



UNICRUZ – UNIVERSIDADE DE CRUZ ALTA

**UNIJUÍ – UNIVERSIDADE REGIONAL DO NOROESTE DO ESTADO DO
RIO GRANDE DO SUL**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM
ATENÇÃO INTEGRAL À SAÚDE**

**RELAÇÃO DA ESTEATOSE HEPÁTICA E A DISLIPIDEMIA
EM MULHERES NO CLIMATÉRIO**

VANESSA BONFADA

Ijuí – RS, Brasil

2016

VANESSA BONFADA

**RELAÇÃO DA ESTEATOSE HEPÁTICA E A DISLIPIDEMIA
EM MULHERES NO CLIMATÉRIO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde, da Universidade de Cruz Alta (UNICRUZ, RS), em associação ampla à Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ, RS), como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Atenção Integral à Saúde.

Orientadora: Prof^a Dr^a Ligia Beatriz Bento Franz

Ijuí – RS, Brasil

2016

Catálogo na Publicação

B713r Bonfada, Vanessa.
Relação da esteatose hepática e a dislipidemia em mulheres no climatério / Vanessa Bonfada. – Ijuí, 2016.
93f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (Campus Ijuí). Atenção Integral à Saúde.

"Orientadora: Ligia Beatriz Bento Franz."

1. Climatério. 2. Dislipidemia. 3. Esteatose hepática. I. Franz, Ligia Beatriz Bento. II. Título.

CDU: 612.354:612.67

Zeneida Britto
CRB10/1374

UNIVERSIDADE DE CRUZ ALTA E UNIVERSIDADE REGIONAL DO NOROESTE
DO RIO GRANDE DO SUL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM ATENÇÃO INTEGRAL
À SAÚDE

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**RELAÇÃO DA ESTEATOSE HEPÁTICA E A DISLIPIDEMIA EM
MULHERES NO CLIMATÉRIO**

elaborada por:

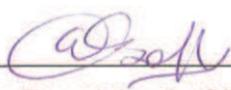
VANESSA BONFADA

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Atenção Integral à Saúde

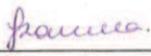


Prof^a. Dr^a. Ligia Beatriz Bento Franz
(Orientadora)

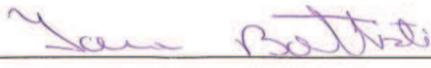
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof^a. Dr^a. Eva Teresinha de Oliveira Boff- (UNIJUI)



Prof^a. Dr^a. Janice de Fátima Pavan Zanella - (UNICRUZ)



Prof^a. Dr^a. Iara Denise Endruweit Battisti - (UFFS)

Ijuí, 08 de julho de 2016

Agradeço primeiramente a Deus por mais esse sonho concretizado, ao ensinamento de todos os professores, ao apoio da minha família, amigos e a mim que mantive o meu foco para não desistir dos meus ideais.

Dedico este trabalho a minha família, em especial ao meu companheiro Jorge Amaral, e ao meu grande amor minha filha Lya Vitória, a minha mãe Irene e as minhas irmãs Lisandra, Aline e em especial a Luiana.

AGRADECIMENTOS

É difícil agradecer todas as pessoas que de algum modo, nos momentos serenos e ou apreensivos, fizeram ou fazem parte da minha vida, por isso primeiramente agradeço a todos de coração.

Agradeço ao meu companheiro e incentivador dos meus sonhos pela paciência e compreensão Jorge Amaral de Oliveira. A minha amada filha Lya Vitória por entender a falta da mãe em momentos de estudos, aula, congressos, seminários. Amo Vocês.

Agradeço a minha mãe Irene, por amparar nas horas mais difíceis e incentivar sempre a seguir adiante, mesmo com dificuldades.

Agradeço as minhas irmãs, Lisandra, Aline e Luiana por fazer parte da minha vida e procurar animar mesmo que por mais difícil que fossem as circunstâncias, sempre tiveram paciência e confiança.

Ao meu cunhado Marcelo Augusto Krause pelas ajudas e aulas de informática... que foram importantes em momentos de dúvidas e incertezas.

A minha grande amiga, professora e orientadora, Ligia Franz pela oportunidade, por seus ensinamentos, paciência e confiança. Muito Obrigada!!

À banca examinadora pelo aprendizado e orientação ao finalizar esse ciclo.

À todos os colegas do PPGAIS, em especial às amigas: Fernanda, Taís, Carolina, Daiana, Vivian, Aline, Natacha e Lidiane pelas discussões, pelas caronas, pelos sorrisos, pela companhia e pela amizade que certamente permanecerá.

À todas as estagiárias e bolsistas do Projeto Geron em especial a Daiana que contribuiu buscando e convidando as pacientes para participar da pesquisa. As agentes de saúde das unidades e ESFs de vários bairros.

Ao Laboratório Mallmann e ao médico Dr. Jorge Amaral de Oliveira pelo profissionalismo, confiança e pelo incentivo a pesquisa.

Enfim as maravilhas de Deus estão a nosso dispor por toda a vida, basta que lutemos para conquistar o espaço que é nosso no mundo. Obrigado a todos que fizeram parte desta minha longa e feliz trajetória.

RESUMO

Esta pesquisa objetivou avaliar a relação da esteatose hepática e a dislipidemia em mulheres no climatério. Desta forma, realizou-se um estudo transversal e observacional, com uma população formada por 140 mulheres em idades entre 35 a 65 anos, participantes da pesquisa institucional Estudo do Envelhecimento Feminino, integrada ao GERON da UNIJUI. A avaliação da esteatose hepática e dislipidemia das mulheres no climatério foram realizadas através da ultrassonografia do fígado e exames laboratoriais respectivamente. Entre a população estudada, verificou-se que 52 (37,2%) eram portadoras de esteatose hepática com média de idade de $52,50 \pm 7,160$ (média \pm desvio padrão), e 88 (62,8%) não apresentaram esteatose hepática com média de idade de $49,00 \pm 8,028$ (média \pm desvio padrão). Constatou-se que das mulheres com até 51 anos de idade 31,6% eram portadoras de esteatose hepática e 43,8% com idade acima de 51 anos apresentaram este distúrbio. Pertinente ao perfil lipídico e glicose em relação com a idade, evidenciou-se maior número de mulheres na idade acima de 51 anos para glicose aumentada (28,1%), para o colesterol total 65,6% apresentou associação aproximada, e para as demais variáveis não evidenciou associação. Quanto à distribuição das mulheres no período do climatério com e sem dislipidemia em relação à idade, observou-se que, 89,1% das mulheres acima de 51 anos apresentaram dislipidemia, e na idade de até 51 anos 72,4% apresentaram presença de níveis elevados de lipídeos (gorduras) no sangue. O uso dos medicamentos dos grupos farmacológicos antidepressivos, anti-hipertensivos e antidiabéticos em relação às mulheres portadoras de esteatose hepática apresentaram associação entre as que fazem uso de anti-hipertensivos (54,5%) e antidiabéticos (86,7%). Da mesma forma, foi constatada associação entre as mulheres portadoras de esteatose hepática com relação ao uso de pelo menos um anti-hipertensivo e pelo menos um antidiabético, sendo significativa sua representação no grupo de estudo (92,3% e $p < 0,001$). Apresentaram associações as mulheres que administravam medicamento anti-hipertensivo em relação aos triglicerídeos (54,5%), e glicose (32,7%). Os triglicerídeos apresentaram associação aproximada e a glicose teve associação significativa em relação às mulheres que utilizavam antidiabéticos (66,7% e 93,3% respectivamente). O uso de antidepressivos em comparação esteatose hepática, as frações lipídicas e a glicose não apresentaram associação. Foi possível identificar que os triglicerídeos e a glicose apresentaram associação com os portadores de esteatose hepática, respectivamente de 57,7% e 36,5%. Através do estudo, conclui-se que há relação da esteatose hepática com a dislipidemia, glicose, triglicerídeos (hipertrigliceridemia isolada), ao uso de anti-hipertensivo e antidiabéticos. A esteatose é independente da idade, mas a idade esteve associada diretamente a dislipidemia, principalmente acima de 51 anos. Todas as mulheres com diagnóstico de esteatose hepática apresentaram dislipidemia. E o aumento de níveis elevados de lipídeos (gorduras) no sangue pode comprometer as funções hepáticas tornando-a forte indicador de risco para o desenvolvimento da esteatose hepática.

Palavras-chaves: Climatério. Dislipidemia. Esteatose Hepática.

ABSTRACT

This research aimed at assessing the association between hepatic steatosis and dyslipidemia in women at climacteric. This way, a cross-sectional observational study was held in a group of 140 women, with ages between 35 and 65 years old, participants of the institutional research Study of Feminine Ageing, from GERON of UNIJUÍ. Hepatic steatosis and dyslipidemia assessment in women at climacteric was carried out through liver ultrasound and laboratory tests, respectively. Among the individuals, it was verified that 52 (37,2%) of the participants with mean age $52,50 \pm 7,160$ (mean \pm SD) had hepatic steatosis while 88 (62,8%) of them with mean age $49,00 \pm 8,028$ (mean \pm SD) did not present hepatic steatosis. It was found that 31,6% of the women up to 51 years old had hepatic steatosis and 43,8% over 51 years old presented this disorder. In terms of lipid profile and glucose in relation to the age, a higher number of women over 51 years old was evinced for increased glucose (28,1%), 65,6% presented an approximated association for total cholesterol, and there were no evidences for the other variables. As for the distribution of women at climacteric period with and without dyslipidemia in relation to the age, it was observed that 81,9% of the women over 51 years old presented dyslipidemia, while 72,4% of the participants up to 51 years old showed the presence of high levels of lipids (fats) in the blood. The use of drugs from antidepressant, antihypertensive, and anti-diabetic groups in relation to women with hepatic steatosis presented an association between the ones that take antihypertensive drugs (54,5%) and anti-diabetic drugs (86,7%). In the same way, association between women with hepatic steatosis in terms of usage of at least one antihypertensive and one anti-diabetic was evidenced, being significant its representation in the study group (92,3% and $p < 0,001$). Women who have taken antidepressant drugs presented associations in relation to triglycerides (54,5%), and glucose (32,7%). Triglycerides presented approximated association and glucose had a significant association in relation to women who had taken anti-diabetic drugs (66,7% and 93,3% respectively). It was not presented an association of antidepressant drugs to hepatic steatosis, lipid fractions and glucose. It was possible to identify that triglycerides and glucose presented an association with participants with hepatic steatosis, of 57,7% and 36,5%, respectively. This study concludes that there is an association with hepatic steatosis and dyslipidemia, glucose, triglycerides (isolated hypertriglyceridemia), and to the use of antihypertensive and anti-diabetic drugs. Steatosis is independent of age, however age has been directly associated to dyslipidemia, mainly above 51 years old. All women diagnosed with hepatic steatosis presented dyslipidemia. The increase of high levels of lipids (fats) in the blood may compromise hepatic functions, becoming a strong risk-indicator for the development of hepatic steatosis.

Keywords: Climacteric. Dyslipidemia. Hepatic Steatosis.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABESO – Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
ACS – Agentes Comunitários de Saúde
AGL – Ácidos Graxos Livres
AIUM – Associação Internacional de Ultrassom em Medicina
ALT – Alanine Aminotransferase
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância da Saúde
AUDC – Ácido Ursodesoxicólico
AVC – Acidente Vascular Cerebral
CFF – Conselho Federal de Farmácia
CNS – Conselho Nacional de Saúde
CT – Colesterol Total
DCV – Doença Cardiovascular
DHGNA – Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DM – Diabetes Mellitus
EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio
EH – Esteatose Hepática
EHNA – Esteato-Hepatite Não Alcoólica
ESF – Estratégia da Saúde da Família
FEBRASGO – Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia
FGNA – Fígado Gorduroso Não Alcoólico
GERON – Grupo de Pesquisa em Envelhecimento Humano
HA – Hipertensão Arterial
HAR – Hipertensão Arterial Resistente
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
HCT – Hidroclorotiazida
HDL – Lipoproteína de Alta Densidade
HIV – Vírus Imunodeficiência Humana
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IG – Intolerância à Glicose
IMC – Índice de Massa Corporal
LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade
MEV – Medidas Não Farmacológica Relacionada à Mudança de Estilo de Vida
MS – Ministério da Saúde
NAFLD – Nonalcoholic Fatty Liver Disease
NAMS – Sociedade Norte Americana de Menopausa
NASH – Nonalcoholic Steatohepatitis
NCEP – National Cholesterol Education Program
NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey
NPP – Nutrição Parenteral Prolongada
OMS – Organização Mundial da Saúde
PAD – Pressão Arterial Diastólica
PRM – Problemas Relacionados aos Medicamentos
RI – Resistência Insulínica
RM – Ressonância Magnética
SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

SBH – Sociedade Brasileira de Hepatologia
SM – Síndrome Metabólica
SOBRAC – Sociedade Brasileira do Climatério
SOP – Síndrome do Ovário Policístico
SPA – Sociedade Portuguesa de Aterosclerose
SPSS – Statistical Package for Social Sciences
TC – Tomografia Computatorizada
TCLE – Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TG – Triglicéridos
TRH – Terapia de Reposição Hormonal
UNIJUÍ – Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul
US – Ultrassonografia
VLDL – Lipoproteína de Muito Baixa Densidade
WHO – World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Períodos do climatério	19
Figura 2: Associações da esteatose hepática	31
Figura 3: Imagem ultrassonográfica de fígado normal.....	33
Figura 4: Imagem ultrassonográfica de esteatose hepática	34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Queixas associadas ao climatério	20
Quadro 2: Causas de variação pré-analítica	24
Quadro 3: Evidenciado o efeito lipídico de alguns fatores não farmacológicos	25
Quadro 4: Fibratos: pico máximo de ação, semi-vida, apresentação e doses habituais	27
Quadro 5: Efeitos lipídicos, secundários e resultados clínicos das dislipidemias	28
Quadro 6: Classificação e principais causas do fígado gorduroso não alcoólico	30
Quadro 7: Valores de referência dos lipídeos para adultos acima de 20 anos.....	42
Quadro 8: Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para o diagnóstico de diabetes mellitus	42
Quadro 9: Grupos farmacológicos de acordo com os medicamentos utilizados pelas mulheres do estudo, Ijuí, RS.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição da população estudada em relação às portadoras de esteatose hepática segundo a idade, Ijuí, 2015.....	45
Tabela 2: Distribuição da população estudada por idade, segundo as variáveis de perfil lipídico e glicose, Ijuí, 2015	45
Tabela 3: Distribuição das mulheres no período climatérico portadora e não de dislipidemia, segundo a idade, Ijuí, 2015	46
Tabela 4: Associação entre mulheres portadoras de esteatose hepática e administração de medicamentos segundo os grupos farmacológicos, Ijuí, 2015	47
Tabela 5: Associação entre grupos farmacológicos segundo o perfil lipídico e glicose, Ijuí, 2015	48
Tabela 6: Associação entre esteatose hepática, perfil lipídico e glicose, Ijuí, 2015.....	48

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Administração de medicamentos, pelas mulheres do estudo, Ijuí, 2015	46
--	----

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	64
APÊNDICE B – Convite para fazer os Exames de Ultrassonografia e Coleta de Sangue.....	66
APÊNDICE C – Artigo para Revista	67

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa	83
ANEXO B – Normas da Revista	89

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	16
1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
1.1 CLIMATÉRIO	19
1.2 DISLIPIDEMIA	22
1.2.1 Conceito	22
1.2.2 Classificação	22
1.2.3 Prevalência	23
1.2.4 Avaliação Laboratorial das Dislipidemias	24
1.2.5 Tratamento Não Medicamentoso e Medicamentoso	25
1.2.6 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Dislipidemias.....	28
1.3 ESTEATOSE HEPÁTICA	29
1.3.1 Conceito	29
1.3.2 Classificação	30
1.3.3 Prevalência	30
1.3.4 Manifestações Clínicas e Diagnósticos.....	32
1.3.5 Tratamento Não Medicamentoso e Medicamentoso	34
1.4 A ATENÇÃO FARMACÊUTICA E A MULHER NO CLIMATÉRIO PORTADORA DE DISLIPIDEMIA E ESTEATOSE HEPÁTICA	36
2 OBJETIVOS	39
2.1 OBJETIVO GERAL.....	39
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
3 MATERIAIS E MÉTODOS	40
4 RESULTADOS	45
5 DISCUSSÃO	49
CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
APÊNDICES	63
ANEXOS	82

INTRODUÇÃO

A população feminina em todo o mundo apresenta significativo aumento da expectativa de vida, tendo como consequência o crescimento do contingente de pessoas mais idosas. O Brasil tem uma população de cerca de 160 milhões de habitantes, dos quais 56% são mulheres, significando que estas passarão cerca de um terço de suas vidas em um estado de carência hormonal (PEDRO et al., 2003; WENDER; ACCETTA; CAMPOS, 2004). Segundo o IBGE (2015), a expectativa de vida para o sexo feminino, no ano de 2010 foi de 78 anos e as projeções para o ano de 2050 é de 81,3 anos.

No município de Ijuí/RS a população segundo o IBGE (2014) é de 82.563, desta 40.803 é do sexo feminino. A cidade apresenta em torno de 15.670 mulheres entre 35 a 65 anos, na fase do climatério, ou seja, 38,40% do sexo feminino estão no período de transição entre a fase reprodutiva e não reprodutiva da vida. Em 2015 o IBGE registrou um aumento no número de habitantes para 82.833, mas não informou de acordo com o sexo e faixa etária.

O termo climatério é conceituado como a fase da evolução biológica da mulher, é o período de transição entre a fase reprodutiva e a não reprodutiva da vida da mulher e chega ao término um ano depois da menopausa. A menopausa caracteriza-se pela ausência de ciclo menstrual depois de passado 12 meses da sua ocorrência e síndrome climatérica é o conjunto de sintomas que se manifestam neste período (BRASIL, 2007; OMS, 1996).

Para o ramo da Endocrinologia, o climatério é considerado verdadeira endocrinopatia, com o estabelecimento de quatro grupos de alterações: morfológicas (atrofia mamária e urogenital); funcionais (distúrbios menstruais e sintomas vasomotores); hormonais (diminuição dos níveis estrogênicos, desaparecimento da progesterona e aumento dos níveis de gonadotrofinas) e, finalmente, nos tecidos-alvos (perda da rugosidade e adelgaçamento da mucosa vaginal) (FEBRASGO, 1995).

Esta mudança não representa uma doença e sim uma fase natural, pois a maioria delas passa por este momento sem queixas ou necessidade de medicamentos, enquanto outras apresentam alterações de variável intensidade, em geral, não frequentes. A quantidade e a intensidade dos sintomas podem estar relacionadas com a qualidade de vida pessoal, afetiva, profissional e com a existência ou não de sonhos e projetos (BRASIL, 2007).

Neste estágio a mulher pode ser alvo de uma série de alterações. Morfológicamente, observam-se alterações como osteoporose, doenças cardiovasculares, artropatias, enrugamento da pele e obesidade, com repercussões psíquicas, como aumento da depressão,

insônia, aumento da emotividade, dentre outros sintomas. Localmente podem surgir prurido vulvar, alterações da estática pélvica, colpites. Estas alterações também podem interferir na vida conjugal, sexual, familiar, social e profissional, impedindo a realização de atividades diárias, ocasionando prejuízos econômicos próprios e em locais de trabalho (GUARNIERI NETTO; FONSECA; SALVATORE, 1986).

Dentre as alterações ocorridas no climatério as observadas no perfil biofísico feminino ao longo dos anos, e particularmente na fase climatérica, resultam do ganho ponderal, do aumento da gordura corporal pela obesidade e de alterações na composição e distribuição do tecido adiposo (TURCATO et al., 1997; TREMOLLIÈRES; POUILLES; RIBOT, 1996).

A dislipidemia é uma alteração que se agrava em várias situações, entre elas no climatério. A dislipidemia segundo a ANVISA (2011) é definida como um distúrbio que altera os níveis séricos dos lipídeos (gorduras). Segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2013), esta é classificada em: a) Hipercolesterolemia isolada (aumento do CT e/ou LDL-C), b) Hipertrigliceridemia isolada (aumento dos TG), c) Hiperlipidemia mista (elevação do LDL-C e TG) e d) HDL-C reduzido.

A maioria dos pacientes com dislipidemias não apresentam sinais ou sintomas diretamente relacionados às alterações nos níveis dos lipídeos. Deste modo, seu diagnóstico quase que exclusivamente se dá por meio da determinação do perfil lipídico (DINIZ; ANDRADE; BANDEIRA, 2008; IZAR, 2007; KUNSTMANN; GAINZA, 2009; FERNANDES et al., 2005). Para seu diagnóstico é necessária avaliação laboratorial, no sangue e em jejum de 12 horas, do CT, TG, colesterol das HDL (c-HDL) e colesterol das LDL (c-LDL)1 (nível de evidência C, grau de recomendação I) (GEORGE, 2013).

O climatério possui grande relação com a dislipidemia, pois ao decrescer os níveis hormonais nesta fase, ocorre aumento dos lipídeos séricos, associados ao aumento do consumo alimentar e decréscimo de atividades físicas, prejudicando a saúde da mulher climatérica (GEORGE, 2013).

A EH é conceituada como acúmulo de gordura no fígado, essencialmente TG, em quantidade que exceda 5% dos hepatócitos (MENDES, 2006; TORRES et al., 2012). A causa da DHGNA ainda não foi esclarecida, mas sabe-se que ela está vinculada a dietas altamente calóricas e ricas em gordura. Ela também está associada a doenças como: obesidade, DM, hipercolesterolemia e a subnutrição.

A US de abdômen é o exame de imagem mais utilizado na clínica para o diagnóstico da EH tanto pela facilidade de realização, por ser um método não invasivo, e pelo seu mais

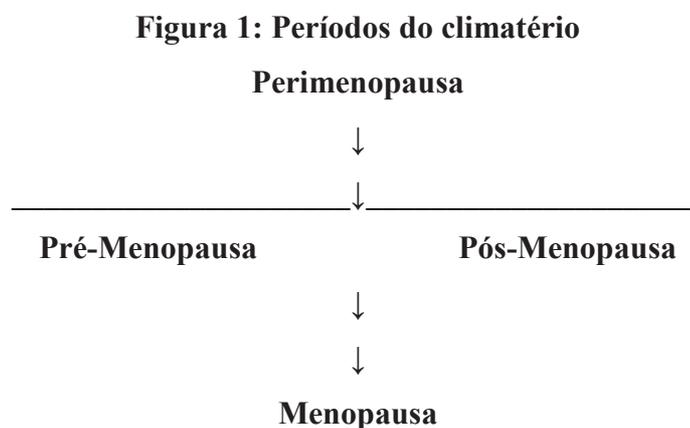
baixo custo quando comparado a outros métodos de imagem, como a TC e a RM (HIROOKA et al., 2005).

Diante do exposto e partindo do princípio que o climatério é a fase que marca a transição do período reprodutivo para o não reprodutivo, que esta fase pode estender-se por longo e variável período, que é, portanto, um processo de mudanças físicas e emocionais para a mulher, que o aumento do peso da massa corporal e o decréscimo dos níveis hormonais podem contribuir para o desenvolvimento de doenças crônicas, entre elas a EH e a dislipidemia, assim este estudo procurou avaliar a relação destas duas patologias nesta fase da vida das mulheres.

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 CLIMATÉRIO

O termo climatério vem do grego *klimacton* que significa “crise” e engloba os períodos de pré-menopausa, menopausa e pós-menopausa (Figura 1). A menopausa consiste na interrupção permanente da menstruação, após 12 meses de amenorreia. Ocorre em função da perda da atividade folicular ovariana e constitui a transição fisiológica do período reprodutivo para o não reprodutivo (NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 1998 e 2007).



Fonte: Adaptado de Chein (2013).

A OMS indica que em 2025 a expectativa de vida nos países desenvolvidos será de 81 anos, e de 78 anos nos países em desenvolvimento (WHO, 1998; BRASIL, 2008). Segundo a OMS (2008), o climatério é definido 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. A menopausa é um marco dessa fase, correspondendo ao último ciclo menstrual, somente reconhecida depois de passados 12 meses da sua ocorrência e acontece geralmente em torno dos 48 aos 50 anos de idade.

É um período fisiológico resultante do esgotamento dos folículos ovarianos iniciando-se por volta dos 35 anos e estendendo-se até os 65 anos, é uma fase evidenciada por uma queda da produção de hormônios favorecendo o surgimento de sistemas peculiares e interferindo assim na qualidade de vida da mulher (LORENZI et al., 2009).

Segundo Pedro et al. (2003), o climatério está relacionado com a complexidade dos fatores envolvidos, psicossocioculturais e a senilidade, produzindo sintomas variados e

consequências ao longo prazo, estes sintomas podem atingir de 60 a 80% das mulheres e podem iniciar antes da parada fisiológica dos ciclos menstruais.

Os sinais e sintomas do climatério podem ser classificados em manifestações iniciais que são: disfunções menstruais, alterações vasomotoras (fogachos, calafrios, sensação de calor na cabeça, pescoço e tórax, palpitações e ondas de calor), manifestações do sistema geniturinário (prurido, dispareunia), alterações da pele e fâmeros, e as alterações psíquicas incluindo a depressão; e também em manifestações tardias como a osteoporose e as doenças cardiovasculares (GONÇALVES; MERIGHI, 2005).

Além das manifestações clínicas já citadas Bagnoli et al. (2007) descrevem outras alterações físicas funcionais que podem ocorrer neste período como: alterações metabólicas, alterações no metabolismo ósseo e lipídico podendo, respectivamente causar osteopenia, osteoporose, aumento do índice de fraturas e a dislipidemia. O Quadro 1 expõe algumas queixas associadas ao climatério (BRASIL, 2015).

Quadro 1: Queixas associadas ao climatério

<p>MANIFESTAÇÕES TRANSITÓRIAS</p>	<p>Menstruais: o intervalo entre as menstruações pode diminuir ou pode estar aumentado; as menstruações podem ser abundantes e com maior duração.</p> <p>Neurogênicas: ondas de calor (fogachos), sudorese, calafrios, palpitações, cefaléia, tonturas, parestesias, insônia, perda da memória e fadiga.</p> <p>Psicogênicas: diminuição da autoestima, irritabilidade, labilidade afetiva, sintomas depressivos, dificuldade de concentração e memória, dificuldades sexuais e insônia.</p> <p>Atenção: tais queixas, assim como diminuição de desejo sexual, rejeição do parceiro e outras relacionadas à sexualidade são comuns nesse período, não devendo ser entendidas e abordadas apenas como decorrentes das mudanças biológicas (hormonais) no período do climatério; deve-se realizar abordagem ampliada da mulher, sua família e rede social, abordando aspectos biopsicossociais.</p>
<p>ALTERAÇÕES NÃO TRANSITÓRIAS</p>	<p>Urogenitais: mucosa mais delgada, propiciando prolapsos genitais, ressecamento e sangramento vaginal, dispareunia, disúria, aumento da frequência e urgência miccional.</p> <p>Metabolismo lipídico: a mudança dos níveis de estrogênio na pós-menopausa e considerada como fator relevante na etiopatogenia da doença cardiovascular e das doenças cerebrovasculares isquêmicas; é comum haver aumento das frações LDL e TG e redução da HDL.</p> <p>Metabolismo ósseo: há mudanças no metabolismo ósseo, variáveis de acordo com características genéticas, composição corporal, estilo de vida, hábitos (como tabagismo e sedentarismo) e comorbidades. As mudanças na massa e arquitetura ósseas costumam ser mais evidentes nas regiões da coluna e do colo do fêmur.</p> <p>Ganho de peso e modificações no padrão de distribuição de gordura corporal: tendência ao acúmulo de gordura na região abdominal (padrão androide).</p> <p>Atenção: a adoção de estilo de vida saudável, com prática regular de atividade física e alimentação adequada para as necessidades da pessoa, reduz essa manifestação.</p>

Fonte: Brasil (2015).

De acordo com Lorenzi et al. (2005), as mulheres atingem valores do IMC mais elevados entre os 50 e 59 anos, período este coincidente com a menopausa. O aumento do IMC pode vir acompanhado pela obesidade que é definida como aumento de depósito de triglicérides nas células adiposas. Durante o processo de envelhecimento, as mulheres sofrem alterações no perfil metabólico que modificam as composições e distribuições do tecido adiposo, o que favorece não somente o aumento ponderal, como também a progressão de eventuais processos ateroscleróticos, reconhecidamente implicados na gênese e progressão da DCV, que, por sua vez, constitui a principal causa de mortalidade.

No caso específico da mulher climatérica, os excessos nutricionais relacionam-se com o maior consumo de alimentos energéticos, principalmente provenientes de gorduras saturadas. A ingestão de alimentos com elevada porcentagem de gordura é considerada determinante primária de obesidade (SOUZA et al., 1996). Vários agravos à saúde são constatados no climatério e relacionam-se, direta ou indiretamente, com a ingestão inadequada de alimentos, quer seja o excesso ou a deficiência por longos períodos (SANTOS et al., 2008).

Segundo Monteiro et al. (2004), 60% das mulheres na idade da menopausa apresentam um rápido ganho de peso entre 2,5 a 5,0 kg, enquanto que, segundo Eshtiaghi, Esteghamati e Nakhjavani (2010), mulheres na meia-idade apresentam um ganho de peso de 0,5 kg/ano após a menopausa e para Lovejoy (2001), a maior parte das mulheres ganha entre 0,9 a 2,3 kg durante a transição menopausal, podendo corresponder a 20% da gordura corporal total (BINFA; BLÜMEL, 2001).

No estudo divulgado pelo IBGE (2015) e a ABESO cerca de 82 milhões de pessoas apresentaram o IMC igual ou maior do que 25 (sobrepeso ou obesidade). Isso indica uma prevalência maior de excesso de peso no sexo feminino (58,2%), que no sexo masculino (55,6%).

De acordo com o estudo, o excesso de peso aumenta com a idade, de modo mais rápido para os homens, que na faixa de 25 a 29 anos chega a 50,4%. Contudo, nas mulheres, a partir da faixa etária de 35 a 44 anos a prevalência do excesso de peso (63,6%) ultrapassa a dos homens (62,3%), chegando a mais de 70,0% na faixa de 55 a 64 anos (IBGE, 2015).

Recentes publicações de dados norte americanos, observaram também que aproximadamente 36% das mulheres foram consideradas sobrepesos ou obesas (FLEGAL et al., 2012; LIVINGSTON; ZYLKE, 2012). Importante salientar que associado à obesidade detecta-se aumento da presença de doenças crônicas não transmissíveis, tais como o diabetes

tipo II, SM, DCV, DHGNA e alterações no perfil lipídico (BRAY, 2004; KOWDLEY; CALDWELL, 2006; NIEDERAU, 2012).

1.2 DISLIPIDEMIA

1.2.1 Conceito

De acordo com V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2013), a dislipidemia é definida como distúrbio que altera os níveis séricos dos lipídeos (gorduras). De acordo com o tipo de alteração dos níveis séricos de lipídeos, a dislipidemia é classificada como: hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia isolada, hiperlipidemia mista e HDL-C baixo.

Quando essas concentrações estão aumentadas, recebem a denominação de hiperlipidemias, que são classificadas em hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Etiologicamente, as dislipidemias podem ser classificadas em primárias (origem genética) ou secundárias (causadas por fatores extrínsecos como o hipotireoidismo, álcool, diabetes, doença hepática, doença renal, etc.) (SOUZA et al., 1996).

As dislipidemias suscitam polêmicas, como a redução dos estrógenos pós-menopausa e sua relação com o aumento dos lipídeos séricos, acompanhados, por um lado, da elevação da incidência e mortalidade pelas doenças isquêmicas do coração na mulher e, por outro, a redução destas, como consequência da melhora do perfil lipídico, decorrente da reposição hormonal (FERNANDES et al., 2005).

1.2.2 Classificação

Segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2013), as dislipidemias primárias ou sem causa aparente podem ser classificadas genotipicamente ou fenotipicamente por meio de análises bioquímicas. Na classificação genotípica, as dislipidemias se dividem em monogênicas, causadas por mutações em um só gene, e poligênicas, causadas por associações de múltiplas mutações que isoladamente não seriam de grande repercussão.

A classificação fenotípica ou bioquímica considera os valores de CT, LDL-C, TG e HDL-C e compreende quatro tipos principais bem definidos: **hipercolesterolemia isolada:** elevação isolada do LDL-C (≥ 160 mg/dL); **hipertrigliceridemia isolada:** elevação isolada

dos TGs (≥ 150 mg/dL) que reflete o aumento do número e/ou do volume de partículas ricas em TG, como VLDL, IDL e quilomícrons; **hiperlipidemia mista**: valores aumentados de LDL-C (≥ 160 mg/dL) e TG (≥ 150 mg/dL). Nesta situação, o colesterol não HDL também poderá ser usado como indicador e meta terapêutica. Nos casos em que TGs ≥ 400 mg/dL, o cálculo do LDL-C pela fórmula de Friedewald é inadequado, devendo-se, então, considerar a hiperlipidemia mista quando CT ≥ 200 mg/dL; **HDL-C baixo**: redução do HDL-C (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL) isolada ou em associação a aumento de LDL-C ou de TG (V DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE, 2013).

1.2.3 Prevalência

As prevalências de dislipidemias são geograficamente variáveis, dependendo dos hábitos dietéticos culturais ou adquiridos e do estilo de vida das diferentes populações. Existem prevalências muito baixas ou muito elevadas, até mesmo em crianças (MUSCAT et al., 1994).

Estudos internacionais apontam a Dislipidemia como um problema global. Dados do NHANES mostram que 12,9% dos adultos norte-americanos apresentam CT elevado (≥ 240 mg/dL) e 17,4% HDL-C baixo (< 40 mg/dL). Em estudo de base populacional com 14.385 adultos de ambos os sexos em Shangai, na China, 36,5% da população apresentou dislipidemia, com prevalências de hiperlipidemia mista, hipertrigliceridemia isolada, hipercolesterolemia isolada e HDL-C baixo de 3,8%, 24,9%, 3,2% e 4,7% respectivamente (OGDEN et al., 2012; WU et al., 2010).

Estudo realizado em Guarani das Missões – RS, no período de um ano analisou o perfil lipídico e determinou a prevalência de dislipidemias em indivíduos adultos atendidos no Laboratório São Lucas da cidade, no ano de 2008 segundo os autores da pesquisa os dados mostraram:

As prevalências totais das dislipidemias na população estudada foram: triglicerídeos ≥ 201 mg/dL (25,1%); colesterol total ≥ 240 mg/dL (27,3%); LDL-colesterol ≥ 160 mg/dL (26,0%) e; HDL-colesterol < 40 mg/dL (25,4%). Observou-se haver diferença significativamente maior no sexo feminino, na prevalência de níveis elevados de CT ($p = 0,019$) e diferença significativamente maior no sexo masculino, na prevalência de baixos níveis de HDL-C ($p < 0,001$). As prevalências das alterações lipídicas foram elevadas na população estudada e foram similares às encontradas por trabalhos que utilizaram metodologia semelhante. Sendo assim, um percentual elevado dessa população apresenta alterações lipídicas, um dos fatores de risco, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, para o desenvolvimento de

doenças ateroscleróticas (KOLANKIEWICZ; GIOVELLI; BELLINASO, 2008, p. 318).

Outro estudo publicado, segundo Amorim, Rodrigues e Silveira (2013), divulgou um número considerável de mulheres que tiveram níveis aumentados de CT. Essa alta porcentagem pode aumentar ainda mais com o tempo, devido à idade e à menopausa, pois se sabe que a concentração de estrogênio diminui no corpo das mulheres após a menopausa e esse hormônio melhora o perfil lipídico, auxiliando a prevenção da aterosclerose.

1.2.4 Avaliação Laboratorial das Dislipidemias

Para a determinação do perfil lipídico recomenda-se, coleta após jejum de 12 a 14 horas. O indivíduo deve manter a alimentação habitual, estado metabólico e peso de massa corporal estável, por pelo menos duas semanas antes da realização do exame. Adicionalmente, o mesmo deve evitar a ingestão de álcool e a prática de exercício físico nas 72 e 24 horas que antecedem a coleta de sangue, respectivamente (KERBER; ANTUNES; CAVALETT, 2010; PEREIRA, 2010).

A acurácia na determinação do perfil lipídico depende de variações que podem ser divididas em analíticas, quando relacionadas à metodologia e procedimentos utilizados pelos laboratórios e pré-analíticas, quando relacionadas a procedimentos de coleta e preparo da amostra ou a fatores intrínsecos do indivíduo como estilo de vida, uso de medicações, doenças associadas. No Quadro 2 estão dispostas as principais causas de variação pré-analítica e as sugestões para evitá-las.

Quadro 2: Causas de variação pré-analítica

Variabilidade Biológica	Os componentes do perfil lipídico sofrem flutuações ao longo do tempo, caracterizando a variabilidade biológica intraindividual. As variações médias em indivíduos saudáveis, em termos de Coeficiente de Variação, podem ser resumidas em: CT, HDL e LDL cerca de 10% e para os TG, cerca de 25%.
Duração de Jejum	A padronização para a coleta recomenda jejum de 12 a 14 horas. Intervalos maiores ou menores podem interferir nos resultados.
Postura Durante Coleta	E recomendável que a punção venosa seja realizada no paciente sentado pelo menos por 10 a 15 minutos para evitar variações ortostáticas da volemia e garantir a consistência entre as dosagens.
Duração do Torniquete	Após 1 minuto de torniquete pode haver hemoconcentração e, com relação ao perfil lipídico, ocorrer aumento de cerca de 5% no CT. Este efeito pode chegar a 10 a 15% com duração superiores a 5 minutos. Visando minimizar o “efeito torniquete”, este deverá ser desfeito tão logo a agulha penetre na veia.

Fonte: IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2007).

1.2.5 Tratamento Não Medicamentoso e Medicamentoso

Os hipolipemiantes devem ser empregados sempre que não houver efeito satisfatório das medidas não farmacológicas relacionadas à MEV ou impossibilidade de aguardar os efeitos da MEV por prioridade clínica. A escolha da classe terapêutica está condicionada ao tipo de dislipidemia presente (SBC, 2007).

Para o tratamento de hiperlipidemias, o uso de medicamentos antihiperlipidêmicos deve ser usado apenas quando a dieta, o exercício físico e a redução de peso não tiverem sucesso na redução dos níveis de lipoproteínas (CLAYTON; STOCK, 2002).

A primeira estratégia terapêutica para o tratamento das hiperlipidemias após a exclusão de fatores secundários baseia-se em alterações do estilo de vida, promovendo a cessação tabagismo, o aumento da atividade física regular, a otimização do padrão nutricional e a manutenção do peso ideal (Quadro 3). Muitos dos benefícios subjacentes à terapêutica não farmacológica passam pela regularização do padrão de ingestão alimentar ao longo do dia, em que o NCEP recomenda a diminuição da ingestão de gorduras, de álcool e de açúcares, o aumento do consumo de fibras, de agentes antioxidantes e de hidratos de carbono de absorção lenta (MAGALHÃES et al., 2005).

Quadro 3: Evidenciado o efeito lipídico de alguns fatores não farmacológicos

Fatores	LDL	HDL	TG
Perda de Peso	±	↑	↓
Exercício	±	↑	↓
Gorduras Saturadas	↑	↑	±
Gorduras Poli-insaturadas	↓	↓/±	±
Gorduras Monossaturadas	↓	±	±
Fibras	↓	↑	↓
Álcool	±	↑	↑
Tabaco	±	↓	±

Fonte: Adaptado de Mendes (2006); ↓ diminuído; ↑ aumentado; ± não houve alteração significativa.

Todavia, a terapêutica não farmacológica é por vezes insuficiente, uma vez que aproximadamente dois terços do colesterol (dependendo de pessoa para pessoa) presente no organismo humano são produzidos pelo fígado, tornando necessário muitas vezes o recurso ao tratamento farmacológico (DELUCIA et al., 2002).

Nos casos em que não seja possível o controle da dislipidemia por alterações do estilo de vida deve associar-se a implementação de um tratamento farmacológico. A seleção de um fármaco hipolipemiante deve ser fundamentada atendendo a diversos critérios, como por exemplo, o tipo de dislipidemia a tratar, o efeito do fármaco nos lipídios e nas diversas

lipoproteínas plasmáticas, a facilidade de administração e o perfil de efeitos adversos, os efeitos na morbidade e na mortalidade cardiovascular, a segurança ao longo prazo e as eventuais interações farmacocinéticas (SPA, 2010; MAGALHÃES et al., 2005).

Estes medicamentos usados para o tratamentos das dislipidemias podem ser classificados, de forma simples, os que atuam principalmente sobre o colesterol e aqueles que atuam principalmente sobre os TG. Os que atuam principalmente sobre o colesterol são as estatinas, a ezetimiba e as resinas, enquanto os que atuam preferencialmente sobre os TG são os fibratos e o ácido nicotínico (DIAMENT; FORTI, 2005).

As estatinas são indicadas para o tratamento da hipercolesterolemia comum, hipercolesterolemia familiar (forma heterozigótica ou combinada familiar), da hiperlipidemia mista, das dislipidemias secundárias (em particular, do diabetes mellito, da síndrome nefrótica e do hipertiriodismo) (MARON; FAZIO; LINTON, 2000).

Este grupo farmacológico é eficaz, dependendo da dose, em reduzir o LDL-C plasmático em 20 a 45%. Porém deve-se definir a dose ideal de cada paciente. Assim a escolha da estatina deve basear-se na percentagem de redução do LDL que se pretende atingir. A ezetimiba utilizada como monoterapia possui efeito terapêutico eficaz, mas, como as suas características farmacológicas propiciam uma ação efetiva complementar as estatinas, houve maior interesse para os efeitos desta associação. Na prática clínica, a ezetimiba é indicada na monoterapia de hipercolesterolemia para pacientes que requerem redução moderada de LDL-C ou quando existe intolerância ao uso de estatinas (FALUDI; BERTOLAMI, 2005).

As resinas sequestradores de ácidos biliares disponíveis para uso terapêutico são a colestiramina e o cloridrato de colestipol. Como não são agentes sistêmicos, em princípio, são fármacos seguros. Podem ser particularmente apropriados em portadores de hipercolesterolemia familiar. São também empregados como terapia auxiliar em associação a estatinas (MAHLEY; BERSOT, 2006).

O ácido nicotínico trata-se de um fármaco de segunda ou terceira escolha no tratamento de hipercolesterolemia isolada por causa da alta incidência de efeitos colaterais. Contudo, em casos de hiperlipidemia combinada severa, tem vantagens terapêuticas por reduzir o LDL-C e os TG plasmáticos. Os efeitos do ácido nicotínico sobre os lipídios plasmáticos dependem da dose e da lipoproteína subjacente. Para obter alterações clinicamente significantes dos níveis de lipídios sanguíneos são geralmente necessárias doses de 1g/dia. No entanto, para atingir o efeito recomendados sobre os lipídios são necessárias doses mais elevadas de 1,5g a 2g/dia (KNOPP, 1999).

O uso do ácido nicotínico recomenda-se principalmente para o tratamento de dislipidemias mistas, mas pode ser empregado no tratamento de hipertriglicemias endógenas. Também pode ser utilizado para elevar a fração HDL-C (CLAYTON; STOCK, 2002).

Os fibratos (Quadro 4) são os medicamentos mais eficazes na diminuição dos níveis de TG. Os efeitos dos fibratos nas lipoproteínas plasmáticas podem apresentar diferenças, conforme o perfil inicial de lipoproteínas, presença ou ausência de uma hiperlipoproteinemia genética, influências ambientais e o tipo de fármaco utilizado (KATZUNG, 1994).

Quadro 4: Fibratos: pico máximo de ação, semi-vida, apresentação e doses habituais

Fibratos	Pico máximo (horas)	Semi-vida (horas)	Apresentação (mg)	Doses habituais (mg/dia)
Clofibrato	4	12	500	1000-2000
Bezafibrato	2	1,5 a 2	200 e 400	600
Etofibrato	8	16	500	500
Genfibrozila	2	7,6	300 e 600	600-1200
Fenofibrato	4 a 6	19,6 a 26,6	250 e 200	250
Ciprofibrato	1 a 2	80	100	100-200

Fonte: Diament e Forti (2005).

De acordo com a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2007) embora a TRH em mulheres após a menopausa possa reduzir o LDL-C em até 20-25% e aumentar o HDL-C em até 20%, as evidências disponíveis demonstram aumento discreto de risco cardiovascular em associação à TRH. Nas mulheres em prevenção primária com indicações ginecológicas para TRH (controle de sintomas vasomotores, osteoporose), sugere-se a terapia por período limitado, especialmente na presença de fatores de risco cardiovasculares (grau de recomendação I, nível de evidência A).

As estatinas diminuem a morbimortalidade em mulheres portadoras de aterosclerose e após a menopausa, sendo os medicamentos de escolha para a prevenção de eventos clínicos (grau de recomendação I, nível de evidência A). O Quadro 5 apresenta um resumo dos efeitos lipídicos e secundários assim como os resultados clínicos das principais terapêuticas usadas no tratamento das dislipidemias.

Quadro 5: Efeitos lipídicos, secundários e resultados clínicos das dislipidemias

Classe farmacológica	Efeitos lipídicos	Resultados clínicos	Efeitos secundários
Estatinas	LDL-C ↓ 18%-55% HDL-C ↑ 5%-15% TG ↓ 7%-30%	↓ EAM ↓ Mortalidade ↓ AVC	Miopatia ↑ Transaminases
Ácido Nicotínico	LDL-C ↓ 5%-25% HDL-C ↑ 15%-35% TG ↓ 20%-50%	↓ EAM ↓ Mortalidade (possivelmente)	Desconforto Gástrico Hepatotoxicidade Hiperuricemia Hiperglicemia
Fibratos	LDL-C ↓ 5%-20% HDL-C ↑ 10%-20% TG ↓ 20%-50%	↓ EAM	Dispepsia Litíase Biliar
Resinas	LDL-C ↓ 15%-30% HDL-C ↑ 3%-5% TG =	↓ EAM ↓ Mortalidade	Obstipação/Diarreia ↓ Absorção de outros fármacos
Inibidores da Absorção do Colesterol	LDL-C ↓ 15%-20% HDL-C ↑ 1% TG ↓ 8%	↓ EAM	Dor lombar Artralgias Diarreia

Fonte: As principais terapêuticas no tratamento da dislipidemia (adaptado de Lin et al., 2010); ↑ aumenta; ↓ diminui; EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio; AVC – Acidente Vascular Cerebral.

1.2.6 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Dislipidemias

Segundo Brasil (2013), o diagnóstico de Dislipidemia baseia-se na dosagem dos lipídios séricos: CT, HDL-C e TG. A dosagem direta do LDL-C não é necessária, podendo o cálculo ser feito por meio da fórmula de Friedewald [$LDL-C = (CT - HDL-C) - (TG/5)$], quando o valor dos TG for inferior a 400 mg/dL. Para os casos em que o nível dos TG for superior a 400 mg/dL, utiliza-se como critério o colesterol não HDL [não HDL-C = CT – HDL-C], cujo alvo é 30 mg/dL acima do alvo de LDL-C (isto é, para pacientes cujo LDL-C alvo for 100 mg/dL, o alvo de não HDL-C será 130 mg/dL).

O tratamento da dislipidemia tem por objetivo final a redução de eventos cardiovasculares (incluindo mortalidade) bem como a prevenção de pancreatite aguda (associada à hipertrigliceridemia grave).

Tradicionalmente, o tratamento buscava atingir níveis de LDL abaixo 100 mg/dL ou de TG abaixo 150 mg/dL; mais recentemente, o tratamento objetiva mais alcançar a redução do risco cardiovascular do paciente do que com a busca de níveis específicos. Vale dizer que, para se avaliar o risco global do paciente, a busca de níveis de colesterol isoladamente já não é critério suficiente. Neste protocolo, o risco global do paciente é critério de inclusão no tratamento.

Aspecto fundamental no tratamento da dislipidemia inclui medidas não farmacológicas direcionadas não somente à redução dos níveis de lipídios séricos, mas também a outros fatores de risco cardiovascular. A conduta não medicamentosa deve ser

recomendada a todos os pacientes com dislipidemia, incluindo, no mínimo, terapia nutricional, exercícios físicos e cessação do tabagismo.

1.3 ESTEATOSE HEPÁTICA

1.3.1 Conceito

A DHGNA é caracterizada pelo acúmulo excessivo de lipídios no fígado, provocando o desequilíbrio entre a captação hepática dos ácidos graxos e a sua utilização. Há entrada excessiva de ácidos graxos no fígado, que pode decorrer da ingestão excessiva de gordura pela alimentação ou pelo aumento de TG do tecido adiposo (ex.: período de lactação); função anormal do hepatócito, redução da oxidação de ácidos graxos; ingestão dietética excessiva de carboidratos, resultando na síntese aumentada de ácidos graxos, aumento na esterificação de ácidos graxos a TG; redução na síntese de apoproteínas, diminuição na produção e exportação de lipoproteínas pelo hepatócito (CASTRO, 2009).

O espectro da DHGNA inclui a esteatose, esteato-hepatite, que pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. A EHNA é a forma de maior importância clínica e com maior potencial de evolução da DHGNA. Os achados morfológicos da EHNA são semelhantes aos encontrados na hepatite alcoólica. A EHNA é uma DHGNA onde a presença da esteatose está relacionada a uma inflamação no fígado. Assim, a EH (“fígado gorduroso”) e a EHNA são apresentações diferentes da DHGNA, sendo que a primeira pode evoluir para a segunda. A cirrose de causa indefinida (criptogênica) onde observa-se esteatose, mas não há sinais de EHNA ativa, também está classificada como DHGNA (CONTRIM, 2009).

Além da obesidade e da diabetes mellitus tipo II, dislipidemias também estão entre os principais fatores de risco para a DHGNA e, nestes casos, a associação com SM é frequente (CONTRIM, 2009).

Dâmaso et al. (2006) explicam que o aumento na prevalência de EH não alcoólica pode ser decorrente de várias alterações no metabolismo, entre estas: na captação, síntese, degradação ou secreção de lipídios, que resultam em RI. Frente a este quadro de resistência à ação da insulina, a lipólise encontra-se aumentada no adipócito, resultando em aumento na liberação de AGL, os quais serão captados pelos hepatócitos, onde ocorrerá lipogênese. Isto explica parcialmente a relação da RI no desenvolvimento da NAFLD.

A EH ou fígado gorduroso é uma derivação da DHGNA, e na condição histopatológica, quando o acúmulo de lipídios nos hepatócitos representa mais de 5% do peso

desse órgão. Como a EH promove lesões hepáticas, é considerada como uma das causas mais comuns de doenças hepáticas crônicas em países desenvolvidos e países emergentes, pois o rápido desenvolvimento econômico tem se associado à transição epidemiológica associada às doenças crônicas não transmissíveis. (PINTO et al., 2012).

1.3.2 Classificação

A DHGNA pode ser dividida didaticamente em duas classes, primária e secundária. A primária está associada geralmente com os aspectos da SM, como obesidade, diabetes, dislipidemias e RI ou na ausência de outras causas identificáveis (RATZIU et al., 2010). A DHGNA secundária está relacionada a outras causas, como história prévia de cirurgias abdominais (“Bypass” jejuno ileal, bariátricas), uso de substâncias hepatotóxicas (glicocorticoides, amiodarona, tamoxifeno, diltiazem, ácido valpróico, antiretrovirais), doenças metabólicas (lipodistrofia, Doença de Weber-Christian) ou outras (hepatites, infecção pelo HIV) (NIEDERAU, 2012; PASCHOS; PALETAS, 2009).

Falcky et al. (2001) sugerem que a DHGNA seria primária quando associado a situações que envolvem resistência à insulina, como obesidade, diabete mellito e hiperlipidemia, e secundário quando consequente aos outros fatores, como: medicamentoso, doenças familiares, procedimentos cirúrgicos, proliferação bacteriana e outros. A DHGNA poderá ser encontrada associada a inúmeras situações médicas, apresentadas no Quadro 6.

Quadro 6: Classificação e principais causas do fígado gorduroso não alcoólico

Primário	Condições associadas à Síndrome de Resistência à Insulina: Diabetes melito (tipo 2), Obesidade, Dislipidemia, Hipertrigliceridemia com HDL baixo.
Secundário	Medicamentos: amiodarona, estrógenos sintéticos, corticóides, tamoxifeno, cloroquina, metotrexato, tetraciclina. Procedimentos cirúrgicos e proliferação bacteriana: gastroplastias, cirurgia biliopancreática, diverticulose supercrescimento bacteriano, “Bypass” jejunoileal, ressecção intestinal extensa. Doenças familiares: A-beta ou hipobetalipoproteinemia, Weber-Christian, Lipodistrofia Parcial. Miscelâneas: Hipotireoidismo, NPP, Desnutrição aguda, Toxinas Industriais.

Fonte: Adaptado de Falcky et al. (2001).

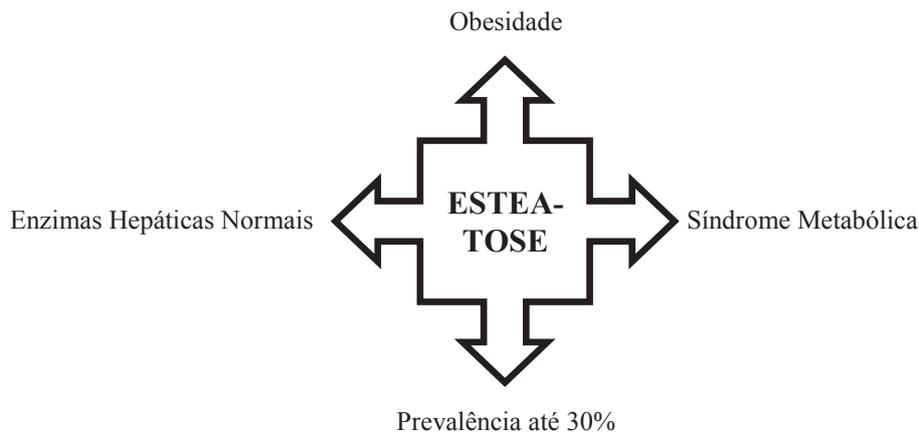
1.3.3 Prevalência

A prevalência de DHGNA varia de acordo com idade, sexo e etnia. Na população em geral, a prevalência é de 25% e a incidência de dois casos novos por 100 pessoas/ano (LORIA et al., 2010).

Embora seja de distribuição mundial, os diferentes parâmetros histológicos utilizados para seu diagnóstico e as diferentes populações estudadas dificultam uma exata avaliação da prevalência da DHGNA. De maneira geral, pode-se dizer que é mais comumente observada entre pacientes com diabetes mellito tipo 2 (28%.55%) e obesos (60%.95%) e em pacientes do sexo feminino (65%.83%), apesar de também ser encontrada em pacientes do sexo masculino, magros e não diabéticos (FALCK-YTTER et al., 2001; LUDWIG et al., 1980; POWELL et al., 1990).

Para Diniz (2008), a prevalência da esteatose é associada à SM e certamente a obesidade. A esteatose é tão prevalente quanto à obesidade. Já pacientes que tem esteatose menos da metade deles tem alterações enzimáticas e estes têm diagnóstico de esteatose, como achado ocasional não associado com a obesidade, mas com a SM. São pacientes magros com desmetabolização de ácidos graxos e depósito de TG dentro do hepatócito do fígado (Figura 2).

Figura 2: Associações da esteatose hepática



Fonte: Adaptado Diniz (2008).

A prevalência de hiperlipidemia entre portadores de DHGNA é muito variável, desde 20% a 92%, sendo mais comum a hipertrigliceridemia, mas o excesso de colesterol tende a aumentar o conteúdo de gordura no fígado e a elevar as enzimas hepáticas (BANERJI et al., 1995).

A maioria dos estudos de prevalência da DHGNA se baseia em dados obtidos de informações de determinada população e/ou pelos dados advindos dos critérios diagnósticos, como dosagens enzimáticas e/ou métodos de imagem, especificamente a US (BRUNO, 2013).

Estudo epidemiológico no Japão encontrou prevalência de 26% em homens e de 12,7% em mulheres; e diferentemente do sexo masculino, a prevalência em mulheres elevou-se com a idade, em especial na pós-menopausa (KOJIMA et al., 2003).

A DHGNA tem revelado-se um problema de saúde pública, acometendo 20-40% dos indivíduos testados na dependência da prevalência da obesidade na população estudada. Um estudo mais recente, realizado nos Estados Unidos, com 328 pacientes assintomáticos, relatou que 46% dos indivíduos tinham esteatose, 26% eram diabéticos, 68% hipertensos e 70% obesos (SBH, 2012).

Em um estudo de corte transversal, a prevalência da DHGNA em 197 mulheres mexicanas na pré e pós-menopausa, demonstraram a doença em 47,2% das mulheres, sendo 32,2% na pré e 57,9% na pós-menopausa. Os autores sugerem que o estrogênio teria papel protetor na DHGNA em mulheres, e a atividade do estradiol ocorre sobre a expressão hepática dos genes das apoproteínas que resultam na diminuição das concentrações do LDL e aumento do HDL (GUTIERREZ-GROBE et al., 2010).

Com o advento da menopausa são frequentes o ganho de peso da massa corporal e as modificações na distribuição dessa gordura corporal. O sedentarismo e a diminuição do gasto energético do metabolismo, associado ao aumento na ingestão alimentar contribuem para o ganho de peso da massa corporal com a idade. As alterações hormonais da menopausa estariam relacionadas às modificações na distribuição corporal da massa gordurosa que propriamente ao ganho de peso (TOTH et al., 2000; SOWERS et al., 2007).

Em mulheres, a esteatose aumenta com a idade, com maior prevalência entre 40-49 anos, e após a menopausa, sugerindo que o metabolismo dos hormônios esteroides sexuais possa desempenhar papel na patogênese da DHGNA (TORRES et al., 2012). Essa maior prevalência em mulheres na pós-menopausa possivelmente estaria ligada às alterações fisiológicas em resposta ao hipoestrogenismo e mudanças na composição corporal (LEE et al., 2009; SUZUKI; ABDEMALEK, 2009; TRUJILLO; SCHERER, 2006).

1.3.4 Manifestações Clínicas e Diagnósticos

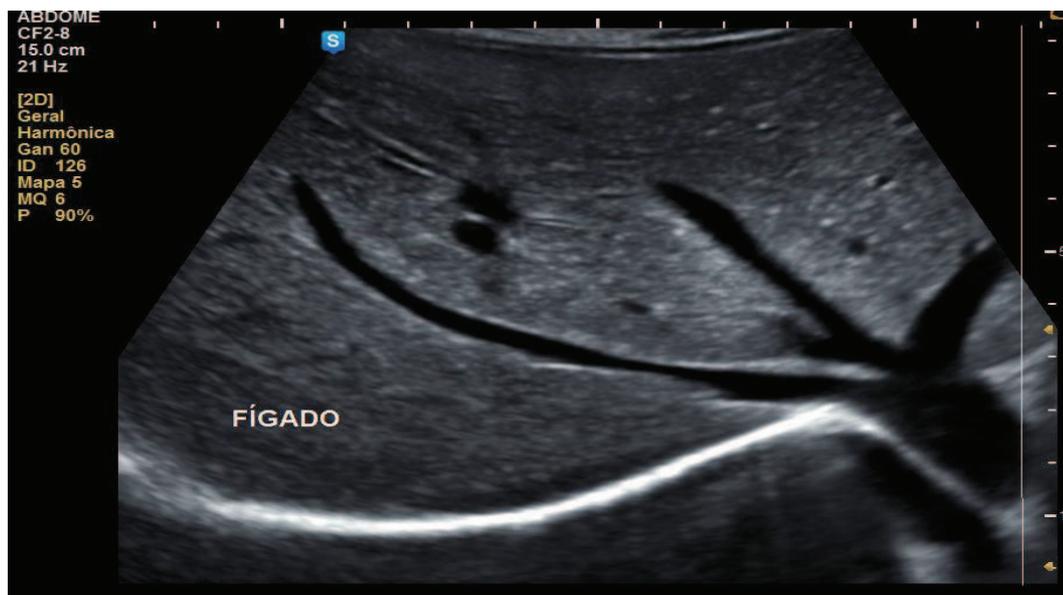
A grande maioria das pacientes com DHGNA é assintomática. Em aproximadamente 20% dos casos encontra-se desconforto e sensação de peso no hipocôndrio direito. Não há sinais patognomônicos no exame físico, e em 50% dos casos observam-se obesidade e hepatomegalia (ADAMS; TALWALKAR, 2006). Uma vez desenvolvida a EH pode permanecer como condição benigna ou progredir para EHNA (McCULLOUGH, 2006).

A US de abdômen é o exame de imagem mais utilizado na clínica para o diagnóstico da EH tanto pela facilidade de realização, por ser um método não invasivo, e pelo seu mais baixo custo quando comparado a outros métodos de imagem. A técnica ultrassonográfica consiste em medir a espessura da gordura abdominal subcutânea e visceral, separadamente, utilizando-se um transdutor de 3 a 4 MHz colocado 1 cm acima da cicatriz umbilical (HIROOKA et al., 2005).

A utilização da US na identificação da esteatose pode apresentar sensibilidade de 89% e especificidade de 93% segundo alguns autores (JOSEPH et al., 1991), e segundo outros (ANDRADE et al., 2006) sensibilidade de até 94% e especificidade de até 100%.

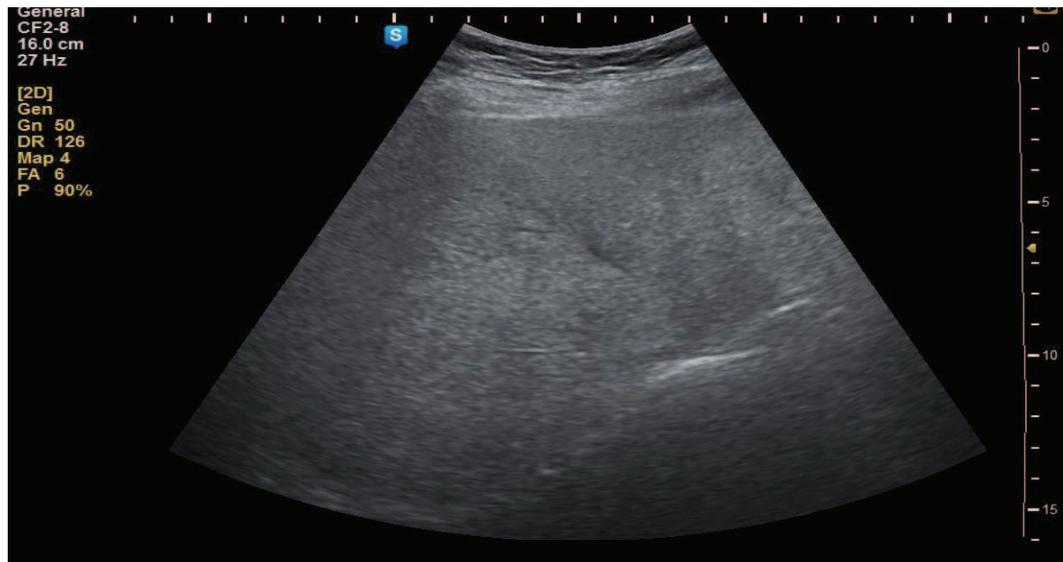
Para a quantificação dos graus de esteatose seguem os critérios, de acordo com a classificação de Saadeh et al. (2002) que serve como um bom exemplo: grau 1 (leve): aumento difuso da ecogenicidade hepática com visualização normal dos vasos intra-hepáticos e do diafragma; grau 2 (moderada): borramento na visualização dos vasos intra-hepáticos e do diafragma; e grau 3 (acentuada): não se visualizam vasos intra-hepáticos, diafragma e região posterior do fígado (HIROOKA et al., 2005; CLARK, 2006; SAADEH et al., 2002). A seguir visualiza as imagens ultrassonográfica do fígado normal (Figura 3) e com a presença de esteatose acentuada (Figura 4).

Figura 3: Imagem ultrassonográfica de fígado normal



Fonte: Imagem cedida pelas mulheres participantes da pesquisa (03/09/2015).

Figura 4: Imagem ultrassonográfica de esteatose hepática



Fonte: Imagem cedida pelas mulheres participantes da pesquisa (03/09/2015).

Em metanálise, os autores demonstraram que US é técnica de imagem confiável na detecção da EH, comparada com a histologia, apresentando sensibilidade de 84,8% e especificidade de 93,6% para detecção de esteatose com infiltração hepática acima de 20-30%. E que a sensibilidade e a especificidade foram similares entre os três principais métodos de imagem: US, TC e RM, para detecção de EH. Os autores sugerem a US como método de escolha para o rastreamento de EH em estudos populacionais e na clínica diária (HERMAEZ et al., 2011).

Assim, fatores de risco e marcadores diagnósticos não invasivos têm relevância e devem ser avaliados com objetivo de evitar procedimentos invasivos, caros e de risco para os pacientes (BRUNO, 2013).

1.3.5 Tratamento Não Medicamentoso e Medicamentoso

Segundo Cotrim (2012), o tratamento da DHGNA deve ser sempre baseado em evidências científicas. Para os pacientes portadores de esteatose a terapêutica deve ser voltada para o controle de fatores de risco para DHGNA e medidas de comportamentos. Mudanças no estilo de vida devem ser incentivadas por meio de atividade física regular e dietas equilibradas. A atividade física reduz a massa gorda (adipócitos) e aumenta a massa magra, melhora o metabolismo lipídico independente da perda de peso, diminui a resistência à insulina, contribui no controle do peso e reduz a glicemia, a HA e o risco cardiovascular.

As diretrizes para o tratamento da DHGNA baseiam-se na identificação e tratamento das condições metabólicas associadas à diabetes/resistência à insulina e dislipidemia através da perda de peso, exercício ou fármacos e no uso de hepatoprotetores como os antioxidantes. É de suma importância a alteração do estilo de vida para promover o emagrecimento e implementar a prática regular de exercícios físicos, embora alguns autores sugiram a redução gradual de peso (FASSHAEUER; KRALISCH; KLIER, 2003).

Diversas drogas têm sido estudadas no sentido de diminuir o dano hepático. Agentes antioxidantes, tais como vitamina E, a S-adenosil-metionina, a betaína e a N-acetilcisteína; agentes antidiabetogênicos ou insulino-sensibilizantes, estudos com rosiglitazona e com a pioglitazona mostram melhorias do prognóstico da função hepática, assim como da atividade inflamatória e do escore da fibrose (SILVA, 2009; ILIAS, 2010; SANTOS et al., 2008).

Verificou-se que a suplementação prolongada com ácidos graxos n-3 melhorou a EH em doentes com o FGNA. Outro fármaco potencialmente útil é o AUCD, que possui vários mecanismos de ação que podem ser benéficos na DHGNA (PINTO, 2006).

Para SBH (2012), entre as drogas utilizadas estão os antioxidantes (vitamina E), citoprotetoras (AUCD), as sensibilizadoras de insulina (glitazonas, metformina). Outras drogas como pentoxifilina, betaína, ômega-3 e losartana também têm sido avaliadas no tratamento da DHGNA, mas sem resultados ainda conclusivos.

Para Sanyal et al. (2010), Loguercio et al. (2012) e Dufour et al. (2006), os principais medicamentos utilizados para o tratamento da Doença Hepática Não Gordurosa são:

- **glitazonas:** os resultados principais são relacionados à pioglitazona e mostraram melhora de enzimas, da esteatose e inflamação;
- **vitamina E:** associa-se à melhora das enzimas hepáticas e na histologia melhora da esteatose e inflamação, mas não da fibrose. Estudo randomizado duplo cego mais recente envolvendo 138 pacientes mostrou que a silibina associada à vitamina E melhoram níveis de enzimas hepáticas, a resistência à insulina e a histologia hepática em indivíduos com DHGNA, entretanto os autores concluem que mesmo com resultados animadores são necessárias futuras investigações com estas drogas;
- **metformina:** utilizada com frequência na prática clínica. Tem efeito benéfico sobre a ALT, diminui a resistência à insulina e colabora com perda de peso. Entretanto, os resultados dos estudos envolvendo o tratamento da DHGNA com controle bioquímico e histológico não são consistentes;

- **ácido ursodesoxicólico:** embora alguns ensaios terapêuticos randomizados não tivessem mostrado melhora histológica da NASH com esta droga, a combinação de AUCD com vitamina E, em um estudo controlado randomizado, mostrou melhora bioquímica e histológica da DHGNA.

1.4 A ATENÇÃO FARMACÊUTICA E A MULHER NO CLIMATÉRIO PORTADORA DE DISLIPIDEMIA E ESTEATOSE HEPÁTICA

O termo Atenção Farmacêutica vem da língua inglesa “*Pharmaceutical Care*”, na qual é definida como provisão responsável do tratamento farmacológico, com o propósito de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente (RENOVATO, 2002; LYRA et al., 2002).

A Resolução 357, do CFF, apresenta a definição de atenção farmacêutica como prática profissional na qual o paciente é o principal beneficiário das ações do farmacêutico. A atenção é o compendio das atitudes, dos comportamentos, dos compromissos, das inquietudes, dos valores éticos, das funções, dos conhecimentos, das responsabilidades e das habilidades do farmacêutico na prestação da farmacoterapia, com objetivo de alcançar resultados terapêuticos definidos na saúde e na qualidade de vida do paciente (LA CRUZ, 2002).

A atenção farmacêutica objetiva auxiliar os pacientes, prestando-lhes um atendimento qualificado, a fim de promover o uso racional e seguro dos fármacos. É importante esclarecer os perigos e riscos da automedicação, a fim de se evitar todo e qualquer prejuízo à saúde e o bem-estar do paciente (BRAGA et al., 2005).

A filosofia da atenção farmacêutica inclui diversos elementos. Começa com uma afirmação de uma necessidade social, continua com um enfoque centrado no paciente para satisfazer esta necessidade, tem como elemento central a assistência à outra pessoa mediante o desenvolvimento e a manutenção de uma relação terapêutica e finaliza com uma descrição das responsabilidades concretas do profissional (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2000).

Para Lyra Júnior et al. (2002), com o paradigma da atenção farmacêutica, o paciente é o beneficiário final das ações do farmacêutico. Este, enquanto dispensador, precisa estar comprometido em cumprir com ética e responsabilidade o papel de profissional de saúde, assim como ter preocupação e critério para sanar possíveis falhas criadas pelo nosso sistema de saúde.

Dentro do contexto da dislipidemia a Atenção Farmacêutica se faz necessária, em função da alta prevalência desta alteração na população, principalmente na mulher no

climatério. Designam-se dislipidemias as alterações metabólicas lipídicas decorrentes de distúrbios em qualquer fase do metabolismo lipídico, que ocasionem principalmente um aumento na concentração sérica das lipoproteínas (SANTOS et al., 2001).

O tratamento farmacológico das dislipidemias é contínuo e por um período de tempo prolongado, por isso, é fundamental que o farmacêutico disponha de conhecimentos mínimos sobre dislipidemia (etiopatogenia, diagnóstico, classificação, formas de tratamento). O farmacêutico deve estar consciente de que o tratamento é individual, ou seja, para cada paciente o tipo de hipolipemiante, dose, horário de administração pode ser diferente. Além disso, para um mesmo paciente a forma de tratamento não é fixa podendo existir modificações em função do agravamento ou abrandamento da doença (ANABUKI; BAZOTTE; FUNAYAMA, 2005).

Assim, o aconselhamento as mulheres portadoras de dislipidemia é um dos instrumentos essenciais para a realização da atenção Farmacêutica, sendo imprescindível o desenvolvimento das habilidades de comunicação, para assegurar um bom relacionamento farmacêutico/mulheres no climatério. O fato de participar efetivamente do processo de comunicação na orientação e adesão terapêutica é que torna indispensável seu papel social como profissional de saúde (PAULOS et al., 2005).

De acordo com Foppa et al. (2008), a Atenção Farmacêutica, uma das atividades da Assistência Farmacêutica, engloba ações específicas do profissional farmacêutico no contexto da assistência ao paciente, que visam à promoção do uso racional de medicamentos. É neste momento em que o farmacêutico assume responsabilidade no cuidado com os pacientes, por meios das práticas da Atenção Farmacêutica, que são identificados inúmeros PRM e dificuldades na adesão aos tratamentos farmacológicos.

Segundo Bastiani, Miguel e Zanin (2005), o papel do farmacêutico é colaborar amplamente com os demais profissionais de saúde para melhorar a qualidade de vida das mulheres, assumindo papel de sujeito corresponsável na terapêutica. A atenção farmacêutica é necessária nesse período da vida, é extremamente importante na avaliação da possibilidade de incompatibilidade farmacológica e no acompanhamento da farmacoterapia. Proporcionar um tratamento adequado com resultados terapêuticos satisfatórios e garantir a qualidade de vida das mulheres.

A qualidade da assistência à saúde da mulher climatérica depende da conduta profissional pautada em princípios éticos em que se privilegie o sigilo, o respeito e o acolhimento, além da competência técnica e habilidade profissional para a proteção da saúde das mulheres (SCHIMITH et al., 2011).

Segundo Pinto et al. (2012), o desenvolvimento da EH está relacionado ao estilo de vida, em especial ao histórico de inatividade física e hábitos alimentares pouco saudáveis, fatores associados ao desenvolvimento da SM. Embora ainda não exista um consenso sobre o tratamento farmacológico específico para o controle da DHGNA, todas as mulheres devem ser encorajadas a reduzir a ingestão de gorduras e realizar exercícios físicos regulares, com o objetivo de aumentar o gasto energético diário.

Segundo Cotrim (2012), a atividade física reduz a massa gorda (adipócitos) e aumenta a massa magra, melhora o metabolismo lipídico independente da perda de peso, diminui a resistência à insulina, contribui no controle do peso e reduz a glicemia, a HA e o risco cardiovascular. O tratamento deve ser multidisciplinar. Mudanças de estilo de vida e controle dos fatores de risco devem ser incentivadas. A utilização e escolha das drogas devem ser criteriosas, as mulheres na fase do climatério devem ser bem avaliadas e o hepatologista deve estar atento à literatura sobre o assunto. A cirurgia bariátrica para tratamento da obesidade grave pode ser útil no tratamento da DHGNA, e o transplante de fígado deve ser considerado para mulheres com cirrose e insuficiência hepática.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a relação da EH e a dislipidemia em mulheres no climatério.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a presença da EH nas mulheres do estudo.
- Determinar o perfil lipêmico e glicose nas mulheres do estudo.
- Relacionar a dislipidemia com a EH nas mulheres do estudo.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal e observacional. A população de estudo é formada de 140 mulheres em idades entre 35 a 65 anos, participantes da pesquisa institucional Estudo do Envelhecimento Feminino, integrada ao GERON, da UNIJUÍ. Participaram do estudo as mulheres que assinaram o TCLE (APÊNDICE A), atestando estarem de acordo com os procedimentos que seriam aplicados.

A seleção da população de estudo foi realizada por bolsistas da iniciação científica vinculada à pesquisa institucional, ACS e pela pesquisadora, entre as mulheres cadastradas em ESF, do município de Ijuí/RS. Para a realização dos exames da dislipidemia e EH foi realizado exames laboratoriais (CT, HDL, TG, LDL e glicose) e US do fígado respectivamente. Foi entregue um convite com o agendamento e com as devidas recomendações para a realização dos exames citados (APÊNDICE B), os quais foram realizados em diversos sábados pela manhã. As mulheres eram recepcionadas pela pesquisadora e entrevistadas para a confirmação de dados pessoais e questionadas quanto administração de medicamentos utilizados no momento.

O projeto inicial para esta pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIJUÍ, de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos segundo a Resolução do CNS nº 466/2012 sob parecer substanciado nº CAAE 42.645415.1.0000.5350 (ANEXO A).

Os exames de sangue foram coletados e realizados por profissionais qualificados que gentilmente realizou as análises pelo Laboratório de Análises Clínicas Mallmann, da cidade de Ijuí/RS. Utilizou o Aparelho de Bioquímica marca MIRA-ROCHE-1985 com certificado de garantia de qualidade ISO 9001, realizado pela ControLab provedor de ensaio de proficiência habilitada pela ANVISA/REBLAS (órgão do MS), sob Reblas 023.

Os exames de US abdominal foram realizadas pelo médico Dr. Jorge Amaral de Oliveira CRM 14783, com Certificado de Habilitação em Ultrassonografia Geral, pelo Colégio Brasileiro de Radiologia. O aparelho de US utilizado foi da marca TOSHIBA MEDICAL SYSTEMS CORPORATION, modelo SSA-510A, ano 2007/2008 com transdutor PVG- 366M e 3.75 MHZ.

Os procedimentos de coletas de sangue e exames de imagem foram realizados na Secretaria de Saúde do município- Posto Central. As coletas de sangue foram encaminhadas para o Laboratório Mallmann e a US foi realizada no local com entrega do resultado às

mulheres. A escolha deste local foi devido à boa localização e fácil acesso a todas as participantes. Só realizaram os exames de imagem as mulheres que fizeram os exames laboratoriais.

No primeiro momento da coleta, as mulheres fizeram exames laboratoriais de sangue com o objetivo de diagnosticar dislipidemia. Foram analisados CT, TG, HDL, LDL e glicose as pacientes receberam orientação de permanecer em jejum de 12 a 14 horas, sendo que intervalos menores ou maiores podem interferir nos resultados, nenhuma atividade física rigorosa deve ser realizada nas 24h que antecedem o exame, evitar a ingestão de álcool nas 72h que antecederem a coleta do sangue.

A punção venosa foi realizada nas mulheres sentadas por pelo menos 10 a 15 minutos para evitar variações ortostáticas da volemia e garantir a consistência entre as dosagens. Após 1 minuto de torniquete pode haver hemoconcentração e, com relação ao perfil lipídico, ocorrer aumento de cerca de 5% no CT. Este efeito pode chegar a 10 a 15% com durações superiores a 5 minutos. Visando minimizar o “efeito torniquete”, este deverá ser desfeito tão logo a agulha penetre a veia.

Logo após a coleta de sangue, foi realizada a US para o diagnóstico da esteatose. Todas as mulheres receberam recomendações necessárias já citadas anteriormente, sendo que elas já estavam em jejum devido à coleta de sangue realizada antes do exame de imagem. O benefício desta pesquisa para a mulher foi o recebimento dos resultados de exames de sangue laboratorial CT, TG, LDL, HDL e glicose e a US abdominal.

O procedimento proposto para a coleta dos exames laboratoriais de sangue foi realizado através de punção venosa. Caso ocorresse estes riscos a paciente deveria seguir algumas recomendações, como aplicar gelo no local logo após a coleta de sangue, fazer compressas úmidas quentes 24 horas após o processo ou usar cremes e pomadas (ex.: Hirudoid[®]) que facilitam a absorção de hematomas. No momento da coleta não ocorreu nenhum caso que apresentasse riscos as mulheres.

Quanto à US, de acordo com o Tratado de Ultrassonografia Diagnóstica (Normas Gerais de Segurança da AIUM), 2012 não há confirmação de efeitos biológicos conhecidos com o uso dos atuais equipamentos para o diagnóstico; e os benefícios para o paciente resultando do uso prudente sobrepujam os riscos, se é que existe algum. Esta é isenta de risco em tecidos humanos com a frequência utilizada nos aparelhos de imagem.

Conforme os critérios da V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, a dislipidemia seguir alguns valores de referência, conforme Quadro 7. O diagnóstico médico da esteatose foi baseado segundo Cerri e Oliveira (2002) em alguns

critérios como aumento difuso da ecogenicidade do fígado se comparada com o rim, aumento da atenuação acústica, borramento marginal dos vasos através do Doppler da veia porta e veias hepáticas e o apagamento do diafragma. Os valores de referência da glicose em jejum foram baseados de acordo com as Diretrizes da SBD, de acordo com o Quadro 8.

Quadro 7: Valores de referência dos lipídeos para adultos acima de 20 anos

Lipídios	Valores (mg/dL)	Categoria
CT	< 200	Desejável
	200-239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL-C	< 100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito Alto
HDL-C	> 60	Desejável
	< 40	Baixo
TG	< 150	Desejável
	150-200	Limítrofe
	200-499	Alto
	≥ 500	Muito Alto

Fonte: V Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013).

Quadro 8: Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para o diagnóstico de diabetes mellitus

Glicose em Jejum*	Valores (mg/dL)	Categoria
	65 a 99 mg/dL	Glicose normal
	100 a 125 mg/dL	Tolerância à glicose diminuída alterada (investigar)
	≥ 125 mg/dL	Diabetes mellitus

Fonte: Adaptado das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015).

*O jejum é definido como a falta de ingestão calórica no mínimo 8 horas.

Os resultados laboratoriais foram entregues as mulheres por intermédio das Agentes Comunitárias da Saúde, bolsistas e pesquisadora, a US foi entregue imediatamente ao final do exame de imagem, na Secretaria Municipal de Saúde, pelo médico. Em caso de alterações nos exames as mulheres eram instruídas a procurar seu médico para maiores orientações.

Para análise dos resultados as mulheres foram divididas em dois grupos considerando-se o período da menopausa, a qual foi estabelecida seguindo os critérios da NAMS (2012) que considera a média de 51 anos de idade. Essa média configura o momento em que a mulher perde a capacidade de ter filhos.

O Quadro 9 apresenta os grupos farmacológicos de acordo com os medicamentos utilizados pelas mulheres do estudo, quando perguntada pela pesquisadora. Foi considerado para as análises de dados os medicamentos dos grupos farmacológicos: antidepressivos,

antidiabéticos e anti-hipertensivos, por serem os mais administrados pelas mulheres. O exame de glicose foi considerado por fazer parte do protocolo da pesquisa institucional, a qual o presente estudo está vinculado, mesmo não sendo um critério para o diagnóstico da dislipidemia e esteatose, verificando associação quando na análise dos dados.

Quadro 9: Grupos farmacológicos de acordo com os medicamentos utilizados pelas mulheres do estudo, Ijuí, RS

Grupo farmacológico	Medicamentos
Ácidos graxos essenciais	Ômega 3
Agente antioxidante	Óleo de linhaça
Aminossacarídeo	Condroitina + glicosamina
Analgésico e antitérmico	Codeína, paracetamol, tramadol, dipirona, ácido acetilsalicílico
Antiácidos/antiulcerosos	Omeprazol e ranitidina
Antialérgico	Loratadina
Antidepressivos*	Amitriptilina, fluoxetina, duloxetina, bupropiona, citalopram, escitalopram, nortriptilina, sertralina
Antidiabéticos*	Insulina, glicazida, metformina, glibenclamida
Antiepiléptico	Valproato de sódio e topiramato
Antiginoso	Issosorbida
Anti-hipertensivos*	Captopril, atenolol, anlodipino, propanolol, ramipril, losartana potássica
Anti-histamínico	Cinarizina
Antiinflamatórios	Diclofenaco de sódio, leflunomida, sulfassalazina, ibuprofeno
Antimalárico	Hidroxicloroquina
Antiparkinsoniano	Biperideno
Antiprotozoários	Tioconazol, tinidazol
Antipsicótico	Pimozina, risperidona, olanzapina, sulpirida
Antivertiginoso	Betaistina
Benzodiazepínicos	Diazepam, bromazepam, alprazolam, clonazepam
Beta- bloqueadores	Brimonidina + timolol e metropolol
Broncodilatador	Formoterol, tiopropio, indacaterol
Contraceptivo oral	Levonorgestrel + etinilestradiol – Microvlar
Contraceptivos hormonais	Medroxiprogesterona
Corticoides	Predmisona, budesonida
Diuréticos	HCT, espirolactona, furosemida
Eletrolítico	Cálcio
Estimulante do SNC	Metilfenidato
Fitoterápico-efeito protetor neurocerebrais	Ginko biloba
Hipocalcemia	Cálcio + vitamina
Hipocolesterolemiantes	Rosuvastatina e sinvastatina
Hipolipemiantes	Ciprofibrato
Hormônio tireoideano	Levotiroxina
Imunossupressor	Metrotexato, azatioprina, ciclosporina
Micronutrientes	Acido fólico
Modulador de humor	Carbonato de lítio
Outros	Castanha da índia
Relaxante- muscular	Ciclobenzaprina
Vitamínico	Suplemento vitamínico

Fonte: coleta de dados com as mulheres participantes do estudo.

*Medicamentos dos grupos farmacológicos mais citados e utilizados pelas mulheres; HCT – hidroclorotiazida.

Na análise dos dados foi utilizada estatística descritiva para descrição das amostras em estudo e os testes de qui-quadrado e exato de Fisher para verificar a associação da faixa de idade, perfil lipídico, grupo farmacológico com EH, dislipidemia e faixa de idade. Nos testes estatísticos considerou-se nível de 5% de significância. Foi utilizado o software SPSS v. 23 para todas as análises estatísticas.

Os resultados obtidos no estudo serão divulgados em forma de resumos simples, resumos expandidos e artigos científicos a serem encaminhados a congressos da área da saúde e revistas científicas. Ressalta-se que se trata de estudo científico, sendo assegurada a confidencialidade do nome dos indivíduos que farão parte da amostra. O banco de dados ficou de posse da pesquisadora e orientadora e após cinco anos, não mais havendo necessidade de manter os dados, o banco será apagado e o material impresso incinerado.

4 RESULTADOS

A população de estudo desta pesquisa foi constituída de 140 mulheres, destas 52 (37,2%) eram portadoras de EH com média de idade de $52,50 \pm 7,160$ (média \pm desvio padrão) e 88 (62,8%) não apresentaram EH com média de idade de $49,00 \pm 8,028$ (média \pm desvio padrão). Como pode ser observado na Tabela 1, constatou-se que das mulheres com até 51 anos de idade 31,6% eram portadoras de EH e 43,8% com idade acima de 51 anos apresentaram este distúrbio. Verifica-se a não existência de associação significativa entre ser portadora de EH e idade ($p = 0,190$).

Tabela 1: Distribuição da população estudada em relação às portadoras de esteatose hepática segundo a idade, Ijuí, 2015

Idade	Portadora de EH n (%)	Não portadora de EH n (%)	p
Até 51 anos	24 (31,6)	53 (68,4)	0,190
Acima de 51 anos	28 (43,8)	36 (56,3)	

% considerando o grupo idade; p considerando o teste de qui-quadrado com correção de Yates; EH – esteatose hepática.

Na avaliação do perfil lipídico e glicose em relação com a idade, observa-se na Tabela 2 maior número de mulheres na idade acima de 51 anos para glicose aumentada (28,1%), para o CT 65,6% apresentou associação aproximada, e para as demais variáveis não encontrou-se associação significativa.

Tabela 2: Distribuição da população estudada por idade, segundo as variáveis de perfil lipídico e glicose, Ijuí, 2015

Perfil lipídico e glicose	Até 51 anos n (%)	Acima de 51 anos n (%)	p
HDL < 50	27 (35,5)	30 (46,9)	0,234
LDL > 160	6 (7,9)	11 (17,2)	0,156
CT \geq 200	38 (50,0)	42 (65,6)	0,091
TG > 150	28 (36,8)	32 (50,0)	0,163
Glicose \geq 100	10 (13,2)	18 (28,1)	0,046

% considerando o grupo perfil lipídico e glicose; p considerando o teste de qui-quadrado.

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade; LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade; CT – Colesterol Total; TG – Triglicerídeos.

Pertinente à distribuição das mulheres no período do climatério com e sem dislipidemia em relação à idade. Como apresentado na Tabela 3, 89,1% das mulheres acima de 51 anos apresentaram dislipidemia, e na idade de até 51 anos 72,4% apresentaram presença de níveis elevados de lipídeos (gorduras) no sangue. A idade em relação a ser portadora de dislipidemia evidenciou associação significativa ($p = 0,025$).

Tabela 3: Distribuição das mulheres no período climatério portadora e não de dislipidemia, segundo a idade, Ijuí, 2015

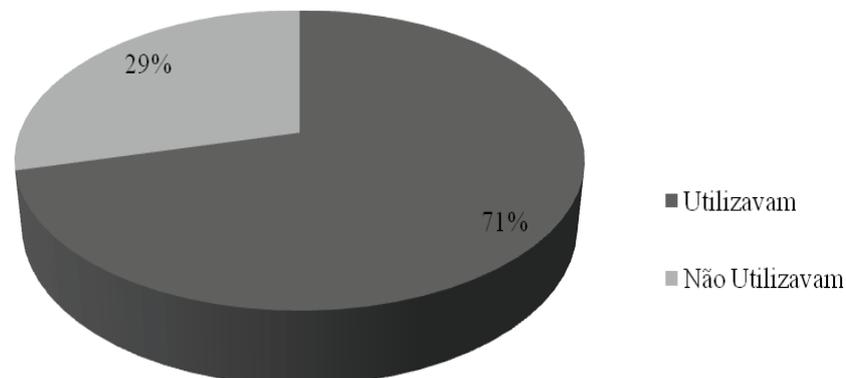
Idade	Portadora de dislipidemia n (%)	Não portadora de dislipidemia n (%)	p
Até 51 anos	55 (72,4)	21 (27,6)	0,025
Acima de 51 anos	57 (89,1)	7 (10,9)	

% considerando o grupo idade; p considerando o teste de qui-quadrado com correção de Yates.

Foi considerado no estudo a administração dos seguintes medicamentos e seus grupos farmacológicos: antidepressivos: amitriptilina, fluoxetina, sertralina, escitalopram, duloxetina, citalopram, bupropiona; anti-hipertensivos: enalapril, captopril, atenolol, anlodipino, losartana potássica, ramipril, propranolol; e, antidiabéticos: metformina, glibenclamida, glicazida e usuários de insulina.

No Gráfico 1, é possível observar que 71% das mulheres faziam uso de algum anti-hipertensivo, antidepressivo e antidiabético e demais medicamentos menos citados pelas participantes. As demais (29%), ou seja, 41 mulheres não utilizavam algum tipo e concentração farmacológica.

Gráfico 1: Administração de medicamentos, pelas mulheres do estudo, Ijuí, 2015



Na análise da Tabela 4, o uso dos medicamentos dos grupos farmacológicos antidepressivos, anti-hipertensivos e antidiabéticos em relação às mulheres portadoras de EH demonstraram associação entre as que fazem uso de anti-hipertensivos (54,5%) e antidiabéticos (86,7%). Da mesma forma, foi constatada associação significativa ($p < 0,001$) entre as mulheres portadora de EH com relação ao uso de pelo menos um anti-hipertensivo e

pelo menos um antidiabético (92,3%). Os antidepressivos não apresentaram associação significativa com as portadoras de EH.

Quanto ao número de medicamentos que as mulheres estudadas relataram por grupo farmacológico, observa-se que: **Antidepressivos:** 118 mulheres não usam, 20 mulheres usam um antidepressivo e 2 mulheres usam dois antidepressivos; os **Anti-hipertensivos:** 85 mulheres não usam, 40 mulheres usam um anti-hipertensivo e 15 mulheres usam dois anti-hipertensivos e, por fim, os **Antidiabéticos:** 125 mulheres não usam, 8 mulheres usam um antidiabéticos, 5 mulheres usam dois antidiabéticos e 2 mulheres usam três antidiabéticos.

Tabela 4: Associação entre mulheres portadoras de esteatose hepática e administração de medicamentos segundo os grupos farmacológicos, Ijuí, 2015

Grupo farmacológico	Portadora de EH n (%)	Não portadora de EH n (%)	p
Usa pelo menos um antidepressivo	5 (22,7)	17 (77,3)	0,199
Usa pelo menos um antidiabético	13 (86,7)	2 (13,3)	< 0,001
Usa pelo menos um anti-hipertensivo	30 (54,5)	25 (45,5)	0,001
Usa pelo menos um antidepressivo e pelo menos um anti-hipertensivo	3 (30,0)	7 (70,0)	0,744 [#]
Usa pelo menos um anti-hipertensivo e pelo menos um antidiabético	12 (92,3)	1 (7,7)	< 0,001 [#]

% considerando grupo farmacológico; p considerando de qui-quadrado; # p considerando o teste exato de Fisher; EH – Esteatose Hepática.

Na Tabela 5, podem ser observados os resultados obtidos a partir dos exames laboratoriais realizados do perfil lipídico e da glicose nas mulheres que administravam ou não medicamentos pertencente aos grupos farmacológicos citados. Houve associação significativa entre o uso de anti-hipertensivos, TG (54,5%), e glicose (32,7%). Os TG apresentaram associação aproximada e a glicose teve associação significativa em relação ao uso de antidiabéticos (66,7% e 93,3% respectivamente). O uso de antidepressivo em comparações as frações lipídicas e a glicose não apresentaram associação significativa.

Tabela 5: Associação entre grupos farmacológicos segundo o perfil lipídico e glicose, Ijuí, 2015

Perfil lipídico e glicose	Sim n (%)	Não n (%)	p
Anti-hipertensivo			
HDL < 50	27(49,2)	30 (35,3)	0,148
LDL > 160	8 (14,5)	9 (10,6)	0,663
CT ≥ 200	31(56,4)	49 (57,6)	1,000
TG > 150	30 (54,5)	30 (35,3)	0,038
Glicose ≥ 100	18 (32,7)	10 (11,8)	0,005
Antidepressivo			
HDL < 50	8 (36,4)	49 (41,5)	0,829
LDL > 160	2 (9,1)	15 (12,7)	0,903
CT ≥ 200	13 (59,1)	67 (56,8)	1,000
TG > 150	7 (31,8)	53 (44,9)	0,365
Glicose ≥ 100	2 (9,1)	26 (22,0)	0,246 [#]
Antidiabético			
HDL < 50	8 (53,3)	49 (39,2)	0,439
LDL > 160	1 (6,7)	16 (12,8)	0,695 [#]
CT ≥ 200	9 (60,0)	71 (56,8)	1,000
TG > 150	10 (66,7)	50 (40,0)	0,090
Glicose ≥ 100	14 (93,3)	14 (11,2)	< 0,001 [#]

% considerando o grupo perfil lipídico e glicose; p considerando o teste de qui-quadrado com correção de Yates; [#]teste exato de Fisher; HDL – Lipoproteína de Alta Densidade; LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade; CT – Colesterol Total; TG – Triglicerídeos.

Conforme a Tabela 6 observa-se associação significativa da EH com os TG ($p = 0,011$) e a glicose ($p < 0,001$), com prevalência de 57,7% e 36,5%, respectivamente. Nas demais frações lipídicas não evidenciou-se associação significativa com a EH.

Tabela 6: Associação entre esteatose hepática, perfil lipídico e glicose, Ijuí, 2015

Perfil lipídico e glicose	Portadora de EH n (%)	Não portadora de n (%)	p
HDL < 50	24 (46,1)	33 (37,5)	0,407
LDL > 160	4 (7,7)	13 (14,8)	0,331
CT ≥ 200	30 (57,7)	50 (56,8)	1,000
TG > 150	30 (57,7)	30 (34,1)	0,011
Glicose ≥ 100	19 (36,5)	9 (10,2)	< 0,001

% considerando a EH; p considerando o teste de qui-quadrado; EH – Esteatose Hepática; HDL – Lipoproteína de Alta Densidade; LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade; CT – Colesterol Total; TG – Triglicerídeos.

5 DISCUSSÃO

Nesta pesquisa demonstrou-se que das mulheres com idade até 51 anos 31,6% eram portadoras de EH, e das mulheres acima de 51 anos de idade 43,8%. Dados semelhantes são citados por Hamaguchi et al. (2012) quando se refere a um estudo que avaliou a relação entre idade, menopausa e DHGNA em 1829 mulheres japonesas. A incidência aumentou com a idade, de 6% na pré-menopausa para 15% na pós-menopausa. A idade, SM e o ganho de peso da massa corporal foram fatores independentes de risco.

Targher et al. (2010) também explicam em um estudo epidemiológico no Japão prevalência de EH de 26% em homens e de 12,7% em mulheres; e diferentemente do sexo masculino, a prevalência em mulheres elevou-se com a idade, em especial na pós-menopausa.

Em relação a esta população de estudo, com aumento da idade as mulheres, acima de 51 anos, apresentaram aumento da esteatose, mas não teve associação significativa entre ser portadora da esteatose e faixa etária. Dados analisados por Bruno (2013) apresentaram resultados com elevada ocorrência da DHGNA entre as mulheres na pós-menopausa atendidas em um serviço público de saúde; estando presente em 38,8% das pacientes avaliadas. O diagnóstico da DHGNA é de elevada importância, pois estudos reconhecem como fator de risco independente para o desenvolvimento da DCV, principal causa de mortalidade em mulheres na pós-menopausa.

Neste estudo as mulheres no climatério em faixa etária de 35 anos a 65 anos, que participaram da pesquisa ficou evidente que acima de 51 anos de idade a glicose teve associação significativa e o colesterol teve associação aproximada com a idade. No caso da menopausa, idade média estabelecida de acordo com a NAMS (2012), de 51 anos, Rodrigues (2013) explica que com o advento desta, são frequentes o ganho de peso da massa corporal e suas modificações na distribuição. O sedentarismo e a diminuição do gasto energético do metabolismo, associado ao aumento na ingestão alimentar contribuem para o ganho de peso da massa corporal com a idade e as alterações hormonais da menopausa estariam relacionadas a estas modificações.

Florentino (2012) complementa que em muitas mulheres o aumento da gordura abdominal; resistência a insulina e dislipidemia emergem com a deficiência do estrogênio. As emergências desses fatores de risco podem resultar, diretamente, da falência ovariana ou, indiretamente, das consequências metabólicas decorrentes da redistribuição da gordura central com a deficiência estrogênica. A deficiência estrogênica ocasionada pela condição da pós-

menopausa provoca o aumento do colesterol e dos TG, além do aumento das LDL-C e diminuição das HDL-C, bem como a redistribuição da gordura com deposição na região visceral.

Da mesma forma, Florentino (2012) também explica que a DHGNA é frequente em mulheres com SOP, condição em que se verifica uma diminuição do estrogênio como acontece na menopausa e, por isso, é aconselhável que mulheres com essa síndrome sejam rastreadas para doença. Há relatos de que, após a menopausa, também ocorre um aumento da incidência desta doença e são escassos os estudos que avaliam o papel da TH na associação com a DHGNA.

Outro fator importante que a pesquisa apresentou foi o aumento de mulheres portadoras de dislipidemia acima de 51 anos e associação significativa com a idade. Segundo Giacomini e Mella (2006), a redução estrogênica favorece o surgimento da obesidade central, a qual pode desencadear complicações metabólicas, dentre as quais a dislipidemia. Já foi demonstrada a presença de receptores estrogênicos específicos em células endoteliais e em células da musculatura lisa de vasos humanos e a regulação da proliferação das células musculares pode ser inibida diretamente pelo estrogênio. Os estrogênios, ligando-se aos receptores endoteliais, aumentam a produção de prostaciclina (substância vasodilatadora local) e óxido nítrico, outro potente vasodilatador.

Duarte (2015) completa citando que alguns estudos demonstraram a associação significativa entre RI ou SM e DHGNA. Cerca de 90% dos pacientes com DHGNA apresentam uma ou mais características da SM, e, aproximadamente 33% possuem a síndrome completa. Já estudos recentes, apontam a hiperinsulinemia e a RI como fatores patogênicos da DHGNA, afirmando que a SM não só aumenta em quatro a oito vezes o risco de desenvolvimento de DHGNA, como também, está associada à menor regressão da doença hepática.

Outro aspecto apresentado neste estudo foi em relação a grande maioria das mulheres (71%) utilizar algum medicamento. Nas mulheres portadoras de EH evidenciou-se associação com as que administravam medicamentos anti-hipertensivos e antidiabéticos e com a utilização de ambos. E também tiveram associação às mulheres que utilizavam anti-hipertensivos e antidiabéticos com TG e glicose. Os antidepressivos não apresentaram associação com as portadoras de esteatose, perfil lipídico e glicose.

A esse respeito, Nunes (2014) corrobora afirmando que EH é uma anormalidade fortemente ligada à SM e alguns estudos têm sugerido uma associação também com a hipertensão, um dos componentes da SM. A HAS é considerada um estado de resistência à

insulina e muitos desses pacientes se apresentam com hiperinsulinemia, uma das principais condições envolvidas no desenvolvimento da EH que, entre outras ações, promove um aumento na captação de triglicérides e ácidos graxos pelo fígado, além de dificultar a remoção dessas moléculas, possibilitando um maior acúmulo de gordura nos hepatócitos.

Os dados desta pesquisa, mulheres no climatério assemelham-se aos resultados obtidos nos estudos de Nunes (2014) que concluiu que a prevalência de EH na população estudada com HAR foi maior que a encontrada na literatura para pacientes não hipertensos e para os hipertensos. Assim como, pacientes com EH apresentaram valores mais altos de triglicérides, hemoglobina glicada e glicemia de jejum. E ainda, DM e SM foram os fatores de risco mais frequentes nos pacientes com EH.

Donati et al. (2004) avaliaram a prevalência de EH em pacientes hipertensos em comparação com os não hipertensos, e encontrou uma prevalência de 30,9%. A prevalência de EH na população geral nos Estados Unidos, avaliada através da US de abdome total, foi descrita por Lazo et al. (2013), que encontraram um valor de 21,4%. A alta prevalência de EH, encontrada nesta população de pacientes com HAR, pode sugerir um estado de maior resistência à insulina nesses pacientes e contribuir para uma maior dificuldade de controle da PA.

Em relação à associação entre as portadoras de EH com o perfil lipídico e glicose, os TG e a glicose apresentaram associação significativa, com estas. Para Cerri e Oliveira (2002), a EH consiste em distúrbio do metabolismo adquirido e reversível, resultando no acúmulo de TG no interior dos hepatócitos. A causa mais comum de esteatose é a obesidade.

Em estudos com pacientes diabéticos demonstraram prevalência elevada de DHGNA, variando entre 25% e 69,5%. Targher et al. (2010) acompanharam 2.839 pacientes com DM2 com o objetivo de estabelecer a prevalência de esteatose, utilizando para diagnosticar a US. A prevalência de DHGNA foi de 69,5% e pacientes com DHGNA apresentaram maior prevalência de complicações cardiovasculares (doença cerebrovascular, doença coronariana, e doença arterial periférica). Essa associação foi independente de outros fatores de risco cardiovascular, como controle glicêmico, medicações prescritas e a presença de SM.

A esse respeito, Soler et al. (2008) afirmam que os pacientes com DHGNA apresentam o aumento de vários fatores de risco como glicemia pós-prandial, TG e PA diastólica em comparação àqueles sem DHGNA. Também observa no grupo de DHGNA uma maior prevalência dos componentes da SM como DM2, HA e dislipidemia.

Gomes, Jardim e Alves (2014) corroboram afirmando que a DHGNA se relaciona a fatores de risco cardiovascular, como dislipidemia, a HAS, o DM e a RI. Estudos documentam que a RI tem papel central no desenvolvimento da DHGNA. Hiperinsulinemia pode promover o acúmulo de gordura hepática, mas uma vez que o fígado está com excesso de gordura, a insulina perde a habilidade de inibir a síntese hepática de glicose, acarretando em aumento da glicemia de jejum.

Segundo Schulz (2013), a prevalência da DHGNA vem aumentando em todo o mundo, associadamente à elevação da prevalência da obesidade, já que estas duas morbidades compartilham distúrbios metabólicos em comum, tais como a RI/hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia e HAS.

É preciso considerar, que apenas uma mulher fazia uso de hormônio ex: medroxiprogesterona e que elas, estão na fase pré-menopausa, menopausa, e pós- menopausa e é nessas faixas etárias, que todas as mulheres estão predispostas a alterações hormonais correspondentes a idade, ganho de peso da massa corporal que comprometem as funções hepáticas. Com base nos resultados encontrados, verifica-se que a RI e, conseqüentemente, a diabetes, é consideravelmente fator associado à EH, assim como a obesidade e as dislipidemias, conforme constatado na literatura. O hipoestrogenismo é considerado o “gatilho” para a ocorrência e aumento destes fatores e que são sem dúvida muito frequentes na faixa etária estudada.

Os dados desta pesquisa podem ter sido limitados, pois nos exames de sangue laboratoriais podem ter ocorrido interferências de medicamentos utilizados pelas mulheres, outra limitação pode ser a utilização da US como único método de diagnóstico, mesmo sendo considerado o método de escolha para o rastreamento da DHGNA em população de estudo e na clínica diária.

CONCLUSÃO

A EH apresentou elevada ocorrência nas mulheres no climatério, 52 (37,2%) eram portadoras, independente da idade. Das mulheres com até 51 anos 31,6% e acima desta idade 43,8% apresentaram EH.

Quanto à dislipidemia observou-se que 80% das mulheres estudadas apresentaram este distúrbio. De acordo com a idade, 72,4% com até 51 anos e 89,1% das mulheres acima de 51 anos de idade, apresentaram níveis elevados de lipídios no sangue.

Foi possível verificar que o CT teve associação aproximada e o aumento da glicose está associado à idade das mulheres acima de 51 anos. Nesta faixa de idade as mulheres apresentaram aumento da dislipidemia significativa.

Observou-se que 71% das mulheres estudadas utilizavam medicamentos dos diferentes grupos farmacológicos classificados. O uso dos anti-hipertensivos e antidiabéticos estiveram associados à EH e a utilização concomitante de ambos também. Tiveram associação às mulheres que utilizavam anti-hipertensivos e antidiabéticos com TG e glicose. Os antidepressivos não apresentaram associação significativa com as portadoras de esteatose, perfil lipídico e glicose.

O estudo demonstrou que há relação da EH com a dislipidemia, glicose, TG (hipertrigliceridemia isolada), ao uso de anti-hipertensivo e antidiabéticos. A EH é independente da idade, mas a idade esteve associada diretamente a dislipidemia, principalmente acima de 51 anos. Todas as mulheres com diagnóstico de EH apresentaram dislipidemia.

É na fase do climatério que a população do estudo está predisposta a alterações hormonais correspondentes à idade, aumento dos TG, glicose e o alto índice de dislipidemia. Assim, o aumento de níveis elevados de lipídeos (gorduras) no sangue pode comprometer as funções hepáticas, e tornando-a forte indicador de risco para o desenvolvimento da EH.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, L. A.; TALWALKAR, J. A. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. **J Clin Gastroenterol**, 40(1):S34-S38, 2006.

AMORIM, W.; RODRIGUES, O. R.; SILVEIRA, B. P. R. Prevalência de dislipidemia e sua relação com consumo de oxigênio entre servidores públicos. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, 26(2):290-297, abr./jun. 2013.

ANABUKI, F. Y.; BAZOTTE, B. R.; FUNAYAMA, S. A. O papel do farmacêutico na farmácia comunitária na educação do paciente portador de dislipidemia. **Infarma**, 16:13-14, 2005.

ANDRADE, J. O. et al. Quantification of liver echogenicity for ultrasonographic classification of nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterol Endosc Dig**, 25:159-164, 2006.

ANVISA. Dislipidemia. **Saúde e Economia**, ano III, n. 6, out. 2011.

BAGNOLI, V. R. et al. Climatério: como diagnosticar e tratar. **Revista Brasileira de Medicina**, 64(3):69-74, mar. 2007.

BANERJI, M. A. et al. Liver fat, serum triglycerides and visceral adipose tissue in insulin-sensitive and insulin resistant black men with NIDDM. **Int J Obes Relat Metab Disord**, 19:846-850, 1995.

BASTIANI, J.; MIGUEL, M. D.; ZANIN, S. M. W. Atenção farmacêutica na menopausa. **Visão Acadêmica**, 6(1):77-88, 2005.

BINFA, L.; BLÜMEL, M. Obesidad, estrógenos y salud de la mujer. **Rev Chil Obstet Ginecol**, 66:340-346, 2001.

BRAGA, D. S. et al. Estudo do uso racional de medicamentos por usuários do Centro de Atenção Psicossocial – CAPS VI. **Infarma**, 17(7-9), 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos da atenção básica: saúde das mulheres**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Manual de atenção à mulher no climatério**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Política nacional da atenção integral à saúde da mulher: plano de ação 2004-2007**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL. **Portaria SAS/MS nº 200, de 25 de fevereiro de 2013.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia para a prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. Brasília, 2013.

BRAY, G. A. Medical consequences of obesity. **J Clin Endocrinol Metab**, 89(6):2583-2589, 2004.

BRUNO, A. S. **Avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres na pós-menopausa.** 2013. Dissertação (Mestrado), Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, 2013.

CASTRO, G. Caracterização da esteatose hepática não alcoólica induzida por dieta hipoproteica em ratos. **Revista de Medicina**, 42(1):48-53, 2009.

CERRI, G. G.; OLIVEIRA, I. R. S. **Ultrassonografia abdominal.** Rio de Janeiro: Revinter Ltda, 2002.

CHEIN, M. B. C. C. **Programa de Pós-Graduação Materno Infantil.** UFMA, 2013.

CIPOLLE, D. J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. **O exercício da atenção farmacêutica.** Madrid: McGraw Hill, 2000.

CLARK, J. M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. **J Clin Gastroenterol**, 40(1):S5-S10, 2006.

CLAYTON, B.; STOCK, Y. **Fundamentos de farmacologia.** 12. ed. Portugal, 2002.

COTRIM, H. P. Doença hepática gordurosa não alcoólica: história natural. **Gazeta Médica da Bahia**, 79(Supl. 2):46-47, 2009.

COTRIM, H. P. **Tratamento da DHGNA/NASH.** São Paulo: Atha Comunicação e Editora, 2012.

DÂMASO, A. R. et al. Tratamento multidisciplinar reduz o tecido adiposo visceral, leptina, grelina e a prevalência de esteatose hepática não alcoólica (NAFLD) em adolescentes obesos. **Revista Brasileira Medicina do Esporte**, 12(5):263-267, 2006.

DELUCIA, R. et al. **Farmacologia integrada.** 2. ed. Portugal: Revinter, 2002.

DIAMENT, J.; FORTI, N. Fármacos hipolipemiantes. **Rev Soc Cardiol**, 15(6):505-515, 2005.

DINIZ, A. L. D. Esteatose hepática: diagnóstico e gradação pelo Doppler da veia porta e histograma US. In: II CONGRESSO CETRUS DE ULTRASSONOGRÁFIA, dez. 2008.

DINIZ, E. T.; ANDRADE, L. D.; BANDEIRA, F. Como diagnosticar e tratar a dislipidemia. **Rev Bras Med**, 65(12):38-48, dez. 2008.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES: 2014-2015. São Paulo: AC Farmacêutica, 2015.

DONATI, G. L. et al. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. **Gut**, 53:1020-1023, 2004.

DUARTE, S. M. B. **Avaliação antropométrica e de composição corporal em mulheres de sedentárias pós-menopausa com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)**. 2015. Dissertação (Mestrado), Programa de Ciências em Gastroenterologias, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

DUFOUR, J. F. et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, 4:1537-1543, 2006.

ESHTIAGHI, R.; ESTEGHAMATI, A.; NAKHJAVANI, M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. **Maturitas**, 65:262-266, 2010.

FALCK-YTTER, Y. et al. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndrome. **Sem Liver Dis**, 21:81-88, 2001.

FALUDI, A. A.; BERTOLAMI, M. C. Estratégia no seguimento a longo prazo de pacientes dislipidêmicos sob tratamento farmacológico. **Rev Soc Cardiol**, 15(6):574-578, 2005.

FASSHAUER, M.; KRALISCH, S.; KLIER, M. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. **Biochem Biophys Res Commun**, 301:1045-1050, 2003.

FAUS, M. J.; MARTINEZ, F. Atenção farmacêutica em farmácia comunitária: evolução de conceitos, necessidades de informação, modalidades e estratégias para esta questão. **Pharm. Care Esp.**, 1999.

FEBRASGO – FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS SOCIEDADES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Manual de orientações**, 1995.

FERNANDES, L. F. C. et al. Gordura abdominal visceral após a menopausa: novo tratamento? **Revista da Associação Médica Brasileira**, 51:121-132, 2005.

FLEGAL, K. M. et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. **JAMA**, 307(5):491-497, 2012.

FLORENTINO, G. S. A. **Doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres menopausadas e terapia hormonal**. 2012. Tese (Doutorado), Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Bahia, 2012.

FOPPA, A. A. et al. Atenção farmacêutica no contexto da estratégia de saúde da família. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 44(4), out./dez. 2008.

FURASTÉ, P. A. **Normas técnicas para o trabalho científico**: explicitação das normas da ABNT. 17. ed. Porto Alegre: Dáctilo-Plus, 2014.

GEORGE, F. **Prescrição e exames laboratoriais para avaliação de dislipidemias**. Norma nº 066/2011 de 30/12/2011 atualizada a 30/05/2013.

GIACOMINI, D. R.; MELLA, E. A. C. Reposição hormonal: vantagens e desvantagens. **Seminário de Ciências Biológicas e Saúde**, 27(1):71-92, jan./jun. 2006.

GOMES, A. C. S.; JARDIM, B. G.; ALVES, M. A. R. Doença hepática gordurosa não alcoólica e síndrome metabólica: aspectos nutricionais. **Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa**, 1(2), 2014.

GONÇALVES, R.; MERIGHI, M. A. B. O climatério: a corporeidade como berço das experiências do vivido. **Revista Brasileira de Enfermagem**, 58(6), nov./dez. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.br/scielo.php>>. Acesso em: 08/2014.

GUARNIERI NETTO, C.; FONSECA, A. M.; SALVATORE, C. A. **Síndrome do climatério**. São Paulo: Roca, 1986.

GUTIERREZ-GROBE, Y. et al. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, postmenopausal and polycystic ovary syndrome women: the role estrogen. **Ann Hepatol**, 9(4):402-409, 2010.

HAMGUCHI, M. et al. Aging is a risk factor of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal women. **World J Gastroenterol**, 18(3):237-243, 2012.

HERNAEZ, R. et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a metaanalysis. **Hepatology**, 54(3):1082-1090, 2011.

HIROOKA, M. et al. A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography. **Intern Med**, 44:794-799, 2005.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. 2014. Disponível em: <<http://cod.ibge.gov.br/11dh>>. Acesso em: 16/01/2015.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. 2015. Disponível em: <<http://cod.ibge.gov.br/11dh>>. Acesso em: 10/07/2016.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/>>. Acesso em: 26/10/2015.

ILIAS, J. E. Tratamento cirúrgico da esteatohepatite não alcoólica e da doença gordurosa do fígado não alcoólica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, 56:381-389, 2010.

IV DIRETRIZ BRASILEIRA SOBRE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE SOBRE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, supl. I, abr. 2007.

IZAR, M. C. O. Como diagnosticar e tratar dislipidemias. **Rev Bras Med**, 64(12):140-160, dez. 2007.

JOSEPH, A. E. et al. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. **Clin Radiol.**, 43:26-31, 1991.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1994.

KERBER, S. L.; ANTUNES, A. G. V.; CAVALETT, C. Avaliação do perfil lipídico em alunos de 10 a 18 anos em uma escola particular do município de Carazinho – RS. **RBAC**, 42(3):231-234, 2010.

KNOPP, R. H. Drug treatment of lipid disorders. **The New England Journal of Medicine**, 341(7):498-511, 1999.

KOJIMA, S. et al. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. **J Gastroenterol**, 38(10):954-961, 2003.

KOLANKIEWICZ, F.; GIOVELLI, F. M. H.; BELLINASSO, M. L. Estudo do perfil lipídico e da prevalência de dislipidemias em adultos. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 40(4):317-320, 2008.

KOWDLEY, K. V.; CALDWELL, S. Nonalcoholic steatohepatitis: a twenty-first century epidemic. **J Clin Gastroenterol**, 40(1):S2-S4, 2006.

LA CRUZ, M. G. F. O processo de atenção farmacêutica em homeopatia. **Infarma**, 14(11-12), 2002.

LAZO, M. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. **Am J Epidemiolo**, 178(1):38-45, 2013.

LEE, C. G. et al. Ipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. **J Clin Endocrinol Metab**, 94(4):1104-1110, 2009.

LIN, Y. et al. Current status and future directions in lipid management: emphasizing low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, and triglycerides as targets for therapy. **Vascular Healter and Risk Management**, 3(6):73-85, 2010.

LIVINGSTON, E. H.; ZYLKE, J. W. Progress in obesity research: reasons for optimism. **JAMA**, 308(11):1162-1164, 2012.

LOGUERCIO, C. et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. **Free Radic Biol Med**, feb. 2012.

LORENZI, D. R. S. et al. Assistência à mulher climatérica: novos paradigmas. **Revista Brasileira de Enfermagem**, 62(2), mar./abr. 2009.

LORENZI, D. R. S. et al. Fatores indicadores da sintomatologia climatérica. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, p. 12-19, 2005.

LORIA, P. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: a decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. **Dig Liver Dis**, 42(4):272-282, 2010.

LOVEJOY, J. C. The influence of sex hormones and obesity across female life span. **J Women's Health**, 7:1247-1256, 2001.

LUDWIG, J. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. **Mayo Clin Proc**, 55:434-438, 1980.

LYRA JÚNIOR, D. et al. Atenção farmacêutica na dispensação de prescrições médicas. **Revista Pharmacia Brasileira**, ano III, n. 35, jan./fev. 2002.

MAGALHÃES, C. C. et al. Hipertriglicemia: implicações terapêuticas. **Rev Soc Cardiol**, 15(6):490-505, 2005.

MAHLEY, R.; BERSOT, T. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Portugal: McGraw Hill, 2006.

MARON, D. J.; FAZIO, S.; LINTON, M. F. Current perspectives on statins. **Journal of American Heart Association**, 101(63):207-213, 2000.

McCULLOUGH, A. J. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. **J Clin Gastroenterol**, 40(suppl. 1):S17-S29, 2006.

MENDES, G. S. Doença hepática gordurosa não alcoólica. In: DANI, R. **Gastroenterologia essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

MONTEIRO, R. C. A. et al. Efeito de um programa misto de intervenção nutricional e exercício físico sobre a composição corporal e os hábitos alimentares de mulheres obesas em climatério. **Rev Nutr.**, 17:479-489, 2004.

MUSCAT, J. E. et al. Cholesterol screening in a community health promotion program: epidemiologic results from a bi-racial population. **Am Health Rep**, 109:93-98, 1994.

NIEDERAU, C. NAFLD and NASH. In: **Hepatology**: a clinical textbook. Second ed. 2012.

NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY. **Menopause core curriculum study guide**. 3rd ed. Cleveland: The North American Menopause Society, 2007.

NUNES, B. A. **Prevalência de esteatose hepática em pacientes com hipertensão arterial resistente**. 2014. Monografia (Curso de Medicina), Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, 2014.

OGDEN, C. L. et al. Prevalence of obesity in the United States, 2009-2010. **NCHS Data Brief**, n. 82, jan. 2012.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Investigação sobre a menopausa nos anos noventa**. Genebra, 1996. (Série de Informes Técnicos).

PASCHOS, P.; PALETAS, K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. **Hippokratia**, 13(1):9-19, 2009.

PAULOS, C. P. et al. Impact of a pharmaceutical care program in a community pharmacy on patients with dyslipidemia. **Ann Pharmacother**, 39(5):939-943, 2005.

PEDRO, A. O. et al. Síndrome do climatério: inquérito populacional em Campinas, SP. **Rev. Saúde Pública**, 37(6):735-742, 2003.

PINTO, C. G. S. et al. Esteatose hepática e estilo de vida ativo: revisão de literatura. **R. Bras. Ci. e Mov.**, 20(3):125-134, 2012.

PINTO, C. H. Diagnóstico e tratamento da esteatohepatite não alcoólica. **Gaz. Méd. Bahia**, 3(4):16-18, 2006.

POWELL, E. et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. **Hepatology**, 11:74-80, 1990.

RATZIU, V. et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 Special Conference. **J Hepatol**, 53:372-384, 2010.

RENOVATO, R. D. Implementação da atenção farmacêutica para pacientes com hipertensão e desordens cardiovasculares. **Infarma**, 14(7-8), 2002.

RODRIGUES, M. A. H. **Avaliação dos marcadores clínicos e inflamatórios da doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres na pós-menopausa com síndrome**. 2013. Tese (Doutorado), Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, 2013.

SAADEH, S. et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, 123:745-750, 2002.

SANTOS, R. D. et al. Projeto diretrizes: prevenção da aterosclerose – dislipidemia. In: ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2001.

SANTOS, R. D. I. et al. Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Rev. Bras. Cardiol.**, 100(1):1-40, 2013.

SANTOS, R. D. S. et al. Climacteric, physically active women ingesting their routine diet oxidize more carbohydrates than lipids. **Climacteric**, 11:54-60, 2008.

SANYAL, A. J. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. **N Engl J Med.**, 362(18):1675-1685, 2010.

SBH – SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Doença gordurosa não alcoólica do fígado. In: REUNIÃO MONOTÉMATICA DA SBH, São Paulo: Atha Comunicação e Editora, 2012.

SCHIMITH, M. D. et al. Relações entre profissionais de saúde e usuários durante as práticas em saúde. **Trab. Educ. Saúde**, 19(3):479-502, 2011.

SCHULZ, P. O. **Associação de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) com neoplasias malignas do fígado**. 2013. Dissertação (Mestrado), Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, 2013.

SILVA, H. G. Doença hepática gordurosa não alcoólica: patogênese e achados histológicos com ênfase nas alterações mitocondriais. **Revista de Ciências Médicas**, p. 269-279, 2009.

SOLER, G. L. N. et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. **Rev. SOCERJ**, 21(2):94-100, 2008.

SOUZA, A. D. et al. Consenso brasileiro sobre dislipidemia: avaliação; detecção e tratamento. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, 67(2), 1996. Disponível em: <<http://www.epub.org.br/abc/6702/consago.htm>>. Acesso em: 23/08/2015.

SOWERS, M. F. et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. **J Clin Endocrinol Metab**, 92:895-901, 2007.

SPA – SOCIEDADE PORTUGUESA DE ATEROSCLEROSE. Disponível em: <http://www.warperm.com/clientes/spa/img_upload/SPA_consensus.pdf>. Acesso em: 03/10/2015.

SUZUKI, A.; ABDEMALEK, F. Nonalcoholic fatty liver disease in women. **Women's Health**, 5:1-13, 2009.

TARGHER, G. et al. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic liver disease. **N Engl J Med**, 363:1341-1350, 2010.

TORRES, D. M. et al. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. **Clin Gastroenterol Hepatol**, 10:837-858, 2012.

TOTH, M. J. et al. Effect of menopausal status on body composition and fat distribution. **Int J Obes Relat Metab Disord**, 24:226-31, 2000.

TREMOLLIÈRES, F. A.; POUILLES, J. M.; RIBOT, C. A. Relative influence of age and menopause on total and regional body composition changes in postmenopausal women. **Am J Obstet Gynecol**, 175:1594-1600, 1996.

TRUJILLO, M. E.; SCHERER, P. E. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. **Endoc Rev**, 27(7):762-778, 2006.

TURCATO, E. et al. Interrelationships between weight loss, body fat distribution and sex hormones in pre and postmenopausal obese women. **J Intern Med**, 241:363-372, 1997.

V DIRETRIZ BRASILEIRA DAS DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE. **Arq Bras Cardiol**, (4 supl 1):1-22, out. 2013.

WENDER, M. C. O.; ACCETTA, S. G.; CAMPOS, L. S. Climatério. In: DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; GIUGLIANI, E. R. J. **Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Life in the 21st century: a vision for all**. Geneve: World Health Organization, 1998. 232p.

WU, J. Y. et al. Dyslipidemia in Shanghai, China. **Prev Med.**, 51(5):412-415, 2010.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Prezado (a) Senhor (a)

Estamos desenvolvendo uma pesquisa cujo título é *Relação da Esteatose Hepática e a Dislipidemia em Mulheres no Climatério*. Este trabalho é fruto de estudo de Pós Graduação *Stricto Sensu* do Mestrado de Atenção Integral em Saúde e está vinculado ao Geron – Grupo de Pesquisa em Envelhecimento Feminino da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ. Este é um convite para você participar desta pesquisa e cabe a você decidir se quer participar. Se estiver interessado em participar, você deve ler este termo (ou alguém deve ler para você). Se você decidir participar desta pesquisa, você deve rubricar (fazer uma assinatura abreviada) em todas as páginas e assinar a última para mostrar que concorda em participar da pesquisa. Você e/ou seu representante legal (quando apropriado) e os pesquisadores deverão rubricar e assinar as duas vias deste documento e você ficará com uma via. A outra via ficará com o pesquisador responsável por um período de cinco anos e após será incinerada. Esta pesquisa se justifica devido à importância do climatério que é a fase que marca a transição do período reprodutivo para o não reprodutivo, que esta fase pode estender-se por longo e variável período, que o climatério é, portanto, um processo de mudanças físicas e emocionais para a mulher, e este estudo vem identificar e contribuir para o esclarecimento de duas patologias que tem grande relevância nesta fase da vida das mulheres: a dislipidemia e a esteatose e a sua relação (se há) neste período climatérico. O objetivo desta pesquisa é avaliar a relação da esteatose e a dislipidemia em mulheres no climatério. Trata-se de um estudo transversal, e a amostra são mulheres em idades entre 35 a 65 anos, cadastradas nas Estratégias de Saúde da Família VII e VIII do município de Ijuí/RS. A seleção das mulheres deu-se por meio de uma relação feita por Agentes Comunitárias de Saúde, das quais cadastraram inicialmente 132 mulheres. O contato inicial deu-se por meio de telefonemas no qual se agendou a primeira visita nos domicílios de cada uma. Na ocasião foi realizado o convite e esclarecimento sobre a pesquisa. A amostra final para pesquisa ficou em 130 mulheres, sendo que, as que participarem da primeira etapa (exames laboratoriais) poderão participar da segunda etapa da coleta (Ultrassonografia Abdominal). A amostra utilizada já participa de outros projetos de pesquisa, sendo esta, parte integrante de mais uma pesquisa em benefício na mulher no climatério. A amostra, para a primeira parte da pesquisa realizará exames de sangue para fins de detecção da dislipidemia ou não. A dislipidemia é quando as mulheres apresentam o perfil lipídico alterado, ou seja, na qual os parâmetros são os seguintes: estar com Hipercolesterolemia isolada: LDL-C (≥ 160 mg/dL); ou Hipertrigliceridemia isolada: TGs (≥ 150 mg/dL); ou: Hiperlipidemia mista: LDL-C (≥ 160 mg/dL) e TG (≥ 150 mg/dL), ou ainda quando CT ≥ 200 mg/dL (se TG > 400 mg/dL); ou HDL-C baixo (< 50 mg/dL) para mulheres. Para a segunda parte da pesquisa, a amostra realizará ultrassonografia abdominal para diagnosticar a presença de gordura no fígado-esteatose. A partir destes diagnósticos serão feitas as análises cabíveis da pesquisa com ênfase na literatura. Os resultados encontrados serão utilizados apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa, podendo você ter acesso as suas informações e realizar qualquer modificação no seu conteúdo, se julgar necessário. Todos os documentos ficarão sob a responsabilidade da pesquisadora principal, por um período de cinco anos e após serão deletadas e/ou incineradas.

Nós pesquisadores garantimos o que seu anonimato está assegurado e as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados a este projeto de pesquisa. Você tem liberdade para recusar-se a participar da pesquisa, ou desistir dela a qualquer momento sem que haja constrangimento, podendo você solicitar que as informações sejam desconsideradas no estudo. Mesmo participando da pesquisa poderá recusar-se a fazer os exames laboratoriais e de imagem ou a quaisquer outros procedimentos que ocasionem constrangimento de qualquer natureza. Está garantido que você não terá nenhum tipo de despesa financeira durante o desenvolvimento da pesquisa, como também, não será disponibilizada nenhuma compensação financeira.

Eu, Vanessa Bonfada, bem como minha orientadora, Lígia Beatriz Bento Franz, assumimos toda e qualquer responsabilidade no decorrer da investigação e garantimos que as informações somente serão utilizadas para esta pesquisa, podendo os resultados vir a ser publicados.

Se houver dúvidas quanto à sua participação poderá pedir esclarecimento a qualquer um de nós, nos endereços e telefones abaixo:

Vanessa Bonfada, Rua Anatólio Lambert, 111 Fone (55) 9614 0674.

Ligia Beatriz Bento Franz, Rua D.Pedro II, nº 6, bloco 1, apt. 202 Fone (55) 99717156

Ou ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNIJUÍ – Rua do Comércio, 3.000 – Prédio da Biblioteca – Caixa Postal 560 – Bairro Universitário – Ijuí/RS – 98700-000. Fone (55) 3332-0301, e-mail: cep@unijui.edu.br.

O presente documento foi assinado em duas vias de igual teor, ficando uma com o entrevistado ou responsável legal e a outra com os pesquisadores.

Eu, _____, CPF _____, ciente das informações recebidas concordo em participar da pesquisa, autorizando-os a utilizarem as informações por mim concedidas e/ou os resultados alcançados.

Assinatura do Sujeito da Pesquisa

Vanessa Bonfada
CPF 975.897.720-20

Ligia Beatriz Bento Franz
CPF 242.584.820-72

Declaramos que este estudo não acarretará nenhum dano à sua saúde, e tem o propósito de beneficiá-las.

Ijuí, RS ____ / ____ / ____

APÊNDICE B – Convite para fazer os Exames de Ultrassonografia e Coleta de Sangue**ESTUDO DO ENVELHECIMENTO FEMININO****Pesquisa: Relação da Esteatose Hepática e a Dislipidemia
em Mulheres no Climatério****CONVITE PARA FAZER OS EXAMES DE ULTRASSONOGRAFIA
E COLETA DE SANGUE**

Data: ____/____/____

Local: Secretaria Municipal de Saúde – 2º andar – SUS

Hora: 8 horas

Rua: 19 de Outubro, 685

Nome da paciente: _____

Documento: _____

Recomendações:

- Fazer jejum de 12 horas, à exceção da água.
- Evitar a ingestão de álcool 72 horas antes da coleta.
- Evitar atividade física intensa 24 horas antes da coleta.
- Obs: informar se utiliza medicamentos.

Pesquisadora: Vanessa Bonfada – Farmacêutica
Aluna do Mestrado Atenção Integral à Saúde – UNIJUÍ/UNICRUZ
Orientadora: Prof^a Ligia Franz

APÊNDICE C – Artigo para Revista

Relação da Esteatose Hepática, Dislipidemia, e Glicose em Mulheres no Climatério

Association Between Hepatic Steatosis, Dyslipidemia and Glucose In Women At Climacteric

Relación de la Esteatosis Hepática, Dislipidemia, y Glucosa en Mujeres en el Climatérico

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde, da Universidade de Cruz Alta (UNICRUZ), em associação ampla à Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ).

¹Farmacêutica, Mestranda e Pesquisadora do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde, UNICRUZ/UNIJUÍ.

²Docente, Doutora e Orientadora do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde, UNICRUZ/UNIJUÍ.

³Médico Ultrassonografista e Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiografia (CBR), Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde, UNICRUZ/UNIJUÍ.

Vanessa Bonfada¹

Ligia Beatriz Bento Franz²

Jorge Gilmar Amaral de Oliveira³

RESUMO

Esta pesquisa objetivou avaliar a relação da esteatose hepática, dislipidemia e glicose em mulheres no climatério. Desta forma, realizou-se um estudo transversal e observacional, com uma população formada por 140 mulheres em idades entre 35 a 65 anos, participantes da pesquisa institucional Estudo do Envelhecimento Feminino, integrada ao Grupo de Pesquisa em Envelhecimento Humano da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ. A avaliação da esteatose hepática, dislipidemia e glicose das mulheres no climatério foram realizadas através da ultrassonografia do fígado e exames laboratoriais respectivamente. Constatou-se que das mulheres com até 51 anos de idade 31,6% eram portadoras de esteatose hepática e 43,8% com idade acima de 51 anos apresentaram este distúrbio. Quanto à distribuição das mulheres no período do climatério com e sem dislipidemia em relação à idade, observou-se que, 89,1% das mulheres acima de 51 anos apresentaram dislipidemia, e na faixa etária de até 51 anos 72,4% apresentaram presença de níveis elevados de lipídeos (gorduras) no sangue. Foi possível identificar que os triglicerídeos e a glicose apresentaram associação com os portadores de esteatose hepática, respectivamente de 57,7% e 36,5%. O uso dos medicamentos dos grupos farmacológicos antidepressivos, anti-hipertensivos e antidiabéticos em relação às mulheres portadoras de esteatose hepática apresentaram associação entre as que fazem uso de anti-hipertensivos (54,5%) e antidiabéticos (86,7%). Através do estudo, conclui-se que há relação da esteatose hepática com a dislipidemia, glicose, triglicerídeos (hipertrigliceridemia isolada), ao uso de anti-hipertensivo e antidiabéticos. O uso de antidepressivos em comparação esteatose hepática, as frações lipídicas e a glicose não apresentaram associação. A esteatose é independente da faixa

etária, mas a faixa etária esteve associada diretamente a dislipidemia, e o aumento da glicose principalmente acima de 51 anos. Todas as mulheres com diagnóstico de esteatose hepática apresentaram dislipidemia. E o aumento de níveis elevados de lipídeos (gorduras) no sangue e glicose pode comprometer as funções hepáticas tornando-a forte indicador de risco para o desenvolvimento da esteatose hepática.

Palavras-chaves: Climatério. Dislipidemia. Esteatose Hepática.

Association Between Hepatic Steatosis, Dyslipidemia and Glucose In Women At Climacteric

ABSTRACT

This research aimed at assessing the association between hepatic steatosis, dyslipidemia and glucose in women at climacteric. This way, a cross-sectional observational study was held in a group of 140 women, with ages between 35 and 65 years old, participants of the institutional research Study of Feminine Ageing, from Research Group on Human Ageing of Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ. Hepatic steatosis, dyslipidemia, and glucose assessment in women at climacteric was carried out through liver ultrasound and laboratory tests, respectively. It was found that 31,6% of the women up to 51 years old had hepatic steatosis and 43,8% over 51 years old presented this disorder. As for the distribution of women at climacteric period with and without dyslipidemia in relation to the age, it was observed that 81,9% of the women over 51 years old presented dyslipidemia, while 72,4% of the participants up to 51 years old showed the presence of high levels of lipids (fats) in the blood. It was possible to identify that triglycerides and glucose presented an association of 57,7% and 36,5, respectively, with participants with hepatic steatosis. The use of drugs from antidepressant, antihypertensive, and anti-diabetic groups in relation to women with hepatic steatosis presented an association between the ones that take antihypertensive drugs (54,5%) and anti-diabetic drugs (86,7%). This study concludes that there is an association with HS and dyslipidemia, glucose, triglycerides (isolated hypertriglyceridemia), and to the use of antihypertensive and anti-diabetic drugs. It was not presented an association of antidepressant drugs use to hepatic steatosis, lipid fractions and glucose. Steatosis is independent of age, however age has been directly associated to dyslipidemia, and the increase of glucose mainly above 51 years old. All women diagnosed with hepatic steatosis presented dyslipidemia. The increase of high levels of lipids (fats) in the blood may compromise hepatic functions, becoming a strong risk-indicator for the development of hepatic steatosis.

Keywords: Climacteric. Dyslipidemia. Hepatic Steatosis.

Relación de la Esteatosis Hepática, Dislipidemia, y Glucosa en Mujeres en el Climatérico

RESUMEN

Esta búsqueda ha objetivado evaluar la relación de la esteatosis hepática, dislipidemia y glucosa en mujeres en el climatérico. Así, se ha realizado un estudio transversal y observacional, con una población formada por 140 mujeres en edades entre 35 a 65 años, participantes de la búsqueda institucional Estudio del Envejecimiento Femenino, integrada al Grupo de Búsqueda en Envejecimiento Humano de la Universidade Regional do Noroeste do Estado do

Rio Grande do Sul – UNIJUÍ. La evaluación de la esteatosis hepática, dislipidemia y glucosa de las mujeres en el climatérico han sido realizadas por la ecografía del hígado y pruebas de laboratorio respectivamente. Se ha resultado que de las mujeres com hasta 51 años de edad 31,6% eran portadoras de esteatosis hepática y 43,8% com edad superior de 51 años han presentado esse disturbio. Cuanto a la distribución de las mujeres en el periodo del climatérico con y sin dislipidemia en relación a la edad, se ha observado que, 89,1% de las mujeres com más de 51 años presentaron dislipidemia, y en las mujeres hasta 51 años 72,4% presentaron presencia de niveles altos de lípidos (grasas) en la sangre. Ha sido posible identificar que los triglicéridos y la glucosa presentaron asociación con los portadores de esteatosis hepática, respectivamente de 57,7% e 36,5%. El uso de medicamentos de los grupos farmacológicos antidepresivos, antihipertensivos y antidiabéticos (86,7%). A través del estudio se concluye que hay relación de la esteatosis hepática con la dislipidemia, glucosa, triglicéridos (hipertrigliceridemia isolada), al uso de antihipertensivo y antidiabéticos. El uso de antidepresivos en comparación esteatosis hepática, las fracciones lipídicas y la glucosa no han presentado asociación. La esteatosis es independiente de la edad, pero la edad ha estado asociada directamente a la dislipidemia, y el crecimiento de la glucosa en edades com más de 51 años. Todas las mujeres com diagnóstico de esteatosis hepática presentaron dislipidemia. Y el crecimiento de niveles muy altos de lípidos (grasas) en la sangre y glucosa puede hacer daño a las funciones hepáticas la dejando como fuerte indicadora de riesgo para el de la esteatosis hepática.

Palabras Claves: Climatérico. Dislipidemia. Esteatosis Hepática.

Introdução

A população feminina em todo o mundo apresenta significativo aumento da expectativa de vida, tendo como consequência o crescimento do contingente de pessoas mais idosas. O Brasil tem uma população de cerca de 160 milhões de habitantes, dos quais 56% são mulheres, significando que estas passarão cerca de um terço de suas vidas em um estado de carência hormonal.^{1,2}

No município de Ijuí/RS a população segundo o IBGE (2014) é de 82.563, desta 40.803 é do sexo feminino. A cidade apresenta em torno de 15.670 mulheres entre 35 a 65 anos, na fase do climatério, ou seja, 38,40% do sexo feminino estão no período de transição entre a fase reprodutiva e não reprodutiva da vida. Em 2015 o IBGE registrou um aumento no número de habitantes para 82.833, mas não informou de acordo com o sexo e faixa etária³.

O termo climatério é conceituado como a fase da evolução biológica da mulher, é o período de transição entre a fase reprodutiva e a não reprodutiva da vida da mulher e chega ao término um ano depois da menopausa. A menopausa caracteriza-se pela ausência de ciclo menstrual depois de passado 12 meses da sua ocorrência e síndrome climatérica é o conjunto de sintomas que se manifestam neste período.^{4,5}

Dentre as alterações ocorridas no climatério as observadas no perfil biofísico feminino ao longo dos anos, e particularmente na fase climatérica, resultam do ganho ponderal, do aumento da gordura corporal pela obesidade e de alterações na composição e distribuição do tecido adiposo.^{6,7}

A dislipidemia é uma alteração que se agrava em várias situações, entre elas no climatério. A dislipidemia segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA⁸, é definida como um distúrbio que altera os níveis séricos dos lipídeos (gorduras). É classificada em: a) Hipercolesterolemia isolada (aumento do colesterol total – CT e /ou LDL-C (*Low Density Lipoprotein*), b) Hipertrigliceridemia isolada (aumento dos triglicérides – TG), c) Hiperlipidemia mista (elevação do LDL-C e TG) e d) HDL-C reduzido (*High Density Lipoprotein*)⁹.

O climatério possui grande relação com a dislipidemia, pois ao decrescer os níveis hormonais nesta fase, ocorre aumento dos lipídeos séricos, associados ao aumento do consumo alimentar e decréscimo de atividades físicas, prejudicando a saúde da mulher climatérica¹⁰.

A esteatose hepática é conceituada como acúmulo de gordura no fígado, essencialmente triglicérides, em quantidade que exceda 5% dos hepatócitos^{11, 12}. A causa da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) ainda não foi esclarecida, mas sabe-se que ela está vinculada a dietas altamente calóricas e ricas em gordura. Ela também está associada a doenças como: *obesidade, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e a subnutrição*.

Diante do exposto e partindo do princípio que o climatério é a fase que marca a transição do período reprodutivo para o não reprodutivo, que esta fase pode estender-se por longo e variável período, que é, portanto, um processo de mudanças físicas e emocionais para a mulher, que o aumento do peso da massa corporal e o decréscimo dos níveis hormonais podem contribuir para o desenvolvimento de doenças crônicas, entre elas a esteatose hepática e a dislipidemia, assim este estudo procurou avaliar a relação destas duas patologias nesta fase da vida das mulheres.

Materiais e Métodos

A população de estudo é formada de 140 mulheres em idades entre 35 a 65 anos, participantes da pesquisa institucional Estudo do Envelhecimento Feminino, integrada ao Grupo de Pesquisa em Envelhecimento Humano (GERON), da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ).

A seleção da população de estudo foi realizada por bolsistas da iniciação científica vinculada à pesquisa institucional, Agentes Comunitárias de Saúde (ACS) e pela pesquisadora, entre as mulheres cadastradas em Estratégias da Saúde da Família (ESF), do município de Ijuí/RS. Para a realização dos exames da dislipidemia, e esteatose hepática foram feitos exames laboratoriais (CT, HDL, TG, LDL e glicose) e ultrassonografia do fígado respectivamente.

Foi entregue um convite com o agendamento e com as devidas recomendações para a realização dos exames citados, os quais foram realizados em diversos sábados pela manhã. As mulheres eram recepcionadas pela pesquisadora e entrevistadas para a confirmação de dados pessoais e questionadas quanto administração de medicamentos utilizados no momento.

Os exames de sangue foram coletados e realizados por profissionais qualificados que gentilmente realizou as análises pelo Laboratório de Análises Clínicas Mallmann, da cidade de Ijuí/RS. Utilizou o Aparelho de Bioquímica marca MIRA-ROCHE-1985 com certificado de garantia de qualidade ISO 9001, realizado pela ControLab provedor de ensaio de proficiência habilitada pela ANVISA/REBLAS (órgão do Ministério da Saúde), sob Reblas 023.

A Ultrassonografia Abdominal foi realizada pelo médico Dr. Jorge Amaral de Oliveira CRM 14783, com Certificado de Habilitação em Ultrassonografia Geral, pelo Colégio Brasileiro de Radiologia. O aparelho de US utilizado é da marca TOSHIBA MEDICAL SYSTEMS CORPORATION, modelo SSA-510A, ano 2007/2008 com transdutor PVG- 366M e 3.75 MHZ.

Os procedimentos de coletas de sangue e exames de imagem foram realizados na Secretaria de Saúde do município – Posto Central. As coletas de sangue foram encaminhadas para o laboratório Mallmann e a ultrassonografia foi realizada no local com entrega do resultado às mulheres. A escolha deste local foi devido à boa localização e fácil acesso a todas as participantes. Só realizaram os exames de imagem as mulheres que fizeram os exames laboratoriais.

No primeiro momento da coleta, as mulheres fizeram exames laboratoriais de sangue com o objetivo de diagnosticar dislipidemia. Foram analisados CT, TG, HDL, LDL e glicose, as mulheres receberam orientação de permanecer em jejum de 12 a 14 horas, sendo que intervalos menores ou maiores podem interferir nos resultados, nenhuma atividade física rigorosa deve ser realizada nas 24h que antecedem o exame, evitar a ingestão de álcool nas 72h que antecederem a coleta do sangue.

A punção venosa foi realizada nas mulheres sentadas por pelo menos 10 a 15 minutos para evitar variações ortostáticas da volemia e garantir a consistência entre as dosagens. Após 1 minuto de torniquete pode haver hemoconcentração e, com relação ao perfil lipídico, ocorrer aumento de cerca de 5% no CT. Logo após a coleta de sangue, foi realizada a ultrassonografia para o diagnóstico da esteatose.

Os resultados laboratoriais foram entregues as mulheres por intermédio das Agentes Comunitárias da Saúde, bolsistas e pesquisadora, a ultrassonografia foi entregue imediatamente ao final do exame de imagem, na Secretaria Municipal de Saúde, pelo médico. Em caso de alterações nos exames as mulheres eram instruídas a procurar seu médico para maiores orientações.

Para análise dos resultados as mulheres foram divididas em dois grupos considerando-se o período da menopausa, a qual foi estabelecida seguindo os critérios da Sociedade Norte-Americana de Menopausa (NAMS) (2012) que considera a média de 51 anos de idade. Essa média configura o momento em que a mulher perde a capacidade de ter filhos.

Foram considerados na pesquisa os grupos farmacológicos: antidepressivos, antidiabéticos e anti-hipertensivos por serem os mais citados pelas 140 mulheres estudadas, quando perguntada pela pesquisadora e que podem influenciar nos resultados dos exames. O exame de glicose foi considerado por fazer parte do protocolo da pesquisa institucional, a qual o presente estudo esteve vinculado, mesmo não sendo um critério para o diagnóstico da dislipidemia e esteatose, verificando associação quando na análise dos dados.

Na análise dos dados foi utilizada estatística descritiva para descrição das amostras em estudo e os testes de qui-quadrado e exato de Fisher para verificar a associação da faixa de idade, perfil lipídico, grupo farmacológico com esteatose hepática, dislipidemia e faixa de idade. Nos testes estatísticos considerou-se nível de 5% de significância. Foi utilizado o software SPSS v. 23 (*Statistical Package for Social Sciences*) para todas as análises estatísticas.

Resultados

A população de estudo desta pesquisa foi constituída de 140 mulheres, destas 52 (37,2%) eram portadoras de esteatose hepática com média de idade de $52,50 \pm 7,160$ (média \pm desvio padrão) e 88 (62,8%) não apresentaram esteatose hepática com média de idade de $49,00 \pm 8,028$ (média \pm desvio padrão). Como pode ser observado na Tabela 1, constatou-se

que das mulheres com até 51 anos de idade 31,6% eram portadoras de esteatose hepática e 43,8% com idade acima de 51 anos apresentaram este distúrbio. Verifica-se a não existência de associação significativa entre ser portadora de esteatose hepática e idade ($p = 0,190$).

Tabela 1: Distribuição da população estudada em relação às portadoras de esteatose hepática segundo a idade, Ijuí, 2015

Idade	Portadora de EH n (%)	Não portadora de EH n (%)	P
Até 51 anos	24 (31,6)	53 (68,4)	0,190
Acima de 51 anos	28 (43,8)	36 (56,3)	

% considerando o grupo idade; p considerando o teste de qui-quadrado com correção de Yates; EH – esteatose hepática.

Tabela 2: Distribuição das mulheres no período climatérico portadora e não de dislipidemia, segundo a idade, Ijuí, 2015

Idade	Portadora de dislipidemia n (%)	Não portadora de dislipidemia n (%)	P
Até 51 anos	55 (72,4)	21 (27,6)	0,025
Acima de 51 anos	57 (89,1)	7 (10,9)	

% considerando o grupo idade; p considerando o teste de qui-quadrado com correção de Yates.

Foi considerado no estudo, a administração dos seguintes medicamentos e seus grupos farmacológicos: antidepressivos: amitriptilina, fluoxetina, sertralina, escitalopram, duloxetina, citalopram, bupropiona; anti-hipertensivos: enalapril, captopril, atenolol, anlodipino, losartana potássica, ramipril, propranolol e antidiabéticos: metformina, glibenclamida, glicazida e usuários de insulina.

Pertinente a distribuição das mulheres no período do climatérico portadora e não de dislipidemia em relação à idade. Como apresentado na Tabela 2, 89,1% das mulheres acima de 51 anos apresentaram dislipidemia, e na idade de até 51 anos 72,4% apresentaram presença de níveis elevados de lipídeos (gorduras) no sangue. A idade em relação a ser portadora de dislipidemia evidenciou associação significativa ($p = 0,025$).

Na análise da Tabela 3, o uso dos medicamentos dos grupos farmacológicos antidepressivos, anti-hipertensivos e antidiabéticos em relação às mulheres portadoras de esteatose hepática demonstraram associação entre as que fazem uso de anti-hipertensivos (54,5%) e antidiabéticos (86,7%). Da mesma forma, foi constatada associação significativa ($p < 0,001$) entre as mulheres portadoras de esteatose hepática com relação ao uso de pelo menos um anti-hipertensivo e pelo menos um antidiabético (92,3%). Os antidepressivos não apresentaram associação significativa com as portadoras de EH.

Quanto ao número de medicamentos que as mulheres estudadas relataram utilizar por grupo farmacológico, observa-se que: **Antidepressivos:** 118 mulheres não usam, 20 mulheres usam um antidepressivo e 2 mulheres usam dois antidepressivos; os **Anti-hipertensivos:** 85 mulheres não usam, 40 mulheres usam um anti-hipertensivo e 15 mulheres usam dois anti-

hipertensivos e, por fim, os **Antidiabéticos**: 125 mulheres não usam, 8 mulheres usam um antidiabéticos, 5 mulheres usam dois antidiabéticos e 2 mulheres usam três antidiabéticos.

Na Tabela 4, o uso dos medicamentos dos grupos farmacológicos antidepressivos, anti-hipertensivos e antidiabéticos em relação às mulheres portadoras de esteatose hepática demonstraram associação entre as que fazem uso de anti-hipertensivos (54,5%) e antidiabéticos (86,7%). Da mesma forma, foi constatada associação significativa ($p < 0,001$) entre as mulheres portadora de esteatose hepática com relação ao uso de pelo menos um anti-hipertensivo e pelo menos um antidiabético (92,3%). Os antidepressivos não apresentaram associação significativa com as portadoras de EH.

Conforme a Tabela 5 observa-se associação significativa da esteatose hepática com os triglicerídeos ($p = 0,011$) e a glicose ($p < 0,001$), com prevalência de 57,7% e 36,5%, respectivamente. Nas demais frações lipídicas não evidenciaram-se associação significativa com esteatose hepática.

Tabela 3: Associação entre mulheres portadoras de esteatose hepática e administração de medicamentos segundo os grupos farmacológicos, Ijuí, 2015

Grupo farmacológico	Portadora de EH n (%)	Não portadora de EH n (%)	p
Usa pelo menos um antidepressivo	5 (22,7)	17 (77,3)	0,199
Usa pelo menos um antidiabético	13 (86,7)	2 (13,3)	< 0,001
Usa pelo menos um anti-hipertensivo	30 (54,5)	25 (45,5)	0,001
Usa pelo menos um antidepressivo e pelo menos um anti-hipertensivo	3 (30,0)	7 (70,0)	0,744 [#]
Usa pelo menos um anti-hipertensivo e pelo menos um antidiabético	12 (92,3)	1 (7,7)	< 0,001 [#]

% considerando grupo farmacológico; p considerando de qui-quadrado; # p considerando o teste exato de Fisher; EH – Esteatose Hepática.

Tabela 4: Associação entre grupos farmacológicos segundo o perfil lipídico e glicose, Ijuí, 2015

Perfil lipídico e glicose	Sim n (%)	Não n (%)	p
Anti-hipertensivo			
HDL < 50	27(49,2)	30 (35,3)	0,148
LDL > 160	8 (14,5)	9 (10,6)	0,663
CT ≥ 200	31(56,4)	49 (57,6)	1,000
TG > 150	30 (54,5)	30 (35,3)	0,038
Glicose ≥ 100	18 (32,7)	10 (11,8)	0,005
Antidepressivo			
HDL < 50	8 (36,4)	49 (41,5)	0,829
LDL > 160	2 (9,1)	15 (12,7)	0,903
CT ≥ 200	13 (59,1)	67 (56,8)	1,000
TG > 150	7 (31,8)	53 (44,9)	0,365
Glicose ≥ 100	2 (9,1)	26 (22,0)	0,246 [#]
Antidiabético			
HDL < 50	8 (53,3)	49 (39,2)	0,439
LDL > 160	1 (6,7)	16 (12,8)	0,695 [#]
CT ≥ 200	9 (60,0)	71 (56,8)	1,000
TG > 150	10 (66,7)	50 (40,0)	0,090
Glicose ≥ 100	14 (93,3)	14 (11,2)	< 0,001 [#]

% considerando o grupo perfil lipídico e glicose; p considerando o teste de qui-quadrado com correção de Yates; [#]teste exato de Fisher; HDL – Lipoproteína de Alta Densidade; LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade; CT – Colesterol Total; TG – Triglicerídeos.

Tabela 5: Associação entre esteatose hepática, perfil lipídico e glicose, Ijuí, 2015

Perfil lipídico e glicose	Portadora de EH n (%)	Não portadora de n (%)	p
HDL < 50	24 (46,1)	33 (37,5)	0,407
LDL > 160	4 (7,7)	13 (14,8)	0,331
CT ≥ 200	30 (57,7)	50 (56,8)	1,000
TG > 150	30 (57,7)	30 (34,1)	0,011
Glicose ≥ 100	19 (36,5)	9 (10,2)	< 0,001

% considerando a EH; p considerando o teste de qui-quadrado; EH – Esteatose Hepática; HDL – Lipoproteína de Alta Densidade; LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade; CT – Colesterol Total; TG – Triglicerídeos.

Discussão

Nesta pesquisa demonstrou-se que das mulheres com idade até 51 anos 31,6% eram portadoras de esteatose hepática, e das mulheres acima de 51 anos 43,8%. Dados semelhantes são citados por Hamaguchi¹³ quando se refere a um estudo que avaliou a relação entre idade, menopausa e DHGNA em 1829 mulheres japonesas. A incidência aumentou com a idade, de 6% na pré-menopausa para 15% na pós-menopausa. A idade, SM e o ganho de peso da massa corporal foram fatores independentes de risco.

Em um estudo epidemiológico no Japão prevalência de EH de 26% em homens e de 12,7% em mulheres; e diferentemente do sexo masculino, a prevalência em mulheres elevou-se com a idade, em especial na pós-menopausa¹⁴.

Em relação a esta população de estudo, com aumento da idade as mulheres, acima de 51 anos, apresentaram aumento da esteatose, mas não teve associação significativa entre ser portadora da esteatose e idade. Dados analisados¹⁵ apresentaram resultados com elevada ocorrência da DHGNA entre as mulheres na pós-menopausa atendidas em um serviço público de saúde; estando presente em 38,8% das pacientes avaliadas. O diagnóstico da DHGNA é de elevada importância, pois estudos reconhecem como fator de risco independente para o desenvolvimento da doença cardiovascular (DCV), principal causa de mortalidade em mulheres na pós-menopausa.¹⁵

Neste estudo as mulheres no climatério em faixa etária de 35 anos a 65 anos, que participaram da pesquisa ficou evidente que acima de 51 anos de idade a glicose teve associação significativa e o colesterol teve associação aproximada com a idade.

No caso da menopausa, idade média estabelecida de acordo a Sociedade Norte-Americana de Menopausa (NAMS), 2012 de 51 anos, com o advento desta, são frequentes o ganho de peso da massa corporal e suas modificações na distribuição¹⁶. O sedentarismo e a diminuição do gasto energético do metabolismo, associado ao aumento na ingestão alimentar contribuem para o ganho de peso da massa corporal com a idade e as alterações hormonais da menopausa estariam relacionadas a estas modificações.

Em muitas mulheres o aumento da gordura abdominal; resistência a insulina e dislipidemia emergem com a deficiência do estrogênio. A deficiência estrogênica ocasionada pela condição da pós-menopausa provoca o aumento do colesterol e dos triglicerídeos, além do aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) e diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL-C), bem como a redistribuição da gordura com deposição na região visceral.¹⁷

A DHGNA é freqüente em mulheres com síndrome de Ovário Policístico (SOP)¹⁷, condição em que se verifica uma diminuição do estrogênio como acontece na menopausa e, por isso, é aconselhável que mulheres com essa síndrome sejam rastreadas para doença. Há relatos de que, após a menopausa, também ocorre um aumento da incidência desta doença e são escassos os estudos que avaliam o papel da Terapia Hormonal (TH) na associação com a DHGNA.

Outro fator importante que a pesquisa apresentou foi o aumento de mulheres portadoras de dislipidemia acima de 51 anos e associação significativa com a idade. A redução estrogênica favorece o surgimento da obesidade central, a qual pode desencadear complicações metabólicas, dentre as quais a dislipidemia. Já foi demonstrada a presença de receptores estrogênicos específicos em células endoteliais e em células da musculatura lisa de vasos humanos e a regulação da proliferação das células musculares pode ser inibida diretamente pelo estrogênio.¹⁸ Os estrogênios, ligando-se aos receptores endoteliais, aumentam a produção de prostaciclina (substância vasodilatadora local) e óxido nítrico, outro potente vasodilatador.

Alguns estudos demonstraram a associação significativa entre resistência insulínica (RI) ou síndrome metabólica e DHGNA. Cerca de 90% dos pacientes com DHGNA apresentam uma ou mais características da SM, e, aproximadamente 33% possuem a síndrome completa. Já estudos recentes, apontam a hiperinsulinemia e a RI como fatores patogênicos da DHGNA, afirmando que a SM não só aumenta em quatro a oito vezes o risco de desenvolvimento de DHGNA, como também, está associada à menor regressão da doença hepática.¹⁹

Outro aspecto apresentado neste estudo foi a grande maioria das mulheres (71%) utilizar algum medicamento. Nas mulheres portadoras de esteatose hepática evidenciou-se associação com as que administravam medicamentos anti-hipertensivos e antidiabéticos e com a utilização de ambos. E também tiveram associação às mulheres que utilizavam anti-hipertensivos e antidiabéticos com triglicerídeos e glicose. Os antidepressivos não apresentaram associação com as portadoras de esteatose, perfil lipídico e glicose.

A esteatose hepática é uma anormalidade fortemente ligada à síndrome metabólica (SM) e alguns estudos têm sugerido uma associação também com a hipertensão, um dos componentes da SM²⁰. A HAS é considerada um estado de resistência à insulina e muitos desses pacientes se apresentam com hiperinsulinemia, uma das principais condições envolvidas no desenvolvimento da esteatose hepática que, entre outras ações, promove um aumento na captação de triglicérides e ácidos graxos pelo fígado, além de dificultar a remoção dessas moléculas, possibilitando um maior acúmulo de gordura nos hepatócitos.

Esses dados assemelham aos resultados obtidos nos estudos de Nunes²⁰ que concluiu em sua pesquisa que a prevalência de esteatose hepática na população estudada com HAR foi maior que a encontrada na literatura para pacientes não hipertensos e para os hipertensos. Assim como, pacientes com esteatose hepática apresentaram valores mais altos de triglicérides, hemoglobina glicada e glicemia de jejum. E ainda, DM e SM foram os fatores de risco mais frequentes nos pacientes com esteatose hepática.

No estudo em que foi avaliado a prevalência de EH em pacientes hipertensos em comparação com os não hipertensos, encontrou-se uma prevalência de 30,9%.²¹ A prevalência de EH na população geral nos Estados Unidos, avaliada através da ultrassonografia de abdome total²², encontrou um valor de 21,4%. A alta prevalência de esteatose hepática, encontrada nesta população de pacientes com HAR, pode sugerir um estado de maior resistência à insulina nesses pacientes e contribuir para uma maior dificuldade de controle da PA.

Em relação à associação entre as portadoras de EH com o perfil lipídico e glicose, os triglicerídeos e a glicose apresentaram associação significativa, com estas. A esteatose hepática consiste em distúrbio do metabolismo adquirido e reversível, resultando no acúmulo de triglicerídeos no interior dos hepatócitos. A causa mais comum de esteatose é a obesidade.²³

Em estudos com pacientes diabéticos demonstraram prevalência elevada de DHGNA, variando entre 25% e 69,5%. Em estudo semelhante, foram acompanhados 2.839 pacientes com DM2 com o objetivo de estabelecer a prevalência de esteatose, utilizando para diagnosticar a ultrassonografia abdominal (US)¹⁴. A prevalência de DHGNA foi de 69,5% e pacientes com DHGNA apresentaram maior prevalência de complicações cardiovasculares (doença cerebrovascular, doença coronariana, e doença arterial periférica). Essa associação foi independente de outros fatores de risco cardiovascular, como controle glicêmico, medicações prescritas e a presença de síndrome metabólica.

A esse respeito²⁴ que os pacientes com DHGNA apresentam o aumento de vários fatores de risco como glicemia pós-prandial, triglicerídeos e PA diastólica em comparação àqueles sem DHGNA. Também observa no grupo de DHGNA uma maior prevalência dos componentes da SM como DM2, HA e dislipidemia.

A DHGNA se relaciona a fatores de risco cardiovascular, como dislipidemia, a hipertensão arterial (HAS), o diabetes mellitus (DM) e a resistência à insulina (RI)²⁵. Estudos documentam que a RI tem papel central no desenvolvimento da DHGNA. Hiperinsulinemia pode promover o acúmulo de gordura hepática, mas uma vez que o fígado está com excesso de gordura, a insulina perde a habilidade de inibir a síntese hepática de glicose, acarretando em aumento da glicemia de jejum.

A prevalência da DHGNA vem aumentando em todo o mundo, associadamente à elevação da prevalência da obesidade, já que estas duas morbidades compartilham distúrbios metabólicos em comum, tais como a resistência insulínica/hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia e HAS.²⁶

É preciso considerar, que as mulheres deste estudo, estão na fase pré-menopausa, menopausa, e pós-menopausa e é nessas faixas etárias, que todas as mulheres estão predispostas a alterações hormonais correspondentes a idade, ganho de peso da massa corporal que comprometem as funções hepáticas. Com base nos resultados encontrados, verifica-se que a resistência insulínica e conseqüentemente a diabetes, é consideravelmente fator associado à EH, assim como a obesidade e as dislipidemias, conforme constatado na literatura. O hipoestrogenismo é considerado o “gatilho” para a ocorrência e aumento destes fatores e que são sem dúvida muito frequentes na faixa etária estudada.

Os dados desta pesquisa podem ter sido limitados, pois nos exames de sangue laboratoriais podem ter ocorrido interferências de medicamentos utilizados pelas mulheres, outra limitação pode ser a utilização da US como único método de diagnóstico, mesmo sendo considerado o método de escolha para o rastreamento da DHGNA em população de estudo e na clínica diária, e também pelo exame ultrassonográfico ter sido realizado por um único avaliador especializado.

Conclusão

A esteatose hepática apresentou elevada ocorrência nas mulheres no climatério, 52 (37,2%) eram portadoras, independente da idade. Das mulheres com até 51 anos de idade 31,6% e acima desta idade 43,8% apresentaram EH.

Quanto à dislipidemia observou-se que 80% das mulheres estudadas apresentaram este distúrbio. De acordo com a idade, 72,4% com idade até 51 anos e 89,1% das mulheres acima de 51 anos, apresentaram níveis elevados de lipídios no sangue.

Foi possível verificar que o colesterol total teve associação aproximada e o aumento da glicose está associado à idade das mulheres acima de 51 anos. Nesta faixa de idade as mulheres apresentaram aumento da dislipidemia significativa.

Observou-se que 71% das mulheres estudadas utilizavam medicamentos dos diferentes grupos farmacológicos classificados. O uso dos anti-hipertensivos e antidiabéticos estiveram associados às participantes portadoras de EH e a utilização concomitante de ambos também. Tiveram associação às mulheres que utilizavam anti-hipertensivos e antidiabéticos com triglicerídeos e glicose. Os antidepressivos não apresentaram associação significativa com as portadoras de esteatose, perfil lipídico e glicose.

O estudo demonstrou que há relação da EH com a dislipidemia, glicose, triglicerídeos (hipertrigliceridemia isolada), ao uso de anti-hipertensivo e antidiabéticos. A esteatose é independente da idade, mas a idade esteve associada diretamente a dislipidemia, principalmente acima de 51 anos. Todas as mulheres com diagnóstico de esteatose hepática apresentaram dislipidemia.

É na fase do climatério que a população do estudo está predisposta a alterações hormonais correspondentes à idade, aumento dos triglicerídeos, glicose e o alto índice de dislipidemia. Assim, o aumento de níveis elevados de lipídeos (gorduras) no sangue pode comprometer as funções hepáticas, e tornando-a forte indicador de risco para o desenvolvimento da EH.

Fontes de Financiamento

Os autores declaram que a pesquisa não recebeu financiamentos institucionais e/ou privados para sua realização. Os exames laboratoriais foram gentilmente realizados pelo Laboratório Mallmann de Análises Clínicas do município de Ijuí/RS.

Conflito de Interesse

Os autores declaram que não há conflitos de interesses, nem político e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

Colaboradores

V. Bonfada participou na elaboração e execução da pesquisa, redação, revisão e aprovação da versão final do artigo submetido para publicação. L. B.B. Franz professora e orientadora da elaboração da pesquisa, revisão crítica e aprovação da versão final do artigo submetido para publicação e J.G.A. de Oliveira, médico ultrassonografista e responsável pelo exame de imagem.

Agradecimentos

Ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Atenção Integral à Saúde, Secretaria Municipal de Saúde de Ijuí. Ao Grupo de Pesquisa em Envelhecimento Humano, à equipe de coleta e bolsistas da iniciação científica vinculada à pesquisa institucional, Agentes Comunitárias de Saúde (ACS) das Estratégias da Saúde da Família (ESF). Ao Laboratório Mallmann Análise Clínicas e seus colaboradores pela realização dos exames.

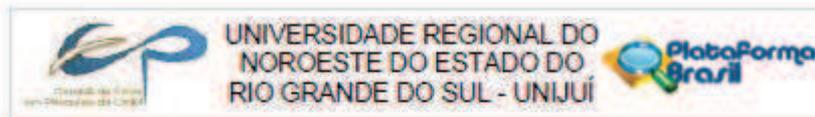
Referências

- ¹Pedro, AO; et.al. Síndrome do climatério: inquérito populacional em Campinas, SP. Rev. Saúde Pública. v. 37, n. 6, p. 735-42, 2003.
- ²Wender, MCO; Accetta, SG.; Campos, LS. Climatério. In: Duncan, B.B. Schmidt, MI.; Giugliani, ERJ et al. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 3. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.
- ³IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2014. Disponível em <http://cod.ibge.gov.br/11dh>. Acesso em: 16/01/2015.
- ⁴Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à saúde. Política nacional da atenção integral a saúde da mulher: plano de ação 2004 – 2007, Brasília: Ministério da Saúde, 2007.
- ⁵Organização Mundial de Saúde-OMS. Investigação sobre a menopausa nos anos noventa. Genebra, 1996. (Série de Informes Técnicos).
- ⁶TURCATO, E. et al. Interrelationships between weight loss, body fat distribution and sex hormones in pre- and postmenopausal obese women. J InternMed 1997; 241:363-72.
- ⁷Tremollieres, FA, et.al. Relative influence of age and enopause on total and regional body composition changes in postmenopausal women. Am J ObstetGynecol 1996; 175:1594-600.
- ⁸Anvisa, Dislipidemia. Saúde e Economia. edição nº6 ano III, outubro/2011
- ⁹V Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2013 out.;101 (4 supl 1):1-22.
- ¹⁰George, F. Norma da Direção Geral da Saúde-Prescrição e Exames Laboratoriais para Avaliação de Dislipidemias. Norma nº 066/2011 30/12/2011 atualizada a 30/05/2013.
- ¹¹Mendes, GS. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. In: R. Dani, Gastroenterologia Essencial. Guanabara Koogan; 2006. p. 687-691

- ¹²Torres, D.M, et.al. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:837-58.
- ¹³Hamguchi M, et.al. Aging is a risk factor of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal women. *World J Gastroenterol* 2012;18(3):237-43
- ¹⁴Targher, G, et.al. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Liver Disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1341-50.
- ¹⁵Bruno, AS. Avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres na pós-menopausa / Anderson de Souza Bruno. – Botucatu: [s.n.], 2013 Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu.
- ¹⁶Rodrigues, MAH. Avaliação dos marcadores clínicos e inflamatórios da doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres na pós-menopausa com síndrome. Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Botucatu: [s.n.], 2013.
- ¹⁷Florentino, GSA. Doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres menopausadas e terapia hormonal. Tese (doutorado) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde, 2012.
- ¹⁸Giacomini, DR.; Mella, EA. C. Reposição Hormonal: vantagens e desvantagens. *Seminário de Ciências Biológicas e Saúde*, v. 27, n.º 1, Londrina: PR, jan./jun, 2006. 71-92p.
- ¹⁹Duarte, SMB. Avaliação antropométrica e de composição corporal em mulheres de sedentárias pós-menopausa com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA). Dissertação de Mestrado programa de Ciências em Gastreterologias- Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2015.
- ²⁰Nunes, BA. Prevalência de esteatose hepática em pacientes com hipertensão arterial resistente. Monografia, Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA), 2014.
- ²¹Donati G.L., et al. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut* 2004; 53: 1020-23.
- ²²Lazo M, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiolo* 2013; 178(1): 38-45.
- ²³Cerri, GG.; Oliveira, IRS., *Ultra-Sonografia Abdominal*. Rio de Janeiro. Editora: Revinter Ltda, 2002.
- ²⁴Soler, GLN, et.al. Doença hepática gordurosa não-alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Rev. SOCERJ*. 2008; 21(2):94-100.
- ²⁵Gomes, ACS.; Jardim, BG.; Alves, MAR. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Síndrome Metabólica: aspectos nutricionais. *Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa*. ANO I – Volume 1 – Número 2 2014, Universidade Unigranrio.
- ²⁶Schulz, PO. Associação de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) com neoplasias malignas do fígado. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2013.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Relação da Esteatose Hepática e Dislipidemia em Mulheres no Climatério

Pesquisador: Vanessa Bonfada

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 42645415.1.0000.5360

Instituição Proponente: Universidade Regional do Nordeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

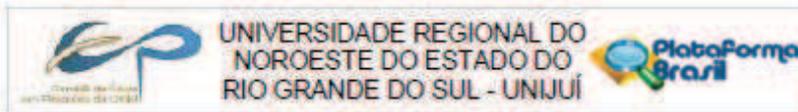
Número do Parecer: 1.031.176

Data da Relatoria: 27/04/2015

Apresentação do Projeto:

O climatério é definido pela Organização Mundial da Saúde 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. A menopausa é um marco dessa fase, correspondendo ao último ciclo menstrual, somente reconhecida depois de passados 12 meses da sua ocorrência e acontece geralmente em torno dos 48 aos 50 anos de idade. De acordo com estimativas do DATASUS, em 2007, a população feminina brasileira totaliza mais de 98 milhões de mulheres. Nesse universo, cerca de 30 milhões têm entre 35 e 65 anos, o que significa que 32% das mulheres no Brasil estão na faixa etária em que ocorre o climatério. Dentre as alterações ocorridas no climatério as observadas no perfil biofísico feminino ao longo dos anos, e particularmente na fase climatérica, resultam do ganho ponderal, do aumento da gordura corporal pela obesidade e de alterações na composição e distribuição do tecido adiposo. O climatério possui grande relação com a dislipidemia, pois ao decaírem os níveis hormonais nesta fase, ocorre aumento dos lipídeos séricos, associados ao aumento do consumo alimentar e decréscimo de atividades físicas, prejudicando a saúde da mulher climatérica. A dislipidemia é definida como distúrbio que altera os níveis séricos dos lipídeos (gorduras). Já a Esteatose Hepática (conhecida popularmente como Gordura no Fígado) é uma condição clínica caracterizada pelo acúmulo excessivo de lipídios e triglicérides dentro dos hepatócitos. A presença da doença é normalmente indicada quando a

Endereço: Rua do Comércio, 3.000
 Bairro: Universitário CEP: 96.700-000
 UF: RS Município: UJUÍ
 Telefone: (51)3332-0301 Fax: (51)3332-0331 E-mail: cep@unijui.edu.br



Contribuição do Financiador: 1.031.176

taxa de gordura hepática excede 5% a 10% do peso do fígado (considerado como normal). Assim, a pesquisa trata-se de um estudo transversal, que será realizada em mulheres em idades entre 35 a 65 anos participantes do Estudo do Envelhecimento Feminino da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI), cadastradas nas Estratégias de Saúde da Família VII e VIII do município de Ijuí/RS. A amostra final para pesquisa ficou em 130 mulheres, sendo que, as que participarem da primeira etapa (exames laboratoriais) poderão participar da segunda etapa (Ultrassonografia Abdominal). A amostra utilizada já participa de outros projetos de pesquisa, sendo esta, parte integrante de mais uma pesquisa em benefício na mulher no climatério. De acordo com pesquisadores dentre todas as doenças crônicas conhecidas, a dislipidemia tem destaque em função da relação com a esteatose hepática e obesidade. Assim, o presente estudo objetiva relacionar a esteatose hepática e a dislipidemia em mulheres no climatério na Atenção Básica de Saúde, no Município de Ijuí/RS.

Objetivo da Pesquisa:

1) Objetivo Geral

Avaliar a relação da esteatose hepática e a dislipidemia em mulheres no climatério na Atenção Básica de Saúde, no Município de Ijuí/RS.

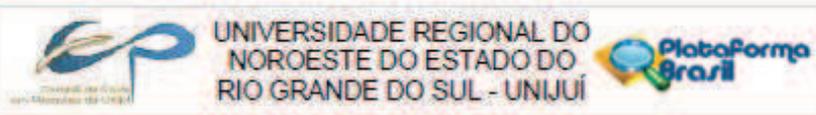
2) Objetivos Específicos

- a) Diagnosticar a esteatose hepática, através da ultrassonografia.
- b) Diagnosticar a dislipidemia através de exames laboratoriais (CT-HDL-LDL-TRIG).
- c) Relacionar o diagnóstico da dislipidemia com a esteatose hepática.
- d) Oportunizar as pacientes ao diagnóstico ou não da(s) doença(s).
- e) Aprofundar o conhecimento teórico em relação a esta fase da mulher climatérica e as patologias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

a) Riscos. Os procedimentos propostos na presente pesquisa para a coleta de exames laboratoriais de sangue (diagnóstico da dislipidemia) que serão realizados através de punção venosa apresentam risco de pequenas complicações tais como: febre e hematoma local. Caso ocorrer estas pequenas complicações a paciente deve seguir algumas recomendações, como aplicar gelo no local logo após a coleta de sangue, fazer compressas úmidas quentes 24 horas após o processo ou usar cremes e pomadas (ex: Hirudoid®) que facilitam a absorção de hematomas. Quanto à ultrassonografia, de acordo com o Tratado de Ultrassonografia Diagnóstica (Normas Gerais de

Endereço: Rua do Comércio, 3.000
 Bairro: Universitário CEP: 96.700-000
 UF: RS Município: IJUÍ
 Telefone: (51)3332-0301 Fax: (51)3332-0331 E-mail: cep@unijui.edu.br



Contribuição do Paciente: 1.031.178

Segurança da AIUM), 2012 não há confirmação de efeitos biológicos conhecidos com o uso dos atuais equipamentos para o diagnóstico; e os benefícios para o paciente resultando do uso prudente sobrepujam os riscos, se é que existe algum. Esta é isenta de risco em tecidos humanos com a frequência utilizada nos aparelhos de imagem.

b) Benefícios. O paciente receberá os diagnósticos: exames de sangue laboratoriais para dislipidemia e a ultrassonografia abdominal para esteatose (gordura no fígado). Sendo esta mais uma pesquisa a favor da mulher no climatério.

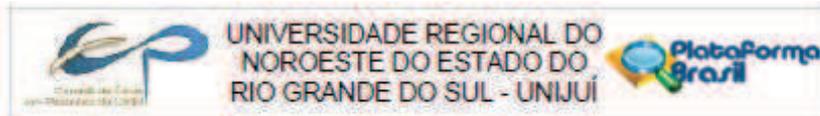
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresenta introdução seguida de um referencial teórico embasado em diferentes autores da área abordando os temas: Climatério, Dislipidemia e Esteatose Hepática. Logo após em sua metodologia diz que a pesquisa trata-se de um estudo transversal, que será realizado em mulheres em idades entre 35 a 65 anos, participantes do Estudo do Envelhecimento Feminino da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI), cadastradas nas Estratégias de Saúde da Família VII e VIII do município de Ijuí/RS. Serão convidadas e informadas sobre a pesquisa e ao aceitarem, assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Após agendamento das pacientes num primeiro momento iniciarão as coletas de dados através dos exames laboratoriais (CT, TRIG, LDL, HDL) para diagnóstico da dislipidemia e num segundo momento a realização do exame por imagem-ultrassonografia para o diagnóstico da esteatose hepática.

a) Sujeitos de Estudo e Amostra. Serão mulheres em idades entre 35 a 65 anos participantes do Estudo do Envelhecimento Feminino da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI), cadastradas nas Estratégias de Saúde da Família VII e VIII do município de Ijuí/RS. A seleção das mulheres deu-se por meio de uma relação feita por Agentes Comunitárias de saúde, das quais cadastraram inicialmente 132 mulheres. O contato inicial deu-se por meio de telefonemas no qual se agendou a primeira visita nos domicílios de cada uma. Na ocasião foi realizado convite e esclarecimento sobre a pesquisa. A amostra final para pesquisa ficou em 130 mulheres, sendo que, as que participarem da primeira etapa (exames laboratoriais) poderão participar da segunda etapa (Ultrassonografia Abdominal). A amostra utilizada já participa de outros projetos de pesquisa, sendo esta, parte integrante de mais uma pesquisa em benefício na mulher no climatério.

b) Critérios de Inclusão e Exclusão. Farão parte da pesquisa mulheres em idades entre 35 a 65

Endereço: Rua do Comércio, 3.000
 Bairro: Universitário CEP: 96.700-000
 UF: RS Município: Ijuí
 Telefone: (51)3332-0301 Fax: (51)3332-0331 E-mail: cep@unijui.edu.br



Contribuição do Píeseer: 1.031.176

anos participantes da pesquisa institucional no Estudo do Envelhecimento Feminino da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI), cadastradas nas Estratégias de Saúde da Família VII e VIII e que aceitarem participar da pesquisa e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em anexo. Serão excluídas as pacientes que não tiverem idades entre 35 a 65 anos, não cadastradas nas Estratégias de Saúde da Família VII e VIII e que no decorrer da pesquisa não realizarem os exames laboratoriais previstos no primeiro momento da coleta de dados e aquelas que, não assinarem o TCLE. Também não farão parte, as mulheres que já estão participando de outra pesquisa com intervenção, podendo acarretar algum prejuízo e até interferir no diagnóstico dos exames.

c) **Dados Analisados.** Os exames de sangue serão realizados pelo Laboratório de Análises Clínicas Malimann, do município vigente sendo este, de propriedade particular. Os exames laboratoriais (HDL, LDL, CT, TRIG.) serão coletados por profissionais qualificados diretamente na unidade básica de saúde do município e com responsabilidade técnica do farmacêutico (a) do estabelecimento - Angela Casagrande CRF-8208, serão encaminhados para o laboratório para posterior análise e diagnóstico. Será usado o Aparelho de Bioquímica marca MIRA-ROCHE-1985 com certificado de garantia de qualidade ISO 9001, realizado pela Controlab provedor de ensaio de proficiência habilitada pela ANVISA/REBLAS (órgão do Ministério da Saúde), sob Reblas 023. Os resultados serão digitados no banco de dados e posteriormente analisados e classificados conforme os critérios da V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. A Ultrassonografia Abdominal será realizada pelo médico Dr Jorge Amaral de Oliveira CRM 14783, com Certificado de Habilitação em Ultrassonografia Geral, pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, sendo este capacitado para diagnóstico da patologia. O aparelho de US utilizado é da marca TOSHIBA MEDICAL SYSTEMS CORPORATION, modelo SSA-51DA, ano 2007/2008 com transdutor PVG- 366M e 3.75 MHz. A ultrassonografia será realizada na Secretaria Municipal de Saúde de Ijuí/RS com autorização da Secretaria de Saúde, pois há uma boa localização e fácil acesso a todas as pacientes, assim ocorrerá pouca ou nenhuma perda na amostra final. Só participam desta etapa as pacientes que realizam os exames laboratoriais da primeira etapa da coleta da pesquisa.

d) **Instrumentos e Procedimentos.** No primeiro momento da pesquisa, as mulheres farão exames laboratoriais de sangue com o objetivo de diagnosticar ou não a dislipidemia - gordura no sangue. No segundo momento será realizada a ultrassonografia para o diagnóstico ou não da esteatose- gordura do fígado.

Endereço: Rua do Comércio, 3.000
 Bairro: Universitário CEP: 96.700-000
 UF: RS Município: IJUÍ
 Telefone: (55)3332-0301 Fax: (55)3332-0331 E-mail: cep@unijui.edu.br

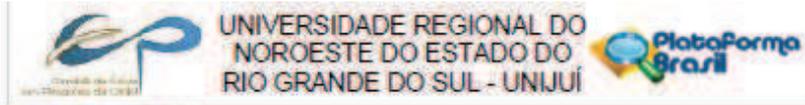
e) **Análise Estatística.** Para análise estatística dos dados, será utilizado o programa Statistical Package for Social Sciences (versão 18.0. SPSS, Chicago, Illinois). Os dados serão apresentados em valores absolutos e relativos, mediana e intervalo de confiança, e média \pm desvio padrão. Para avaliar a normalidade das variáveis será aplicado o teste Kolmogorov-Smirnov. As variáveis paramétricas serão comparadas através do teste t de Student e as não paramétricas com o teste exato de Fisher. Para correlacionar variáveis será utilizado o teste de Pearson (paramétricas) ou o teste de Spearman (não paramétricas).

f) **Considerações Éticas.** O estudo foi projetado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos segundo a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº. 466/2012 e será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNIJUI. Todos os pacientes serão esclarecidos sobre o projeto e irão assinar a um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que terá duas vias, uma delas a ficar em posse do pesquisador e outra, do participante. Todos os participantes receberão o diagnóstico laboratorial e por imagem. O resultado laboratorial será retirado na ESF onde foi realizada a coleta e o diagnóstico da ultrassonografia será entregue imediatamente a paciente no final do exame na secretaria de saúde pelo médico. Em caso de haver alterações nos exames a paciente deverá apresentá-lo a seu médico ou ao médico do ESF para as devidas orientações. Os resultados obtidos no estudo serão divulgados em forma de resumos simples, resumos expandidos e artigos científicos a serem encaminhados a congressos da área da saúde e revistas científicas. Ressalta-se que se trata de estudo científico, sendo assegurada a confidencialidade do nome dos indivíduos que farão parte da amostra. O banco de dados ficará de posse da pesquisadora e orientadora e após cinco anos, não mais havendo necessidade de manter os dados, o banco de dados será apagado, e o material impresso incinerado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- a) Projeto de Pesquisa;
- b) Folha de rosto para pesquisa com seres humanos com assinaturas;
- c) Autorização/Aceite do Laboratório Malimann para a realização da pesquisa;
- d) Autorização/Aceite da Secretaria Municipal de Saúde de Ijuí, Alexandra Lentz para realização da pesquisa;
- e) Autorização/Aceite do médico Jorge Amarel de Oliveira para realização da pesquisa.

Endereço: Rua do Comércio, 3.000	CEP: 96.100-000
Bairro: Universitário	
UF: RS	Município: IJUÍ
Telefone: (51)3332-0301	Fax: (51)3332-0331 E-mail: cep@unijui.edu.br



Contribuição do Parecer: 1.031.176

- f) Termo de Ciência do Orientador.
- g) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- h) Cronograma
- i) Orçamento
- h) Curriculum Vitae da aluna pesquisador e da orientadora.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da UNIJUI acompanha o parecer do relator.

UNIJUI, 22 de Abril de 2015

Assinado por:
 Anna Paula Bagetti Zelfert
 (Coordenador)

Endereço: Rua do Comércio, 3.000
 Bairro: Universitário CEP: 96.700-000
 UF: RS Município: UNIJUI
 Telefone: (51)3332-0301 Fax: (51)3332-0331 E-mail: cep@unijui.edu.br

ANEXO B – Normas da Revista

Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP) publica artigos originais com elevado méritos científicos que contribuam ao estudo da Saúde Coletiva em geral e disciplinas afins.

Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções abaixo antes de submeterem seus artigos a Cadernos de Saúde Pública.

1. CSP aceita trabalhos para as seguintes seções:

1.1 Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva (máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações);

1.2 Artigos: resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.3 Comunicação Breve: relatando resultados preliminares de pesquisa, ou ainda resultados de estudos originais que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações);

1.4 Debate: artigo teórico que se faz acompanhar de cartas críticas assinadas por autores de diferentes instituições, convidados pelas Editoras, seguidas de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.5 Fórum: seção destinada à publicação de 2 a 3 artigos coordenados entre si, de diferentes autores, e versando sobre tema de interesse atual (máximo de 12.000 palavras no total). Os interessados em submeter trabalhos para essa seção devem consultar o Conselho Editorial;

1.6 Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva, em geral a convite das Editoras (máximo de 1.200 palavras).

1.7 Questões Metodológicas: artigo completo, cujo foco é a discussão, comparação e avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho de estudos, análise de dados ou métodos qualitativos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.8 Resenhas: resenha crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.200 palavras);

1.9 Cartas: crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 1.200 palavras e 1 ilustração).

Forma e preparação de manuscritos

2. Normas para envio de artigos

2.1 CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2 Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.

2.3 Notas de rodapé e anexos não serão aceitos.

2.4 A contagem de palavras inclui o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 12.13.

3. Publicação de ensaios clínicos

3.1 Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

3.2 Essa exigência está de acordo com a recomendação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME)/Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Registro de Ensaio Clínicos a serem publicados a partir de orientações da OMS, do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e do Workshop ICTPR.

3.3 As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

- Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)
- ClinicalTrials.gov
- International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)
- Netherlands Trial Register (NTR)
- UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

4. Fontes de financiamento

4.1 Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2 Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3 No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. Conflito de interesses

5.1 Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. Colaboradores

6.1 Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2 Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do ICMJE, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. Essas três condições devem ser integralmente atendidas.

7. Agradecimentos

7.1 Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores.

8. Referências

8.1 As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (p. ex.: Silva 1). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto.

8.2 As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A

veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

8.3 No caso de usar algum *software* de gerenciamento de referências bibliográficas (p. ex.: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

9. Nomenclatura

9.1 Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

10. Ética em pesquisas envolvendo seres humanos

10.1 A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na *Declaração de Helsinki* (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008), da Associação Médica Mundial.

10.2 Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada.

10.3 Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo).

10.4 Após a aceitação do trabalho para publicação, todos os autores deverão assinar um formulário, a ser fornecido pela Secretaria Editorial de CSP, indicando o cumprimento integral de princípios éticos e legislações específicas.

10.5 O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

11. Processo de submissão online

11.1 Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>.

11.2 Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

11.3 Inicialmente o autor deve entrar no sistema SAGAS. Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em “Cadastre-se” na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em “Esqueceu sua senha? Clique aqui”.

11.4 Para novos usuários do sistema SAGAS. Após clicar em “Cadastre-se” você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

12. Envio do artigo

12.1 A submissão *online* é feita na área restrita de gerenciamento de artigos: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>. O autor deve acessar a “Central de Autor” e selecionar o link “Submeta um novo artigo”.

12.2 A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP.

O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas as normas de publicação.

12.3 Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumos e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

12.4 O título completo (nos idiomas Português, Inglês e Espanhol) deve ser conciso e informativo, com no máximo 150 caracteres com espaços.

12.5 O título resumido poderá ter máximo de 70 caracteres com espaços.

12.6 As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

12.7 *Resumo.* Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenha, Cartas ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo em Português, Inglês e Espanhol. Cada resumo pode ter no máximo 1.100 caracteres com espaço.

12.8 *Agradecimentos.* Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaço.

12.9 Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es) do artigo, respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um. O autor que cadastrar o artigo automaticamente será incluído como autor de artigo. A ordem dos nomes dos autores deve ser a mesma da publicação.

12.10 Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

12.11 O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1 MB.

12.12 O texto deve ser apresentado em espaço 1,5 cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

12.13 O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.14 Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em “Transferir”.

12.15 *Ilustrações.* O número de ilustrações deve ser mantido ao mínimo, conforme especificado no item 1 (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.16 Os autores deverão arcar com os custos referentes ao material ilustrativo que ultrapasse o limite e também com os custos adicionais para publicação de figuras em cores.

12.17 Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

12.18 *Tabelas.* As tabelas podem ter 17 cm de largura, considerando fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (números arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto.

12.19 *Figuras.* Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: Mapas, Gráficos, Imagens de satélite, Fotografias e Organogramas, e Fluxogramas.

12.20 Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

12.21 Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e serão aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.22 As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5 cm de largura.

12.23 Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsulated PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.24 As figuras devem ser numeradas (números arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto.

12.25 Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

12.26 *Formato vetorial.* O desenho vetorial é originado a partir de descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

12.27 *Finalização da submissão.* Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em “Finalizar Submissão”.

12.28 *Confirmação da submissão.* Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a Secretaria Editorial de CSP por meio do e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

13. Acompanhamento do processo de avaliação do artigo

13.1 O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

13.2 O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito através do sistema SAGAS.

14. Envio de novas versões do artigo

14.1 Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos do sistema SAGAS, acessando o artigo e utilizando o *link* “Submeter nova versão”.

15. Prova de prelo

15.1 Após a aprovação do artigo, a prova de prelo será enviada para o autor de correspondência por e-mail. Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo *site*: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.

15.2 A prova de prelo revisada e as declarações devidamente assinadas deverão ser encaminhadas para a Secretaria Editorial de CSP por e-mail (cadernos@ensp.fiocruz.br) ou por fax +55(21)2598-2737 dentro do prazo de 72 horas após seu recebimento pelo autor de correspondência.