITAMINA D E INDICADORES  
DA SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Alimentos e Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Cardoso Netto

RIO DE JANEIRO - RJ

Março / 2016

MARTA MARIA DO AMARAL DOS SANTOS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS SANGUÍNEOS DE VITAMINA D E INDICADORES  
DA SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Alimentos e Nutrição.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Presidente: Profa. Dr<sup>a</sup>. Claudia Cardoso Netto – Orientadora

---

1º Examinador: Prof. Dr. Carlos Alberto Bastos De Maria

---

2º Examinador: Prof. Dr. Luiz Fernando Rodrigues Júnior

**“O que sabemos é uma gota, o que ignoramos um oceano.”**

*Isaac Newton*

## AGRADECIMENTOS

Aos meus amados pais Namir e Wanda (*in memorian*) pelo amor caloroso, exemplo, educação, estímulo e dedicação, generosamente ofertados.

A minha segunda família Antonio Jacyntho e amada “mãe do coração” Francisca Eléa (*in memorian*) mestra e incentivadora, pelos valorosos ensinamentos, pelo irretocável caráter, generosidade e humanidade. Muito além do sangue, o amor!

Aos meus queridos e amados irmãos Paulo Maurício (*in memorian*) e Evandro José (*in memorian*), por todo carinho, cuidado e proteção dedicado a “irmãzinha caçula”.

A meu saudoso amor Carlos Henrique (*in memorian*), que me abriu as portas do mundo para a felicidade e o conhecimento!

Ao meu doce filho, pelo carinho, suporte, incentivo e paciência.

Aos demais familiares, pelo incentivo, carinho e compreensão.

Aos amigos antigos que se colocaram ao meu lado como incentivadores e aos novos, conquistados durante esta jornada, pelo apoio e auxílio que tornaram possível esta jornada.

À minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Dra. Claudia Cardoso Netto, pela oportunidade oferecida, pelos valiosos ensinamentos e confiança depositada. E que apesar das dificuldades pessoais não poupou esforços para o desenvolvimento desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo Sergio Marcellini pelos ensinamentos, aconselhamentos e suporte essencial no estágio docência.

Aos servidores e professores do Instituto Biomédico, especialmente do Departamento de Bioquímica da UNIRIO, pelo acolhimento e apoio.

À coordenação do Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, pela oportunidade.

À coordenação de Apoio de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Amparo a Pesquisa do Rio de Janeiro (FAPERJ) pelo indispensável apoio financeiro para a realização deste trabalho.

## SUMARIO

	<b>RESUMO</b>	7
	<b>ABSTRACT</b>	8
	<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	9
	<b>LISTA DE FIGURAS</b>	11
	<b>LISTA DE QUADROS</b>	12
	<b>LISTA DE TABELAS</b>	13
1	<b>INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA</b>	14
2	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	15
2.1	Vitamina D	15
2.2	Síndrome metabólica	21
2.3	Climatério e Menopausa	31
3	<b>OBJETIVOS</b>	34
3.1	Objetivo geral	34
3.2	Objetivos específicos	34
4	<b>METODOLOGIA</b>	35
4.1	Desenho do estudo	35
4.2	Dados clínicos e demográficos	35
4.3	Critérios de exclusão	35
4.4	Coleta das amostras de sangue e parâmetros bioquímicos	35
4.5	Ponto de corte para 25(OH)D <sub>3</sub>	35
4.6	Avaliação antropométrica	36
4.7	Tratamento estatístico	37
4.8	Aspectos éticos	37
5	Resultados	38
6	Discussão	45
7	Conclusão	49
	<b>REFERÊNCIAS</b>	50
	<b>ANEXOS</b>	57

## RESUMO

A síntese cutânea de vitamina D ou colecalciferol é iniciada por meio da transformação do precursor epitelial 7-deidrocolesterol em colecalciferol por ação dos raios ultravioleta. Posteriormente, a vitamina D entra na circulação e é transportada para o fígado, unida à proteína ligante da vitamina D (DBP). No fígado, ocorre a primeira hidroxilação para a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D<sub>3</sub>], que será secretada no plasma. Para se tornar ativa, a 25(OH)D<sub>3</sub> é metabolizada pela enzima 25-hidroxivitamina D 1 $\alpha$ -hidroxilase nos rins, formando 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]. A vitamina D pode atuar em diversos processos celulares vitais, assim como, na bioquímica e fisiopatologia da obesidade, doença cardiovascular, diabetes mellitus entre outros. Sendo assim, o objetivo desse estudo é avaliar a associação entre níveis sanguíneos de vitamina D e indicadores relacionados à síndrome metabólica em mulheres na pós menopausa. Foi realizado estudo transversal retrospectivo com mulheres na pós menopausa na cidade do Rio de Janeiro – RJ. As mulheres foram entrevistadas entre agosto de 2013 e agosto de 2014, totalizando 177 voluntárias. Os dados clínicos e demográficos foram obtidos por entrevista oral individual utilizando-se um questionário estruturado. Os metabólitos dosados foram 25(OH)D<sub>3</sub>: insulina, proteína C reativa, hormônio folículo estimulante (FSH), estradiol, progesterona e paratormônio (PTH) glicose, triglicerídeos, colesterol total, HDL-colesterol e LDL-colesterol. Ponto de corte para vitamina D foi: 25(OH)D<sub>3</sub>  $\geq$  30 ng/mL (75 nmol/L) = normal e 25(OH) D<sub>3</sub> < 30 ng/mL (75 nmol/L) = hipovitaminose (OMS). Na antropometria foram analisados: peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura (CC). Os testes estatísticos utilizados foram Teste t de Student, Teste de Wilcoxon e o Teste *Chi-quadrado* para. O nível de significância adotado foi de 5% e utilizado os programas GraphPad versão 5.0 e XLSTAT 2016. Das 177 mulheres avaliadas, 87 (49,15%) tinham hipovitaminose D e, 90 (50,85%) tinham níveis normais desta vitamina; 88 (49,7%) apresentaram síndrome metabólica e 89 (50,3%) não apresentaram tal síndrome. As médias de peso, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal, pressão arterial, insulina, hormônio folículo estimulante (FSH), paratormônio (PTH), proteína C reativa (PCR), glicose de jejum e triglicerídeos foram maiores ( $p < 0,05$ ) no grupo com síndrome metabólica, enquanto a média de HDL-colesterol foi maior ( $p < 0,05$ ) no grupo sem síndrome metabólica. No grupo com síndrome metabólica, as médias de pressão arterial diastólica e cálcio sanguíneo foram maiores ( $p < 0,05$ ) no grupo de mulheres com níveis normais de vitamina D. Já no grupo sem síndrome metabólica, apenas o cálcio sanguíneo apresentou uma suposta relação com o nível de vitamina D no sangue, porém, o cálcio sanguíneo foi maior ( $p < 0,05$ ) no grupo com hipovitaminose D. Não houve diferença estatística ( $p > 0,05$ ) entre os grupos em relação à etnia. Esse estudo evidenciou a prevalência de um distúrbio metabólico complexo na população estudada, que pode indicar predisposição dessas mulheres a um aumento considerável no risco de desenvolver doença cardiovascular, ou seja, sugere-se uma possível influência da menopausa na síndrome metabólica. Além disso, a vitamina D apresentou uma possível interferência na pressão arterial diastólica e cálcio sanguíneo nas mulheres com síndrome metabólica.

**Palavras chave:** Vitamina D, síndrome metabólica, pós-menopausa, envelhecimento.

## ABSTRACT

The cutaneous synthesis of vitamin D or cholecalciferol is started by the action of ultraviolet rays transforming the epithelial precursor 7-dehydrocholesterol into cholecalciferol. Subsequently, vitamin D flows into the circulation and is transported to the liver, along with the vitamin D binding protein (DBP). Once in the liver, occurs the first hydroxylation to 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D<sub>3</sub>], and then is secreted into the plasma. To become active, 25(OH)D<sub>3</sub> is metabolized by the enzyme 25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -hydroxylase in the kidney to become 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]. Vitamin D may act in several vital cellular processes, as well as biochemical and physiological disorders in obesity, cardiovascular disease and diabetes mellitus. This study aims evaluate the association between blood levels of vitamin D and indicators its related to metabolic syndrome in postmenopausal women. A retrospective cross-sectional study of postmenopausal women in the city of Rio de Janeiro - RJ. The women were interviewed between August 2013 and August 2014, a total of 177 volunteers. Clinical and demographic data were obtained by individual oral interview using a structured questionnaire. The metabolites were measured 25 (OH) D<sub>3</sub>: insulin, C-reactive protein, follicle stimulating hormone (FSH), estradiol, progesterone, and parathyroid hormone (PTH) glucose, triglycerides, total cholesterol, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol. cutoff for vitamin D was 25 (OH) D<sub>3</sub>  $\geq$  30 ng/mL (75 nmol/L) = normal, 25 (OH) D<sub>3</sub> <30 ng/mL (75 nmol/L) = hypovitaminosis (WHO). Anthropometry was analyzed: weight, height, body mass index (BMI) and waist circumference (WC). Statistical analyzes were performed using Student's t test, Wilcoxon test and Chi-square test for. The significance level was 5% and used programs GraphPad version 5,0 and XLSTAT 2016. Of the 177 women evaluated, 87 (49,15%) had vitamin D deficiency, and 90 (50,85%) had normal levels of this vitamin; 88 (49,7%) had metabolic syndrome and 89 (50,3%) had no such syndrome. The average weight, body mass index (BMI), waist circumference, blood pressure, insulin, follicle stimulating hormone (FSH), parathyroid hormone (PTH), C-reactive protein (CRP), fasting glucose and triglycerides were higher ( $p < 0,05$ ) in patients with the metabolic syndrome, while the HDL-cholesterol average was greater ( $p < 0,05$ ) in the group without metabolic syndrome. In the group with metabolic syndrome, the mean diastolic blood calcium and blood pressure were higher ( $p < 0.05$ ) in the group of women with normal levels of vitamin D. In the group without metabolic syndrome, only blood calcium showed a supposed relationship with the level of vitamin D in the blood, but the blood calcium was higher ( $p < 0.05$ ) in the group with hypovitaminosis D. There was no statistical difference ( $p > 0.05$ ) between the groups in relation to ethnicity. This study showed the prevalence of a complex metabolic disorder in this population, which may indicate predisposition of these women to a considerable increase in the risk of developing cardiovascular disease and suggest a possible influence of menopause on metabolic syndrome. In addition, vitamin D showed a possible interference in diastolic blood pressure and blood calcium in women with metabolic syndrome.

**Keywords:** Vitamin D, metabolic syndrome, post menopause, aging.

## LISTA DE ABREVIATURAS

1,25[OH] <sub>2</sub> D	1 $\alpha$ ,25-diidroxi-vitamina D
7DHC	7-dehidrocolesterol
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AGS	American Geriatric Society
AtE	Aterosclerose
-C	Colesterol
CC	Circunferência de cintura
CYP2R1	Enzima microsomal 25 hidroxilase
CYP450	Citocromo P450
DBP	Vitamin D binding protein – Proteína carreadora de vitamina D
DCV	Doença cardiovascular
GH	Growth Hormone – Hormônio do Crescimento
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL-C	High density lipoprotein
HVD	Hipovitaminose D
IDF	International Diabetes Federation
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
IOF	International Osteoporosis Foundation
IOM	Institute of Medicine – Instituto de medicina
JIS	Joint Interim Statement
LADA	Latente islet dysfunction diabetes in adults
LDL-C	Low density lipoprotein
NCEP/ATPIII	National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III
OMS	Organização mundial de saúde
PTH	Paratormônio
RXR	Retinoid X receptor / receptor de retinóide X

SBC	Sociedade brasileira de cardiologia
SM	Síndrome metabólica
SWAN	Study of Women's Health Across the Nation
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor alpha – Fator de necrose tumoral alfa
UV	Radiação ultravioleta
UVB	Radiação ultravioleta B
VD	Vitamina D
VDR	Vitamin D receptor – Receptor de vitamina D
WHO	World Health Organization – Organização mundial de saúde

## **LISTA DE FIGURAS**

- Figura 1 Representação esquemática do metabolismo da vitamina D
- Figura 2 Fases do Climatério
- Figura 3 Distribuição da etnia em todas as pacientes do estudo divididas em dois grupos, níveis normais e hipovitaminose D.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Ingestão dietética de referência para vitamina D (IDR)
Quadro 2	Comparativo entre os critérios para classificação de carência de vitamina D
Quadro 3	Critérios utilizados para diagnóstico da síndrome metabólica
Quadro 4	Estudos com a prevalência de síndrome metabólica no período da transição da menopausa
Quadro 5	Componentes da síndrome metabólica na transição menopáusicas

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 Classificação do Índice de Massa Corporal para adultos
- Tabela 2 Circunferência abdominal e risco de complicações metabólicas associadas com obesidade em mulheres.
- Tabela 3 Dados antropométricos e laboratoriais das mulheres participantes do estudo (n=177).
- Tabela 4 Dados antropométricos e laboratoriais das mulheres participantes do estudo divididas em dois grupos, com e sem diagnóstico de síndrome metabólica de acordo com os critérios do NCEP - ATP III (2002).
- Tabela 5 Prevalência das variáveis em estudo de acordo com a presença ou ausência de síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III (2002).
- Tabela 6 Dados antropométricos e laboratoriais das mulheres com diagnóstico de síndrome metabólica divididas em dois grupos, níveis normais de vitamina D e hipovitaminose D (n=88).
- Tabela 7 Dados antropométricos e laboratoriais das mulheres sem diagnóstico de síndrome metabólica divididas em dois grupos, níveis normais de vitamina D e hipovitaminose D (n=89).
- Tabela 8 Distribuição da etnia das pacientes do estudo divididas em dois grupos, níveis normais de vitamina D e hipovitaminose D (N=177).

## 1. Introdução e justificativa

A vitamina D é considerada essencial ao metabolismo ósseo, porém parece também estar relacionada na fisiopatogênese de diversas doenças. Embora seja denominada vitamina, conceitualmente se trata de um pré hormônio. Juntamente com o paratormônio (PTH), ambos atuam como importantes reguladores da homeostase do cálcio e do metabolismo ósseo. Apesar das ações da vitamina D relacionadas ao metabolismo ósseo serem bem conhecidas e estudadas, seu papel em desfechos extras ósseos, tais como, doenças cardiovasculares, câncer, doenças autoimunes, e outros, ainda é motivo de controvérsia. Há o consenso de que a 25(OH)D<sub>3</sub> (calcidiol) é o metabólito mais abundante e o melhor indicador para a avaliação do status de vitamina D, classificando-se os indivíduos como: deficientes, insuficientes ou suficientes em vitamina D. Em contrapartida, não há um consenso quanto ao valor de corte para a definição de “suficiência em vitamina D” (MAEDA et al, 2014).

Aproximadamente entre 49 e 65 anos, as mulheres vivenciam uma fase complexa, denominada climatério ou síndrome climatérica de evolução gradual e sintomas diversos, devido ao declínio dos hormônios esteróides, principalmente estrogênio, que ocorre nesse período. Tais alterações podem levar a alterações na distribuição central da gordura corporal, além de um maior risco de doença cardiovascular (DCV), alterações osteoarticulares e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), entre outras. Já na menopausa, os sinais e sintomas poderão se apresentar de forma mais intensa, e com o decorrer dos anos, ocorrem alterações fisiológicas na composição corporal, com aumento de quantidade de tecido adiposo e/ou redução de massa magra e óssea (BRASIL, 2008; VALENÇA et al, 2010).

A insuficiência e a deficiência de vitamina D e suas repercussões clínicas, são na atualidade um fenômeno mundial e tem sido relatada até mesmo em regiões ensolaradas, como por exemplo, no Brasil, onde a prevalência de deficiência de vitamina D em mulheres na pós-menopausa também pode ser constatada (SCHUCH et al, 2009; VANHONI et al, 2012).

A síndrome metabólica é caracterizada pela agregação de vários fatores de risco para as doenças cardiovasculares (DCV): obesidade central (ObC), disglícemia (DG), dislipidemia (DL) – HDLc baixo e/ou triglicérides elevados e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Todas essas, altamente prevalentes nas mulheres na pós-menopausa, sugerindo uma possível correlação ou compartilhamento de bases fisiopatológicas. Não obstante, vários estudos tem tentado estabelecer relação de causalidade ou consequência entre elas alterações e a HVD (FIGUEIREDO NETO et al, 2010; MENDES et al, 2012).

Baseando-se nessas observações e considerando o aumento da expectativa de vida observada no âmbito mundial, a necessidade de melhor entender os mecanismos que envolvem a VD e o metabolismo extra ósseo, buscou-se através deste estudo avaliar a possível relação entre a deficiência de VD e os diferentes componentes da síndrome metabólica na mulher na pós-menopausa, a fim de promover melhores condições de saúde e qualidade de vida.

## 2. Revisão Bibliográfica

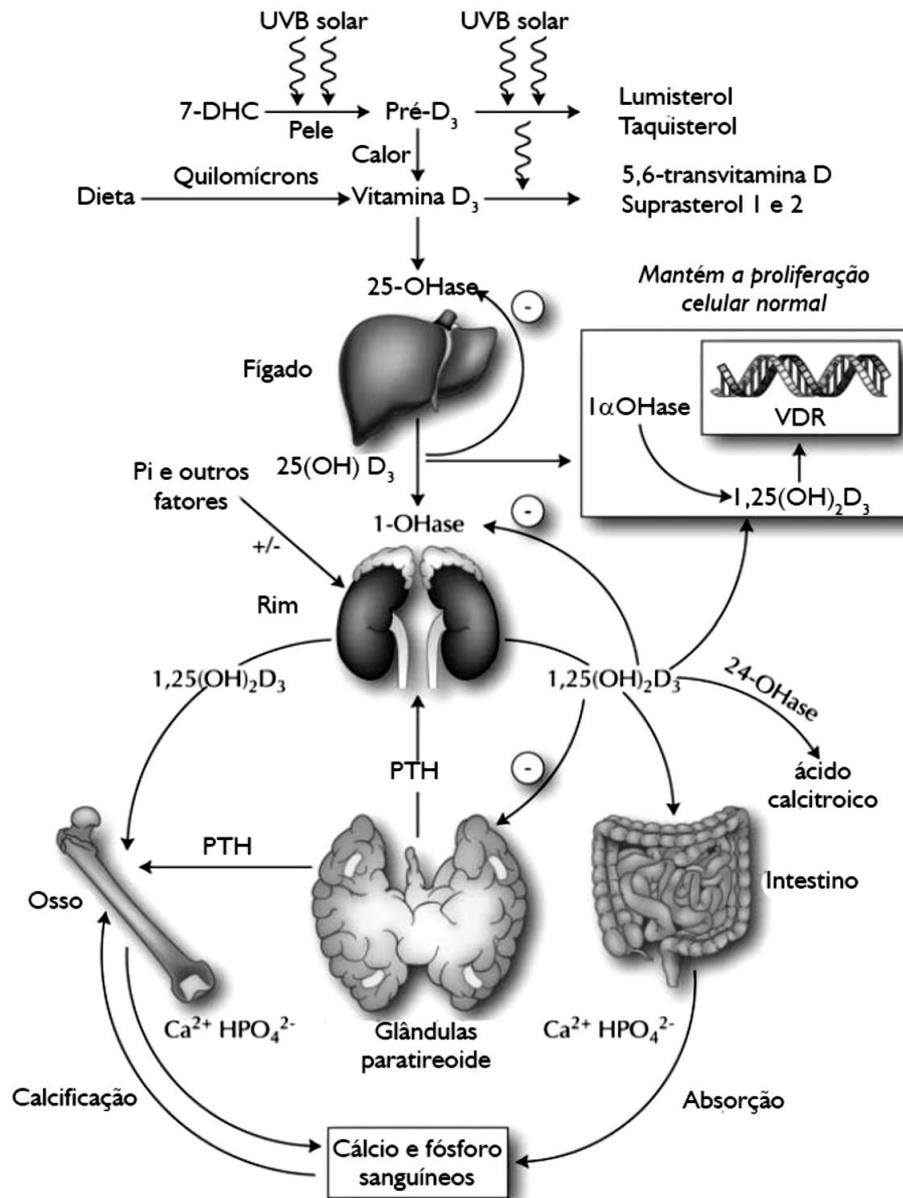
### 2.1. Vitamina D

A vitamina D (VD) ou colecalciferol é um hormônio esteróide sintetizado na pele através de uma reação não enzimática e mediado por raios ultravioleta B – UVB (290 – 315 nm) na pele. Inicialmente, o 7-deidrocolesterol (7DHC) é convertido em pré-vitamina D<sub>3</sub> e esta é convertida em vitamina D<sub>3</sub> ou colecalciferol, por reação de isomerização térmica. Após ganhar a circulação, em nível hepático, as vitaminas D<sub>2</sub> ou ergosterol (de origem vegetal) e D<sub>3</sub> sofrem hidroxilação no carbono 25, mediada por uma enzima microsomal da superfamília do citocromo P450 (CYP450) denominada enzima 25-hidroxilase CYP2R1, dando origem a 25-hidroxivitamina D ou calcidiol (25(OH)D<sub>2</sub> e 25(OH)D<sub>3</sub>). Esse é o metabólito mais estável e com meia vida mais longa (2 a 3 semanas) e serve como parâmetro na avaliação do status corporal dessa vitamina, tanto por ingestão ou síntese na pele. A 25(OH)D, acoplada à proteína transportadora de VD (DBP - *vitamin D binding protein*), é transportada a vários tecidos cujas células contêm a enzima 1- $\alpha$ -hidroxilase (CYP27B1), uma proteína mitocondrial da família do CYP450 que promove hidroxilação no carbono 1 da 25(OH)D. No rim, a 25(OH)D é metabolizada pela enzima 1- $\alpha$ -hidroxilase para sua forma ativa 1,25-dihidroxi-vitamina D ou calcitriol (1,25[OH]<sub>2</sub>D) (CASTRO, 2011; ALMEIDA et al, 2011; MACHADO et al, 2014).

A pele possui elevada capacidade de sintetizar VD, principalmente entre 9 e 15 horas. Não há necessidade de longos períodos de exposição solar para adequada aquisição de VD, pois sua síntese ocorre no início da exposição. Uma exposição solar de 5 a 30 minutos (braços, pernas e face, dependendo do horário, estação do ano, latitude e pigmentação da pele), entre 1 e 3 horas da tarde, 2 a 3 vezes por semana e consumo adequado de VD demonstraram ser suficientes para manutenção de concentrações satisfatórias desta vitamina (LINHARES, 2012).

A produção desse metabólito é controlada principalmente pela concentração de paratormônio (PTH), cálcio e fósforo séricos. A Figura 1 mostra uma representação esquemática de obtenção alimentar e produção cutânea de VD, bem como seu metabolismo (GELLER E ADAMS, 2010). Atualmente outros mecanismos de produção e biodisponibilidade da forma ativa da VD, vêm sendo discutidos, como por exemplo, a existência de um mecanismo de retroalimentação positiva, na qual a redução dos níveis séricos de cálcio iônico ( $\text{Ca}^{+2}$ ) e fósforo no organismo estimulariam de forma indireta e direta, respectivamente, a produção de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Já em relação ao PTH exerceria retroalimentação negativa, aumentando a reabsorção tubular renal de cálcio e elevação na absorção intestinal, e se necessário, também a reabsorção óssea. Outros hormônios, como estrogênio, prolactina, hormônio do crescimento (GH) e cortisol (induz ao *déficit* de estrogênio e progesterona) podem aumentar os níveis séricos de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . O índice de massa corporal (IMC) também vem sendo relacionado aos níveis séricos de  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , que variam inversamente em relação ao IMC, acreditando-se que isto ocorra pela lipossolubilidade deste hormônio e sua biodistribuição no tecido adiposo (PAIXÃO E BRESSAN, 2010; DANTAS, 2011).

Figura 1. Representação esquemática do metabolismo da vitamina D



Fonte: GELLER E ADAMS, 2010.

A crescente dependência de fontes suplementares de VD torna o entendimento de absorção intestinal extremamente importante. Quando ingerida por via oral esta é emulsificada pelos sais biliares no intestino delgado proximal, incorporada em quilomícrons e transportada pelo sistema linfático intestinal à circulação sistêmica. Desta forma, alterações do intestino delgado proximal e do pâncreas podem interferir na absorção de VD. Exemplos comuns desta relação incluem a doença celíaca, a doença de Crohn e a fibrose cística (GELLER e ADAMS, 2010).

Alguns tipos de ácidos graxos de cadeia longa, como os provenientes do óleo de amendoim, óleos de peixes marinhos como sardinha, salmão, atum, arenque, anchova, entre outros (peixes que vivem em águas profundas e frias), e também em algas marinhas e nos óleos e sementes de alguns vegetais, como a linhaça, facilitam a absorção de VD. Outros alimentos melhoram sua biodisponibilidade, conforme observado na ingestão de leite com outras fontes naturais de VD, devido à presença de lactalbumina. Em contrapartida, um efeito contrário é observado na ingestão de etanol, devido à perda biliar de 25(OH)D<sub>3</sub> e a ingestão elevada de fibras por acelerar o trânsito intestinal, contribuindo para sua perda (LINHARES, 2012).

O *status* de VD, atualmente, é avaliado através da dosagem sérica de 25(OH)D<sub>3</sub> (PARKER et al. 2010), porém, o valor exato que define a deficiência desta vitamina ainda é controverso. Os estudos que tentam determinar este valor, em sua grande maioria, correlacionam a deficiência de VD com a baixa densidade mineral óssea. O valor ideal será aquele capaz de reduzir o risco de fraturas osteoporóticas, porém, até o presente momento, não há um consenso sobre este valor. Diversos estudos têm sido elaborados com o objetivo de tentar definir o valor mínimo de 25(OH)D<sub>3</sub> capaz de suprimir a produção de PTH e, conseqüentemente, reduzir o risco de fraturas (Quadro 1) (HUGHES, 2011).

Atualmente, a hipovitaminose D (HVD) tem sido considerada um problema de saúde pública no mundo todo. Os fatores de risco para esta condição são a falta de exposição aos raios ultravioletas solares, latitude elevada (acima da latitude 35 praticamente não há formação de VD), altitude, inverno rigoroso, variação sazonal, trabalho em ambientes fechados, uso de filtro solar (protetores a partir do fator 8 bloqueiam 95% dos fótons de UV), hiperpigmentação da pele (afrodescendentes), vestimentas pesadas, poluição ambiental, baixo consumo alimentar e suplementar desta vitamina (o Brasil carece de uma política de enriquecimento e fortificação de alimentos com VD), doenças e/ou condições cirúrgicas do trato gastrointestinal e a idade avançada (RUSSO et al. 2009).

Com o avanço da idade, a capacidade da pele em sintetizar 7DHC em colecalciferol diminui. Além disso, alguns fatores estão associados especificamente à HVD nesta população, tais como, pouca exposição ao sol, uso de roupas que cobrem o corpo, falta de mobilidade, uso de múltiplos medicamentos concomitantes, dentre outros (CASTRO, 2011).

Os níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> são amplamente aceitos como um biomarcador para estimar o status da VD; reflete a síntese na pele e a ingestão a partir de alimentos ou suplementos. Embora não existam pontos de corte universalmente aceitos para os níveis

séricos ótimos de 25 (OH)D<sub>3</sub>, o *Institute of Medicine* (IOM) considera deficiência de VD valores de 25(OH)D<sub>3</sub> abaixo de 20 ng/mL (ou 50 nmol/L) enquanto outros especialistas, como (ESN-OF, IOF e AGS), sugerem que o valor mínimo necessário para reduzir o risco de quedas e fraturas é de 30 ng/mL (ou 75 nmol/L) (HOLICK et al, 2011; GONZÁLEZ et al, 2015). A Organização Mundial de Saúde reforça a recomendação da manutenção de níveis séricos acima de 30 ng/mL (ou 75 nmol/L) baseado em revisões que demonstram adequada supressão de PTH, absorção de cálcio e redução dos riscos de fraturas com esses níveis (WHO, 2003). Estudo realizado em mulheres brasileiras na pós-menopausa na cidade do Rio de Janeiro encontrou como ponto de corte para supressão do PTH o valor de 24,4 ng/mL (ou 61,5 nmol/L) de 25(OH)D<sub>3</sub> (RUSSO et al, 2009).

**Quadro 1.** Ingestão Dietética de Referência para Vitamina D (IDR).

Ingestão Dietética de Referência para vitamina D			
Estágio de vida	Estimativa de requerimento médio (UI/dia)	Dose diária recomendada (UI/dia)	Ingestão de nível superior (UI/dia)
Lactentes de 0 - 6 meses	**	**	1.000
Lactentes de 6 – 12 meses	**	**	1.500
1 – 3 anos	400	600	2.500
4 – 8 anos	400	600	3.000
9 – 13 anos	400	600	4.000
14 – 18 anos	400	600	4.000
19 – 30 anos	400	600	4.000
30 – 50 anos	400	600	4.000
51 – 70 anos homens	400	600	4.000
51 – 70 anos mulheres	400	600	4.000
> 70 anos	400	800	4.000
14 – 18 anos (grávidas / lactantes)	400	600	4.000
19 – 50 anos (grávidas / lactantes)	400	600	4.000

\*\* A Ingestão Adequada de Vitamina D para crianças de 0-6 meses de idade é 400 UI/dia e para crianças de 6 a 12 meses de idade 400 UI/dia.

Fonte: IOM, 2011.

**Quadro 2.** Comparativo entre os critérios para classificação de carência de vitamina D.

<b>Autores</b>	<b>Ponto de corte para 25(OH)D em ng/ml</b>	<b>Classificação</b>
Van der Wielen et al. 1995	< 30	Hipovitaminose D
Malabanan, Veronikis e Holick (1998)	< 20 < 10	Deficiência Deficiência grave
McKenna e Freaney (1998)	< 40 < 20 < 10	Hipovitaminose D Insuficiência Deficiência
Thomas et al. 1998	< 14,8 < 8	Deficiência Deficiência grave
Bischoff-Ferrari et al. 2006	≤ 10 ng/mL >10 e < 30 ng/mL	Deficiência Insuficiência

Fonte: DANTAS, 2011.

Os efeitos biológicos da forma ativa da VD são mediados pelos seus receptores de vitamina D (VDR - *Vitamin D receptor*), presente nos principais sítios de ação desta vitamina, como por exemplo, rins, glândulas paratireóides, intestino e osso. No núcleo das células-alvo, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  se associa ao VDR e esse complexo se liga ao receptor de ácido retinóico (RXR - *retinoid X receptor*), formando heterodímeros que atuam nos elementos-resposta da VD, iniciando, assim, a cascata de interações moleculares que modulam a transcrição de genes específicos (MAEDA et al. 2014).

O VDR e da enzima 25(OH) $1\alpha$ -hidroxilase ( $1\alpha$ -OHase), que catalisa a conversão de 25(OH) $\text{D}_3$  para  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , foram encontrados em mais de 40 tipos de células humanas, indicando um potencial papel na regulação de numerosos processos metabólicos (GRIZ, 2013). Estudos genéticos e epidemiológicos têm mostrado que o metabólito  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  tem um potencial efeito antiproliferativo e de pró-diferenciação em uma variedade de células, agindo em diferentes processos celulares, tais como: progressão do ciclo celular, apoptose, adesão celular, estresse oxidativo, função imune e metabolismo esteróide. Com isso, a VD pode atuar em diversos processos celulares vitais, tais como: desenvolvimento e manutenção do tecido ósseo, manutenção da homeostase normal do cálcio e do fósforo, função cognitiva e manutenção da massa muscular, câncer de mama, obesidade, doença cardiovascular, diabetes mellitus entre outros (SCHUCH et al, 2009; MUSZKAT et al, 2010; PARKER et al, 2010; AWAD, ALAPPAT E VALÉRIO, 2012; GRINEVA et al, 2013). Uma meta-análise de 28 estudos demonstrou que o aumento do nível sérico de 25(OH) $\text{D}_3$  está associado à redução do

risco de desenvolver em 55% DM2, 51% síndrome metabólica e 33% doença cardiovascular (STRANGE et al, 2015).

## 2.2. Síndrome Metabólica

A relação entre a sensibilidade à insulina (SI), a obesidade (Ob) e a homeostase da glicose foi observada pela primeira vez pelo médico sueco Eskil Kylin. Ele descreveu uma síndrome compreendendo hiperglicemia, hipertensão e hiperuricemia sugerindo a resistência à insulina (RI) como um possível fator causador. Posteriormente, Himsworth e colaboradores lançaram as bases para a classificação de diabetes tipo 1 (DM1) e DM2, mostrando que, enquanto alguns pacientes eram sensíveis à insulina (mais jovem, peso e pressão arterial normais), outros eram insensíveis a insulina (mais velhos, obesos, hipertensos e ateroscleróticos). Vague, em estudos sobre os padrões de Ob relacionados com o gênero descreveu a obesidade andróide (agora denominado obesidade central e ligados ao diabetes e a aterosclerose) e sugeriu uma etiologia hormonal com excesso de atividade do eixo hipófise adrenal desempenhando um papel fundamental (STRANGE et al, 2015).

Tais observações foram reunidas por Reaven em sua palestra para a *American Diabetes Association* (ADA), em 1988, onde ele descreveu a associação de hipertensão, dislipidemia (DL) e intolerância à glicose (IG) como síndrome X e propôs que esta mistura de fenótipos forneceria uma base fisiopatológica para a aterosclerose (AtE). A Ob também foi relacionada como um componente essencial de um número de interações (hipertensão dislipídica, quarteto mortal, a resistência à insulina, cintura perigosa). A combinação de fenótipos é agora designada de SM e recebeu o código 277 na Classificação Internacional de Doenças (CID) (VANHONI et al, 2012; BORCH-JOHNSEN, 2013; STRANGE et al, 2015).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) em sua I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, a define como um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco para o desenvolvimento de DCV, usualmente relacionado à deposição central de gordura [obesidade central (ObC)] e à resistência à insulina (RI) e utilizou os critérios propostos pelo NCEP/ATPIII como base para o diagnóstico da SM (SBC, 2005).

A definição dos critérios para classificação da SM ainda é alvo de debates entre as principais entidades de saúde no cenário mundial, tais como, *International Diabetes Federation* (IDF), *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR), *World Health Organization* (WHO),

JIS/IDF: *Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation.e National Cholesterol Education Program – The Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATPIII), mas há uma indicação consensual de que a HAS, os distúrbios do metabolismo dos glicídios e lipídios e o excesso de peso (especialmente adiposidade visceral, pois promove resistência à insulina, intolerância à glicose e um estado inflamatório crônico) estão definitivamente associados ao aumento da morbimortalidade por DCV (JUNQUEIRA et al, 2011; SAAD et al, 2013) (Quadro 3).

**Quadro 3.** Critérios utilizados para diagnóstico da síndrome metabólica.

Critérios	WHO (1998)	EGIR (1999)	NCEP - ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	JIS/IDF (2009)
Resistência insulínica	Hiperglicemia de jejum, pós prandial, DM2 ou SI, mais dois dos seguintes critérios:	Insulina plasmática > percentil 75 mais dois dos seguintes critérios:	Nenhum Três dos cinco critérios seguintes:	Hiperglicemia de jejum ou pós prandial mais qualquer dos seguintes critérios baseados no critério clínico:	Nenhum	Nenhum
Peso	Relação cintura quadril > 90 (♂); > 0,85 (♀) e / ou IMC ≥ 30 Kg/m <sup>2</sup>	Perímetro abdominal ≥ 94 cm (♂) ou ≥ 80 cm (♀)	Perímetro abdominal ≥ 102 cm (♂) ou ≥ 88 cm (♀)	IMC ≥ 25 Kg/m <sup>2</sup>	Perímetro abdominal aumentado (população específico) mais dois dos seguintes critérios	Perímetro abdominal aumentado (população específico) mais três critérios
Lipídios	TG ≥ 150 mg/dL e / ou HDLc < 35 mg/dL (♂) ou < 39 mg/dL (♀)	TG ≥ 150 mg/dL e / ou HDLc < 39 mg/dL (♂) e (♀)	TG ≥ 150 mg/dL e / ou HDLc < 40 mg/dL (♂) ou < 50 mg/dL (♀)	TG ≥ 150 mg/dL e / ou HDLc < 40 mg/dL (♂) ou < 50 mg/dL (♀)	TG ≥ 150 mg/dL e / ou HDLc < 40 mg/dL (♂) ou < 50 mg/dL (♀)	Nenhum
Pressão arterial	≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg	Nenhum
Glicose	Hiperglicemia de jejum ou pós-prandial ou DM2	Hiperglicemia de jejum ou pós-prandial sem DM2	>110mg/dL ou DM2	Hiperglicemia de jejum ou pós-prandial sem DM2	>110mg/dL ou DM2	Nenhum
Outros	Microalbuminúria			Outros índices para RI		Nenhum

*International Diabetes Federation (IDF); American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR); World Health Organization (WHO); National Cholesterol Education Program – The Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII); Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation (JIS/IDF).*

Fonte: JUNQUEIRA et al, 2011.

Estudos realizados em diferentes populações do mundo revelaram elevadas taxas de prevalência de SM, dependendo do critério diagnóstico empregado e das características da população observada, como gênero, idade, etnia e morbididades associadas, variando as taxas de 8% a 24% em homens e de 7% a 46% em mulheres. Alguns estudos demonstram que esta prevalência aumentou com a idade em ambos os sexos. No entanto, a partir dos 50 anos, a prevalência torna-se maior entre as mulheres (Quadro 4). Sugere-se que a fase da transição menopáusicas possa ser um determinante importante no aumento dessa prevalência (MENDES et al, 2012).

Sendo a SM é um transtorno complexo, caracterizado por um agrupamento de fatores de risco cardiovascular, sugere-se que a fase da transição da menopausa possa ser um determinante importante no aumento da prevalência dessa síndrome neste grupo. Vários estudos comprovaram um aumento da suscetibilidade em comparação com o período da pré para a pós menopausa, independentemente da população e do delineamento do estudo. Quanto aos componentes (Quadro 5), a alteração mais expressiva foi observada nas medidas de circunferência da cintura e pressão arterial. Sugere-se que esses componentes sejam os que exercem maior influência na prevalência de SM em mulheres na pós menopausa devido às alterações hormonais observadas nesta fase (MENDES et al, 2012).

**Quadro 4.** Estudos com a prevalência de síndrome metabólica no período da transição da menopausa.

Referência	Desenho	População	Local de estudo	Prevalência de Síndrome metabólica	
Lejsková et al. 2011	Transversal – base populacional	909 mulheres de 45 a 54 anos	Residentes em Praga (República Tcheca)	Pós-menopausa	38,3% ( $\pm$ 4,0)
Indhavadhana et al., 2011	Transversal – ambulatorial	971 mulheres com idade média de 50,8 anos	Clínica de menopausa de um hospital	Pós-menopausa	NCEP/ATPIII 16,9% (IC: 14,0-19,8) IDF: 15,9% (IC: 13,6-18,2)
Figueiredo Neto et al., 2010.	Transversal – ambulatorial	323 pacientes de 40 a 65 anos, idade média de 49,7 anos	Ambulatório de ginecologia de um hospital público terciário no Brasil	Pós-menopausa	NCEP/ATPIII 44,4% IDF: 61,5%
Henneman	Coorte	581 (idade	Holanda	Pós-	IDF: 43,2%

et al., 2010.		média de 60,2) na pós-menopausa		menopausa	
Romaguera et al., 2010.	Coorte	214 mulheres de 36 a 82 anos acompanhadas por 3 anos	Porto Rico	Pós-menopausa	NCEP/ATPIII 29% IDF: 45,2%
Eshtiaghi et al., 2010.	Transversal – base populacional	940 mulheres de 20 a 76 anos	Irã	Pós-menopausa	NCEP/ATPIII 54%
Coniglio et al., 2009.	Transversal – base populacional	1.203 mulheres de 40 a 65 anos	Diferentes regiões geográficas da Argentina	Pós-menopausa	NCEP/ATPIII OR 1,61 (1,18-2,19) IDF: OR 1,41 (1,06-1,87)
Janssen et al., 2010.	Coorte	949 participantes, alinhadas na última menstruação, foram recrutadas quando estavam na pré ou perimenopausa	Estados Unidos (estudo SWAN)	Pós-menopausa	OR 1,24 (1,18-1,30) [risco por ano de desenvolver síndrome metabólica na pós-menopausa]
Cho et al., 2009.	Transversal – ambulatorial	384 na pós-menopausa (idade média 59,0)	Participantes de exames anuais no Anam Hospital em Seul, Coreia do Sul	Pós-menopausa	NCEP/ATPIII 35,9%
Ainy et al., 2007.	Transversal – base populacional	1.334 pós (idade média 61), de 45 a 66 anos	Participantes do <i>Tehran Lipid and Glucose Study</i> (TLGS)	Pós-menopausa	NCEP/ATPIII 69%
Lin et al., 2006.	Transversal – ambulatorial	594 mulheres, 40 a 64 anos	Mulheres que participaram do levantamento de fatores de risco para doenças cardiovasculares em um centro médico no norte de Taiwan	Pós-menopausa	NCEP/ATPIII 9,4

Mesch et al., 2006.	Transversal – ambulatorial	124 mulheres divididas em 4 grupos (pré, peri-hemorragia, periamenorreia, pós)	Unidade de climatério Divisão de Ginecologia Clínica do Hospital da Universidade de Buenos Aires (Argentina)	Pós-menopausa	NCEP/ATPIII 22%
Miller et al., 2003.	Transversal – base populacional	116 na pós-menopausa natural e 29 menopausa cirúrgica. 40 a 70 anos. Média de idade: 57,26 anos	Coorte de mulheres imigrantes da União Soviética	Pós-menopausa	NCEP/ATPIII 68%

CC: circunferência da cintura; IC: intervalo de confiança; IDF: *International Diabetes Federation* ; NCEP/ATPIII: *National Cholesterol Education Program – The Adult Treatment Panel III* (2002); OR: Odds Ratio.

Fonte: MENDES et al, 2012

**Quadro 5.** Componentes da síndrome metabólica na transição da menopausa.

Referência	Desenho	População	Local de estudo	Prevalência de Síndrome metabólica	
				Pré-menopausa	Pós-menopausa
Figueiredo Neto et al., 2010.	Transversal – ambulatorial	323 pacientes de 40 a 65 anos.	Brasil	Pré-menopausa	CC: IDF 76,6%; NCEP 29,9%; PA: 55,8%; Glicemia: 9,1%; Triglicerídeos: 9,1%; HDL: 76%
				Pós-menopausa	CC: IDF 85,2%; NCEP 50,9%; PA: 73,4%; Glicemia: 14,2%; Triglicerídeos: 15,4%; HDL: 82,8%
Henneman et al., 2010.	Coorte	695 na pré-menopausa e 581 na pós-menopausa	Holanda	Pré-menopausa	CC: IDF 78,4cm ± 11,3; PA diastólica: 76,5 ± 9,6 PA sistólica: 126,7 ± 15,2; Glicemia: 75,6mg/dL*; Triglicerídeos: 97mg/Dl; HDL: 40,2mg/dL;
				Pós-menopausa	CC: IDF 86,1cm ± 11,5; PA diastólica: 80,9 ± 9,4 PA sistólica: 147,4 ± 21,8; Glicemia: 84,6mg/dL* Triglicerídeos: 123,9mg/dL; HDL: 40,2mg/dL
Eshtiaghi et al., 2010.	Transversal – base populacional	940 mulheres de 20 a 76 anos	Irã	Pré-menopausa	CC: IDF 85,5cm 3,2%; PA diastólica: 9,7% PA sistólica: 15,3%; Glicemia: 25,8% Triglicerídeos: 79,4%; HDL: 11,2%
				Pos-menopausa	CC: IDF 85,5cm 11,5%; PA diastólica: 8,3% PA sistólica: 17,3%; Glicemia: 60,3% Triglicerídeos: 95,4%; HDL: 13,4%
Ghosh, 2008	Transversal – base populacional	100 na pré-menopausa e 100 na pós-menopausa	Índia	Pré-menopausa	CC: 84,8cm ± 3,2; PA sistólica: 134,5 ± 18,0 PA diastólica: 82,4 ± 13,4; Glicemia: 102,4mg/dL ± 12,6 Triglicerídeos: 108,2mg/dL ± 14,4; HDL: 45,2mg/dL ± 4,6
				Pós-menopausa	CC: 88,6cm ± 2,8; PA sistólica: 145,0 ± 17,4 PA diastólica: 87,6 ± 14,6; Glicemia: 123,0mg/dL ± 14,3 Triglicerídeos: 122,4mg/dL ± 16,3; HDL: 43,6mg/dL ± 4,2

Cho et al., 2009.	Transversal – ambulatorial	618 na pré-menopausa e 384 na pós-menopausa	Coreia do Sul	Pré - menopausa	CC: 46,1% 80,3cm ± 7,9; PA: 6,0% PA sistólica: 113,4 ± 10,7; PA diastólica: 69,5 ± 8,8 Glicemia: 1,9% 85,4mg/dL ± 9,1; Triglicerídeos: 12,3%; 96,5mg/dL ± 55,6 HDL: 22,5% 60,9mg/dL ± 13,5
				Pós - menopausa	CC: 78,9% 86,6cm ± 8,0; PA: 40,6% PA sistólica: 120,9 ± 10,9; PA diastólica: 76,7 ± 9,1 Glicemia: 15,1% 93,8mg/dL ± 17,3 Triglicerídeos: 32,8%; 138,1mg/dL ± 84,4 HDL: 37,5% 57,1mg/dL ± 13,5
Feng et al., 2008.	Transversal – base populacional	9.097 mulheres	China	Pré - menopausa	CC: 74,4cm ± 8,1; PA sistólica: 117 ± 17 PA diastólica: 75 ± 10; Glicemia: 99mg/dL * Triglicerídeos: 103mg/dL*; HDL: 53,7mg/dL *
				Pós - menopausa	CC: 74,5cm ± 8,3; PA sistólica: 123 ± 21 PA diastólica: 77 ± 12; Glicemia: 102,4mg/dL * Triglicerídeos: 118mg/dL*; HDL: 57,2mg/dL *
Ainy et al. 2007.	Transversal – base populacional	2.182 mulheres, 537 pré-menopausa, 311 na perimenopausa e 1.334 na pós-menopausa	Irã	Pré - menopausa	CC: 92cm ± 11; PA sistólica: 121 ± 18 PA diastólica: 80 ± 10; Glicemia: 103mg/dL ± 37 Triglicerídeos: 182mg/dL ± 115; HDL: 47mg/dL ± 12
				Peri - menopausa	CC: 94cm ± 12; PA sistólica: 127 ± 20 PA diastólica: 82 ± 11; Glicemia: 106mg/dL ± 44 Triglicerídeos: 195mg/dL ± 118; HDL: 46mg/dL ± 11
				Pós - menopausa	CC: 72% 95cm ± 11; PA: 69%; PA sistólica: 136 ± 23; PA diastólica: 83 ± 11 Glicemia: 30% 114mg/dL ± 49; Triglicerídeos: 67% 211mg/dL ± 133; HDL: 79% 43mg/dL ± 11

Kim et al., 2004	Transversal – base populacional	1.893 mulheres na pré-menopausa e 778 na pós-menopausa	Coréia do Sul	Pré – menopausa	CC: OMS 28,1%; PA: 13,7% Glicemia: 9,8%; Triglicerídeos: 18,9%; HDL: 54,2%
				Pós – menopausa	CC: OMS 67,1%; PA: 63,6% Glicemia: 26%; Triglicerídeos: 39,3%; HDL: 69,8%
Lin et al., 2006	Transversal – ambulatorial	594 mulheres	Taiwan	Pré – menopausa	CC: NCEP 80cm 16,4%; PA: 19,4% Glicemia: 5,0%; Triglicerídeos: 9,2% HDL: 35,6%
				Pós – menopausa	CC: NCEP 80cm 29,1%; PA: 37,2% Glicemia: 5,6%; Triglicerídeos: 20,5% HDL: 23,9%
Siemin ska et al., 2006.	Transversal – ambulatorial	56 mulheres na pós menopausa e 75 na pré-menopausa	Polônia	Pré – menopausa	CC: 78,0cm (76,0-85,0); PA: 7%; Glicemia: 13%; Triglicerídeos: 127mg/dL*; HDL: 60,7mg/dL *
				Pós – menopausa	CC: 89,0cm (84,0-94,5); PA: 30%; Glicemia: 55%; Triglicerídeos: 160mg/dL*; HDL: 54,1mg/dL *

Mesch et al., 2006.	Transversal – ambulatorial	124 mulheres divididas em 4 grupos (pré, perimenorrea, pós)	Unidade de climatério na Divisão de Ginecologia da Clínica do Hospital da Universidade de Buenos Aires (Argentina)	Pré - menopausa	CC: 77,8cm ± 12; PA diastólica: 72,3 ± 9,3 PA sistólica: 110 ± 32; Glicemia: 82,8mg/dL * Triglicerídeos: 66,4mg/dL*; HDL: 56,8mg/dL*
				Peri - menopausa	CC: hemorragia 88,0cm ± 10,9 amenorreia 90,6cm ± 10,2 PA hemorragia PA diastólica: 80 + 9,2, PA sistólica: 127 ± 18, amenorreia PA diastólica: 84,8 ± 13,5, PA sistólica: 129 ± 14 Glicemia: hemorragia 86,4mg/dL *, amenorreia 88,2mg/dL * Triglicerídeos: hemorragia 105mg/dL*; amenorreia 113mg/dL * HDL: hemorragia 54,5mg/dL *, amenorreia 59,5mg/dL *
				Pós - menopausa	CC: 88,1cm ± 10,8 PA diastólica: 78,3 ± 7,0 PA sistólica: 125 ± 10 Glicemia: 93,6mg/dL * Triglicerídeos: 125mg/dL HDL: 57,2mg/Dl

CC: circunferência da cintura; PA: pressão arterial; IDF: *International Diabetes Federation* ; NCEP/ATPIII: *National Cholesterol Education Program – The Adult Treatment Panel III*; OMS: Organização Mundial de Saúde.

\* Resultados transformados de mmol/L para mg/dL para comparação de resultados.

Fonte: MENDES et al, 2012.

### 2.3. Climatério e Menopausa

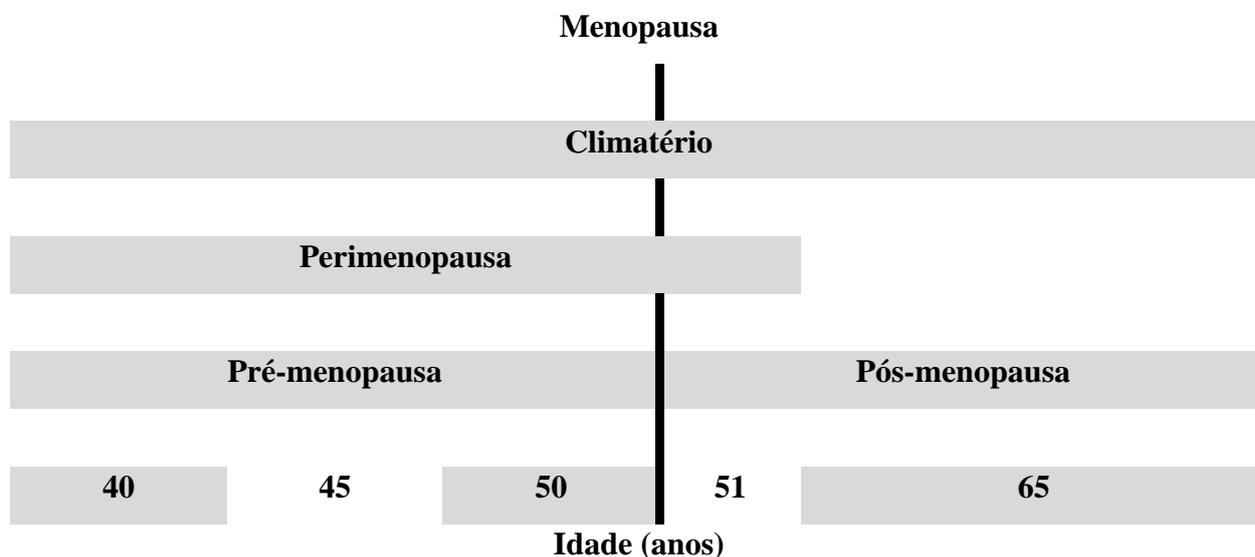
Entre aproximadamente 40 e 65 anos, tem início o período denominado climatério, de instalação gradual e múltiplos sintomas. É definido pela OMS como uma fase biológica da vida e não um processo patológico, que compreende a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo da vida da mulher. Sua ocorrência se deve a influência do eixo hipotálamo x hipófise. A menopausa natural é basicamente um evento ovariano, secundária à atresia fisiológica dos folículos primordiais e pode se dar ainda de forma “não natural”, através de intervenção cirúrgica com a realização de ooforectomia (ovariectomia) bilateral associada, ou não, à histerectomia (BRASIL, 2008; VALENÇA et al, 2010; LUI FILHO et al, 2015).

De acordo com estimativas do DATASUS, em 2007, a população feminina brasileira totalizava mais de 98 milhões de mulheres, das quais 30 milhões encontram-se entre 35 e 65 anos, o que corresponde a 32% das mulheres no Brasil na faixa etária em que ocorre o climatério. Recentes pesquisas têm relacionado idade de ocorrência da menopausa e taxas de mortalidade. Mulheres com menor idade à menopausa apresentam maior taxa de mortalidade por causas gerais e por algumas causas específicas como DCV (BRASIL, 2008).

Aquelas com menopausa em idade mais tardia apresentam maior taxa de mortalidade por neoplasias malignas ginecológicas dependentes de hormônios. Além da influência da menopausa sobre as taxas de mortalidade feminina, o período climatérico costuma se apresentar com uma variedade de sintomas que afetam a qualidade de vida da mulher, o que pode acarretar prejuízo pessoal e implicação social de grande relevância (LUI FILHO et al, 2015).

Este período caracteriza-se por redução na produção hormonal, o que ocasiona alterações funcionais e morfológicas, sendo dividido em três fases (Figura 2): pré-menopausal (final do menacme ao momento da menopausa) inicia a transição menopausal e é uma condição clínica caracterizada por amenorréia com 3 meses de duração, em mulheres com mais de 45 anos de idade, sem alteração da regularidade dos ciclos anteriores; perimenopausal (período de 2 anos que precede e sucede a menopausa) particularizada por amenorréia com 3 a 11 meses de duração em mulheres com mais de 45 anos de idade. Tanto a pré-menopausa como a perimenopausa são comumente marcadas pelos fenômenos vasomotores (ondas de calor e sudorese) que são os sintomas agudos da síndrome do climatério; e a pós-menopausal (inicia 2 anos após a menopausa e finda na senectude) caracterizada pelos sintomas crônicos, e decorrem das alterações devidas ao envelhecimento e ao déficit hormonal (SANCHES et al, 2010; SANTOS et al, 2012).

**Figura 2.** Fases do Climatério



Fonte: Adaptado do Guideline sobre Climatério da SBRH.

A menopausa é um marco do processo contínuo de envelhecimento, podendo se apresentar, de forma assintomática ou com sintomas que variam na diversidade e intensidade e caracterizam a síndrome climatérica (SC) ou síndrome do climatério - denominação dada ao conjunto de sinais e sintomas geralmente apresentados por mulheres nesse período (VALENÇA et al, 2010). As principais manifestações clínicas são: vasomotores (fogachos e sudorese) atrofia urogenital, hipotrofia mamária, alteração do sistema tegumentar (pele e anexos), alterações osteoarticulares (osteoporose), neurogênicas (irritabilidade e insônia), alterações no metabolismo dos glicídeos como resistência à insulina e DM2 e alterações no metabolismo dos lipídeos como distribuição da gordura corporal e ponderal, aumento do risco para DCV (aterosclerose), câncer, desordens autoimunes e psicogênicas. Os sintomas da síndrome climatérica têm como origem a deficiência estrogênica ou progestogênica, envelhecimento e dinâmica psicológica, dependente da estrutura da personalidade e do ambiente sociocultural (SANCHES et al, 2010; MACHADO et al, 2014).

Dessa forma, a menopausa marca o início de outra etapa do ciclo de vida da mulher, como ocorre em média entre 45 e 55 anos e, atualmente, a expectativa de vida da mulher situa-se ao redor dos 70 anos, cerca de 1/3 de suas vidas ainda esta por vir (BRASIL, 2008). Alguns autores consideram que a pós menopausa é um período de hiperandrogenismo como

consequência da maior queda de estrogênios em comparação com os androgênios, o que pode levar à formação da aterosclerose, com aumento dos níveis de colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e uma diminuição nos níveis de HDL (lipoproteína de alta densidade). De acordo com Janssen e colaboradores. (2010), mulheres na pós-menopausa possuem maior acúmulo de gordura visceral do que as que ainda menstruam, sendo independente do processo de envelhecimento. O aumento da idade estaria relacionado com o processo fisiológico do envelhecimento, principalmente pela redução do metabolismo basal, alteração da composição corporal e estilo de vida inadequado. Durante a transição menopausal, a maior parte das mulheres ganha entre 0,9 a 2,3kg. No climatério, o ganho ponderal pode chegar a 0,8 kg/ano e na pós-menopausa pode haver um aumento de 20% na gordura corporal total (MENDES et al, 2012; SANTOS et al, 2012).

### **3. Objetivos**

#### **3.1. Objetivo geral**

- Avaliar a associação entre níveis sanguíneos de vitamina D e indicadores relacionados à síndrome metabólica em mulheres na pós menopausa.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Traçar o perfil metabólico de mulheres na pós menopausa com e sem diagnóstico de síndrome metabólica;
- Avaliar se os níveis sanguíneos de vitamina D interferem nos parâmetros utilizados para diagnóstico de síndrome metabólica, tais como, glicemia de jejum, HDL colesterol, triglicérides, pressão arterial e circunferência da cintura.
- Avaliar se os níveis sanguíneos de vitamina D interferem em outros parâmetros não utilizados diretamente no diagnóstico da síndrome metabólica, mas que estão correlacionados de alguma forma com o envelhecimento e aumento do risco de doença cardiovascular e outras, tais como, idade, peso, altura, IMC, idade e tempo da menopausa, insulina, paratormônio (PTH), 25(OH)D<sub>3</sub>, colesterol total, LDL-colesterol, cálcio e proteína C reativa (PCR).

## **4. Metodologia**

### **4.1. Desenho do estudo**

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo através de um censo com mulheres na pós menopausa atendidas nos Ambulatórios de Endocrinologia e Ginecologia do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente - Fernandes Figueira (IFF), Rio de Janeiro – RJ, Brasil. Esse censo foi realizado no período entre agosto de 2013 e agosto de 2014, totalizando 238 voluntárias atendidas nos ambulatórios citados acima. Contudo, dessas 238 mulheres, por motivos diversos, o n final foi igual a 177.

### **4.2. Dados clínicos e demográficos**

Os dados clínicos e demográficos foram obtidos por meio de entrevista oral individual utilizando-se um questionário estruturado (Anexo 1), seguido de exame físico e antropométrico de cada paciente.

### **4.3. Critérios de exclusão**

Foram excluídas do estudo as mulheres com uso diário de insulina, suplementação com vitamina D, terapia de reposição hormonal e dados inconclusivos para diagnóstico de menopausa e síndrome metabólica.

### **4.4. Coleta das amostras de sangue e parâmetros bioquímicos**

As amostras de sangue foram coletadas com as pacientes em jejum por 12 horas e armazenadas a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Posteriormente, os metabólitos sanguíneos foram dosados de acordo com a descrição do kit do respectivo fabricante. Os metabólitos  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , insulina, proteína C reativa, hormônio folículo estimulante (FSH), estradiol, progesterona e paratormônio (PTH) foram dosados através de reações do tipo antígeno x anticorpo (ELISA). Os demais metabólitos, glicose, triglicerídeos, colesterol total, HDL-colesterol e LDL-colesterol foram dosados através de reações do tipo colorimétricas.

### **4.5. Ponto de corte para $25(\text{OH})\text{D}_3$**

O ponto de corte para vitamina D utilizado neste estudo foi o preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2003). As mulheres com níveis sanguíneos de  $25(\text{OH})\text{D}_3 \geq 30 \text{ ng/mL}$  ( $75 \text{ nmol/L}$ ) foram consideradas mulheres com níveis normais de

vitamina D, e mulheres com níveis de 25(OH) D<sub>3</sub> < 30 ng/mL (75 nmol/L) foram consideradas com diagnóstico de hipovitaminose.

#### **4.6. Avaliação antropométrica**

Na avaliação antropométrica foram analisados os seguintes parâmetros: peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura (CC). Para medida do peso, as mulheres ficaram descalças e vestindo apenas o mínimo possível de roupas, conforme recomendado por Frisancho (1990). As mulheres permaneceram eretas, no centro da balança, com os braços esticados ao lado do corpo, sem se movimentar e o peso foi medido apenas uma vez. A balança utilizada foi da marca Filizola®, com capacidade de 180kg e escala de divisão de 100g (FRISANCHO, 1990; WHO, 1995).

A estatura foi medida duas vezes, para cálculo da média e as mulheres ficaram descalças, com os braços ao longo do corpo ereto e com cinco pontos encostados na parede: calcanhar, panturrilha, quadril, ombros e cabeça, respeitando-se o plano horizontal de Frankfurt: mantendo os olhos fixos a um plano horizontal, paralelo ao chão. Foi utilizado um estadiômetro da marca Wiso®, com extensão de 200 cm e variação de 0,05cm, com a parte superior fixada a uma parede sem rodapé, a 2m do chão (LOHMAN, ROCHE E MARTORELL, 1988).

Para identificação da obesidade global, segundo o IMC, foi obtido o índice de massa corporal (IMC), calculado a partir do peso (kg) dividido pela estatura (m<sup>2</sup>) e foi utilizada a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) para adultos (Tabela 1) (WHO, 1997).

A circunferência da cintura foi mensurada no ponto médio entre a crista ilíaca e a borda inferior da última costela flutuante, utilizando fita métrica inextensível, com precisão de 0,1cm. Cada medição foi repetida duas vezes e quando apresentaram diferença menor do que 1cm, a média foi calculada. Quando a diferença for superior a 1cm, as medidas foram repetidas. As medidas foram tomadas com roupa leve, pés juntos, braços estendidos ao lado, peso do corpo uniformemente distribuído e abdômen relaxado ao final de uma expiração normal. As mulheres foram classificadas, segundo a circunferência da cintura, de acordo com a OMS (Tabela 2) (WHO, 1997; WHO, 2008).

**Tabela 1.** Classificação do Índice de Massa Corporal para adultos.

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Classificação
<16,0	Magreza grau III
16,0-16,9	Magreza grau II
17,0-18,4	Magreza grau I
18,8-24,9	Eutrofia
25,0-29,9	Sobrepeso
30,0-34,9	Obesidade grau I
35,0-39,9	Obesidade grau II
>40,0	Obesidade grau III

Fonte: World Health Organization, 1997.

**Tabela 2.** Circunferência abdominal e risco de complicações metabólicas associadas com obesidade em mulheres.

Risco de complicações metabólicas	Circunferência de Cintura
Aumentado	≥ 80 cm
Muito aumentado	≥ 88 cm

Fonte: Organização Mundial de Saúde, 1997.

#### 4.7. Tratamento estatístico

Após aplicar o Teste Kolmogorov-Smirnov para ajuste da distribuição das variáveis, foi aplicado Teste t de Student para amostras normais e o Teste de Wilcoxon para as amostras não normais e o Teste *Chi-quadrado* e exato de Fischer para verificar as associações entre as variáveis. O nível de significância adotado foi de 5% e utilizado os programas GraphPad versão 5.0 e XLSTAT 2016 para análise dos resultados.

#### 4.8. Aspectos éticos

Os dados apresentados foram obtidos a partir de um projeto de pesquisa previamente aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente - Fernandes Figueira (IFF) – Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), CAAE: 03498812.7.0000.5269.

## 5. Resultados

Neste estudo foram avaliadas 177 mulheres na pós-menopausa, sendo 133 (75,14%) por causas naturais, 36 (20,33%) por histerectomia e 8 (4,52%) por outras causas. Entre essas mulheres, 87 (49,15%) apresentaram níveis plasmáticos de 25(OH)D<sub>3</sub> inferiores a 30 ng/mL, caracterizando a condição de hipovitaminose D e, 90 (50,85%) apresentaram níveis plasmáticos normais de 25(OH)D<sub>3</sub>. Os dados antropométricos e laboratoriais desta população estão descritos na Tabela 3.

**Tabela 3.** Dados antropométricos e laboratoriais das mulheres participantes do estudo (n=177).

<b>Características</b>	<b>Total (n=177) Média ± DP</b>
<b>Idade (anos)</b>	58,62 ± 6,04
<b>Peso (Kg)</b>	71,14 ± 13,29
<b>Altura (m)</b>	1,57 ± 0,06
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,84 ± 5,27
<b>Idade da Menopausa (anos)</b>	48,20 ± 4,90
<b>Tempo de Menopausa (anos)</b>	10,29 ± 6,88
<b>Circunferência da Cintura (cm)</b>	95,92 ± 11,69
<b>Pressão arterial sistólica (mmHg)</b>	126,92 ± 18,34
<b>Pressão arterial diastólica (mmHg)</b>	82,57 ± 11,53
<b>Insulina (mcU/mL) (n=69)</b>	9,96 ± 7,80
<b>Hormônio folículo estimulante (FSH) (mUI/mL)</b>	60,12 ± 23,08
<b>Estradiol (pg/mL)</b>	17,67 ± 10,44
<b>Progesterona (pg/mL)</b>	0,41 ± 0,21
<b>Paratormônio (PTH) (pg/mL) (n=81)</b>	41,69 ± 21,65
<b>Glicose de Jejum (mg/dL)</b>	113,66 ± 37,02
<b>25(OH)D<sub>3</sub> (ng/mL)</b>	29,79 ± 7,94
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	201,53 ± 40,59
<b>LDL-Colesterol (mg/dL)</b>	117,04 ± 39,21
<b>HDL-Colesterol (mg/dL)</b>	51,12 ± 12,41

<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>	161,18 ± 80,19
<b>Cálcio (g/dL)</b>	10,00 ± 0,90
<b>Proteína C Reativa (mg/dL)</b>	0,38 ± 0,40

IMC: Índice de massa corporal; LDL-Colesterol: lipoproteína de baixa densidade; HDL-Colesterol: lipoproteína de alta densidade. Valores apresentados em média ± desvio padrão.

Na Tabela 4 estão descritos os dados antropométricos e laboratoriais da população estudada dividida em dois grupos, com e sem diagnóstico de síndrome metabólica, de acordo com os critérios preconizados pela NCEP/ATPIII (2002). Do total de 177 mulheres, 88 (49,7%) apresentaram e 89 (50,3%) não apresentaram tal síndrome. Dentre as variáveis estudadas, as médias de peso, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal, pressão arterial, insulina, hormônio folículo estimulante (FSH), paratormônio (PTH), proteína C reativa (PCR), glicose de jejum e triglicerídeos foram maiores ( $p < 0,05$ ) no grupo com síndrome metabólica quando comparado ao grupo sem síndrome, enquanto a média de HDL-colesterol foi maior ( $p < 0,05$ ) no grupo sem síndrome metabólica.

Analisando a prevalência das variáveis preconizadas pelo NCEP/ATP III (2002) para diagnóstico de síndrome metabólica nos grupos com e sem a síndrome, destaca-se o percentual de 95,45% de circunferência abdominal observado no grupo com síndrome metabólica (Tabela 5).

**Tabela 4.** Dados antropométricos e laboratoriais das mulheres participantes do estudo divididas em dois grupos, com e sem diagnóstico de síndrome metabólica de acordo com os critérios do NCEP/ATP III.

Características	Mulheres com síndrome metabólica (n=88)	Mulheres sem síndrome metabólica (n=89)	Valor de P
<b>Idade (anos)</b>	58,86 ± 5,67	58,40 ± 6,44	0,497*
<b>Peso (Kg)</b>	73,85 ± 11,15 <sup>a</sup>	67,90 ± 14,13 <sup>b</sup>	0,0005*
<b>Altura (m)</b>	1,56 ± 0,05	1,57 ± 0,06	0,453*
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,41 ± 4,38 <sup>a</sup>	27,26 ± 5,44 <sup>b</sup>	<0,0001*
<b>Idade da Menopausa (anos)</b>	48,56 ± 4,70	47,90 ± 4,97	0,391*
<b>Tempo de Menopausa (anos)</b>	10,02 ± 6,68	10,52 ± 7,15	0,710*
<b>Circunferência Abdominal (cm)</b>	100,16 ± 9,36 <sup>a</sup>	91,52 ± 12,05 <sup>b</sup>	<0,0001*
<b>Pressão arterial sistólica (mmHg)</b>	132,77 ± 16,63 <sup>a</sup>	122,88 ± 13,20 <sup>b</sup>	0,0002*
<b>Pressão arterial diastólica (mmHg)</b>	85,69 ± 9,88 <sup>a</sup>	80,47 ± 8,87 <sup>b</sup>	0,002*
<b>Insulina (mUI/mL)</b>	11,04 ± 9,16 <sup>a</sup> (n=47)	7,99 ± 4,10 <sup>b</sup> (n=22)	<0,0001*
<b>Hormônio folículo estimulante (FSH) (mUI/mL)</b>	56,94 ± 22,96 <sup>a</sup>	64,09 ± 22,10 <sup>b</sup>	0,024*
<b>Estradiol (pg/mL)</b>	18,96 ± 10,67	16,39 ± 10,22	0,170*
<b>Progesterona (pg/mL)</b>	0,42 ± 0,26	0,40 ± 0,23	0,174**
<b>Paratormônio (PTH) (pg/mL)</b>	37,90 ± 16,61 <sup>a</sup> (n=34)	44,40 ± 24,47 <sup>b</sup> (n=47)	0,0002*
<b>25(OH)D<sub>3</sub> (ng/mL) teste t</b>	29,61 ± 8,62	30,11 ± 7,25	0,471*
<b>Proteína C Reativa (mg/dL)</b>	0,43 ± 0,41 <sup>a</sup>	0,28 ± 0,26 <sup>b</sup>	0,005*
<b>Glicose de Jejum (mg/dL)</b>	126,47 ± 44,48 <sup>a</sup>	100,01 ± 19,34 <sup>b</sup>	<0,0001**
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	204,89 ± 43,27	198,38 ± 37,90	0,566*
<b>LDL- Colesterol (mg/dL)</b>	121,15 ± 39,46	115,10 ± 33,59	0,519*
<b>HDL- Colesterol (mg/dL)</b>	45,50 ± 9,19 <sup>a</sup>	56,94 ± 12,67 <sup>b</sup>	<0,0001*
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>	191,16 ± 85,53 <sup>a</sup>	131,68 ± 62,95 <sup>b</sup>	<0,0001*
<b>Cálcio (g/dL)</b>	10,07 ± 0,50	10,04 ± 0,48	0,873*

NCEP – ATP III: *Cholesterol Education Program – The Adult Treatment Panel III* (2002).

Valores apresentados em média ± desvio padrão. Letras diferentes indicam diferença estatística significante ( $p < 0,05$ ). \* Teste t de Student; \*\*Teste de Wilcoxon.

**Tabela 5.** Prevalência das variáveis em estudo de acordo com a presença ou ausência de síndrome metabólica segundo o NCEP/ATPIII.

<b>Crítérios NCEP/ATPIII</b>	<b>Com Síndrome Metabólica (n=88)</b>	<b>Sem Síndrome Metabólica (n=89)</b>
Triglicerídeos $\geq$ 150 mg/dL	65,90%	23,59%
HDL-colesterol $\leq$ 50 mg/dL	76,13%	31,46%
Pressão arterial sistêmica $\geq$ 130/85 mmHg	57,95%	21,35%
Glicemia de jejum $\geq$ 100 mg/dL	47,72%	35,95%
Circunferência abdominal $\geq$ 88 cm	95,45%	50,56%

Fonte: NCEP – ATP III: *National Cholesterol Education Program – The Adult Treatment Panel III* (2002).

Ao separarmos as mulheres em dois grupos distintos, com e sem síndrome metabólica, e analisarmos os dados antropométricos e laboratoriais de cada um de acordo com o nível sanguíneo de vitamina D, foi possível obter os resultados descritos na Tabela 6 e Tabela 7. Ambos os grupos apresentaram níveis estatisticamente diferentes ( $p < 0,05$ ) de vitamina D entre os seus subgrupos denominados níveis normais e hipovitaminose D. No grupo com síndrome metabólica, as médias de pressão arterial diastólica e cálcio sanguíneo foram maiores ( $p < 0,05$ ) no grupo de mulheres com níveis normais de vitamina D quando comparado ao grupo de mulheres com hipovitaminose D (Tabela 6). Já no grupo sem síndrome metabólica, apenas o cálcio sanguíneo apresentou uma suposta relação com o nível de vitamina D no sangue, porém, ao contrário do grupo anterior, a média de cálcio sanguíneo foi maior ( $p < 0,05$ ) no grupo com hipovitaminose D (Tabela 7).

**Tabela 6.** Dados antropométricos e laboratoriais das mulheres com diagnóstico de síndrome metabólica divididas em dois grupos, níveis normais de vitamina D e hipovitaminose D (n=88).

Características	Mulheres com síndrome metabólica (N=88)		Valor de P
	Níveis Normais de Vitamina D ( $\geq 30$ ng/mL) (N=44)	Hipovitaminose D ( $< 30$ ng/mL) (N=44)	
<b>Idade (anos)</b>	58,93 $\pm$ 5,42	58,79 $\pm$ 5,99	0,948*
<b>Peso (Kg)</b>	73,85 $\pm$ 11,15	72,54 $\pm$ 11,01	0,107*
<b>Altura (m)</b>	1,56 $\pm$ 0,05	1,55 $\pm$ 0,05	0,072*
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)<sup>1</sup></b>	30,41 $\pm$ 4,38 <sup>a</sup>	30,46 $\pm$ 4,83 <sup>a</sup>	0,312*
Baixo peso ( $< 18,5$ )	0	0	0,6847***
Peso saudável (18,5 – 24,9)	2 (4,54%)	4 (9,09%)	
Sobrepeso (25 – 29,9)	19 (43,18%)	19 (43,18%)	
Obesidade ( $\geq 30$ )	23 (52,27%)	21 (47,72%)	
<b>Idade da Menopausa (anos)</b>	48,56 $\pm$ 4,70	48,41 $\pm$ 5,17	0,156*
<b>Tempo de Menopausa (anos)</b>	10,02 $\pm$ 6,68	9,79 $\pm$ 6,43	0,470*
<b>Circunferência Abdominal (cm)<sup>1</sup></b>	100,16 $\pm$ 9,36	99,45 $\pm$ 9,86	0,121*
Normal	0	2 (4,54)	0,04***
Aumentado ( $\geq 80$ )	0	4 (9,09%)	
Aumentado substancialmente ( $\geq 88$ )	44 (100,00%)	38 (86,36%)	
<b>Pressão arterial sistólica (mmHg)</b>	131,98 $\pm$ 16,67	133,26 $\pm$ 16,72	0,214*
<b>Pressão arterial diastólica (mmHg)</b>	87,18 $\pm$ 8,11 <sup>a</sup>	84,10 $\pm$ 11,36 <sup>b</sup>	0,024*
<b>Insulina (mcUI/mL)</b>	11,04 $\pm$ 9,16 (n=21)	11,78 $\pm$ 9,43 (n=26)	0,157*
<b>Hormônio foliculo estimulante (FSH) (mUI/mL)</b>	56,94 $\pm$ 22,96	53,81 $\pm$ 19,46	0,073*
<b>Estradiol (pg/mL)</b>	18,96 $\pm$ 10,67	17,85 $\pm$ 9,63	0,283*
<b>25(OH) vitamina D</b>	36,66 $\pm$ 5,88 <sup>a</sup>	23,09 $\pm$ 4,70 <sup>b</sup>	$< 0,0001$ *
<b>Paratormônio (PTH) (pg/mL)</b>	37,96 $\pm$ 11,25 (n=17)	37,84 $\pm$ 20,58 (n=17)	0,848**
<b>Glicose de Jejum (mg/dL)</b>	126,47 $\pm$ 44,48	131,09 $\pm$ 45,38	0,321**
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	204,89 $\pm$ 43,27	208,16 $\pm$ 47,93	0,885*
<b>LDL- Colesterol (mg/dL)</b>	121,15 $\pm$ 39,46	120,08 $\pm$ 43,99	0,250*
<b>HDL- Colesterol (mg/dL)</b>	45,50 $\pm$ 9,19	45,42 $\pm$ 9,00	0,330*
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>	191,16 $\pm$ 85,53	213,33 $\pm$ 104,37	0,093**
<b>Cálcio (g/dL)</b>	10,07 $\pm$ 0,50 <sup>a</sup>	9,96 $\pm$ 0,46 <sup>b</sup>	0,046*
<b>Proteína C Reativa (mg/dL)</b>	0,43 $\pm$ 0,41	0,45 $\pm$ 0,40	0,469*

<sup>1</sup> Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO), 2010.

Dados apresentados como número de pacientes, percentuais e/ou média  $\pm$  desvio-padrão (DP). Letras diferentes indicam diferença estatística significante ( $p < 0,05$ ). \*Teste t de student; \*\*Teste de Wilcoxon; \*\*\*Teste Q<sup>2</sup>.

**Tabela 7.** Dados antropométricos e laboratoriais das mulheres sem diagnóstico de SM divididas em dois grupos, níveis normais de vitamina D e hipovitaminose D (n=89).

Características	Mulheres sem síndrome metabólica (N=89)		Valor de P
	Níveis Normais de Vitamina D (≥30 ng/mL) (N=48)	Hipovitaminose D (<30 ng/mL) (N=41)	
<b>Idade (anos)</b>	58,83 ± 6,76	57,90 ± 6,08	0,728*
<b>Peso (Kg)</b>	66,92 ± 14,90	67,22 ± 13,29	0,942*
<b>Altura (m)</b>	1,57 ± 0,06	1,57 ± 0,05	0,864*
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)<sup>1</sup></b>	27,15 ± 5,33	27,38 ± 5,62	0,997*
Baixo peso (<18,5)	0	0	0,9182***
Peso saudável (18,5 – 24,9)	20 (41,66%)	18 (43,90 %)	
Sobrepeso (25 – 29,9)	16 (33,33%)	12 (29,27%)	
Obesidade (≥30)	12 (25,01%)	11 (26,82%)	
<b>Idade da Menopausa (anos)</b>	48,36 ± 5,31	47,37 ± 4,56	0,338*
<b>Tempo de Menopausa (anos)</b>	10,36 ± 7,20	10,71 ± 7,18	0,575*
<b>Circunferência Abdominal (cm)<sup>1</sup></b>	91,24 ± 11,26	91,86 ± 13,12	0,893*
Normal	4 (8,33%)	2 (4,87%)	0,6375***
Aumentado (≥80)	17 (35,42%)	18 (43,90%)	
Aumentado substancialmente (≥88)	27 (56,25%)	21 (51,22%)	
<b>Pressão arterial sistólica (mmHg)</b>	122,43 ± 13,34	123,39 ± 13,18	0,734*
<b>Pressão arterial diastólica (mmHg)</b>	80,38 ± 9,00	80,56 ± 8,84	0,806*
<b>Insulina (mcUI/mL)</b>	9,19 ± 5,73 (n=9)	7,09 ± 2,16 (n=13)	0,084*
<b>Hormônio folículo estimulante (FSH) (mUI/mL)</b>	65,49 ± 22,62	62,52 ± 21,67	0,783*
<b>Estradiol (pg/mL)</b>	18,31 ± 11,69	14,18 ± 7,78	0,070*
<b>25(OH) vitamina D</b>	35,73 ± 3,88	24,23 ± 4,84	<0,0001*
<b>Paratormônio (PTH) (pg/mL)</b>	41,95 ± 25,38 (n=30)	47,67 ± 23,50 (n=19)	0,289**
<b>Glicose de Jejum (mg/dL)</b>	98,00 ± 13,44	102,32 ± 24,40	0,459*
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	196,91 ± 40,86	200,05 ± 34,63	0,712*
<b>LDL- Colesterol (mg/dL)</b>	113,23 ± 36,16	117,23 ± 30,68	0,539*
<b>HDL- Colesterol (mg/dL)</b>	56,85 ± 12,78	57,05 ± 12,71	0,997*
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>	134,17 ± 68,78	128,83 ± 56,26	0,299**
<b>Cálcio (g/dL)</b>	9,93 ± 0,43 <sup>a</sup>	10,18 ± 0,50 <sup>b</sup>	0,025*
<b>Proteína C Reativa (mg/dL)</b>	0,25 ± 0,20	0,30 ± 0,29	0,542*

<sup>1</sup> Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO), 2010.

Dados apresentados como número de pacientes, percentuais e/ou média ± desvio-padrão (DP). Letras diferentes indicam diferença estatística significante ( $p < 0,05$ ). \*Teste t de student; \*\*Teste de Wilcoxon; \*\*\*Teste Q<sup>2</sup>.

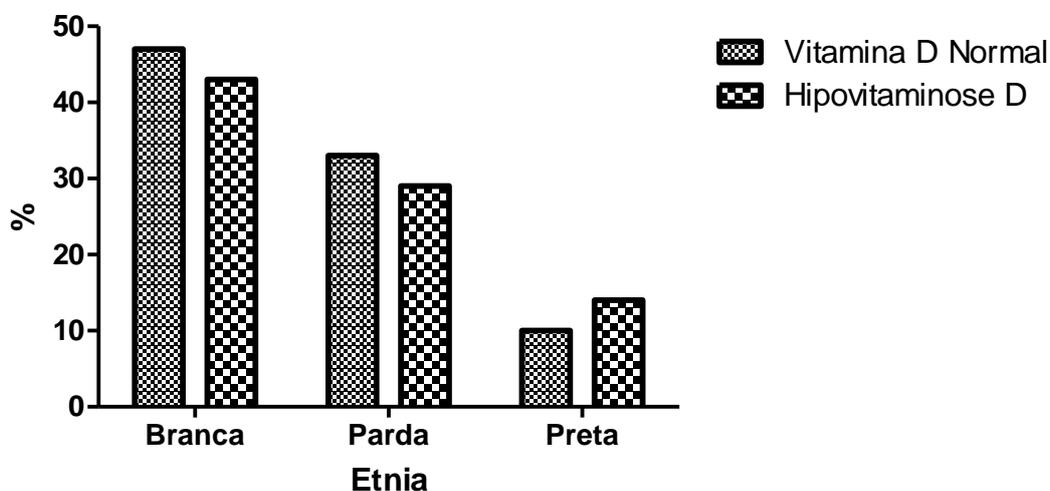
Em relação à etnia, observou-se uma pequena alteração da porcentagem em entre as etnias quando comparadas as mulheres com hipovitaminose D e níveis normais desta vitamina, não havendo diferença entre os grupos ( $p>0,05$ ) (Tabela 8 e Figura 3).

**Tabela 8.** Distribuição da etnia das pacientes do estudo divididas em dois grupos, níveis normais de vitamina D e hipovitaminose D (N=177).

Etnia	Total (n=177)	Níveis Normais de Vitamina D ( $\geq 30$ ng/mL) (N=90)	Hipovitaminose D (<30 ng/mL) (N=87)	Valor de P
Branca	90 (50,84%)	47 (52,22%)	43 (49,42%)	0,6029*
Parda	64 (36,15%)	33 (36,66%)	30 (34,48%)	
Preta	23 (12,99%)	10 (11,11%)	14 (16,09%)	

Dados apresentados como número de pacientes e percentuais. \*Teste  $Q^2$ .

**Figura 3.** Distribuição da etnia em todas as pacientes do estudo divididas em dois grupos, níveis normais e hipovitaminose D.



## 6. Discussão

A prevalência de síndrome metabólica em mulheres na pós menopausa tem variado entre 22% a 69%, dependendo do país, da metodologia empregada e do critério de diagnóstico adotado. Neste estudo a prevalência de SM de acordo como os critérios do NCEP/ATP III (2002) foi de 49,7%. Esse dado assemelha-se com os levantados por Hidalgo (2006) no Equador, Deibert et al (2007) na Alemanha e Eshtiaghi (2010) no Irã, que encontraram respectivamente em mulheres na pós menopausa, 41,5% de prevalência em 325 mulheres, 42% de prevalência em 72 mulheres e 53,5% de prevalência em 940 mulheres (MEIRELLES, 2014).

A faixa etária média foi de 58 anos, em consonância com Oliveira (2006) em estudo realizado no semiárido baiano com 138 mulheres onde encontrou uma prevalência de SM (NCEP/ATPIII, 2002) de 56,9% nas mulheres com 45 anos ou mais e Salaroli (2007) em estudo conduzido em Vitória (ES), que avaliou 887 mulheres e encontrou uma prevalência de SM (NCEP/ATPIII, 2002) de 53,4% entre 55 e 64 anos e Kelliny (2007) em estudo realizado nas Ilhas Seychelles encontrou prevalências de 68% em mulheres na faixa etária de 55 a 64 anos (SAAD et al, 2013).

Apesar da variedade étnica encontrada neste estudo, não foi possível observar uma diferença estatística significativa ( $p > 0,05$ ) entre os grupos, apesar da alta prevalência de hipovitaminose D relatado na literatura em face da pele mais escura e rica em melanina que interfere na absorção da radiação UVB particularmente nas mulheres negras (FIGUEIREDO NETO et al, 2010).

A análise isolada dos componentes da SM permitiu observar que a alteração mais frequente foi a obesidade abdominal, de acordo com o critério do NCEP/ATP III ( $CA \geq 88$  cm), com uma frequência de quase 100% entre as mulheres com diagnóstico SM, no entanto não foi observada uma diferença estatística significativa quando comparadas as médias, considerando o grupo de mulheres com níveis normal de vitamina D e hipovitaminose. O índice de massa corporal também se apresenta aumentado no grupo classificado com SM, com IMC médio de 30,41 Kg/m<sup>2</sup>, correspondendo a obesidade segundo o critério da OMS ( $IMC \geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>), não havendo diferença significativa entre os grupo com e sem hipovitaminose D. A obesidade abdominal é um fator fundamental na gênese da SM, pois promove o estado de resistência à insulina e hiperinsulinemia (SBC, 2008).

É conhecida a associação da menopausa com a obesidade abdominal que resulta do déficit de estrogênio e de uma predominância progressiva de testosterona. O estrogênio

promove a lipólise e inibe a lipogênese nos adipócitos viscerais, através da estimulação do receptor de estrogênio alfa (Re $\alpha$ ). Estimula a atividade da lipoproteína lipase (LPL), que sofre ainda a regulação hormonal da insulina e glicocorticóides e tem um papel importante na hidrólise dos triglicerídeos das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), liberando os ácidos graxos que são captados pelos adipócitos, os femorais maiores e metabolicamente mais ativos do que os adipócitos viscerais, pequenos e menos ativos, promovendo o acúmulo da gordura glúteofemoral. No entanto, após a menopausa, há uma redução nesta produção, propiciando uma modificação da distribuição de gordura corporal com acúmulo no tronco, de ginecóide para andróide, e aumento da massa total de gordura corporal (IMC) (CUNHA, 2012; PANAZZOLO et al, 2014; MEIRELLES, 2014).

A literatura tem demonstrado elevadas prevalências de obesidade abdominal. No Brasil estudo conduzido por Figueiredo et al (2010) encontrou uma prevalência de 85,2% em mulheres na pós-menopausa. Na Coreia do Sul, Kim et al (2001) observaram um aumento da prevalência de obesidade abdominal na pós menopausa de aproximadamente 40% em relação às mulheres na pré menopausa, semelhantemente ao estudo realizado por Cho et al (2005), também na Coreia do Sul, no qual este aumento foi superior a 30%. Na avaliação da média da circunferência da cintura, Henneman et al em estudo de coorte com 1.276 mulheres na Holanda, verificou que na pré menopausa a média da circunferência da cintura foi de 78,4cm, enquanto que na pós menopausa foi de 86,1cm (MENDES et al, 2012).

A prevalência da dislipidemia mista, segundo os critérios do NCEP/ATPIII (2002), foi expressiva entre as mulheres diagnosticadas com SM, onde os triglicerídeos apresentaram uma prevalência de 65,90%, e níveis séricos maiores no grupo de hipovitaminose D, apresentando diferença significativa ( $p<0,05$ ) entre os grupos com e sem SM. O HDL-colesterol no grupo com diagnóstico de SM apresentou uma prevalência de 76,13%, no entanto, não houve diferença significativa ( $p>0,05$ ) entre os grupos com e sem hipovitaminose D. Quanto às dislipidemias na transição menopáusicas, de acordo com Ferin et al, o hipoestrogenismo associa-se à dislipidemia, pois pode aumentar o colesterol total e o LDL-colesterol, que é aterogênico. Isso é apoiado por observações epidemiológicas, nas quais os níveis de triglicerídeos encontram-se aumentados na pós-menopausa, assim como a atividade da LPL encontra-se aumentada. Outros possíveis mecanismos poderiam explicar esta elevação como a redução da sensibilidade a leptina no sistema nervoso central (SNC), que atua como um poderoso sinal catabólico no cérebro, inibindo a ingestão de alimentos e aumentando o

gasto energético. Esta queda de sensibilidade é provocada também pela deficiência estrogênica (SBC, 2005; MENDES et al, 2012; PANAZZOLO et al, 2014).

Com o advento da menopausa, é comumente verificado que a mulher desenvolve um perfil lipídico mais aterogênico, apresentando elevação dos níveis plasmáticos de LDL-C e redução de HDL-C. Segundo Oliveira et al (2008) a concentração sanguínea de colesterol total e/ou frações aumenta com a idade em ambos os sexos. No entanto, a perda da função ovariana e conseqüente redução da produção de estrógeno nas mulheres na pós-menopausa podem ser fatores determinantes da elevação dos lipídios sanguíneos, já que pesquisas longitudinais e transversais mostram que os níveis séricos de colesterol total, LDL-C e triglicérides podem aumentar, em média, de 7 a 19% da pré menopausa para a pós menopausa (OTT et al, 2011)

A resistência insulínica apresentou uma prevalência expressiva entre as mulheres diagnosticadas com SM, de 11,04% (n=47) apresentando diferença significativa ( $p<0,05$ ) entre os grupos com e sem SM, no entanto não houve diferença significativa ( $p>0,05$ ) entre os grupos com e sem hipovitaminose D. A hiperinsulinemia é um desfecho esperado na SM em face da resistência à insulina observada na obesidade abdominal. O que se explica pela intolerância a glicose e hiperglicemia induzida pelo aumento do tecido adiposo visceral. Uma série de trabalhos na área de obesidade tem confirmado que a trata-se de um estado de inflamação crônica, alguns estudos também têm demonstrado que o DM2 é uma condição inflamatória caracterizada por concentrações elevadas de reagentes de fase aguda no plasma como o ácido siálico e IL-6 (CUNHA, 2012).

A glicemia de jejum apresentou uma prevalência de 47,72%, em relação aos parâmetros de referência do NCEP/ATPIII (2002) para o grupo com diagnóstico de SM, houve ainda diferença significativa ( $p<0,05$ ) entre os grupos com e sem SM o mesmo foi observado em relação ao grupo da hipovitaminose D, onde se apresentou mais elevada. A presença de resistência à ação da insulina tem sido considerada um fator fisiopatogênico importante para a síndrome metabólica. O DM 2, que apresenta como principal característica a hiperglicemia, é resultado de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambos e apesar de poder ocorrer em qualquer idade, é geralmente diagnosticado após os 40 anos, e a maioria dos pacientes apresenta sobrepeso ou obesidade. Assim como os outros componentes já avaliados, Sieminska et al. e Ainy et al., em seus estudos observaram o aumento da glicemia na transição menopáusica (MENDES et al, 2012).

Outro critério importante para o diagnóstico de síndrome metabólica é a elevação da pressão arterial que representa um fator de risco independente, linear e contínuo para doenças cardiovasculares. A média de pressão arterial foi de 132,77 mmHg e 85,69 mmHg para os valores sistólico e diastólico, respectivamente e apresentaram uma prevalência de 57,95%. Quando a amostra foi separada pelos grupos com e sem SM apresentaram diferença estatística significativa, no entanto quando comparados os grupos adequados e inadequados da vitamina D com os valores pressóricos, não houve diferença estatística significativa. Estes resultados podem ser devido ao tecido adiposo visceral ser metabolicamente mais ativo do que o tecido adiposo subcutâneo, causando, por exemplo, uma maior produção de glicose e, conseqüentemente, levando ao diabetes melito tipo 2 e hiperinsulinismo. Essa secreção maior de insulina ocasiona elevação da retenção de sódio, contribuindo para o desenvolvimento do quadro hipertensivo. (SBC, 2010). A hipovitaminose D pode influenciar na pressão arterial por ser um potente supressor do sistema endócrino da biossíntese de renina, que regula o sistema renina-angiotensina. Estudos têm demonstrado uma relação inversa entre hipovitaminose D e níveis pressóricos sistólicos e diastólicos. Entretanto, neste estudo essa relação não foi observada (MENDES et al, 2012).

Um critério não utilizado pelo NCEP/ATPIII (2002), mas que constitui um importante marcador inflamatório e do risco cardiovascular, em face de a própria obesidade ser considerada uma condição pró-inflamatória e predisponente a eventos cardiovasculares, é a proteína C reativa (PCR). Neste trabalho seus valores foram mensurados e analisados, e após comparados entre os grupos com e sem SM, onde foi encontrada uma diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ), apresentando-se mais elevada no grupo com SM. O aumento da PCR pode ser devido ao aumento da gordura visceral, que associa-se a níveis aumentados do inibidor do ativador do plasminogênio do tipo tecidual, da interleucina 6 (IL6), os quais contribuem para a um maior risco de desenvolver doença coronária e diabetes mellitus, em mulheres pós menopausa, e estas alterações inflamatórias poderão explicar o aumento de eventos cardiovasculares (CUNHA, 2012).

A PCR é uma proteína de fase aguda sintetizada pelo fígado e regulada pelos níveis circulantes de IL-6. Também a IL-1 e TNF-alfa podem induzir expressão de RNA mensageiro para produção de PCR. Recentemente, níveis elevados de PCR no plasma foram considerados como preditores independentes de doença arterial coronária. Níveis plasmáticos circulantes de PCR são elevados em obesos e relacionam-se diretamente à quantidade de gordura corpórea, estimada por meio de índice de massa corpórea, obesidade visceral, circunferência abdominal,

resistência insulínica, síndrome metabólica e diabetes melito. A PCR não é um mero marcador de atividade inflamatória: participa diretamente no processo de aterogênese e modula a função endotelial. Também atua como regulador da produção de óxido nítrico no endotélio e coordena a produção e secreção de várias citocinas, aumentando a atividade pró inflamatória de diversas adipocinas (SERRANO et al, 2010).

## **7. Conclusão**

Esse estudo evidenciou a prevalência de um distúrbio metabólico complexo na população estudada, caracterizado por circunferência abdominal alterada, HAS, dislipidemia e hiperglicemia, que, em conjunto a outros fatores, podem indicar predisposição dessas mulheres a um aumento considerável no risco cardiovascular, ou seja, sugere-se uma possível influência da menopausa na síndrome metabólica. Em relação à vitamina D, esta apresentou uma possível interferência na pressão arterial diastólica e cálcio sanguíneo no grupo de mulheres com síndrome metabólica.

## REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, S. G.; MELO, L. M.; Popov Custódio GARCIA, P. P. C. Biodisponibilidade de Cálcio numa dieta isenta de leite de vaca e derivados. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*. Campo Grande: Universidade Anhanguera, v. 15, n. 3, p. 147-158, 2011.
2. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). *Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010*. Itapevi: AC Farmacêutica, 3.ed., 2009.
3. AWAD, A. B.; ALAPPAT, L.; VALÉRIO, M. Vitamin D and Metabolic Syndrome Risk Factors: Evidence and Mechanisms. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, Abingdon: Taylor & Francis Group, v.52, n.2, p.103-112, 2012.
4. BORCH-JOHNSEN, K. Epidemiology of the Metabolic Syndrome. In: *The Metabolic Syndrome – Pharmacology and clinical aspects*, Viena: Beck-Nielsen, H (Ed). Springer-Verlag. 2013, XI, 229 p. 33 illus in color, Hardcover.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa*. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 192 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos – Caderno, n.9)
6. CASTRO, L. C. G.. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. Rio de Janeiro: SBEM, v. 55, n. 8, 2011.
7. CUNHA, Daniela Silva da. *Obesidade e outras alterações metabólicas na menopausa: Intervenção nutricional*. 2012. Monografia – Universidade do Porto, Porto, 2012.

8. DANTAS, M. L. M. *Repercussões da insuficiência em vitaminas D sobre o músculo esquelético em adolescentes do sexo masculino: um estudo transversal*. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. 105 folhas. 2011.
9. FIGUEIREDO NETO, J. A.; FIGUERÊDO, E. D.; BARBOSA, J. B.; BARBOSA, F. F.; COSTA, G. R. C.; NINA, V.J. S. RACHEL VILELA DE ABREU HAICKEL NINA. Síndrome Metabólica e Menopausa: Estudo Transversal em Ambulatório de Ginecologia. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), v. 95, n. 3, 2010
10. FRISANCHO A. R. Anthropometric standarts for the assessment of growth and nutritional status. USA: The University Michigan Press, 1990.
11. GELLER, J. L.; ADAMS, J. S. Tratamento com a Vitamina D. *Current Osteoporose reports – Edição brasileira*, São Paulo: New England Journal of Medicine – NEJM, v. 1, n. 1, f. 1/2, 2010.
12. GONZÁLEZ , L.; RAMOS-TRAUTMANN, G.; DÍAZ-LUQUIS, G. M.; PÉREZ, C. M.; PALACIOS, C. Vitamin D status is inversely associated with obesity in a clinic-based sample in Puerto Rico. *Nutrition Research*. Elsevier inc, v. 35, n.4, p. 287 -293, april, 2015.
13. GRINEVA, E. N.; KARONOVA, T.; MICHEEVA, E.; BELYAEVA, O.; NIKITINA, I. L. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging*, v. 5 n. 7. Jul, 2013.
14. GRIZ, Luiz Henrique Maciel. *Deficiência de vitamina D em mulheres portadoras de Diabetes Mellitus tipo 2 na pós menopausa*. 2013. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2013.
15. HIMSWORTH, H. P., KERR, R. B. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. *Clin Sci*, n. 4, p. 119-1525, 1939.

16. HOLICK, M. F.; BINKLEY, N. C.; BISCHOFF-FERRARI, H. A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, v.96, p.96-1911, 2011.
17. HUGHES, B. D. Treatment of vitamin D deficiency in adults. 2011. <http://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment> (Acessado em dezembro, 2015).
18. INSTITUTE OF MEDICINE OF UNITED STATES - IOM. DRI – *Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D*. National Academic Press, Washington DC: 2011.
19. JANSSEN, I.; POWELL, L. H.; RASA KAZLAUSKAITE, R.; DUGAN, S. A. Testosterone and Visceral Fat in Midlife Women: The Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN) Fat Patterning Study. *Obesity*, (Silver Spring), USA. v. 18, n. 3, p. 604–610, March, 2010.
20. JUNQUEIRA, C. L. C.; COSTA, G. M.; MAGALHÃES, M. E. C. Síndrome Metabólica: o risco cardiovascular é maior que o risco dos seus componentes isoladamente? *Revista Brasileira de Cardiologia*. n. 24, v. 5, p. 308-315. Set./Out. 2011.
21. Kylin, E. Studien uber das hypertonie-hyperglykamie-hyperurikamie syndrom. *Zentrablfinnere Med Leipz*, n. 81, p. 105-127, 1923
22. LINHARES, E. V. L. *Determinação da Vitamina D e sua Relação com a Resistência à Insulina em Pacientes Diabéticos Tipo 2*. 2011. Dissertação (mestrado) – Programa de Mestrado em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI.
23. LUI FILHO, J. F.; BACARRO, L. F. C.; FERNANDES, T.; CONDE, D. M., PAIVA, L. C.; PINTO NETO, A. M. Epidemiologia da menopausa e dos sintomas climatéricos em mulheres de uma região metropolitana no sudeste do Brasil: inquérito populacional domiciliar. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (RBGO)*. Rio de Janeiro: Federação das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), v. 37, n. 4, p. 152-158, 2015.

24. MACHADO M. R. C.; GOMES JUNIOR, S. C.; MARINHEIRO, L. P. F. Vitamina D e diabetes mellitus, suas epidemias e o envelhecimento. O que há de novo? *Reprodução e Climatério*. Elsevier, v. 29, n. 02, p. 54-59. mai. – ago./2014.
25. MAEDA, S. S.; BORBA, V. Z. C.; CAMARGO, M. B. R.; SILVA, D. M. W.; BORGES, J. L. C.; BANDEIRA, F.; CASTRO, M. L. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, Rio de Janeiro: SBEM, v. 58, n. 5, p. 411-433, 2014.
26. MEIRELLES, R. M. R. Menopausa e síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. Rio de Janeiro: SBEM, v. 58, n. 2, p. 91-96, 2014.
27. MENDES, K. G.; THEODORO, H. RODRIGUES, A. D.; OLINTO, M. T. A. Prevalência de síndrome metabólica e seus componentes na transição menopáusicas: uma revisão sistemática. *Cadernos de Saúde Pública*. FIOCRUZ: Rio de Janeiro. v. 28, n. 8, p. 1423-1437, ago, 2012.
28. MUSZKAT P.; CARMARGO, M. B. R.; GRIZ, L. H. M.; LAZARETTI-CASTRO, M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. Rio de Janeiro: SBEM, v. 54, n. 2, p.110-117, 2010.
29. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III). 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. *Circulation*. n. 106, v. 25, p. 3143-421, 2002.
30. OTT, J. N.; KAL, J. B.; GELATTI, G. T.; OLIVEIRA, K. R.; PLETSCHE, M. U. Determinação da prevalência de síndrome metabólica em mulheres pós-menopausa da zona rural de Catuipé/RS. *Revista Contexto e Saúde*, Ijuí: Editora UNIJUÍ, v. 10, n. 20, p. 215 – 224, jan.-jun., 2011.

31. PAIXÃO, M. P. C., BRESSAN, J. Cálcio e Saúde óssea – Tratamento e Prevenção. *Revista Saúde e Pesquisa, Maringá: Centro Universitário de Maringá – CESUMAR*, v. 3, n. 2, p. 237-246, 2010.
32. PANAZZOLO, D. G.; SILVA, L. H. A.; LEÃO, L. M. C. S. M.; AGUIAR, L. G. K. Efeitos da terapia hormonal da menopausa sobre a gordura corporal. *Revista HUPE*, Rio de Janeiro: EDUERJ, v.13, n. 1, p. 47 - 53, jan/mar 2014.
33. PARKER, J.; HASHMI, O; DDUTTON, D.; MAVRODARIS, A.; STRANGES, S.; KANDALA, N. B.; CLARKE, A.; FRANCO, O. H. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, v.10, p.225-236, 2010.
34. RUSSO L. A.T.; GREGÓRIO, L. H.; LACATIVA, P. G. S.; MARINHEIRO, L. P. F. Concentração plasmática de 25 hidroxivitamina D em mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea. *Arquivos Brasileiros Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo: SBEM, v.53, n. 9, p.1079-1087, 2009.
35. SAAD, M. A. N.; CARDOSO, G. P.; MARTINS, W. A.; VELARDE, L. G. C.; CRUZ-FILHO, R. A. Prevalência de Síndrome Metabólica em Idosos e Concordância entre Quatro Critérios Diagnósticos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), v. 102, n. 3, p. 263 – 269, 2014.
36. SANCHES, T. R.; GOMES, A. B.; LOPES, V. A.; COSTA, L. R. L. G.; MOSCA, L. N.. Avaliação dos sintomas climatéricos na mulher em menopausa e pós-menopausa em uso de proteína isolada de soja. *Journal of the Health Sciences Institute = Revista do Instituto de Ciências da Saúde*, São Paulo: Universidade Paulista - UNIP, v. 28, n. 2, p.169-73, 2010.
37. SANTOS, R. D. S.; CARVALHO, F. G. D.; LIMA, T. P.; VIEGAS, R. L.; FARIA, A.; SUEN, V. M. M.; NAVARRO, A. M.; LANETTA, R.; NONINO, C. B.; MARCHINI, J. S.; LANETTA, O. Perfil do estado de saúde de mulheres climatéricas. *Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas da FMRP*. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo (USP), v. 45, n. 3, p. 310-317, 2012.

38. SCHUCH, N. J.; GARCIA, V. C.; MARTINI, L. A. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. SBEM: Rio de Janeiro. v. 53, n. 5, p. 625 – 633. 2009.
39. SERRANO JÚNIOR, C. V.; GOMES, F.; TELO, D, F.; SOUZA, H. P.; NICOLAU, J. C.; HALPERN, A. Obesidade e Doença Arterial Coronariana: Papel da Inflamação Vascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), v. 94, n. 2, p. 273 – 279, 2010.
40. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA e ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO CLIMATÉRIO. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH). *Arquivos Brasileiros Cardiologia*. São Paulo: SBC, v. 91 (suplemento 1), p. 1-23. 2008.
41. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA ESTUDOS DA OBESIDADE. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros Cardiologia*. São Paulo: SBC, v. 84(suplemento 1), p. 1-28. 2005.
42. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO / SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arquivos Brasileiros Cardiologia*. São Paulo: SBC, v. 95, n. 1 (suplemento 1), p. 1-51, 2010.
43. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. *Arquivos Brasileiros Cardiologia*. São Paulo: SBC, v. 101, n. 6 (suplemento 2), dezembro, 2013.
44. STRANGE, R. C.; SHIPMAN, K. E.; RAMASHANDRAN, S. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World Journal of Diabetes*, California: Baishideng Publishing Group Inc., v. 6, n. 7, p. 896-911, 10 July 2015.

45. VALENÇA, C. N.; NASCIMENTO FILHO, J. N.; GERMANO, R. M.; Mulher no Climatério: reflexões sobre desejo sexual, beleza e feminilidade. *Revista Saúde e Sociedade*, São Paulo: USP, v.19, n.2, p.273-285, 2010.
46. VANHONI, L. R.; XAVIER, A. J.; PIAZZA, H. E. Avaliação dos critérios de síndrome metabólica nos pacientes atendidos em ambulatório de ensino médico em Santa Catarina. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*. São Paulo, v. 10, n. 2, p. 100-105, mar/abr, 2012.
47. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *Expert Committee on Physical Status: the use and interpretation of anthropometry physical status*. Geneva: World Health Organization, 1995.
48. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic*. Geneva, 1997.
49. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *Stepwise approach to surveillance (STEPS)*. Geneva. World Health Organization, 2008.
50. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *Global health and aging*. Geneve: National Institute on Aging / National Institutes of Health / U.S. Department of Health and Human Services World Health Organization, 2011.
51. ZITTERMANN, A; GUMMERT J. F; BÖRGERMANN, J. The Role of Vitamin D in Dyslipidemia and Cardiovascular Disease. *Current Pharmaceutical Design*, Bentham Science Publishers Ltd, v. 17, n. 9, 2011, p. 933-942.

## ANEXOS

### Anexo 1:

## AVALIAÇÃO CLÍNICA

Número de Identificação: |\_|\_|\_|\_|

### Dados Pessoais

Data da avaliação: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|\_| Número do Prontuário:

1. Nome: \_\_\_\_\_

2. Endereço: \_\_\_\_\_ n° \_\_\_\_\_

Complemento: \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

CEP: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|-|\_|\_|\_|\_|

3. Telefones: Casa: |\_|\_|\_|\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|\_|

Celular: |\_|\_|\_|\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|\_|

Trabalho: |\_|\_|\_|\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|\_|

4. Data de Nascimento: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|\_| Idade: |\_|\_|\_| anos

5. Etnia: ( ) Branca ( ) Preta ( ) Amarela ( ) Parda ( ) Indígena

4. Estado Civil: ( ) Casado ( ) Divorciado ( ) Viúvo ( ) Solteiro

6. Religião: ( ) Católica ( ) Evangélica ( ) Espírita ( ) Umbanda e Candomblé  
( ) Outras religiões ( ) Sem religião

7. Nível de escolaridade: |\_|\_|\_| anos Série: |\_|\_|\_| Grau: \_\_\_\_\_

( ) Não sabe ler e escrever

- Ensino fundamental completo     Ensino fundamental incompleto  
 Ensino médio completo             Ensino médio incompleto  
 Ensino superior completo             Ensino superior incompleto  
 Pós-graduação completa             Pós-graduação incompleta

8. Qual a sua ocupação atualmente?

- Trabalhando Qual a ocupação? \_\_\_\_\_  
 Aposentada e/ou Pensionista     Desempregada

9. Classifique a ocupação de acordo como as atividades são exercidas na maior parte do tempo:

- Atividade leve: exercida sentada, com movimentos leves de braços e tronco; em pé, com trabalho leve em máquina ou bancada movimentando braços e pernas como por exemplo: médica, advogada, bancária, operadora de caixa, motorista, auxiliar de escritório, balconista, professora, vendedora;
- Atividades moderadas: as ocupações exercidas sentadas, com trabalho em máquinas ou bancada com movimentação vigorosa de braços e pernas e ocupações exercidas de pé, como trabalho moderado em máquina ou bancada, com movimentação vigorosa de braços e as ocupações exercidas em movimento, como trabalho moderado de levantar ou empurrar, como por exemplo: carteira, contínua, vendedora domiciliar, pintora de parede, eletricista, marceneira, mecânica de automóveis, faxineira, caseira;
- Atividades pesadas: Atividades exercidas com trabalho intermitente de levantar ou arrastar, como por exemplo: servente de pedreiro, lixeira e estivador.

10. Quantas pessoas residem na mesma casa que a senhora? |\_|\_| pessoas.

11. Somando o salário destas pessoas (incluindo pessoas que trabalham, aposentadorias, benefícios do INSS, bolsa família e outros programas do governo), qual a renda bruta mensal da família? R\$ |\_|\_|\_|.|\_|\_|\_|\_|,00

## Variáveis Clínicas

### 12. Antecedentes Obstétricos:

#### 12.1 Quantas vezes a senhora ficou grávida e quais foram os tipos de parto?

<b>Gestação</b>	<b>Tipo</b>	<b>Gestação</b>	<b>Tipo</b>
Nulípara	( )		
1°	( ) Eutócico ( ) Cesáreo ( ) Aborto	7°	( ) Eutócico ( ) Cesáreo ( ) Aborto
2°	( ) Eutócico ( ) Cesáreo ( ) Aborto	8°	( ) Eutócico ( ) Cesáreo ( ) Aborto
3°	( ) Eutócico ( ) Cesáreo ( ) Aborto	9°	( ) Eutócico ( ) Cesáreo ( ) Aborto
4°	( ) Eutócico ( ) Cesáreo ( ) Aborto	10°	( ) Eutócico ( ) Cesáreo ( ) Aborto
5°	( ) Eutócico ( ) Cesáreo ( ) Aborto	11°	( ) Eutócico ( ) Cesáreo ( ) Aborto
6°	( ) Eutócico ( ) Cesáreo ( ) Aborto	12°	( ) Eutócico ( ) Cesáreo ( ) Aborto

13. Com qual idade a senhora parou de menstruar? |\_\_|\_\_| anos

Caso a mulher não lembre, faça esta pergunta:

13. Há quanto tempo você não menstrua? |\_\_|\_\_| anos

14. Qual o motivo que você parou de menstruar?

( ) Menopausa natural ( ) Cirurgia para a retirada do útero

( ) Outro Qual? \_\_\_\_\_

15. A senhora percebe um “caroço” ou uma “bola” descendo ou saindo na sua vagina de forma que você possa vê-la ou senti-la fora dela? ( ) Sim ( ) Não

16. A Senhora tem alguma dessas doenças?

- Hipotireoidismo    Hipertireoidismo    Doença de Cushing  
 Hipertensão arterial    Dislipidemia    Osteoporose/Osteopenia  
 Diabetes Mellitus Tipo 1             Diabetes Mellitus Tipo 2  
 Doença neurológica (AVE, esclerose múltipla, lesão medular)  
 Câncer    Realização de Quimioterapia/Radioterapia  
 Hipovitaminose D    Doença Cardiovascular    Nenhuma

Outras

doenças: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

17. Medicamentos

<b>Doença</b>	<b>Remédio</b>
HAS	
Dislipidemia	
Doença da Tireóide	
Doença Cardiovascular	
Outros	

18. A senhora usa algum medicamento para diabetes? ( )Sim ( )Não

18.1 Qual o nome do(s) medicamento(s)? \_\_\_\_\_

18.2 Qual a dose e a frequência? \_\_\_\_\_

18.3 Há quanto tempo usa? |\_|\_| anos |\_|\_| meses

19. A senhora usa algum medicamento para osteoporose/osteopenia?

( ) Sim ( ) Não

19.1 Qual o nome do(s) medicamento(s)? \_\_\_\_\_

19.2 Qual a dose e a frequência? \_\_\_\_\_

19.3 Há quanto tempo usa? |\_|\_| anos |\_|\_| meses

20. A senhora faz uso de algum tipo de suplementação vitamínica?

( ) Sim ( ) Não

20.1 Qual(is) vitamina(s)? \_\_\_\_\_

20.2 Qual a dose e a frequência? \_\_\_\_\_

20.3 Há quanto tempo usa? |\_|\_| anos |\_|\_| meses

21. A senhora já realizou alguma cirurgia pélvica?

( ) Histerectomia ( ) Ooforectomia Unilateral ( ) Ooforectomia Bilateral  
 ( ) Outra Qual? \_\_\_\_\_

22. Você já usou Terapia de Reposição Hormonal? ( ) Sim ( ) Não ( ) Ex-usuária  
 Há quanto tempo usa? |\_|\_| anos |\_|\_| meses  
 Em caso de ex-usuária há quanto tempo que parou de usar? |\_|\_| meses.  
 Por que parou de usar? \_\_\_\_\_

### Hábitos de vida

23. Você tem hábito de fumar? ( ) Não fumante ( ) Fumante ( ) Ex-fumante

23.1 Em média, quantos cigarros ou maço fuma por dia? |\_|\_| cigarros |\_|\_| maços

23.2 Há quanto tempo fuma? |\_|\_| anos |\_|\_| meses

23.3 Há quanto tempo parou de fumar? |\_|\_| anos |\_|\_| meses

24. Nos últimos 3 meses, você consumiu bebidas alcoólicas?

( ) Não, nunca bebi

( ) Não, mas já bebi: Durante |\_|\_| anos Parou |\_|\_| anos |\_|\_| meses

( ) Sim: Há quanto tempo? |\_|\_| anos |\_|\_| meses

Tipos	Frequência	Quantidade (Copos)	Quantidade (Garrafas)	Quantidade (Latas)
Cerveja				
Vinho				
Destilados				

### Variáveis Antropométricas

25. Peso 1 |\_|\_|\_| , |\_| Kg

26. Altura 1. |\_|\_|\_|\_| , |\_| cm

Variáveis referentes à Síndrome Metabólica

27. Cintura Abdominal: 1ª |\_|\_|\_|\_| , |\_| cm                      2ª |\_|\_|\_|\_| , |\_| cm

Média: |\_|\_|\_|\_| , |\_| cm

28. Circunferência do quadril: 1ª |\_|\_|\_|\_| , |\_| cm                      2ª |\_|\_|\_|\_| , |\_| cm

Média: |\_|\_|\_|\_| , |\_| cm

29. Pressão Arterial: Max |\_|\_|\_|\_| , |\_| mmHg

Min |\_|\_|\_|\_| , |\_| mmHg.

Variáveis referentes à Sintomatologia Climatérica

(Aplicar Questionários IMBK e MRS)

30. Você sente algum desses sintomas?

ÍNDICE MENOPAUSAL DE BLATT-KUPERMANN					
Sintomas	Peso	Ausente	Leve	Moderado	Intenso
Ondas de Calor	4				
Parastesia	2				
Insônia	2				
Nervosismo	2				
Depressão	1				
Vertigens	1				
Fadiga	1				
Artralgia/Mialgia	1				
Cefaléia	1				
Palpitação	1				
Zumbido	1				
Escore Total					
Escore dos sintomas: ausentes (0) <b>leves</b> (1) moderados (2) intensos (3)					

FONTE: MORAIS (2011).

31. Agora, vou perguntar novamente sobre alguns sintomas:

<b>Menopause Rating Scale (MRS)</b>					
	Nenhum	Pouco severo	Moderado	Severo	Muito Severo
	(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 consiliar o sono, em dormir toda a noite e despertar-se cedo)					
4. Estado de ânimo depressivo (sentir-se decaída, triste, a ponto das lágrimas, falta de vontade, trocas de humor)					
5. Irritabilidade (sentir-se nervosa, tensa, agressiva)					
6. Ansiedade (impaciência, pânico)					
7. Esgotamento físico e mental (caída geral em seu desempenho, falta de concentração, falta de memória)					
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)					

FONTE: HEINEMANN, POTTHOFF E SCHNEIDER (2003).

32. A senhora usa algum medicamento para ansiedade e/ou depressão?

Ansiedade: ( ) Sim ( ) Não                      Depressão: ( ) Sim ( ) Não

32.1 Qual o nome do(s) medicamento(s)?

---



---

32. 2 A senhora faz outro tipo de tratamento para ansiedade e/ou depressão?

Ansiedade: ( ) Sim ( ) Não                      Depressão: ( ) Sim ( ) Não

Variáveis referentes à disfunção sexual feminina

33. A senhora tem atividade sexual? ( ) Sim ( ) Não

33.1 Se a senhora tem atividade sexual, foi:

( ) Nas últimas quatro semanas      ( ) Nos últimos 6 meses      ( ) Há mais de um ano

( ) Nos últimos 2 meses                  ( ) Há um ano

34. A senhora tem atividade sexual heterossexual (com homem)? ( ) Sim ( ) Não

35. Seu companheiro sofre de Disfunção erétil e/ou ejaculação precoce? ( ) Sim ( ) Não

36. A senhora sofreu história de abuso sexual: ( ) Sim ( ) Não

---

Assinatura do avaliador:

## COLETA PRONTUÁRIO

Número de Identificação: |\_|\_|\_|\_| Número do Prontuário:

Dados Laboratoriais:

37. Níveis de FSH: |\_|\_|\_| mUI/ml Data do exame: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|.

38. Níveis de Estradiol: |\_|\_|\_|\_| pg/ml Data do exame: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|.

39. Níveis de Prolactina: |\_|\_|\_| ngI/ml Data do exame: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|.

40. Níveis de TSH: |\_|\_|\_| µUI/ml Data do exame: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|.

41. Níveis de Vitamina D: |\_|\_|\_| nmol/L Data do exame: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|.

42. PCR: |\_|\_|\_| mg/dL Data do exame: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|.

43. Triglicerídeo: |\_|\_|\_|\_| mg/dL Data do exame: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|.

44. HDL-c: |\_|\_|\_| mg/dL Data do exame: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|.

45. Glicemia em Jejum: |\_|\_|\_|\_| mg/dL Data do exame: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|.

46. Hemoglobina Glicosilada: |\_|\_|\_| %

---

Assinatura do avaliador: