

UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CURSO DE MESTRADO EM TOCGINECOLOGIA

Marcadores de risco cardiovascular relacionados ao estado menopausal e relação da proteína C-reativa com os hormônios sexuais endógenos, distribuição de gordura corporal e resistência à insulina em mulheres climatéricas

Pesquisadora principal: Daniela Celestino Catão da Silva

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa

Co-Orientadora: Prof^ª Dr^ª Ana Célia Oliveira dos Santos

Recife

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CURSO DE MESTRADO EM TOCGINECOLOGIA

Marcadores de risco cardiovascular relacionados ao estado menopausal e relação da proteína C-reativa com os hormônios sexuais endógenos, distribuição de gordura corporal e resistência à insulina em mulheres climatéricas

DANIELA CELESTINO CATÃO DA SILVA

Recife, 2008

Catálogo na fonte
Alaíde Alves de Melo- CRB-4/592

S586m

Silva, Daniela Celestino Catão da.

Marcadores de risco cardiovascular relacionados ao estado menopausal e relação da proteína C-reativa com os hormônios sexuais endógenos, distribuição de gordura corporal e resistência à insulina em mulheres climatéricas / Daniela Celestino Catão da Silva. Recife, 2008.

151f.

Mestrado (Dissertação em Tocoginecologia) Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco/ UPE.

1. CLIMATÉRIO
2. CLIMATÉRIO – Doenças Cardiovasculares
3. MARCADORES INFLAMATÓRIOS
- I. Título

C.D.U. 612.67

Marcadores de risco cardiovascular relacionados ao estado menopausal e relação da proteína C-reativa com os hormônios sexuais endógenos, distribuição de gordura corporal e resistência à insulina em mulheres climatéricas

Dissertação apresentada à banca examinadora do Curso de Mestrado em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre, sob orientação da Prof^a. Dra. Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa e co-orientação da Prof^a Dr^a Ana Célia Oliveira dos Santos.

Recife, 2008

UPE - UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO
FCM - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
MESTRADO EM TOCOGINECOLOGIA

REITOR:

Prof. Dr. Carlos Fernando de Araújo Calado

VICE-REITOR:

Prof. Dr. Reginaldo Inojosa Carneiro Campello

PRO-REITOR DA PÓS-GRADUAÇÃO:

Profª Drª. Viviane Colares Soares de Andrade Amorim

COORDENADOR DA PÓS-GRADUAÇÃO DA UPE:

Prof. Dr. Fernando Buarque de Lima Neto

DIRETOR DA FACULDADE:

Prof. Dr. Marcelo Lins Cirne de Azevedo

COORDENADOR DA PÓS-GRADUAÇÃO DA FCM:

Prof. Dr. Rivaldo Mendes de Albuquerque

COORDENADOR DO PROGRAMA DE TOCOGINECOLOGIA:

Profª.Drª. Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa

AGRADECIMENTOS:

A Deus, pela saúde e força para seguir em frente.

Aos meus pais, especialmente minha mãe, que cooperou em todas as etapas para o êxito deste projeto.

À minha sobrinha Manuela, que com o seu nascimento trouxe novo sopro de ânimo e estímulo para a caminhada, e à minha irmã Fabíola, sempre presente.

À Prof^a Dr^a Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa, pela paciência, persistência nos momentos mais difíceis e ensinamentos.

À Prof^a Dr^a Ana Célia, pela disponibilidade e atenção ao trabalho.

Aos professores doutores do mestrado, pelos conhecimentos transmitidos neste período.

Às amigas Joeline Cerqueira e Andréa Almeida, pelo apoio constante, ombros muito amigos nos momentos mais difíceis.

Ao Prof Natal, pela grande ajuda prestada na finalização deste trabalho.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS -----	08
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS -----	09
1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS -----	10
2. ARTIGO DE REVISÃO -----	11
3. ARTIGO ORIGINAL -----	45
ANEXOS -----	78
ANEXO 1 - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA CIENTÍFICA COM SERES HUMANOS -----	79
ANEXO 2 - PROJETO DE PESQUISA -----	80
ANEXO 3 - NORMAS DE PUBLICAÇÃO SEGUNDO REVISTA BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (RBGO) -----	130
ANEXO 4 - ROTEIRO PARA APRESENTAÇÃO DA DISSERTAÇÃO/TESE DO PROGRAMA DE PÓS -GRADUAÇÃO EM TOCOGINECOLOGIA DA FCM/UPE -----	146

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros clínicos, hormonais e metabólicos nos grupos: pré-menopausa e pós-menopausa. CISAM – Recife, 2007.

Tabela 2 - Coeficientes de correlação de Spearman entre FSH, estradiol, testosterona e variáveis clínicas. CISAM – Recife, 2007.

Tabela 3 - Coeficientes de correlação de Spearman entre PCR e variáveis clínicas. CISAM – Recife, 2007.

Tabela 4 - Modelo de regressão linear múltipla (n=145) entre a PCR-us e a idade, estado menopausal e medida da cintura. CISAM – Recife, 2007.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CA – Circunferência abdominal;

DCV – Doenças cardiovasculares;

DHEAS – Sulfato de dehidro-epiandrosterona;

EAC – Espessura da camada íntima-média na artéria carótida comum;

FSH – Hormônio Folículo Estimulante;

HDL – Colesterol de alta densidade;

HOMA-IR – Modelo Homeostático de Avaliação da Resistência Insulínica -
Homeostatic Model Assessment,

IMC – Índice de Massa Corpórea;

LDL – Colesterol de baixa densidade;

PCR – Proteína C-reativa;

PCR-us – Proteína C-reativa ultra-sensível;

RI – Resistência insulínica;

TRH – Terapia de reposição hormonal;

USG – Ultra-sonografia.

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Observando-se o perfil da mortalidade nas Américas, mudanças como a substituição das doenças transmissíveis pelas crônico-degenerativas como principais causas de morbidade e mortalidade ocorreram. O envelhecimento populacional trouxe maior exposição das mulheres às doenças cardiovasculares, mais prevalentes no período pós-menopausa.

A deficiência estrogênica perimenopausal tem sido considerada um fator relevante na etiopatogenia das doenças cardiovasculares (DCV), podendo levar a progressão de lesões ateroscleróticas.

Novos marcadores de risco cardiovascular vêm sendo estudados, como os biomarcadores inflamatórios, principalmente a proteína C-reativa (PCR), e a medida da espessura da camada íntima-média na artéria carótida comum (EAC).

Os estudos associam o aumento nos níveis séricos de marcadores inflamatórios a maior risco para DCV, bem como a maior mortalidade e morbidade para DCV e eventos coronarianos agudos. A ultra-sonografia modo-B, por sua vez, permite a avaliação da EAC, identificando sinais precoces de aterosclerose vascular.

Neste trabalho, será apresentado uma revisão de literatura sobre mediadores inflamatórios como marcadores de risco cardiovascular em pacientes na perimenopausa, e um artigo original com o objetivo de avaliar a correlação da PCR e da EAC com características clínicas, bioquímicas e hormonais associadas a maior risco cardiovascular em mulheres climatéricas.

2. ARTIGO DE REVISÃO

DOENÇA ATEROSCLERÓTICA COMO PROCESSO INFLAMATÓRIO EM PACIENTES NA PERIMENOPAUSA

**Atherosclerotic disease as inflammatory process among patients in the
perimenopause period**

Daniela Celestino Catão da Silva

Recife, 2008

**DOENÇA ATEROSCLERÓTICA COMO PROCESSO INFLAMATÓRIO EM
PACIENTES NA PERIMENOPAUSA**

**Atherosclerotic disease as inflammatory process among patients in the
perimenopause period**

Daniela Celestino Catão da Silva ¹

Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa ²

Andrea de Almeida Vasconcelos Nogueira ³

Joeline Maria Cleto Cerqueira ³

Ana Célia Oliveira dos Santos ⁴

Departamento Materno-Infantil da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE – Pernambuco.

1. Aluna da Pós-graduação em Tocoginecologia da FCM/UPE.
2. Prof^ª. Adjunta da Disciplina de Tocoginecologia da FCM/UPE.
3. Mestrandas da Pós-graduação em Tocoginecologia da FCM/UPE.
4. Prof^ª Adjunta da disciplina de bioquímica do Instituto de Ciências Biológicas - UPE.

Correspondência: Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa

Rua Bruno Maia 217 apto. 1001 Graças Recife Pernambuco

CEP: 52011-110

Fone: 0xx 81 3221-2017 Fax: 0xx 81 3241-5946

e-mail: heliolaura@yahoo.com.br

Código de campo alterado

RESUMO

Com predomínio feminino, a proporção de brasileiros maiores de 60 anos aumenta em todas as regiões do país. Devido ao envelhecimento da população, entre as mortes por causas definidas, as doenças cerebrovasculares constituem a primeira causa, seguida pelas doenças isquêmicas do coração. A deficiência estrogênica do período perimenopausal é classicamente considerada como fator relevante na progressão da aterosclerose vascular. Diversos mecanismos são utilizados para explicar este fenômeno, destacando-se as elevadas concentrações de proteínas de baixa densidade, sensíveis ao processo de oxidação. O aumento na concentração de mediadores inflamatórios pode refletir lesão vascular aterosclerótica incipiente, sendo a proteína C-reativa de alta sensibilidade o biomarcador mais estudado. Outros mediadores inflamatórios também estão sob estudo, como as moléculas que regulam a remodelação vascular e a ruptura das placas ateroscleróticas.

Palavras-chave: Menopausa; marcador inflamatório; proteína C-reativa; aterosclerose; resistência insulínica.

ABSTRACT

With feminine prevalence, the proportion of Brazilians older than 60 years increases in all the areas of the country. Because the aging of the population, among the deaths for defined causes, the cerebrovascular disorders constitutes the first cause, proceeded by the ischemic heart diseases. The estrogenic deficiency of the perimenopausal period is classically considered as important factor in the progression of the atherosclerotic vascular lesions. Several mechanisms are used to explain this phenomenon, standing out the high concentrations of proteins of low density, sensitive to the oxidation process. The increase in the concentration of inflammatory mediators can reflect incipient vascular atherosclerotic damage, being the C-reactive protein the most studied biomarker. Other markers are also under investigation, as the molecules that regulate the vascular remodeling and the rupture of the atherosclerotic plaques.

Keywords: Menopause; inflammatory marker; C-reactive protein; atherosclerosis; insulinic resistance.

DOENÇA ATEROSCLERÓTICA COMO PROCESSO INFLAMATÓRIO ENTRE PACIENTES NA PERIMENOPAUSA

INTRODUÇÃO

O perfil da mortalidade mudou significativamente na Região das Américas. As doenças transmissíveis foram substituídas por doenças do tipo crônico-degenerativas como principais causas de doença e morte ¹. A proporção de menores de 5 anos reduziu de 13,8% em 1980 para 9,7% em 2004. No mesmo período, a proporção de pessoas com idade superior a 60 anos aumentou de 5,8% para 7,8% na população masculina, e de 6,4% para 9,2%, na população feminina ¹. As doenças cardiovasculares (DCV), que incluem as doenças isquêmicas do coração, doenças cerebrovasculares, doenças hipertensivas e insuficiência cardíaca, representaram 31% da mortalidade e 10% do total de doenças em 2000. Vários fatores contribuíram para as mudanças acima: o envelhecimento populacional; o controle ou diminuição do risco de morte por várias doenças, como as imunopreveníveis e as infecciosas intestinais; e a aparição de outras, como o HIV/AIDS ¹.

O perfil de mortalidade no Brasil também sofreu mudança, como diminuição de algumas doenças infecciosas e o ressurgimento de outras, bem como mudanças na prevalência de doenças não infecciosas, como as enfermidades cardíacas, a diabete, as neoplasias e as mortes violentas. Entre os falecimentos por causas definidas, as doenças cérebro-vasculares constituíram a primeira causa, com uma mortalidade proporcional de 10,1%, e os falecimentos por doenças isquêmicas do coração, a segunda (9,7%) ². Estas descobertas refletem a crescente concentração de mortes no grupo de idades mais avançadas e expressam a melhoria das condições de vida em virtude de políticas

públicas como o saneamento básico, acesso aos serviços de saúde e imunização na infância, com a conseqüente redução de mortes de menores de idade. ².

Em 2004 os idosos representavam 9,0% da população brasileira e respondiam por 58,4% da mortalidade. Com predomínio feminino, a proporção de maiores de 60 anos aumentou de forma progressiva. Em 1991, a este grupo de faixa etária correspondiam 7,8% das mulheres e 6,8% dos homens, enquanto que em 2004 as proporções correspondentes foram de 9,2% e 6,8%. Os maiores de 80 anos de idade representavam 0,8% da população em 1991 e 1,1% em 2004 ².

Em virtude do envelhecimento populacional, a prevalência de mulheres na fase climatérica aumentou, sendo a doença aterosclerótica mais freqüente neste período. O climatério é a fase da vida da mulher compreendida entre o final da vida reprodutora e o início da senilidade, usualmente acima dos 45 anos, sendo marcado por eventos importantes como a menopausa ³.

A perimenopausa está associada com disfunções metabólicas, como: elevação nas concentrações de proteínas de baixa densidade; aumento dos níveis séricos de LDL, ambos os quais são considerados variáveis independentes de risco cardiovascular; liberação reduzida de hormônios vasodilatadores (exemplo, prostaciclina) e aumento dos vasoconstrictores e pró-agregantes (exemplo, leucotrienos inflamatórios e tromboxana A₂) ⁴⁻⁶. Tais mudanças poderiam ser responsáveis pelo aumento do risco cardiovascular observado neste período.

A DOENÇA CARDIOVASCULAR COMO PROCESSO INFLAMATÓRIO

Os estudos apresentam uma associação entre processo inflamatório e a aterogênese cardiovascular. O aumento na concentração de mediadores inflamatórios pode refletir lesão na parede arterial associada à aterosclerose, bem como processos patológicos de base. Dentro deste grupo, o biomarcador mais estudado e bem estabelecido é a PCR (proteína C-reativa), especialmente a PCR ultra-sensível (PCR-us). A PCR-us é um marcador inflamatório sistêmico sintetizado no fígado e estimulada por interleucinas IL-1 e IL-6, produzidas pelas células endoteliais e outros tipos celulares. A IL-6 secretada pelo tecido adiposo pode mediar o aumento dos níveis sanguíneos de PCR em obesos ^{7,8}.

Com a possibilidade de se avaliar a PCR-us, tem-se estudado sua associação com as DCV (doenças cardiovasculares) ⁹. O aumento da PCR-us associou-se a presença e gravidade da aterosclerose, ao aumento do risco para eventos cardíacos em pacientes com e sem doença cardíaca de base, com fatores de risco cardiovasculares, algumas manifestações da síndrome metabólica, aumento da RI (resistência insulínica) e da hiperinsulinemia compensatória, bem como maior risco de mortalidade e morbidade para DCV e eventos coronários agudos ^{9,10,11}.

O uso dos biomarcadores inflamatórios vem ganhando utilidade prática, modificando objetivos no tratamento de alterações do perfil lipídico em grupos de indivíduos avaliados como sendo de alto ou moderado risco cardiovascular ¹². Níveis sanguíneos elevados de PCR-us ou fosfolipase A (2) associada à lipoproteína predizem de forma independente um risco cardiovascular aumentado. Quando individualmente aumentados, são associados com, aproximadamente, o dobro do risco para eventos cardiovasculares primários ou recorrentes. Quando ambos os marcadores inflamatórios

estão aumentados, eles oferecem uma capacidade preditiva ainda maior em identificar, principalmente, indivíduos de alto risco cardiovascular que mais se beneficiariam de tratamentos mais agressivos para alterações séricas do perfil lipídico ¹².

O papel pró-aterogênico da PCR poderia ser explicado pela sua participação na expressão endotelial de moléculas de adesão; liberação de citocinas pró-inflamatórias; formação das células esponjosas ^{10,13}; disfunção da vasodilatação endotelial; desenvolvimento de aterosclerose na artéria carótida ^{14,15}.

De forma dependente da concentração, a PCR aumenta diretamente a produção endotelial e expressão da MCP – 1 (monocyte chemoattractant protein – 1) ¹⁶ e de moléculas de adesão, as ICAM (intercellular adhesion molecule) ¹⁷. PCR também influencia a quimiotaxia do monócito durante a aterogênese, e a deposição de PCR precede e media o aparecimento de monócitos na lesão aterosclerótica inicial ¹⁸. Recentemente foi demonstrado que a PCR media a captação de LDL pelos macrófagos, mecanismo atualmente descrito na formação das células esponjosas sem modificações químicas do LDL ¹⁹.

Moléculas de adesão celular (ICAM – 1), moléculas de adesão celular vascular (VCAM – 1) e E-selectina são particularmente importantes para o recrutamento de monócitos do sangue para dentro da camada íntima das artérias, onde eles subsequentemente se tornam repletos de lipídeos e aumentam o tamanho da placa aterosclerótica ²⁰. Os níveis séricos destas moléculas estão elevados nas doenças arteriais da carótida e coronariana. O recrutamento dos macrófagos para as lesões arteriais é mediado principalmente pela MCP – 1. Níveis aumentados de MCP – 1 em artérias ateroscleróticas humanas e em lesões experimentais sugerem que esta molécula possui um importante papel na formação de lesões vasculares ²¹. Os macrófagos em placas ateroscleróticas humanas produzem metaloproteinases (matrix metalloproteinase

– MMP) que degradam o colágeno e a elastina, os maiores componentes da matriz extracelular, predispondo a ruptura da placa e formação de trombos ²².

Também considerada como mediadora inflamatória associada ao aumento do risco cardiovascular, as ICAM atuam na adesão dos leucócitos para ativação do endotélio por uma ligação forte com integrinas, induzindo a atração de células inflamatórias na superfície vascular ²³. A ICAM – 1 solúvel (sICAM – 1) foi identificada como preditora de doença arterial coronariana futura, sendo seus maiores níveis associados a presença e a aumento do risco para doença coronariana ¹⁸.

As MMPs foram reconhecidas como mediadoras do risco cardiovascular. As MMPs são uma família de 24 enzimas que contém zinco em sua composição, sendo secretadas e ancoradas à superfície celular. A atividade excessiva do subtipo MMP – 9 causa instabilidade da placa aterosclerótica e sua ruptura. Elevados níveis séricos de MMP – 9 estão associados com aterosclerose coronariana precoce, infarto do miocárdio, e, entre pacientes com doença arterial coronariana, maior mortalidade cardiovascular ¹⁹.

O tabagismo, considerado fator de risco para DCV, também apresenta associação com a PCR. Comparado com não fumantes, mulheres fumantes apresentam maiores níveis de marcadores inflamatórios, achado consistente com a hipótese de que o fumo associa-se com uma resposta inflamatória sistêmica ²⁴.

A obesidade, achado presente na síndrome metabólica, apresenta forte associação com maiores níveis de PCR ²⁵⁻²⁸. O aumento da RI e a síndrome metabólica são repetidamente associados a aumento de diversos marcadores inflamatórios ²⁹⁻³². Marcadores inflamatórios endógenos foram correlacionados com síndrome metabólica e o HOMA (Homeostatic Model Assessment – Modelo Homeostático de Avaliação da Resistência Insulínica), sendo observado associação independente entre VCAM-1, E-selectina e PCR com síndrome metabólica e RI ³⁰.

Embora as mulheres obesas, principalmente aquelas com concentração abdominal de gordura, tenham um risco evidente de desenvolver a síndrome metabólica, o risco aumenta significativamente em mulheres com sobrepeso³³. Embora a fisiopatologia da síndrome metabólica não esteja claramente definida, estudos reforçam o papel da resistência insulínica como base da síndrome. Um aumento das citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa e a interleucina-6, produzidas pelo tecido adiposo em quantidades substanciais³³, parece comprometer a ação da insulina na captação celular da glicose e induzir à reação inflamatória endotelial³³. A PCR-us mostra uma correlação positiva com manifestações da síndrome metabólica, como RI e hiperinsulinemia compensatória, bem como associação com aumento do risco para doenças coronarianas³⁴. Uma associação entre a síndrome de RI e o estado inflamatório é reforçável pelo aumento nos níveis de proteínas de fase aguda, como o PAI-1 (plasminogen activator inibitor – 1) e fibrinogênio, e pelo achado de que a dislipidemia na síndrome de RI e durante a resposta de fase aguda mostra fortes semelhanças³⁵. A resistência à insulina parece resultar em disfunção endotelial, dano vascular, estresse oxidativo em nível endotelial e posterior formação da placa de ateroma³⁶

O aumento da espessura da camada íntima-média na artéria carótida comum (EAC) é um marcador precoce da formação de placas ateromatosas, sendo de particular interesse em pacientes com angina aos esforços e arteriografia coronariana normal, enfatizando a presença de ateromas subangiográficos nestes pacientes e as limitações da angiografia em detectar sinais precoces de aterosclerose³⁷. A EAC prediz DCV incipiente e é reconhecida pelo FDA (Foods and Drugs Administration) como um marcador substituto para aterosclerose. Assim, a EAC pode ser considerada como

marcador de risco cardiovascular ³⁸, bem como uma medida de aterosclerose generalizada ^{39,40}.

A associação entre PCR e EAC apresenta achados conflitantes. A PCR-us não foi um fator causal independente para o início e progressão da aterosclerose, bem como associações univariadas entre PCR e EAC foram explicadas por fatores de confusão ^{41,43-45}, especialmente no sexo feminino ⁴². Entretanto, um outro estudo observou que a progressão da EAC na carótida, após ajustes para fatores de confusão, foi significativamente associada com a PCR em mulheres mas não em homens ⁴⁶. Outros trabalhos, com amostras populacionais menores, obtiveram achados semelhantes ao anterior ⁴⁷⁻⁴⁹.

MEDIADORES INFLAMATÓRIOS COMO MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NA PERIMENOPAUSA

Trabalhos e revisões científicas descrevem uma associação entre mediadores inflamatórios e DCV em mulheres na perimenopausa. O WHI (Women's Health Initiative) revelou níveis de PCR aumentados entre mulheres na pós-menopausa que desenvolveram eventos cardiovasculares adversos ⁵⁰. Estes achados enfatizam a importância dos marcadores inflamatórios como preditores de risco para eventos cardiovasculares futuros entre mulheres, bem como apóiam, indiretamente, a associação entre reação inflamatória e aterogênese ⁵⁰.

Dentro do contexto de ação precoce e prevenção primária, exames de PCR-us poderiam identificar grupos de pacientes de maior risco cardiovascular ⁵⁰. Avaliando-se o impacto prognóstico dos marcadores inflamatórios sobre eventos cardíacos adversos, os achados foram indicativos de que tais eventos ocorreram mais frequentemente em

mulheres com maiores níveis de fibrinogênio e PCR-us⁵¹. O risco de doença cardíaca coronariana aumentou cerca de 50% em pessoas que, cerca de 5 a 10 anos antes do surgimento de doença cardiovascular clinicamente evidente, apresentaram crescimento dos níveis plasmáticos de PCR-us. Estas associações, contudo, não explicam se a PCR é responsável pela extensão e severidade da aterosclerose pré-existente, marcadora de risco, indicadora de um processo subjacente tal como infecção persistente, ou seria ela mesma mediador de dano vascular^{52,53}. Níveis crescentes de PCR-us, homocisteína, Lp(a) e IL-6 apresentaram, de forma independente, associação com aumento do risco para eventos cardiovasculares em mulheres, e alterações nestes parâmetros durante a transição menopáusicas não puderam ser claramente atribuídos às mudanças hormonais⁵⁴.

Na tentativa de explicar o aumento do risco cardiovascular na pós-menopausa, aventou-se a hipótese de que os baixos níveis endógenos de estradiol exerceriam influência causal⁵⁵. Folsom *et cols* encontraram progressão nos níveis de PCR com aumento nos níveis do estradiol endógeno, associação esta atenuada após correção para IMC⁵⁶. Outros autores observaram maior incidência de RI na população pós-menopausada⁵⁷⁻⁵⁹. Mais especificamente, alguns trabalhos mostram associação positiva entre níveis séricos de estradiol e resistência insulínica avaliada pelo HOMA na pós-menopausa^{60,61}. *Sawers et col* concluíram que mulheres com maior RI apresentaram menores níveis de SHBG, o qual apresenta interferências sobre os níveis do hormônio biodisponível. Os valores dos estrogênios não foram associados com resistência insulínica⁶².

Stork *et col* observaram associação entre níveis séricos de estradiol e PCR⁶³. Entretanto, Ricoux *et col* apresentaram resultados contrários. Foi dosada a PCR em uma amostra de 30 pacientes sob estimulação ovariana para fertilização *in vitro*, com

conseqüente aumento dos níveis séricos de estradiol. Não foi encontrada associação significativa entre as concentrações de estradiol e PCR para as 30 pacientes. Tais achados sugerem que os níveis de PCR não sofrem influência do estradiol sérico endógeno ⁶⁴.

A relação entre andrógenos endógenos e PCR também apresenta achados conflitantes. A SHBG e testosterona total foram inversamente associadas com PCR entre pacientes não usuárias de TRH ⁶⁵. Contudo, Sowers *et col* encontraram associação entre aumento dos níveis séricos de andrógenos com níveis maiores e menos favoráveis de PCR, embora não entre o pro-andrógeno sulfato de dehidro-epiandrosterona (DHEAS) e PCR ⁶⁶. Os níveis endógenos de testosterona em mulheres na pós-menopausa recente podem ser parte de um perfil pro-aterogênico, com a hiperinsulinemia e redução dos níveis de DHEAS contribuindo para o desenvolvimento de aterosclerose coronariana ⁶⁷. A testosterona livre e o colesterol total foram preditores de aterosclerose, definida pela angiografia, em mulheres na pós-menopausa, muitas das quais já apresentaram infarto do miocárdio prévio ^{68,69}.

Em trabalho de Soler *et cols*, por sua vez, não foi encontrada associação entre perfil lipídico e testosterona total ou livre em mulheres na pós-menopausa ⁷⁰. São necessários estudos mais aprofundados a fim de avaliar se a androgenicidade representa um fator de risco para doença cardiovascular e a relevância clínica de sua associação com a PCR entre mulheres climatéricas ⁷¹.

Apesar destes achados, estudos evidenciam diferenças nos valores de PCR entre os sexos. Os níveis médios de PCR foram maiores na população feminina em relação a masculina nos diferentes grupos étnicos ⁷². Khera *et col* encontrou valores de PCR-us maiores entre participantes da raça negra e do sexo feminino. Após ajustes para fatores de confusão, níveis de PCR maiores foram encontrados entre mulheres da raça branca e

da raça negra, mas não entre homens da raça negra quando comparados com homens da raça branca ⁷³.

Questiona-se a participação do estrogênio endógeno na gênese dessa diferença nos valores de PCR entre os sexos ⁷³. Apesar de a síndrome metabólica ser mais frequente em homens que em mulheres, sua incidência tem crescido na população feminina, particularmente entre mulheres jovens, possivelmente influenciada pela obesidade. Os metabolismos glicídico e lipídico são diretamente influenciados pelos níveis endógenos de estrogênios e testosterona. A Hipertensão é um fator de risco importante em ambos os sexos, mas sua prevalência vem aumentando de forma mais rápida com o envelhecimento feminino que o masculino. A menopausa e síndrome dos ovários policísticos contribuem para o desenvolvimento da síndrome metabólica. Alguns componentes da síndrome metabólica, como diabetes e hipertensão, trazem consigo um maior risco cardiovascular na população feminina ⁷⁴. Os níveis de SHBG e andrógenos circulantes estão mais fortemente associados com a síndrome metabólica ⁷⁵.

A prevalência crescente de patologias subclínicas ou clinicamente detectáveis que induzem resposta de fase aguda pode explicar o aumento nos níveis séricos de PCR associado com o aumento da idade ⁷⁶. Além disso, alguns fatores de risco cardiovasculares são mais frequentes em mulheres pós-menopausadas ⁷⁷, como maiores níveis séricos de LDL oxidado, LDL, colesterol total ^{78,79}; maiores valores de IMC ⁸⁰; hipertensão arterial sistêmica ⁸¹.

Sites et col, entretanto, não encontrou diferença significativa nos valores da PCR entre os grupos pré e pós-menopausa. Contudo, a PCR apresentou correlação positiva com níveis de gordura intra-abdominal apenas entre as mulheres na pós-menopausa. Os autores concluíram que a PCR poderia estar associada com o aumento no risco

cardiovascular pós-menopausa pela sua associação com maiores níveis de gordura intra-abdominal ⁸².

Já em relação aos hormônios exógenos, estudos mostram associação entre aumento dos níveis séricos de PCR e TRH ⁸³, especialmente quando administrada pela via oral quando comparada à via não-oral ^{54,84,85}. A TRH transdérmica parece reduzir os níveis séricos de moléculas de adesão celular solúveis e MCP – 1 em mulheres na pós-menopausa ⁸⁶. O efeito de primeira passagem hepática dos estrógenos exógenos administrados pela via oral vem sendo considerado como possível explicação, uma vez que a citocina IL-6, principal agente indutor na síntese hepática de PCR ⁷⁷, apresenta baixos níveis tanto na TRH pela via oral quanto não-oral ^{85,87}. Observou-se uma redução na resistência insulínica avaliada pelo HOMA durante a TRH oral, não sendo provavelmente a resistência insulínica a via de aumento na PCR observada durante a TRH oral ⁸⁸. A TRH via oral apresentou redução na disponibilidade de glicose medida pelo clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, contudo o aumento da PCR não se correlacionou com a redução na disponibilidade de glicose entre as usuárias de TRH, concluindo-se que o aumento da PCR não foi relacionado à redução na disponibilidade de glicose ⁸⁹.

Avaliando-se a influência dos estrógenos e progestágenos exógenos sobre a PCR, observou-se que os progestágenos, quando administrados em combinação com estrógenos orais, parecem potencializar o estímulo inflamatório mediado pela IL-6 sobre a PCR. A terapia de reposição hormonal combinada, e não a estrogênio-terapia isolada, resultaria no aumento da PCR ⁹⁰. Davison *et col*, entretanto, descreveu a atenuação exercida pelos progestágenos sobre a produção de PCR induzida pela ingestão de estrógenos orais na TRH oral combinada ⁵⁴.

O estudo de intervenção com estrogênio/progesterona na pós-menopausa (PEPI) observou, entre as mulheres sob hormonioterapia, que a concentração sérica de PCR-us aumentou rapidamente, mas outros marcadores de fase aguda não mudaram sob a homonioterapia (fator VIIIc e fator de Von Willebrand), ou de fato reduziram (E-selectina). Estes resultados permitiram considerar que a elevação de PCR induzida pela hormonioterapia, talvez pela exacerbação da reação inflamatória entre mulheres com DCV prévio, representa uma possível explicação para os efeitos desfavoráveis da TRH durante o primeiro ano ⁹¹.

Já em relação ao efeito do uso de hormônios exógenos sobre a EAC, há indícios de um efeito protetor da TRH sobre o espessamento induzido pela idade na camada íntima-média da artéria carótida comum ^{92,93}. Apesar do uso de 17beta-estradiol isolado aumentar os níveis séricos de PCR, este aumento não apresentou associação com o progresso da aterosclerose entre as usuárias de TRH ⁹⁴. O uso de 17 beta-estradiol isolado esteve associado a aumento do HDL-colesterol e redução do LDL-colesterol, influenciando de forma positiva na progressão da EAC na carótida ^{95,96}.

Em síntese, o progresso da Medicina, aliado aos fatores sócio-econômicos, reduziu drasticamente o número de mortes prematuras. O grande impacto deste aumento da sobrevida reflete-se no perfil das pacientes que procuram os serviços de saúde, com aumento de mulheres na perimenopausa, população sabidamente mais exposta a doenças cardiovasculares.

Com a percepção crescente da aterosclerose como um processo inflamatório, a investigação quanto ao valor dos marcadores inflamatórios como preditores de risco cardiovascular tem sido um processo crescente. O aumento na sensibilidade dos ensaios para PCR, observado nos últimos anos, revelaram que o aumento nos seus níveis prediz

eventos coronarianos futuros. Este achado levou ao interesse generalizado pelos marcadores inflamatórios, especialmente a PCR, o mais estudado dentre eles.

Contudo, deve ser destacado que tanto a PCR como outros marcadores inflamatórios são partes do grupo das proteínas de fase aguda, que respondem de forma inespecífica a várias formas de inflamação, infecção e dano tecidual. Assim, os seus valores não podem ser avaliados de maneira isolada, mas sim interpretados dentro do contexto clínico e laboratorial do paciente.

A identificação de níveis elevados de PCR em pacientes na perimenopausa poderia identificar um subgrupo de pacientes com risco cardiovascular aumentado, acrescentando informação prognóstica aos tradicionais fatores de risco. Tais pacientes, certamente, se beneficiariam de uma abordagem terapêutica mais direcionada a prevenção de doenças cardiovasculares e metabólicas.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Organização Pan-Americana da Saúde. Saúde nas Américas: 2007. Washington, D.C.: OPAS, 2007—2v. (OPAS, Publicação Científica e Técnica No. 622) Volume I—Regional. Obra completa, dois volumes.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), 1999. Rio de Janeiro; 2000.
3. Halbe, HW. Tratado de Ginecologia. 3ª edição. São Paulo: Roca, 2000.
4. Walsh BW, Schiff I, Rosner B. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentration and metabolism of lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 196–204.
5. Toth MJ, Eltabbakh MS, Sites CK, Pohlman ET. Effect of menopausal status on insulin-stimulated glucose disposal. *Diabetes Care* 2000; 23: 801–6.
6. Salvatore SS, Salvatore S, Vito Borzì C, Luigi Di P, Maria PC, Daniele D, Giuseppe P, Giuseppe M, Nunziata C, Gabriella C, Concetta L, Benedetto T, Sarina C. Correlation between some metabolic markers of vascular risk and carotid artery intima-media thickness in postmenopausal women. *Maturitas*. 2004; 49: 134–139.
7. Mark BP, Gideon MH. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1805–1812.

8. Vigushin, D.M., Pepys, M.B., and Hawkins, P.N. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J. Clin. Invest.* 1993; 91:1351–1357.
9. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med.* 2000; 332: 635–641.
10. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation.* 2004; 109(1): 6.
11. Miller EL, Mitchell A. Metabolic syndrome: screening, diagnosis, and management. *J Midwifery Womens Health.* 2006; 51(3): 141-51.
12. Crandall MA, Corson MA. Use of biomarkers to develop treatment strategies for atherosclerosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2008; 10(4): 304-15.
13. Crandall C, Palla S, Reboussin B, Hu P, Barrett-Connor E, Reuben D, Greendale G. Cross-Sectional Association between Markers of Inflammation and Serum Sex Steroid Levels in the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Journal of Women's Health.* 2006; 15(1): 14-23.

14. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, Iyama S, Yamanishi H, Matsumoto M, Hori M. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation*. 2001; 104: 63–67.
15. Mikko JJ, Aimo H, Maarit H, Ulla P, Jorma V, Jaakko H, Terho L, Olli S, Olli TR. Elevated Serum C-Reactive Protein Levels and Early Arterial Changes in Healthy Children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 1323-1328.
16. Pasceri V, Chang J, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*. 2001; 103: 2531–2534.
17. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000; 102: 2165–2168.
18. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 2094–2099.
19. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001; 103: 1194–1197.

20. Hiroyuki S, Shuichi I, Shu K, Hisao K, Yoshiaki T, Tetsuo S, Masahiko K. Effect of Transdermal Hormone Replacement Therapy on Carotid Artery Wall Thickness and Levels of Vascular Inflammatory Markers in Postmenopausal Women. *Hypertens Res* 2005; 28: 579–584.
21. Stork S, Baumann K, von Schacky C, Angerer P. The effect of 17 β -estradiol on MCP-1 serum levels in postmenopausal women. *Cardiovasc Res*. 2002; 53: 642–649.
22. Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res*. 2003; 59: 812–823.
23. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003; 170: 191.
24. Levitzky YS, Guo CY, Rong J, Larson MG, Walter RE, Keaney JF Jr, Sutherland PA, Vasan A, Lipinska I, Evans JC, Benjamin EJ. Relation of smoking status to a panel of inflammatory markers: The Framingham offspring. *Atherosclerosis*. 2008; [Epub ahead of print]
25. Mills PJ, Shapiro D, Goldstein IB, Ottaviani C, Pung MA, Khandrika S, von Känel R, Rutledge TR. Metabolic Predictors of Inflammation, Adhesion, and Coagulability in Healthy Younger-aged Adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; [Epub ahead of print]

26. Mora S, Lee IM, Buring JE, Ridker PM. Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. *JAMA*. 2006; 295(12): 1412-9.
27. Bozdemir AE, Barutcuoglu B, Dereli D, Kabaroglu C, Habif S, Bayindir O. C-reactive protein and neopterin levels in healthy non-obese adults. *Clin Chem Lab Med*. 2006; 44(3): 317-21.
28. Yang SP, Gong CX, Cao BY, Yan C. Relationship between serum high-sensitivity C-reactive protein and obesity and impaired glyucose metabolism in children and adolescents. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2006; 44(12): 933-6.
29. Saltevo J, Laakso M, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Vanhala M. Levels of adiponectin, C-reactive protein and interleukin-1 receptor antagonist are associated with insulin sensitivity: a population-based study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24(5): 378-83.
30. Ingelsson E, Hulthe J, Lind L. Inflammatory markers in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *Eur. J. Clin. Invest*. 2008; 38(7): 502-9.
31. Deepa R, Velmurugan K, Arvind K, Sivaram P, Sientay C, Uday S, Mohan V. Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemotactic protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Metabolism*. 2006; 55(9): 1232-8.

32. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Syrenicz A, Gebala A, Walczak M. Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2005; 26(5): 473-9.
33. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, *et col* Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2006; 36(10): 691-7.
34. Kougias P, Chai H, Lin PH, Yao Q, Lumsden AB, Chen C. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelium functions: implication of vascular disease. *J Surg Res.* 2005; 126(1):121-9.
35. Elisabeth H, Coen DAS, Michiel LB, Kees HP, Casper GS, Iris CDW, Albert H, Jacqueline CMW. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1986-1991.
36. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998; 15(7): 539-53.
37. Ramo'n AE, Nadia M, Pablo A, Emmanouil Z, Valentine RN, Dariush KN, Juan Carlos K. Chronic inflammation and increased arterial stiffness in patients with cardiac syndrome X. *European Heart Journal.* 2003; 24: 2006-2011.

38. Lynne EW, Carl DL, Jeffrey C, Ward R, Barry IF, Shahriar M, Donald WB. Race-Specific relationships between coronary and carotid artery calcification and carotid intimal medial thickness. *Stroke*. 2004; 35: 97-99.
39. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine study. *Circulation*. 2001; 104: 2815–2819.
40. Mária TM, Zita S, József B, Attila V, János K, Sándor I, György B, Viktória J, László C, Dániel B. Early-Onset Carotid Atherosclerosis Is Associated With Increased Intima-Media Thickness and Elevated Serum Levels of Inflammatory Markers. *Stroke*. 2003; 34: 58-63.
41. Lorenz MW, Karbstein P, Markus HS, Sitzer M. High-sensitivity C-reactive protein is not associated with carotid intima-media progression: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke*. 2007; 38 (6): 1774-9.
42. Makita S, Nakamura M, Hiramori K. The association of C-reactive protein levels with carotid intima-media complex thickness and plaque formation in the general population. *Stroke*. 2005; 36(10): 2138-42.
43. Hee Choi S, Chang Kim H, Woo Ahn C, Keun Cho H, Soo Cha B, Chung YS, Woo Lee K, Chul Lee H, Bum Huh K, Kim DJ. Is high-sensitivity C-reactive protein

associated with carotid atherosclerosis in healthy Koreans? *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2005; 12(6): 548-54.

44. de Maat MP, Bladbjerg EM, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Møller L, Jespersen J. Inflammation, thrombosis and atherosclerosis: results of the Glostrup study. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1(5): 950-7.

45. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, Hofman A, Witteman JC. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19(8): 1986-91.

46. Sander K, Horn CS, Briesenick C, Sander D; INVADE Study Group. High-sensitivity C-reactive protein is independently associated with early carotid artery progression in women but not in men: the INVADE Study. *Stroke.* 2007; 38(11): 2881-6.

47. Benbir G, Bozluolcay M, Ince B. Is the level of C-reactive protein correlated with the extent of carotid atherosclerosis? *Acta Neurol. Belg.* 2005; 105(2): 73-80.

48. Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, Valikovics A, Kappelmayer J, Imre S, Balla G, Jeney V, Csiba L, Bereczki D. Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke.* 2003; 34(1): 58-63.

49. Winbeck K, Kukla C, Poppert H, Klingelhöfer J, Conrad B, Sander D. Elevated C-reactive protein is associated with an increased intima to media thickness of the common carotid artery. *Cerebrovasc. Dis.* 2002; 13(1): 57-63.
50. Langer RD, Pradhan AD, Lewis CE, Manson JE, Rossouw JE, Hendrix SL, LaCroix AZ, Ridker PM. Baseline associations between postmenopausal hormone therapy and inflammatory, haemostatic, and lipid biomarkers of coronary heart disease. The Women's Health Initiative Observational Study. *Thromb Haemost.* 2005; 93(6): 1108-16.
51. Corrado E, Rizzo M, Muratori I, Coppola G, Novo S. Older age and markers of inflammation are strong predictors of clinical events in women with asymptomatic carotid lesions. *Menopause.* 2008; 15(2): 240-7.
52. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet.* 1997; 350: 430-6.
53. Altanavch TS, Roubalová K, Broz J, Hrubá D, And I M. Serological markers of Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus and Helicobacter pylori infection in diabetic and non-diabetic patients with unstable angina pectoris. *Cent. Eur. J. Public. Health.* 2003; 11(2): 102-6.
54. Davison S, Davis SR. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(6): 2470-8.

55. Creatsas G, Christodoulakos G, Lambrinoudaki I. Cardiovascular disease: screening and management of the a-symptomatic high-risk post-menopausal woman. *Maturitas*. 2005; 52 Suppl 1:S32-7.
56. Folsom AR, Golden SH, Boland LL, Szklo M. Association of endogenous hormones with C-reactive protein, fibrinogen, and white blood count in post-menopausal women. *Eur J Epidemiol*. 2005; 20(12): 1015-22.
57. Schianca GP, Castello L, Rapetti R, Limoncini A, Bartoli E. Insulin sensitivity: gender-related differences in subjects with normal glucose tolerance. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2006; 16(5): 339-44.
58. Lin WY, Yang WS, Lee LT, Chen CY, Liu CS, Lin CC, Huang KC. Insulin resistance, obesity, and metabolic syndrome among non-diabetic pre- and post-menopausal women in North Taiwan. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2006; 30(6): 912-7.
59. Otsuki M, Kasayama S, Morita S, Asanuma N, Saito H, Mukai M, Koga M. Menopause, but not age, is an independent risk factor for fasting plasma glucose levels in nondiabetic women. *Menopause*. 2007; 14(3 Pt 1): 350-1.
60. Golden SH, Dobs AS, Vaidya D, Szklo M, Gapstur S, Kopp P, Liu K, Ouyang P. Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007; 92(4): 1289-95.

61. Kalish GM, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Gulanski BI; Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(4): 1646-52.
62. Sowers M, Derby C, Jannausch ML, Torrens JI, Pasternak R. Insulin resistance, hemostatic factors, and hormone interactions in pre- and perimenopausal women: SWAN. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(10): 4904-10.
63. Störk S, Bots ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and C-reactive protein in healthy postmenopausal women. *J Intern Med.* 2008; 264(3): 245-53.
64. Ricoux R, Pontet M, Tresca JP, Engler R. Plasma concentration of C-reactive protein in patients with high estrogen levels. *Ann. Biol. Clin.* 1994; 52(2): 125-8.
65. Joffe HV, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Rexrode KM. Sex hormone-binding globulin and serum testosterone are inversely associated with C-reactive protein levels in postmenopausal women at high risk for cardiovascular disease. *Ann. Epidemiol.* 2006; 16(2): 105-12.
66. MaryFran RS, Mary J, John FR, Daniel McC, Roderick L, Bill L, Richard P, Kim S, Karen AM. Androgens Are Associated with Hemostatic and Inflammatory Factors among Women at the Mid-Life. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(11): 6064-71.

67. Słowi ska-Srzednicka J, Malczewska B, Srzednicki M, Chotkowska E, Brzezi ska A, Zgliczy ski W, Ossowski M, Jeske W, Zgliczy ski S, Sadowski Z. Hyperinsulinaemia and decreased plasma levels of dehydroepi androsterone sulfate in premenopausal women with coronary heart disease. *J. Intern. Med.* 1995; 237(5): 465-72.

68. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. Serum sex hormones levels in postmenopausal women with hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11: 523–526.

69. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. Relationship between serum sex hormones and coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17(4): 695-701.

70. Soler JT, Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ. Associations of abdominal adiposity, fasting insulin, sex hormone binding globulin, and estrone with lipids and lipoproteins in post-menopausal women. *Atherosclerosis.* 1989; 79: 21–27.

71. Maturana MA, Breda V, Lhullier F, Spritzer PM. Relationship between endogenous testosterone and cardiovascular risk in early postmenopausal women. *Metabolism.* 2008; 57(7): 961-5.

72. Lakoski SG, Cushman M, Criqui M, Rundek T, Blumenthal RS, D'Agostino RB Jr, Herrington DM. Gender and C-reactive protein: data from the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohort. *Am. Heart. J.* 2006; 152(3): 593-8.

73. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, Wians FH Jr, Grundy SM, de Lemos JA. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(3): 464-9.

74. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Mahmoodzadeh S. Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease. *Gend Med.* 2007; 4 Suppl B: S162-77.

75. Nanette Santoro, Correlates of Circulating Androgens in Mid-Life Women: The Study of Women's Health Across the Nation *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005; 90(8): 4836-4845.

76. Hutchinson WL, Koenig W, Fröhlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem.* 2000; 46(7): 934-8.

77. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003; 111(12): 1805-1812.

78. Caparevi Z, Kostic N. The influence of age and the beginning of menopause on the lipid status, LDL oxidation, and CRP in healthy women. *Srp Arh. Celok. Lek.* 2007; 135(5-6): 280-5.

79. Muzzio ML, Berg G, Zago V, Basilio F, Sanguinetti S, Lopez G, Brites F, Wikinski R, Schreier L. Circulating small dense LDL, endothelial injuring factors and fibronectin in healthy postmenopausal women. *Clin Chim Acta*. 2007; 381(2): 157-63.
80. Kosková I, Petrásek R, Vondra K, Skibová J. Weight, body composition and fat distribution changes of Czech women in the different reproductive phases: a longitudinal study. *Prague Med Rep*. 2007; 108(3): 226-42.
81. Royer M, Castelo-Branco C, Blümel JE, Chedraui PA, Danckers L, Bencosme A, Navarro D, Vallejo S, Espinoza MT, Gómez G, Izaguirre H, Ayala F, Martino M, Ojeda E, Onatra W, Saavedra J, Tserotas K, Pozzo E, Manriquez V, Prada M, Grandia E, Zuniga C, Lange D, SayeThe US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women.gh F; Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America. *Climacteric*. 2007; 10(2): 164-70.
82. Sites CK, Toth MJ, Cushman M, L'Hommedieu GD, Tchernof A, Tracy RP, Poehlman ET. Menopause-related differences in inflammation markers and their relationship to body fat distribution and insulin-stimulated glucose disposal. *Fertil Steril*. 2002; 77(1): 128-35.
83. Ylikorkala O, Evio S, Valimaki M, Tiitinen A. Effects of hormone therapy and alendronate on C-reactive protein, E-selectin, and sex hormone-binding globulin in osteoporotic women. *Fertil Steril*. 2003; 80: 541.

84. Vongpatanasin W, Tuncel M, Wang Z, Arbique D, Mehrad B, Jialal I. Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41(8):1358-63.
85. Racho D, Suchecka-Racho K, Hak L, Myliwska J. Effects of intranasal 17beta-estradiol administration on serum bioactive interleukin-6 and C-reactive protein levels in healthy postmenopausal women. *Menopause.* 2006; 13(5): 840-5.
86. Sumino H, Ichikawa S, Ohshima Y. Effect of transdermal hormone replacement therapy on the monocyte chemoattractant protein-1 concentrations and other vascular inflammatory markers and on endothelial function in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 155-160.
87. Cooper BC, Burger NZ, Toth MJ, Cushman M, Sites CK. Insulin resistance with hormone replacement therapy: associations with markers of inflammation and adiposity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196(2): 123 e1-7.
88. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes. Metab.* 2006; 8(5): 538-54.
89. Lakoski SG, Cushman M, Criqui M, Rundek T, Blumenthal RS, D'Agostino RB Jr, Herrington DM. Gender and C-reactive protein: data from the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohort. *Am. Heart. J.* 2006; 152(3): 593-8.

90. Reuben DB, Palla SL, Hu P, Reboussin BA, Crandall C, Herrington DM, Barrett-Connor E, Greendale GA. Progestins affect mechanism of estrogen-induced C-reactive protein stimulation. *Am J Med.* 2006; 119(2): 167 e1-8.
91. Mark BP, Gideon MH. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1805–1812.
92. Tremollieres FA, Cigagna F, Alquier C, Cauneille C, Pouilles J, Ribot C. Effect of hormone replacement therapy on age-related increase in carotid artery intima-media thickness in postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2000; 153(1): 81-8.
93. Takahashi K, Tanaka E, Murakami M, Mori-Abe A, Kawagoe J, Takata K, Ohmichi M, Kurachi H. Long-term hormone replacement therapy delays the age related progression of carotid intima-media thickness in healthy postmenopausal women. *Maturitas.* 2004; 49(2): 170-7.
94. Hodis HN, St John JA, Xiang M, Cushman M, Lobo RA, Mack WJ. Inflammatory markers and progression of subclinical atherosclerosis in healthy postmenopausal women (from the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial). *Am. J. Cardiol.* 2008; 101(8): 1131-3.
95. Karim R, Mack WJ, Lobo RA, Hwang J, Liu CR, Liu CH, Sevanian A, Hodis HN. Determinants of the effect of estrogen on the progression of subclinical atherosclerosis: Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial. *Menopause.* 2005; 12(4): 366-73.

96. Costa LOBF, Viana AOR, Oliveira M. Prevalência da síndrome metabólica em portadoras da síndrome dos ovários policísticos. Rev Bras Ginecol Obstet. 2007; 29(1): 10-17.

3. ARTIGO ORIGINAL

O ESTADO MENOPAUSAL, MAS NÃO A IDADE, É UM FATOR DE RISCO INDEPENDENTE PARA A INFLAMAÇÃO ENDOTELIAL SUBCLÍNICA EM MULHERES CLIMATÉRICAS

**Menopause, but not age, is an independent risk factor for low-grade endothelial
inflammation in climateric women.**

Este trabalho será enviado para análise ao corpo editorial da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia /FEBRASGO, indexada pelo no. ISSN 01007254, para fins de publicação

Daniela Celestino Catão da Silva

Recife, 2008

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL:

Avaliar a variação nos níveis dos marcadores de risco cardiovascular relacionada ao estado menopausal e a relação da Proteína C-reativa com os hormônios sexuais endógenos, distribuição de gordura corporal e resistência à insulina em mulheres climatéricas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Avaliar a idade, o tempo de menopausa, o IMC, a medida da cintura e relação cintura/quadril, os níveis de colesterol total, HDL, LDL, triglicerídios, insulinemia e glicemia de jejum, o índice de resistência insulínica avaliada pelo HOMA (Homeostatic model assessment), a proteína C-reativa e a espessura da camada íntima média da artéria carótida, em mulheres na pré e pós-menopausa.
2. Correlacionar estes parâmetros clínicos e laboratoriais com os níveis séricos de FSH, estradiol e testosterona.
3. Correlacionar os parâmetros clínicos, hormonais e bioquímicos, citados acima, e a EAC, com os níveis séricos de PCR.
4. Avaliar a influência independente dos parâmetros clínicos, hormonais e bioquímicos nos níveis séricos de PCR

**O ESTADO MENOPAUSAL, MAS NÃO A IDADE, É UM FATOR DE RISCO
INDEPENDENTE PARA A INFLAMAÇÃO ENDOTELIAL SUBCLÍNICA EM
MULHERES CLIMATÉRICAS**

**Menopause, but not age, is an independent risk factor for low-grade endothelial
inflammation in climateric women.**

Daniela Celestino Catão da Silva ¹

Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa ²

Andrea de Almeida Vasconcelos Nogueira ³

Joeline Maria Cleto Cerqueira ³

Ana Célia Oliveira dos Santos ⁴

Departamento Materno-Infantil da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE – Pernambuco.

1. Aluna da Pós-graduação em Tocoginecologia da FCM/UPE.
2. Prof^a. Adjunta da Disciplina de Tocoginecologia da FCM/UPE.
3. Mestrandas da Pós-graduação em Tocoginecologia da FCM/UPE.
4. Prof^a Adjunta da disciplina de bioquímica do Instituto de Ciências Biológicas - UPE.

Correspondência: Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa

Rua Bruno Maia 217 apto. 1001 Graças Recife Pernambuco

CEP: 52011-110

Fone: 0xx 81 3221-2017 Fax: 0xx 81 3241-5946

e-mail: heliolaura@yahoo.com.br

Código de campo alterado

RESUMO

Objetivo: Avaliar a variação dos marcadores de risco cardiovascular relacionados ao estado menopausal e relação da PCR-us com os hormônios sexuais endógenos, distribuição de gordura corporal e resistência à insulina em mulheres climatéricas.

Métodos: Estudo de corte transversal, constituído por 145 mulheres, 56 na pré-menopausa e 89 na pós-menopausa, FSH menor que 20 IU/ml, ou maior que 40 IU/ml, respectivamente. Todas as pacientes foram submetidas à avaliação do perfil lipídico, relação glicemia e insulinemia de jejum, HOMA-IR, dosagem de PCR e medida ultrassonográfica da EAC. Resultados: O grupo pós-menopausa apresentou maiores níveis séricos de PCR ($p=0,04$), colesterol total (CT) ($p<0,001$) e colesterol LDL ($p<0,001$) comparado ao grupo pré-menopausa. O FSH apresentou correlação negativa com o IMC ($r_s -0.192$, $p=0.047$), e positiva com CT ($r_s 0.405$, $p<0,001$) e LDL ($r_s 0.386$, $p<0,001$). O estradiol apresentou correlação negativa com o CT ($r_s -0.421$, $p<0,001$) e LDL ($r_s -0.410$, $p<0,001$). A PCR apresentou correlação positiva com a relação cintura quadril ($r_s 0.93$, $p=0,01$), circunferência abdominal ($r_s 0.13$, $p=0,005$), relação G/I de jejum ($r_s 0.37$, $p=0,001$), HOMA-IR ($r_s 0.29$, $p=0,01$). O estado menopausal e a medida da cintura ($p=0,02$ e $p=0,00003$, respectivamente) comportaram-se como preditores independentes dos níveis plasmáticos da PCR. Conclusões: A PCR apresenta níveis maiores em pacientes pós-menopausadas. O estado da função ovariana e a medida da circunferência abdominal, foram os únicos fatores que, de forma independente, apresentaram um efeito preditor para os níveis da PCR-us na mulher climatérica.

Palavras-chave: resistência insulínica; espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum; proteína C reativa; menopausa.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the relationship between cardiovascular risk factors and menopausal status and between C-reactive protein and sexual hormones, body fat distribution and insulin resistance in climateric women. **Methods:** a cross sectional study evaluated 145 climateric women (56 pre-menopause and 89 postmenopause) in case of FSH was smaller than 20 IU/ml or higher than 40 IU/ml, respectively. All subjects had fasting venous blood drawn for testing of glucose, insulin, FSH, estradiol, testosterona, C-reactive protein, lipids and carotid intima-media thickness echographic measure. **Results:** A significant difference between pre and postmenopausal women were found in C-reactive protein, total and LDL cholesterol. FSH correlated negatively with BMI ($r_s -0.192$, $p=0.047$), and positively with total ($r_s 0.405$, $p<0,001$) and LDL-cholesterol ($r_s 0.386$, $p<0,001$). Estradiol correlated negatively with total ($r_s -0.421$, $p<0,001$) and LDL-cholesterol ($r_s -0.410$, $p<0,001$). CRP correlated positively with waist circumference ($r_s 0.13$, $p=0,005$), waist/hip ratio ($r_s 0.93$, $p=0,01$), glucose/insulin ratio ($r_s 0.37$, $p=0,001$), and HOMA ($r_s 0.29$, $p=0,01$). Exploratory multiple linear regression was conducted and menopausal status and waist circumference were independent predictors of CRP levels. **Conclusions:** CRP levels were higher in postmenopausal women. The menopausal status and waist circumference were the only factors that showed independent predictor effect in CRP levels in climateric women.

Keywords: Menopause; inflammatory marker; C reactive protein; insulinic resistance; carotid intimal media thickness.

I. INTRODUÇÃO

Considerado o período de maior aumento do risco cardiovascular na população feminina, o climatério representa a fase de transição da vida reprodutiva para a não reprodutiva. Dentro deste período de tempo, a menopausa fisiológica ocorre por volta dos 50 anos de idade ¹.

A deficiência estrogênica do período perimenopausal é classicamente considerada como fator relevante na etiopatogenia das doenças cardiovasculares (DCV). Diversos mecanismos são utilizados para explicar este fenômeno, destacando-se aumento na concentração de proteínas de baixa densidade, a liberação reduzida de hormônios vasodilatadores (exemplo, prostaciclina), aumento dos agentes vasoconstritores e pró-agregantes (exemplo, leucotrienos inflamatórios e tromboxana A₂), bem como aumento da resistência insulínica ¹.

As DCV têm importância capital entre as mulheres por ocuparem o primeiro lugar como causa de mortalidade em grande parte dos países do mundo, especialmente na pós-menopausa, superando inclusive doenças neoplásicas. O desenvolvimento das DCV ocorre em média 10 a 15 anos mais tarde em relação aos homens, reflexo do aumento na expectativa de vida feminina ².

O processo inflamatório encontra-se envolvido na aterogênese desenvolvida nas DCV. A Proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-us) é uma proteína de fase aguda sintetizada no fígado e que é estimulada por interleucinas (IL-1 e IL-6), produzidas pelas células endoteliais e outros tipos celulares. A PCR-us leva a aterogênese por induzir expressão endotelial de moléculas de adesão, como a ICAM (intercellular adhesion molecule) ³, VCAM (vascular cell adhesion molecule) e, E-selectina; estimular a liberação de citocinas pró-inflamatórias ⁴, como MCP-1 (monocyte chemoattractant

protein)^{5,6}, e participar na formação das células esponjosas, além de outros efeitos⁷⁻⁹. Recentemente foi demonstrado que a PCR-us atua na captação de LDL pelos macrófagos, mecanismo descrito na formação das células esponjosas sem modificações químicas do LDL¹⁰. O aumento sérico da PCR-us associa-se com: presença e gravidade da aterosclerose, aumento do risco para eventos cardíacos em pacientes com e sem doença cardíaca de base, fatores de risco cardiovasculares, aumento da resistência à insulina (RI), aumento de gordura corporal, bem como maior risco de mortalidade e morbidade para doenças cardiovasculares e eventos coronários agudos¹¹⁻¹³.

O aumento da espessura da camada íntima média da artéria carótida (EAC) é um marcador precoce da formação de placas ateromatosas, sendo de particular interesse em pacientes com angina aos esforços e arteriografia coronariana normal, enfatizando a presença de ateromas subangiográficos nestes pacientes e as limitações da angiografia coronariana em detectar sinais precoces de aterosclerose¹⁴. A EAC prediz DCV incipiente e é reconhecida pelo FDA (Foods and Drugs Administration) como um marcador substituto para aterosclerose. Assim, a EAC pode ser considerada como marcador de risco cardiovascular¹⁵, bem como uma medida de aterosclerose generalizada^{16,17}.

Poucos estudos têm avaliado a associação entre os hormônios sexuais endógenos e parâmetros metabólicos e os níveis da PCR-us na mulher climatérica. O presente estudo pretendeu, então, avaliar a variação nos níveis dos marcadores de risco cardiovascular relacionada ao estado menopausal e a relação da proteína C-reativa com os hormônios sexuais endógenos, distribuição de gordura corporal e resistência à insulina em mulheres climatéricas.

II. SUJEITOS E MÉTODO

O estudo é tipo corte transversal, de caráter analítico, e avaliou 147 pacientes na perimenopausa atendidas no Ambulatório de Endocrinologia Tocoginecológica do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM) da Universidade de Pernambuco (UPE), no período de junho de 2006 a maio de 2007.

Foram incluídas mulheres na perimenopausa com idade entre 45 e 65 anos, classificadas em pré-menopausadas se FSH abaixo de 20 UI ou pós-menopausadas se FSH acima de 40 UI. Como critérios de exclusão, mulheres com idade abaixo de 45 anos e acima de 65 anos completos ou FSH entre 20 e 40 mUI/ml; gravidez em curso; Diabetes Mellitus; tabagismo atual; IMC (índice de massa corpórea) acima de 40 kg/m²; evidência clínica de infecção aguda; doenças inflamatórias crônicas prévias ao estudo; uso de corticoesteróide e estatinas nos últimos 2 meses; uso de medicação que altere a resistência insulínica (exemplo, glitazonas e metformina) nos últimos 2 meses; uso de dispositivo intrauterino.

Das 168 pacientes selecionadas, 97 pacientes apresentaram dosagem acima de 40 UI, sendo agrupadas como pós-menopausa; 63 apresentaram dosagem abaixo de 20 UI, sendo agrupadas como pré-menopausa; 8 pacientes foram excluídas por apresentarem níveis de FSH sérico intermediários entre 20 - 40 IU/mL.

Todas as pacientes do estudo foram submetidas a exame físico geral e ginecológico, aferição da pressão arterial (mmHg), medida da cintura (cm), avaliação do peso (kg) e altura (m) para o cálculo do IMC, exames laboratoriais para dosagens hormonais e bioquímicas, cálculo do HOMA (Homeostatic Model Assessment) para medida da resistência insulínica, medição ecográfica da EAC. No exame físico geral determinou-se: idade, peso, altura, circunferência abdominal e do quadril, cálculo do

IMC, aferição da pressão arterial em mmHg. Para o cálculo do IMC foi utilizada a fórmula $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$. A pressão arterial sistólica e diastólica foi aferida pelo mesmo observador com um esfigmomanômetro, pela manhã após pelo menos 10 minutos de repouso, na posição sentada. A medida da circunferência da cintura foi avaliada com a paciente em posição ortostática, com o uso de fita métrica maleável, em centímetros, aferida no maior diâmetro entre a última costela e a crista ilíaca.

Para as dosagens hormonais e bioquímicas, amostras de sangue foram colhidas em veia periférica de membro superior, observado jejum de 12 horas, em período matutino. Foram dosados níveis séricos hormonais de: FSH (VN: 3,5 – 134,8 IU/mL), testosterona total (VN: até 0,82 ng/mL), estradiol (VN: <5 – 498 UI/mL), todos pela técnica de eletroquimioluminescência (Mannheim, Alemanha). As dosagens bioquímicas incluíram: proteína C reativa ultra-sensível (VN: 0 – 10 mg/dl, técnica nefelométrica, Newark, DE, USA), glicemia basal (VN: 70- 100 mg/dL), colesterol total (VN: 200-240 mg/dL), HDL colesterol (VN: superior a 45 mg/dL), triglicérides (VN: até 150 mg/dL), todos pela automação Cobas Mira Plus – Roche (Mannheim, Alemanha), LDL-colesterol (VN: até 130 mg/dL, obtido pela fórmula de Friedewald) e Insulina basal (VN: 3 – 17 μ UI, técnica de eletroquimioluminescência, Mannheim, Alemanha).

Para o cálculo do HOMA foi utilizada a fórmula insulina de jejum (μ U/ml) x glicose de jejum (mmol/l) / 22,5.

A espessura da EAC foi medida bilateralmente por ultra-sonografia modo B utilizando aparelho Shimatzu (SDU 2200) com transdutor linear de 7MHz. As pacientes foram posicionadas em posição supina devido à projeção longitudinal da imagem em modo B. Em cada indivíduo, a espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum foi determinada pela média das maiores medidas na parede proximal e distal ao

transdutor, distando 2 cm da sua bifurcação. Todas as medidas foram realizadas por um único examinador.

Das 168 pacientes selecionadas, 15 foram excluídas por apresentarem níveis de PCR acima de 10 mg/dL, sugestivo de infecção ativa, e 8 pacientes que apresentaram níveis de FSH sérico intermediários entre 20 - 40 IU/mL, perfazendo um total de 23 exclusões. O número final de sujeitos avaliados totalizou 145 pacientes.

O cálculo do tamanho amostral foi feito para estudo transversal, no STATCALC, versão seis, do Epi-Info 3.3 para Windows, tendo-se como base um aumento de 30% nos níveis séricos de PCR em mulheres na pós-menopausa quando comparadas com o grupo na pré-menopausa. Foi utilizado um erro α de 5% com um power de 80%, sendo a proporção de casos de 1:1. Segundo estes critérios, o tamanho amostral para a realização deste estudo é de aproximadamente 50 participantes em cada grupo.

A análise estatística foi realizada no Epi-Info, versão 3.3. Para a avaliação da homogeneidade das variâncias das variáveis estudadas utilizou-se o teste de desigualdade de Bartlett's. Para a comparação de variáveis contínuas, foram utilizados a ANOVA (variâncias homogêneas) ou o teste de Mann Whitney (variância não homogênea).

Foi realizada uma análise de regressão univariada entre os níveis da PCR-us e variáveis hormonais e antropométricas, através do cálculo do coeficiente de correlação de Spearman. Em seguida, as variáveis que alcançaram o nível de significância estatística foram submetidas a uma análise de regressão multivariada, para se estimar o efeito independente de cada variável nos níveis da PCR-us, através de um modelo de interação entre elas. A escolha do melhor modelo foi realizada utilizando o

procedimento *stepwise*. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do CISAM/UPE, com Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por todas as pacientes envolvidas no estudo. O estudo foi conduzido de acordo com a recomendação da 4ª Declaração de Helsinque envolvendo seres humanos.

II. RESULTADOS

As características clínicas, hormonais e metabólicas para os grupos pré-menopausa e pós-menopausa estão mostradas na tabela 1. Dentre os parâmetros clínicos, o grupo pós-menopausa apresentou a idade significativamente maior que o grupo pré-menopausa (53.4 ± 5.3 vs 47.2 ± 2.6 , $p < 0,001$). O tempo médio de menopausa foi $73,5 \pm 2,4$ meses. Os seguintes parâmetros não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos: IMC, circunferência da cintura, e relação entre as circunferências da cintura e do quadril. Em relação aos parâmetros bioquímicos, a dosagem sérica da PCR apresentou valores maiores e estatisticamente significativos no grupo pós-menopausa ($3,63 \pm 7,9$ vs $2,56 \pm 5,75$, $p = 0,004$). Por outro lado, os seguintes parâmetros não apresentaram diferenças estatisticamente significantes: medida da espessura da EAC, insulinemia e glicemia de jejum, relação entre a glicemia e a insulinemia de jejum, HOMA, níveis séricos dos triglicerídeos. Tanto os valores séricos do colesterol total (220.2 ± 44.3 vs 186.8 ± 41 , $p < 0,001$) como do colesterol LDL (136.9 ± 39 vs 107.5 ± 35.5 , $p < 0,001$) foram significativamente maiores no grupo pós-menopausa, mas o colesterol HDL não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Já em relação às dosagens hormonais, os níveis de

FSH foram significativamente maiores no grupo pós-menopausa (87.4 ± 29.4 vs 9.5 ± 5.6 , $p < 0,001$) enquanto os níveis séricos de estradiol (29.4 ± 35.9 vs 179.6 ± 147.6 , $p < 0,001$) e de testosterona (0.11 ± 0.10 vs 0.19 ± 0.12 , $p < 0,001$) foram maiores no grupo pré-menopausa.

Tabela 1 - Parâmetros clínicos, hormonais e metabólicos nos grupos: pré-menopausa e pós-menopausa. CISAM - Recife, 2008.

VARIÁVEIS	PRÉ-MENOPAUSA (n=56)	PÓS-MENOPAUSA (n=89)	DP ¹	DP	p
Idade (anos)*	47.2	53.4	5.3	2.6	< 0.001
IMC (Kg/m ²) ²	27.2	26.1	3.7	4.4	NE
Cintura (cm)	89.8	89.1	9.4	12.7	NE
Cint/Quad ³	0.88	0.89	0.06	0.07	NE
PCR (mg/l) ⁴	2,56	3,63	7,9	5,75	0,004
EAC (mm) ^{5*}	0.80	0.78	0.15	0.23	NE
Insulinemia(μU/ml) *	10.9	9.4	5.8	15.6	NE
Glicemia (mg/dl)	97.4	94.5	12.4	22.9	NE
Glic/Insul ^{6*}	0.16	0.13	0.07	0.15	NE
HOMA ⁷	2.85	2.22	1.46	5.28	NE
Triglicérido(mg/dl)	150.6	150.9	80.8	81.6	NE
Colesterol total (mg/dl)	186.8	220.2	44.3	41	< 0.001
HDL (mg/dl) ^{8*}	49.2	52.8	16.4	11.8	NE
LDL (mg/dl) ⁹	107.5	136.9	39	35.5	< 0.001

* teste de Mann Whitney

1 DP: Desvio padrão

2 IMC: Índice de massa corporal

3 Cint/Quad: Relação cintura/quadril

4 PCR: Proteína C reativa

5 EAC: Espessura da camada íntima-média na artéria carótida comum

6 Glic/Insul: Relação entre glicemia de jejum/insulinemia de jejum

7 HOMA: Modelo Homeostático de Avaliação da Resistência Insulínica

8 HDL: Fração do colesterol de alta densidade

9 LDL: Fração do colesterol de baixa densidade

Foi avaliada a correlação entre as variáveis clínicas/antropométricas e os níveis hormonais nos dois grupos, utilizando o coeficiente de correlação de Spearman (tabela 2). Encontramos associação negativa, estatisticamente significativa, entre o IMC e o FSH ($r_s -0.192$, $p=0.047$). Por outro lado, a correlação entre o IMC e demais hormônios (estradiol e testosterona), bem como a associação entre os demais parâmetros clínicos

(relação cintura/quadril, PCR, medida da espessura da camada íntima-média na artéria carótida interna, relação entre a glicemia de jejum e a insulinemia de jejum, HOMA, níveis séricos dos triglicerídeos, HDL) e os níveis hormonais (FSH, estradiol, testosterona), não apresentaram significância estatística. Os níveis séricos de colesterol total apresentaram correlação positiva estatisticamente significativa com o FSH (r_s 0.405, $p < 0.001$), e negativa com o estradiol (r_s -0.421, $p < 0.001$). Ao contrário, o coeficiente de correlação de Spearman entre colesterol total e níveis séricos de testosterona apresentou valores sem significância estatística. Foi observada uma correlação positiva entre os níveis séricos de LDL e FSH (r_s 0.386, $p < 0.001$), e negativa entre LDL e estradiol (r_s -0.410, $p < 0.001$) e testosterona (r_s -0.164, $p=0.053$).

Tabela 2 - Coeficientes de correlação de Spearman entre FSH, estradiol, testosterona e variáveis clínicas. CISAM - Recife, 2007.

VARIÁVEIS	FSH ¹		ESTRADIOL		TESTOSTERONA	
	r_s ¹⁰	p	r_s	P	r_s	p
IMC (Kg/m ²) ²	-0.192	0.047	0.087	NS	0.053	NS
Cint/Quad ³	-0.022	NS	0.037	NS	0.126	NS
PCR (mg/l) ⁴	0.126	NS	-0.123	NS	-0.090	NS
EAC (mm) ⁵	0.047	NS	-0.070	NS	-0.090	NS
Glic/Insul ⁶	0.065	NS	0.058	NS	0.078	NS
HOMA ⁷	-0.094	NS	-0.024	NS	-0.063	NS
Triglicerídeo (mg/dl)	-0.061	NS	-0.066	NS	0.044	NS
Colesterol total (mg/dl)	0.405	< 0.001	-0.421	< 0.001	-0.142	NS
HDL (mg/dl) ⁸	0.143	NS	-0.078	NS	-0.003	NS
LDL (mg/dl) ⁹	0.386	< 0.001	-0.410	< 0.001	-0.164	0.053

1 FSH: Hormônio foliculo estimulante.

2 IMC: Índice de massa corporal

3 Cint/Quad: Relação cintura/quadril

4 PCR: Proteína C reativa

5 EAC: Espessura da camada íntima-média na artéria carótida comum

6 Glic/Insul: Relação entre glicemia de jejum/insulinemia de jejum

7 HOMA: Modelo Homeostático de Avaliação da Resistência Insulínica

8 HDL: Fração do colesterol de alta densidade

9 LDL: Fração do colesterol de baixa densidade

10 r_s : Coeficiente de correlação de Spearman

Não foi observada correlação entre a EAC e o tempo de menopausa ($r=0,02$; $p=0,19$).

A correlação entre PCR e variáveis clínicas são mostrados na tabela 3. Foi observada correlação positiva e estatisticamente significativa entre PCR as seguintes variáveis: cintura (r_s 0,13, $p=0,005$), relação glicemia /insulinemia de jejum (r_s 0,37, $p<0,001$), HOMA (r_s 0,29, $p<0,001$) e HDL-colesterol (r_s 0,35, $p< 0,05$).

Tabela 3 - Coeficientes de correlação de Spearman entre PCR e variáveis clínicas. CISAM – Recife, 2007.

VARIÁVEIS	PCR ¹	
	r_s ²	P
IMC (Kg/m ²) ³	0,35	NS
Idade	0,05	NS
Tempo menopausa (m)	-0,02	NS
Cint/Quad ⁴	0,21	NS
Cintura (cm)	0,13	0,005
Testosterona (ng/ml)	-0,09	NS
Estradiol (pg/ml)	-0,123	NS
FSH (mil/ml) ⁵	0,126	NS
EAC (mm) ⁶	0,15	NS
Glic/Insul ⁷	0,37	0,001
HOMA ⁸	0,29	0,001
Triglicerídeo (mg/dl)	0,50	0,01
Colesterol total (mg/dl)	0,01	NS
HDL (mg/dl) ⁹	0,35	0,05

1 PCR: Proteína C reativa.

2 r_s : Coeficiente de correlação de Spearman

3 IMC: Índice de massa corporal

4 Cint/Quad: Relação cintura/quadril

5 FSH: Hormônio folículo estimulante

6 EAC: Espessura da camada íntima-média na artéria carótida comum

7 Glic/Insul: Relação entre glicemia de jejum/insulinemia de jejum

8 HOMA: Modelo Homeostático de Avaliação da Resistência Insulínica

9 HDL: Fração do colesterol de alta densidade

Tabela 4 - Modelo de regressão linear múltipla (n=145) entre a PCR-us e a idade, estado menopausal e medida da cintura.

Variável	Coefficiente	Erro padrão	F-teste	r2 (%)	p
idade	-0,018	0,047	0,1408	1,0	0,70
Grupo*	-1,221	0,518	5,5547	4,0	0,02
cintura	0,084	0,019	18,6991	11,0	0,00003

* estado menopausal

Na análise de regressão linear multivariada, não se observou um efeito independente da idade nos níveis da PCR. Entretanto, o estado menopausal e a medida da cintura ($p=0,02$ e $p=0,00003$, respectivamente) comportaram-se como preditores independentes dos níveis plasmáticos da PCR, explicando 11% da variabilidade dos níveis deste marcador inflamatório. As variáveis Glicose/insulina de jejum e o HOMA embora mostrassem uma correlação estatisticamente significativa com os níveis de PCR na análise univariada, não entraram no modelo de regressão múltipla porque eram colineares com a medida da cintura.

IV. DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou um aumento significativo nos níveis séricos de PCR em pacientes na pós-menopausa em comparação com pacientes na pré-menopausa, achado compatível com a literatura, e consistente com o aumento da faixa etária observado neste período^{18,19}. A prevalência crescente de doenças subclínicas ou clinicamente detectáveis que induzem resposta de fase aguda pode contribuir para o aumento nos níveis séricos de PCR associado com o aumento da idade^{20,21}. Resultados como estes têm estimulado pesquisadores a avaliar a idade biológica, em comparação com a idade cronológica. Biomarcadores de envelhecimento ajudariam a caracterizar

esta idade biológica e, considerando que a idade é um fator de risco importante em muitas doenças degenerativas, poderiam ser utilizados com a finalidade de identificar indivíduos com alto risco para desenvolvimento de doenças associadas à idade ^{22,23}. Estas associações, contudo, não explicam se a PCR é responsável pela extensão e severidade da aterosclerose preexistente, se é marcador de risco, ou indicador de um processo subjacente tal como infecção persistente, ou seria ela mesma, mediador de dano vascular ^{24,25}. Medidas de proteínas de fase aguda e análise detalhada de fatores de confusão em grandes estudos populacionais são necessárias para demonstrar o nexo causal entre tais associações.

No presente estudo, apesar dos valores médios de PCR terem sido maiores nas pacientes pós-menopausadas (3,63 mg/l), com valores considerados de alto risco cardiovascular, conforme pontos de corte definidos pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention) e AHA (American Heart Association) ²⁶, os valores médios da PCR encontrados nas mulheres pré-menopausadas (2,56 mg/l) também não estiveram dentro da faixa de normalidade, enquadrando-se na faixa de risco moderado.

A associação entre PCR e estradiol não foi estatisticamente significativa em nosso estudo, contrariando o conceito clássico de que o estrogênio endógeno é o responsável pelo perfil cardioprotetor na pré-menopausa ²⁷. Uma possível explicação é a maior variabilidade sérica nos valores de estradiol, especialmente na perimenopausa, pela secreção contínua e reduzida de estradiol pelos ovários, e conversão periférica de androstenediona a estrona, principalmente no tecido adiposo ²⁸. Crandall *et col* encontrou associação significativa entre PCR e SHBG, contudo a associação entre estradiol endógeno e PCR não apresentou significância estatística ⁹. Por sua vez, Störk *et col* encontrou, entre mulheres na pós-menopausa, associação positiva entre os níveis de estradiol e andrógenos endógenos com os níveis de PCR, mesmo após ajustes para

composição corporal, atividade física e outros fatores de risco cardiovasculares tradicionais ²⁹. Folsom *et col* encontrou progressão nos níveis de PCR com aumento nos níveis do estradiol endógeno, associação esta atenuada após correção para IMC ³⁰. Estudos mais aprofundados são necessários para definir uma relação causal entre níveis séricos de estrógenos e níveis de PCR aumentados.

No presente estudo, os níveis séricos de testosterona apresentaram-se estatisticamente maiores no grupo de pacientes pré-menopausadas, reflexo da atividade ovariana presente, e apresentaram associação negativa com os valores da PCR, contudo sem significância estatística. Na literatura, as relações entre andrógenos endógenos e PCR apresentam achados conflitantes. Bell *et col*, demonstraram que a testosterona endógena e os pré-andrógenos adrenais *per se* não são determinantes independentes das lipoproteínas e PCR circulantes ³¹, podendo a distribuição de gordura corporal exercer ação moduladora. SHBG e testosterona total foram inversamente associadas com PCR entre pacientes não usuárias de TRH em trabalho de Joffe *et col* ³². Sowers *et col* encontrou associação entre aumento dos níveis séricos de andrógenos com níveis maiores de PCR, embora não entre o pro-andrógeno sulfato de dehidroepiandrostenediona (DHEAS) e PCR ³³.

A despeito destes achados, alguns estudos na literatura evidenciam diferenças nos valores de PCR entre os sexos, mesmo após correção para fatores de confusão. Lakoski *et col* encontrou valores médios de PCR estatisticamente maiores entre as mulheres em relação à população masculina, mesmo após correção para IMC e outros fatores de confusão ^{34,35}. Questiona-se, portanto, a participação do estrogênio endógeno na gênese dessa diferença nos valores de PCR entre os sexos ³⁵. Mais estudos são necessários para se definir o efeito dos esteróides sexuais circulantes sobre o risco cardiovascular e PCR.

Entre pacientes pós-menopausadas é observada maior prevalência da síndrome metabólica e seus componentes, o que também termina por interferir nos maiores níveis séricos da PCR encontrados nesta subpopulação específica³⁶⁻³⁸. O presente estudo evidenciou uma correlação positiva entre marcadores de resistência insulínica, o HOMA e relação glicemia de jejum/insulinemia de jejum, com a PCR. A resistência insulínica e a síndrome metabólica são associadas a aumento de diversos marcadores inflamatórios³⁹⁻⁴², inclusive entre a população mais jovem⁴². Em estudo de Ingelsson *et col*, marcadores inflamatórios endógenos foram correlacionados com síndrome metabólica e o HOMA, sendo observado associação independente entre VCAM-1, E-selectina e PCR com síndrome metabólica e resistência insulínica⁴⁰.

No presente estudo, a correlação entre PCR e a relação cintura/quadril, foi positiva e estatisticamente significativa. Este achado foi concordante com a literatura, que mostra uma relação direta e positiva entre os níveis séricos de PCR e o peso, tanto na população geral⁴³ quanto no subgrupo das mulheres menopausadas⁴⁴. Em estudo comparativo entre mulheres na pós-menopausa e mulheres na pré-menopausa, níveis de PCR foram relacionados com aumento da gordura corporal, principalmente a gordura abdominal, e menor liberação de glicose estimulada pela insulina, mas não ao status menopausal⁴⁵. Em nosso estudo observamos que além do efeito preditor da medida da cintura sobre os níveis da PCR-us, o estado da função ovariana também influenciou, de maneira independente, os níveis deste marcador inflamatório. Em outro trabalho, níveis aumentados de PCR em um grupo de mulheres com obesidade mórbida caíram significativamente após cirurgia de banda gástrica para redução do peso⁴⁶.

Apesar de termos encontrado em nosso estudo correlação positiva entre marcadores de resistência insulínica e PCR, não foi estatisticamente significativa a associação entre HOMA e relação glicemia de jejum/insulinemia de jejum com os

níveis hormonais, FSH, estradiol e testosterona. Este achado não foi condizente com a literatura, que mostra maior incidência de resistência insulínica na população pós-menopausada⁴⁷⁻⁴⁹. Entretanto, outros trabalhos mostram associação positiva entre níveis séricos de estradiol e resistência insulínica avaliada pelo HOMA na pós-menopausa^{50,51}.

No presente estudo, o FSH apresentou correlação negativa, estatisticamente significativa com o IMC, possivelmente pelo fato do tecido gorduroso produzir estrógeno por conversão periférica, e isso desencadear um feed-back negativo entre estrógenos endógenos sintetizados periféricamente e os níveis de FSH. Esse achado parece reforçar, indiretamente, a ausência de associação observada neste estudo, entre o estradiol e a resistência à insulina, já que a elevação do IMC, que influencia diretamente os níveis de estrógeno circulante, pode criar ou agravar um estado de resistência à insulina.

Não observamos diferença estatisticamente significativa entre a espessura da camada íntima-média na artéria carótida comum medida nos dois grupos (pré-menopausa e pós-menopausa). Os exames foram realizados com o mesmo aparelho, pelo mesmo examinador, sob a mesma técnica. Estes achados discordam da literatura, que mostra aumento nos valores da EAC na artéria carótida com o aumento da idade e presença de outros fatores de risco cardiovasculares⁵²⁻⁵⁵, bem como associação com níveis de estradiol endógeno⁵⁶. Alguns autores justificam o aumento da EAC em pacientes pós-menopausadas não devido à idade, mas sim pelo tempo decorrido desde a instalação da menopausa até o momento do exame, evidenciando inclusive que pacientes com mesma idade, mas tempo de menopausa diferentes apresentam diferenças nas medidas da EAC na artéria carótida. Em nosso estudo não observamos correlação entre a EAC e o tempo de menopausa⁵⁷. Também não observamos correlação

estatisticamente significativa entre a EAC e níveis séricos da PCR. Os achados na literatura científica são conflitantes. Alguns autores sugeriram que a PCR não é um fator causal independente para o início e progressão da aterosclerose, bem como associações univariadas entre PCR e EAC foram influenciadas por fatores de confusão como idade, sexo, e fatores de risco cardiovasculares ⁵⁸, especialmente no sexo feminino ⁵⁹. Outros estudos apontam na mesma direção: a não associação entre PCR e EAC, especialmente após correção para fatores de confusão ⁶⁰⁻⁶². Por outro lado, Sander *et al* encontraram que a progressão da EAC na carótida após ajustes para fatores de risco foi significativamente associada com a PCR em mulheres ($p=0,006$) mas não em homens ($p=0,39$) ⁶³. Outros autores, com amostras populacionais menores, obtiveram achados semelhantes ⁶⁴⁻⁶⁶.

Complementando a análise univariada preliminar, foi realizada uma análise multivariada com o objetivo de avaliar o efeito independente da idade, estado menopausal, cintura e os marcadores da sensibilidade à insulina nos níveis plasmáticos da PCR-us. Foi observado que o estado da função ovariana e principalmente a medida da circunferência abdominal, foram os únicos fatores que, de forma independente, apresentaram um efeito preditor para os níveis da PCR-us na mulher climatérica. O estudo INTERHEART, que avaliou os fatores de risco para infarto do miocárdio na população latino-americana, observou que a obesidade abdominal associou-se a um aumento de 48,5% no risco atribuído populacional para o aparecimento da coronariopatia, e juntamente com a dislipidemia e tabagismo representavam um aumento de 88% deste risco ⁶⁷.

Observamos no presente estudo maiores níveis séricos de PCR no grupo de pacientes pós-menopausadas, as quais apresentavam também a presença de fatores de risco cardiovasculares clássicos, como maiores níveis séricos de LDL e colesterol total.

Não observamos associação significativa entre os níveis endógenos de estradiol ou testosterona e a PCR. O estado da função ovariana e principalmente a medida da circunferência abdominal, foram os únicos fatores que, de forma independente, apresentaram um efeito preditor para os níveis da PCR-us na mulher climatérica. Os níveis plasmáticos do FSH, estradiol e testosterona não influenciaram os níveis da PCR-us nas mulheres climatéricas. Mais estudos são necessários para o esclarecimento das relações entre os níveis dos hormonais sexuais endógenos e a PCR-us em mulheres na perimenopausa.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salvatore SS, Salvatore S, Vito Borzì c, Luigi Di Pino, Maria PC, Daniele D, Giuseppe P, Giuseppe M, Nunziata C, Gabriella C, Concetta L, Benedetto T, Sarina C. Correlation between some metabolic markers of vascular risk and carotid artery intima-media thickness in postmenopausal women. *Maturitas*. 2004; 49: 134-139.
2. Fernandes CE, Pinho Neto JSL, Gebara OCE. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). *Arq Bras Cardiol*.2008;91(1 supl.1):1-23.
3. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102: 2165-2168.
4. Störk S, Baumann K, von Schacky C, Angerer P. The effect of 17 -estradiol on MCP-1 serum levels in postmenopausal women. *Cardiovasc. Res*. 2002; 53: 642-649.
5. Pasceri V, Chang J, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*. 2001;103: 2531-2534.
6. Hiroyuki S, Shuichi I, Shu K, Hisao K, Yoshiaki T, Tetsuo S, Masahiko K. Effect of Transdermal Hormone Replacement Therapy on Carotid Artery Wall Thickness and

Levels of Vascular Inflammatory Markers in Postmenopausal Women. *Hypertens. Res.* 2005; 28: 579–584.

7. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation.* 2004;109(1):IV6.

8. Labarrere CA, Zaloga GP. C-reactive protein: From innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am. J. Med.* 2004;117: 499.

9. Crandall C, Palla S, Reboussin B, Hu P, Barrett-Connor E, Reuben D, Greendale G. Cross-Sectional Association between Markers of Inflammation and Serum Sex Steroid Levels in the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Journal of Women's Health.* 2006; 15 (1): 14-23.

10. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein–mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation.* 2001; 103: 1194–1197.

11. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 836–843.

12. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N. Engl. J. Med.* 2000; 332: 635–641.
13. André T, Amy N, Cynthia KS, Philip AA, Eric TP. Weight loss reduces c-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation.* 2002; 105: 564-569.
14. Ramoń AE, Nadia M, Pablo A, Emmanouil Z, Valentine RN, Dariush KN, Juan Carlos K. Chronic inflammation and increased arterial stiffness in patients with cardiac syndrome X. *European Heart Journal.* 2003 ; 24: 2006–2011.
15. Lynne EW, Carl DL, Jeffrey C, Ward R, Barry IF, Shahriar M, Donald WB. Race-Specific relationships between coronary and carotid artery calcification and carotid intimal medial thickness. *Stroke.* 2004; 35: 97-99.
16. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine study. *Circulation.* 2001; 104: 2815–2819.
17. Mária TM, Zita S, József B, Attila V, János K, Sándor I, György B, Viktória J, László C, Dániel B. Early-Onset Carotid Atherosclerosis Is Associated With Increased Intima-Media Thickness and Elevated Serum Levels of Inflammatory Markers. *Stroke.* 2003;34:58-63

18. Hung J, Knuiman MW, Divitini ML, Davis T, Beilby JP. Prevalence and risk factor correlates of elevated C-reactive protein in an adult Australian population. *Am J Cardiol.* 2008;101(2):193-8.
19. Sun JY, Zhao D, Wang W, Liu J, Cheng J, Liu J, Li Y, Jia YN. Distributions of high-sensitivity C-reactive protein and its association with metabolic syndrome in population aged 45-74 in Beijing. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2007; 28(12):1155-8.
20. Hutchinson WL, Koenig W, Fröhlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem.* 2000; 46 (7) : 934-8.
21. Caparevi Z, Kostic N. The influence of age and the beginning of menopause on the lipid status, LDL oxidation, and CRP in healthy women. *Srp Arh. Celok. Lek.* 2007; 135 (5-6) : 280-5.
22. Simm A, Nass N, Bartling B, Hofmann B, Silber RE, Navarrete Santos A. Potential biomarkers of ageing. *Biol Chem.* 2008;389(3):257-65.
23. Chahal HS, Drake WM. The endocrine system and ageing. *J Pathol.* 2007; 211(2):173-80.

24. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*. 1997 ; 350: 430–6.

25. Altannavch TS, Roubalová K, Broz J, Hrubá D, And I M. Serological markers of Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus and Helicobacter pylori infection in diabetic and non-diabetic patients with unstable angina pectoris. *Cent. Eur. J. Public. Health*. 2003; 11(2):102-6.

26. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.

27. Karen AM, Lewis HK, Kim ST, Yue-Fang C. Changes in Cardiovascular Risk Factors During the Perimenopause and Postmenopause and Carotid Artery Atherosclerosis in Healthy Women. *Stroke*. 2001 ; 32: 1104-1111.

28. Matthews KA, Cauley J. Menopause and mid-life changes. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH Jr, Halter JB, Ouslander JG, editores. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1999. p.179 –190.

29. Störk S, Bots ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and C-reactive protein in healthy postmenopausal women. *J. Intern. Med.* 2008.

30. Folsom AR, Golden SH, Boland LL, Szklo M. Association of endogenous hormones with C-reactive protein, fibrinogen, and white blood count in post-menopausal women. *Eur J Epidemiol.* 2005;20(12):1015-22.

31. Bell RJ, Davison SL, Papalia MA, McKenzie DP, Davis SR. Endogenous androgen levels and cardiovascular risk profile in women across the adult life span. *Menopause.* 2007; 14 (4) : 630-8.

32. Joffe HV, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Rexrode KM. Sex hormone-binding globulin and serum testosterone are inversely associated with C-reactive protein levels in postmenopausal women at high risk for cardiovascular disease. *Ann. Epidemiol.* 2006; 16 (2) :105-12.

33. MaryFran RS, Mary J, John FR, Daniel McC, Roderick L, Bill L, Richard P, Kim S, Karen AM. Androgens Are Associated with Hemostatic and Inflammatory Factors among Women at the Mid-Life. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (11) : 6064-71.

34. Lakoski SG, Cushman M, Criqui M, Rundek T, Blumenthal RS, D'Agostino RB Jr, Herrington DM. Gender and C-reactive protein: data from the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohort. *Am. Heart. J.* 2006;152 (3) : 593-8.

35. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, Wians FH Jr, Grundy SM, de Lemos JA. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46 (3) : 464-9.
36. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas.* 2008;60(1):10-8.
37. Kaaja RJ. Metabolic syndrome and the menopause. *Menopause Int.* 2008;14(1):21-5.
38. Mitrakou A. Women's health and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1092:33-48.
39. Saltevo J, Laakso M, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Vanhala M. Levels of adiponectin, C-reactive protein and interleukin-1 receptor antagonist are associated with insulin sensitivity: a population-based study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(5):378-83.
40. Ingelsson E, Hulthe J, Lind L. Inflammatory markers in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.* 2008; 38 (7) : 502-9.
41. Deepa R, Velmurugan K, Arvind K, Sivaram P, Sientay C, Uday S, Mohan V. Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemoattractant protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance-

-the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Metabolism*. 2006; 55 (9) : 1232-8.

42. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Syrenicz A, Gebala A, Walczak M. Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2005; 26 (5) : 473-9.

43. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003; 111 (12):1805–1812.

44. Piché ME, Lapointe A, Weisnagel SJ, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J, Lemieux S. Regional body fat distribution and metabolic profile in postmenopausal women. *Metabolism*. 2008;57(8):1101-7.

45. Sites CK, Toth MJ, Cushman M, L'Hommedieu GD, Tchernof A, Tracy RP, Poehlman E. Menopause-related differences in inflammation markers and their relationship to body fat distribution and insulin-stimulated glucose disposal. *Fertil. Steril.* 2002 ; 77:128–135.

46. Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, Sandhofer A, Weiss H, Nehoda H, Aigner F, Patsch JR. Markers of chronic inflammation and obesity: a prospective study on the reversibility of this association in middle-aged women undergoing weight loss by surgical intervention. In. *J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002 ; 26 : 659–662.

47. Schianca GP, Castello L, Rapetti R, Limoncini A, Bartoli E. Insulin sensitivity: gender-related differences in subjects with normal glucose tolerance. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2006;16 (5) : 339-44.
48. Lin WY, Yang WS, Lee LT, Chen CY, Liu CS, Lin CC, Huang KC. Insulin resistance, obesity, and metabolic syndrome among non-diabetic pre- and postmenopausal women in North Taiwan. *Int. J. Obes. (Lond).* 2006; 30 (6) : 912-7.
49. Otsuki M, Kasayama S, Morita S, Asanuma N, Saito H, Mukai M, Koga M. Menopause, but not age, is an independent risk factor for fasting plasma glucose levels in nondiabetic women. *Menopause.* 2007;14(3 Pt 1):350-1.
50. Golden SH, Dobs AS, Vaidya D, Szklo M, Gapstur S, Kopp P, Liu K, Ouyang P. Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (4) : 1289-95.
51. Kalish GM, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Gulanski BI; Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1646-52.
52. Temelkova-Kurktschiev T, Fischer S, Koehler C, Mennicken G, Henkel E, Hanefeld M. Intima-media thickness in healthy probands without risk factors for arteriosclerosis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2001; 126 (8) : 193-7.

53. Kampus P, Kals J, Ristimäe T, Muda P, Ulst K, Zilmer K, Salonen RM, Tuomainen TP, Teesalu R, Zilmer M. Augmentation index and carotid intima-media thickness are differently related to age, C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein. *J. Hypertens.* 2007; 25 (4) : 819-25.
54. Lábrová R, Honzíkova N, Maderová E, Vysocanová P, Nováková Z, Závodná E, Fiser B, Semrád B. Age-dependent relationship between the carotid intima-media thickness, baroreflex sensitivity, and the inter-beat interval in normotensive and hypertensive subjects. *Physiol. Res.* 2005 ; 54 (6) : 593-600.
55. Corrado E, Muratori I, Tantillo R, Contorno F, Coppola G, Strano A, Novo S. Relationship between endothelial dysfunction, intima media thickness and cardiovascular risk factors in asymptomatic subjects. *Int. Angiol.* 2005; 24 (1) : 52-8.
56. Tivesten A, Hulthe J, Wallenfeldt K, Wikstrand J, Ohlsson C, Fagerberg B. Circulating estradiol is an independent predictor of progression of carotid artery intima-media thickness in middle-aged men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11):4433-7.
57. Mack WJ, Slater CC, Xiang M, Shoupe D, Lobo RA, Hodis HN. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil. Steril.* 2004; 82 (2) : 391-7.
58. Lorenz MW, Karbstein P, Markus HS, Sitzer M. High-sensitivity C-reactive protein is not associated with carotid intima-media progression: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke.* 2007; 38 (6) : 1774-9.

59. Makita S, Nakamura M, Hiramori K. The association of C-reactive protein levels with carotid intima-media complex thickness and plaque formation in the general population. *Stroke*. 2005; 36 (10) : 2138-42.
60. Hee Choi S, Chang Kim H, Woo Ahn C, Keun Cho H, Soo Cha B, Chung YS, Woo Lee K, Chul Lee H, Bum Huh K, Kim DJ. Is high-sensitivity C-reactive protein associated with carotid atherosclerosis in healthy Koreans? *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2005; 12 (6) : 548-54.
61. de Maat MP, Bladbjerg EM, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Møller L, Jespersen J. Inflammation, thrombosis and atherosclerosis: results of the Glostrup study. *J. Thromb. Haemost*. 2003; 1 (5) : 950-7.
62. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, Hofman A, Witteman JC. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol*. 1999; 19 (8) : 1986-91.
63. Sander K, Horn CS, Briesenick C, Sander D; INVADE Study Group. High-sensitivity C-reactive protein is independently associated with early carotid artery progression in women but not in men: the INVADE Study. *Stroke*. 2007; 38 (11) : 2881-6.

64. Benbir G, Bozluolcay M, Ince B. Is the level of C-reactive protein correlated with the extent of carotid atherosclerosis? *Acta Neurol. Belg.* 2005; 105 (2) : 73-80.

65. Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, Valikovics A, Kappelmayer J, Imre S, Balla G, Jeney V, Csiba L, Bereczki D. Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke.* 2003; 34 (1) : 58-63.

66. Winbeck K, Kukla C, Poppert H, Klingelhöfer J, Conrad B, Sander D. Elevated C-reactive protein is associated with an increased intima to media thickness of the common carotid artery. *Cerebrovasc. Dis.* 2002; 13 (1) : 57-63.

67. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, Yusuf S; INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation.* 2007; 115 (9): 1067-74.

ANEXOS

ANEXO 1 - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA CIENTÍFICA COM SERES HUMANOS



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CISAM-UPE

Nº do PROTOCOLO: 049/06

CAAE: 0030.0.250.000-06

Data da Avaliação no CEP/CISAM: 27.12.2006

Título do Projeto: Associação entre níveis hormonais endógenos, nível sérico de PCR e espessura da camada da artéria carótida comum em mulheres na perimenopausa.

Pesquisadora Responsável: Daniela Celestino Catão da Silva

Análise:

O presente estudo tem como fundamento correlacionar a espessura da camada íntima média da artéria carótida comum e os níveis séricos de PCR na perimenopausa (grupo-controle) e pós-menopausa (grupo exposto), que propõe indicadores de aumento das doenças cardio-vasculares nesta população específica..

Do ponto de vista ético o projeto atende às exigências contidas na Resolução 196/96 da CONEP/MS.

No que diz respeito ao orçamento da pesquisa, o Projeto apresenta como fonte de recursos financeiros a própria pesquisadora e o Programa de Apoio à Pós-Graduação – PROAP/CAPES, conforme declarações assinadas pelas pesquisadoras, anexadas ao Projeto.

Parecer Final do CEP/CISAM: APROVADO

Recife, 27 de dezembro de 2006


CEP / CISAM (UPE)
Rosa Figueredo
Secretária

Dr. José Carneiro Leão
Coordenador do CEP

Comitê de Ética do CISAM-UPE: Fone 33021716

ANEXO 2 - PROJETO DE PESQUISA

UPE - UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MESTRADO EM TOCOGINECOLOGIA

PROJETO DE PESQUISA

ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS HORMONAIIS ENDÓGENOS, NÍVEL SÉRICO DE
PCR E ESPESSURA DA CAMADA ÍNTIMA DA ARTÉRIA CARÓTIDA COMUM
EM MULHERES NA PERIMENOPAUSA

Pesquisadora principal: Daniela Celestino Catão da Silva

Orientadora: Prof. Dra. Laura Fernandes Costa

Recife - PE

2006

Projeto de Pesquisa:

ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS HORMONAIIS ENDÓGENOS, NÍVEL SÉRICO DE
PCR E ESPESSURA DA CAMADA ÍNTIMA DA ARTÉRIA CARÓTIDA COMUM
EM MULHERES NA PERIMENOPAUSA

Pesquisadora principal: Daniela Celestino Catão da Silva

Médica Ginecologista e Obstetra, com subespecialização em Ultra-sonografia em
Ginecologia e Obstetrícia e Medicina Fetal.

CRM: 14451- PE

RG: 4735638 SDS - PE

CPF: 023.809.104-05

Rua José Bonifácio, 1356 Bl C – Apto 1002 – Torre

CEP: 50.710-000 Recife – PE

Telefone: (81) 9234-8958 / (81) 3445-5383

E-mail: dcatao@hotmail.com / dcatao@yahoo.com

Mestranda do Curso de Tocoginecologia da Universidade de Pernambuco

DANIELA CELESTINO CATÃO DA SILVA

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Laura Fernandes Costa

Médica Ginecologista e Obstetra

Telefone: (81) 9146 2017 / 3221 2017

E-mail: heliolaura@yahoo.com.br

Professora da Disciplina de Tocoginecologia da Universidade de Pernambuco

DRA. LAURA FERNANDES COSTA

ÍNDICE

INTRODUÇÃO-----	76
JUSTIFICATIVA-----	82
OBJETIVOS -----	83
Objetivo Geral-----	83
Objetivos Específicos-----	83
SUJEITOS E MÉTODOS-----	85
População e Área do Estudo-----	85
Desenho do Estudo-----	85
Tamanho Amostral-----	86
Seleção da Amostra-----	87
i - Critérios de inclusão-----	87
ii - Critérios de exclusão-----	87
iii - Critérios de descontinuação-----	88
Procedimentos e Técnicas-----	88
Variáveis Pesquisadas-----	89
i - Variáveis dependentes-----	89
ii - Variáveis independentes-----	90
Definições de Conceitos e variáveis-----	90
Dosagem da proteína C-reativa-----	92
Mensuração da espessura da camada íntima-média na artéria carótida comum -----	93

Formulário para coleta de dados-----	94
Processamento dos dados-----	94
Análise dos dados-----	95
Aspectos Éticos-----	95
RESULTADOS-----	97
ANEXOS-----	102
ORÇAMENTO -----	111
CRONOGRAMA-----	115
REFERÊNCIAS-----	117

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV), ainda que incidam em faixa etária superior à dos homens, têm importância capital entre as mulheres por ocuparem o primeiro lugar como causa de mortalidade feminina em grande parte dos países do mundo, superando inclusive as doenças neoplásicas. Nos EUA, no ano de 1997, as DCV's foram responsáveis por 43% de todas as mortes ocorridas em mulheres. Por outro lado, o grande aumento na expectativa de vida observado nas últimas décadas tornam as mulheres mais vulneráveis às DCV's, mormente no período da pós-menopausa, quando se tornam mais prevalentes e ressaltam a importância de se ter conhecimentos bem estabelecidos. A deficiência estrogênica do período perimenopausal tem sido, classicamente, considerado como fator relevante na etiopatogenia das DCV's.

Uma explicação para esta tendência pode residir no fato de que a medicina moderna tenha nos últimos 30-40 anos considerado as DCV's como uma doença eminentemente masculina, e que os clássicos estudos epidemiológicos tenham concentrado sua atenção nos homens. Felizmente, para os homens isto associou-se a medidas preventivas que resultaram em efetiva redução na mortalidade masculina.

Além disso, desde 1980, ocorreram alterações no perfil de risco entre mulheres e homens. Apesar dos fatores de risco com prevalência global como hipertensão, sobrepeso e fumo permanecerem maiores entre os homens, o aumento total em tais fatores tem, em décadas recentes, sido maior entre mulheres em grau pronunciado. Este desenvolvimento tem sido especialmente aparente em relação ao fumo, que tem aumentado entre mulheres jovens em contraste com uma tendência decrescente entre os homens.

É conhecido hoje que há inúmeras diferenças gênero-específicas a respeito do desenvolvimento, curso, complexos de sintomas, diagnóstico, terapia e prognóstico das DCV's. Em mulheres, DCV se desenvolve cerca de 10 a 15 anos mais tarde do que nos homens. Os riscos aumentam drasticamente após a menopausa devido a reduções na quantidade de hormônios esteróides sexuais endógenos, especialmente estrógenos (Stangl *et col*, 2002).

O climatério representa a transição da vida reprodutiva para a não reprodutiva. Dentro deste período de tempo ocorre a menopausa, que corresponde a última menstruação fisiológica da mulher. Está estabelecido através de estudos populacionais que a menopausa fisiológica ocorre por volta dos 50 anos de idade.

O envelhecimento da população mundial constitui um processo relativamente recente na história da humanidade, e este processo de transição demográfica ou epidemiológica trouxe um novo conceito: “a expectativa de envelhecer”.

No século XVII, 28% das mulheres viviam o suficiente para alcançar a menopausa e somente 5% sobreviviam mais de 75 anos. Atualmente em muitos países desenvolvidos, 95% das mulheres atingem a menopausa e 50% delas ultrapassam os 75 anos. Nos dias atuais, 10% da população mundial têm mais de 50 anos. No Brasil, a população de mulheres com 50 anos ou mais, no ano de 2000, foi de 14.508.639, com algumas variações conforme a região estudada. A esperança de vida ao nascer das mulheres brasileiras é de 72,5 anos (Fernandes, 2003).

Dados recentes sugerem que o processo inflamatório encontra-se envolvido na aterogênese desenvolvida nas DCV's. A proteína C reativa (CRP), uma proteína maior de fase aguda, tem sido associada com a presença e a severidade da aterosclerose e como preditora de eventos cardíacos em pacientes com e sem doença cardíaca de base.

O aumento na concentração de mediadores inflamatórios pode refletir inflamação na parede arterial associada à aterosclerose, bem como a processos patológicos de base.

Com a percepção crescente da aterosclerose como um processo inflamatório, a investigação quanto ao valor preditivo de marcadores inflamatórios, como CRP de alta sensibilidade (hs- CRP), tem sido um processo crescente. Hs-CRP é um marcador inflamatório sistêmico sintetizado no fígado, e que é estimulada por interleucinas IL-1 e IL-6. Há correlação entre CRP e níveis de fibrinogênio: um achado explicado pelo fato de que ambas as substâncias são proteínas de fase aguda sintetizadas no fígado. O significado aterogênico para CRP pode residir nos seus efeitos procoagulatórios, como um resultado da indução de fatores teciduais em monócitos e na ativação do complemento. Os níveis de CRP crescem com o aumento da idade e são maiores nos fumantes.

Um número crescente de estudos tem apontado um papel aterogênico importante com o aumento dos níveis de CRP. O WHI (Women's Health Study) revelou níveis de CRP aumentados entre mulheres na pós-menopausa que desenvolveram eventos cardiovasculares. Em um estudo caso-controle prospectivo conduzido por 3 anos com mais de 28 000 mulheres pós-menopáusicas saudáveis em seu início, os mesmos autores identificaram, em adição ao hs-CRP, três marcadores inflamatórios adicionais como preditores de eventos cardiovasculares: amilóide A sérico, IL-6 e sICAM-1. Entre estes, a hs-CRP claramente demonstrou o melhor valor preditivo. Hs-CRP permite a classificação de mulheres em grupos de alto e baixo risco, ainda que sejam mulheres com baixos valores de LDL colesterol. Há evidências, além disso, de que o nível de CRP aumente com a severidade da DCV.

Estes achados têm várias implicações. Primeiro, eles enfatizam a importância dos marcadores inflamatórios como preditores de risco para eventos cardiovasculares

futuros entre mulheres. Segundo, eles indiretamente apóiam o ponto de vista de que a reação inflamatória tem significado patogênico importante para a aterogênese. Dentro do contexto de ação precoce na forma de prevenção primária, exames de hs-CRP podem facilitar a identificação de grupos de pacientes que poderiam especialmente se beneficiar de tal terapia. The Study Cholesterol And Recurrent Event (CARE) apresentou um aspecto interessante com respeito aos efeitos pleotrópicos das estatinas: independentemente da redução do nível de colesterol, a pravastatina reduziu os níveis de hs-CRP. De maneira interessante, aqueles pacientes com os maiores níveis de hs-CRP basais experimentaram as maiores reduções nos eventos cardiovasculares. Permanece por ser elucidado se a inflamação que ocorre aqui, além disso, acelera a aterogênese dentro do contexto do seu desenvolvimento, ou se a inflamação seria considerada um processo de reparo. Neste contexto, a atenção repetida ao efeito da estatina na redução do PCR é importante: o efeito antiinflamatório destes inibidores, indiferentemente de seus efeitos no metabolismo lipídico.

O estudo de intervenção com estrogênio/progesterona na pós-menopausa (PEPI) – um estudo randomizado controlado com placebo sobre os efeitos da terapia hormonal na pós-menopausa sobre o status lipídico – incluiu a análise de um subgrupo que determinou valores de PCR entre 365 mulheres: basal, depois de 12 meses, e após 36 meses. Os achados são interessantes: naquelas com hormonioterapia a concentração sérica de PCR aumentou rapidamente, mas outros marcadores inflamatórios não mudaram sob a homonioterapia (fator VIIIc e fator de Von Willebrand), ou de fato reduziram (E-selectina). É necessário interpretar estes resultados com cuidado, uma vez que os estudos não foram desenvolvidos para este ponto de vista. Contudo, estes resultados permitem considerar que a elevação de CRP induzida por hormônio – pela exacerbação da reação inflamatória entre mulheres com DCV prévio – representa uma

possível explicação para os efeitos desfavoráveis da TRH durante o primeiro ano (Pepys *et col*, 2003).

A espessura da camada íntima da artéria carótida, bem como os marcadores inflamatórios, são marcadores sensíveis do risco cardiovascular, identificando doença aterosclerótica subclínica (Lamont *et col*, 2000). O desenvolvimento tecnológico atual têm tornado possível identificar sinais iniciais de aterosclerose pelo ultra-som modo-B das artérias carótidas para avaliar a espessura da camada íntima-média. Esta técnica foi validada contra espécimes histológicas da artéria carótida, e vários estudos citaram que a espessura da camada íntima-média é associada com fatores de risco conhecidos para aterosclerose coronariana. Espessura da camada íntima-média na artéria carótida prediz DCV incidente e é reconhecida pelo FDA como um marcador substituto para aterosclerose. Assim, a espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum pode ser considerada como um marcador sensível de risco cardiovascular (Wagenknecht *et col*, 2004).

O presente estudo pretende, então, obter valores de proteína C reativa e correlacioná-los com os achados da espessura da camada íntima-média na artéria carótida entre pacientes na perimenopausa, identificando fatores de risco cardiovasculares nesta subpopulação específica.

JUSTIFICATIVA

O progresso da Medicina, aliado a fatores sócio-econômicos, reduziram drasticamente o número de mortes prematuras. O grande impacto deste aumento da sobrevida reflete-se nas áreas sociais e econômicas modificando também o perfil das pacientes que procuram os serviços de saúde, com aumento de mulheres na perimenopausa.

A deficiência estrogênica do período pós-menopáusico tem sido, por seu turno, classicamente considerada como fator relevante na etiopatogenia das doenças cardiovasculares. Inúmeros são os mecanismos propostos e descritos.

Dentro deste contexto, os níveis séricos da proteína C reativa, bem como a espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum, têm se mostrado como ferramentas úteis na avaliação do risco de doença cardiovascular, acrescentado informação prognóstica aos tradicionais fatores de risco.

A identificação de níveis elevados de PCR em pacientes na perimenopausa e espessamento da camada íntima-média da artéria carótida comum poderia identificar um subgrupo de pacientes com risco cardiovascular aumentado. Tais pacientes certamente se beneficiariam de uma abordagem terapêutica mais direcionada para prevenção de doenças vasculares e metabólicas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL:

Estudar a influência do estado hormonal entre mulheres na perimenopausa sobre os fatores de risco cardiovasculares.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Avaliar de parâmetros clínicos e laboratoriais nos grupos pré- e pós-menopausa.
 - Serão considerados como parâmetros clínicos neste trabalho: índice de massa corporal (IMC); relação cintura/quadril. Serão considerados como parâmetros laboratoriais neste trabalho: níveis séricos de colesterol total, HDL, LDL, triglicerídios, insulinemia e glicemia de jejum; índice de resistência insulínica avaliada pelo HOMA (Homeostatic model assessment); níveis séricos de estradiol e testorena.
2. Avaliar dos níveis séricos de PCR (proteína C reativa) nos grupos pré- e pós-menopausa.
3. Avaliar da espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum nos grupos pré- e pós-menopausa.
4. Correlacionar dos parâmetros clínicos e laboratoriais com os níveis séricos de SHBG (sexual hormon binding globulin), estradiol e testosterona.
5. Correlacionar dos níveis séricos de PCR com os níveis séricos de SHBG, estradiol e testosterona.

6. Correlacionar a espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum com os níveis séricos de SHBG, estradiol e testosterona.
7. Correlacionar parâmetros clínicos e laboratoriais com os níveis séricos de PCR e espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum.
8. Avaliar a influência independente do estado hormonal nos níveis séricos de PCR e na espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum.

SUJEITOS E MÉTODOS

POPULAÇÃO E ÁREA DO ESTUDO

As pacientes na perimenopausa serão atendidas no Ambulatório de Climatério, incluído dentro do Ambulatório de Endocrinologia Tocoginecológica do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros – CISAM – UPE. O ambulatório foi criado em 1994 com objetivo de atender as mulheres portadoras de patologias endócrinas com repercussões ginecológicas e obstétricas. Este ambulatório tem um fluxo de atendimento mensal de aproximadamente 50 pacientes / mês. O grupo controle será selecionado entre as pacientes na pré-menopausa, com idades a partir dos 45 anos, que procuram atendimento no Posto de Coleta de Citologia Cervical do mesmo serviço. A coleta do sangue para os exames laboratoriais será realizada no próprio ambulatório após a consulta, e as amostras enviadas para o laboratório do Hospital Oswaldo Cruz para análise. Em seguida, as pacientes serão encaminhadas para o Setor de Ultra-Som em Ginecologia e Obstetrícia e Medicina Fetal do mesmo serviço para realização dos exames ecográficos.

DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo analítico observacional do tipo transversal. Nos estudos observacionais não existe uma “intervenção” do pesquisador, isto é, não é ele que

determina se um indivíduo é exposto ou não a determinado fator. A própria natureza fez com que alguns indivíduos sejam expostos ou não.

Nos estudos tipo transversal não se tem idéia, no tempo, sobre a antecedência da exposição em relação ao aparecimento da doença, como ocorre nos estudos longitudinais. Há um levantamento da população, assinalando-se simultaneamente, a ausência ou a presença da doença em cada indivíduo. É como se fosse um retrato instantâneo de uma amostra representativa da população (“cross sectional studies”). O estudo transversal é utilizado quando a exposição é relativamente constante no tempo e a doença é crônica.

No presente estudo teremos um grupo exposto que são as mulheres na pós-menopausa e um grupo não exposto chamado grupo controle constituído por mulheres pré-menopausa. Ambos os grupos serão submetidos a exame clínico, exames laboratoriais e ultra-sonografia da artéria carótida.

TAMANHO AMOSTRAL

O cálculo do tamanho amostral foi feito para estudo transversal, no STATCALC do EPI6, tendo-se como base um aumento esperado na espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum e nos níveis séricos de PCR em mulheres climatéricas quando comparadas com o grupo controle segundo dados de Signorelli e colaboradores, publicados em 2004.

Foram utilizados ainda um erro α de 5% com um power de 80%, sendo a proporção de casos de 1:1. Segundo estes critérios, o tamanho amostral para a realização deste estudo é de aproximadamente 50 participantes em cada grupo.

SELEÇÃO DA AMOSTRA

Mulheres perimenopausais dos 45 aos 65 anos acompanhadas no Ambulatório de Climatério do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM – UPE) serão consideradas elegíveis para entrada no trabalho.

i - Critérios de inclusão

§ Mulheres na perimenopausa com idade entre 45 e 65 anos.

ii - Critérios de exclusão

- § Idade abaixo de 45 anos e acima de 65 anos completos;
- § Gravidez;
- § Diabetes Mellitus;
- § Tabagismo;
- § Obesidade (IMC acima de 40 kg/m^2);
- § Evidência Clínica de Infecção Aguda;
- § Doença cardiovascular prévia ao estudo;
- § Doenças inflamatórias crônicas prévias ao estudo;
- § Uso de corticoesteróide e estatinas nos últimos 2 meses;
- § Uso de medicação que altere resistência insulínica (glitazonas e metformina) nos últimos 2 meses;
- § Uso de dispositivo intrauterino.

iii - Critérios de descontinuação

§ Constatação de aumento da PCR que sugira outra patologia.

PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS

1. Identificação de pacientes na perimenopausa atendidas no Ambulatório de climatério do CISAM utilizando como critério de alocação a dosagem sérica de FSH acima de 40 UI e presença de ciclos irregulares.
2. Identificação do grupo controle entre as mulheres perimenopáusicas que procuram atendimento no Posto de Coleta de Citologia Cervical do mesmo serviço utilizando como critério de alocação a dosagem sérica de FSH abaixo de 20 UI e presença de ciclos regulares.
3. Convite para participação do estudo.
4. Alocação das pacientes no grupo de mulheres na perimenopausa
5. Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
6. Avaliação do preenchimento dos Critérios de Inclusão / Exclusão.
7. Determinação do peso corporal e altura das pacientes, mensuração da cintura e quadril em centímetros por fita métrica antes da consulta.
8. Exame clínico das pacientes no Ambulatório de climatério que constará de anamnese e exame físico.
9. Coleta de amostra de sangue de veia periférica de membro superior , observado jejum de 12 h, em período matutino. As amostras serão enviadas para o Laboratório do Hospital Oswaldo Cruz para análise.

10. Em cada amostra de sangue serão dosados os seguintes itens em pacientes na perimenopausa e controles:
 - i. Proteína C Reativa Ultra-sensível (Nefelometria);
 - ii. Glicemia Basal (Enzimático Colorimétrico- Hexoquinase);
 - iii. Insulina basal (Eletroquimioluminescência – ECLIA);
 - iv. Colesterol Total (Enzimático Colorimétrico – CHOD-PAP);
 - v. Colesterol HDL (Imunoinibição – Imuno FS);
 - vi. Colesterol LDL (Fórmula de Friedwald);
 - vii. Triglicérides (Enzimático Colorimétrico- GPO-PAP);
 - viii. Testosterona;
 - ix. Estradiol;
 - x. SHBG.
11. Realização da mensuração da espessura da camada íntima/média da artéria carótida comum por ultra-sonografia modo B nas pacientes e no grupo controle após repouso de 30 minutos no período entre 12:00h e 15:00h.
12. Retorno das pacientes num intervalo de um mês para entrega dos resultados e esclarecimentos necessários.

VARIÁVEIS PESQUISADAS

i - Variáveis dependentes

- Medida da camada íntima- média da artéria carótida comum;
- Níveis séricos de proteína C reativa ultra-ensível.

ii - Variáveis independentes

- § Idade;
- § Índice de Massa Corpórea (IMC);
- § Circunferência Abdominal (CA);
- § Níveis séricos de Colesterol Total, LDL, HDL e triglicerídeos;
- § Presença de Resistência Insulínica (HOMA).

DEFINIÇÃO DE CONCEITOS E VARIÁVEIS

Conceito de perimenopausa

- Clínico: A perimenopausa, também conhecida como transição menopausal, inicia-se 2 anos antes da última menstruação e estende-se até 1 ano após. As mulheres apresentam ciclos menstruais irregulares e alterações endócrinas (Sociedade Internacional de Menopausa, 1999).
- Laboratorial: Níveis de FSH acima de 40 mUI/ml.

Variáveis

- Idade – Idade referida pela mulher conforme a data do seu nascimento.
- Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) – média da pressão arterial aferida pelo menos 2 vezes, após 5 minutos de repouso, na posição sentada, superior a 130 x 85mmHg. Considerada também hipertensa toda paciente em uso de medicação anti-hipertensiva.

- Tabagismo – hábito de fumar cigarros, categorizados em:
 - A – Sim.
 - B – Não.
- Índice de Massa Corpórea (IMC) – razão entre o peso aferido em quilogramas e o quadrado da altura em metros (Kg/m^2), categorizados em:
 - A – Normal: 19 – 25.
 - B – Sobrepeso: 25,9 – 29,9.
 - C – Obesidade: 30 – 39,9.
 - D – Obesidade Grave: > 40.
- Circunferência Abdominal – menor diâmetro entre o apêndice xifóide e a crista ilíaca. Considerado obesidade abdominal quando a cintura for superior a 88 cm.
- Níveis séricos da PCR serão divididos em 3 categorias: valores inferiores a 1,0 mg/dl (considerados valores normais), de 1-3,0 mg/dl (considerados de baixo risco) e superiores a 3,0 mg/dl (considerados de elevado risco) para eventos cardiovasculares.
- Resistência insulínica – para avaliação da resistência insulínica será utilizado o HOMA.
- HOMA (Homeostatic Model Assessment): medida da resistência à insulina, calculada da seguinte forma: $\text{insulina de jejum } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glicose de jejum (mmol/l)} / 22,5$.
- Glicemia de jejum: considerada alterada a glicemia quando, após 10 horas de jejum, for superior a 100 mg/dl.
- Hipertrigliceridemia – triglicérides plasmáticos após 10 horas de jejum superior a 150 mg/dl.

- Hipercolesterolemia – colesterol total, medido após 10 horas de jejum superior a 200 mg/dl.

A – LDL superior a 130 mg/dl.

B – HDL inferior a 50 mg/dl.

DOSAGEM DA PROTÉINA C-REATIVA

A PCR ultra-sensível será dosada pela técnica da nefelometria. Os ensaios são baseados na reação entre as partículas solúveis de PCR e o anticorpo ou antígeno correspondente ligado a partículas de poliestireno. A PCR presente na amostra irá formar um complexo antígeno-anticorpo com as partículas de látex. Um sinal luminoso, medido por um procedimento nefelométrico após 6 minutos é proporcional ao conteúdo de PCR da amostra. As concentrações de PCR são calculadas usando uma curva de calibração. Estes ensaios são realizados no nefelômetro da Dade Behring Diagnostics, Inc., Newark, DE.

Para determinação apenas da PCR não é necessário jejum ou instrução dietética especial. Gestação, uso de Dispositivo Intra Uterino e anticoncepcionais hormonais podem elevar os níveis séricos da PCR.

O volume requerido para a amostra é de 1ml de sangue, sendo a amostra mínima de 0,3 ml. A única precaução a ser tomada é a centrifugação, com tempo aproximado de 10 minutos, nos soros muito lipêmicos.

Os níveis mínimos de PCR detectados pelo método são de aproximadamente 0,02 mg/dl. O ensaio não tem um limite máximo reportável, desde que o instrumento prepara automaticamente uma maior diluição e retesta a amostra.

Os valores de referência normais variam de 0-1,0 mg/dl e foram determinados através da análise do soro de 300 adultos jovens saudáveis no período de março a abril de 1990, segundo dados do CDC - Atlanta.

O coeficiente de variação do método é de aproximadamente 6,54%.

MENSURAÇÃO DA ESPESSURA DA CAMADA ÍNTIMA-MÉDIA NA ARTÉRIA CARÓTIDA COMUM

A espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum será medida bilateralmente por ultra-sonografia modo B utilizando aparelho Shimatzu (SDU 2200) com transdutor linear de 7MHz.

As pacientes serão posicionadas em posição supina devido à projeção longitudinal da imagem em modo B. Em cada indivíduo, a espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum será determinada pela média das maiores medidas na parede proximal e distal ao transdutor (Salonen *et col*, 1993).

No presente trabalho, todas as medidas serão realizadas por um único ultra-sonografista.

FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

Foi elaborado um formulário para a consulta e em laudo de ultra-sonografia como instrumento de pesquisa. O formulário para a consulta foi baseado na ficha clínica de climatério, construída pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

(FEBRASGO), onde constam: dados de identificação da paciente, anamnese dirigida / exame físico, dados antropométricos, história ginecológica / obstétrica, resultados de exames e evolução clínica (ANEXO 1). No laudo de ultra-sonografia constam: identificação da paciente, mensuração ultra-sonográfica da camada íntima-média das artérias carótidas comuns, dados antropométricos e parâmetros bioquímicos (ANEXO 2).

PROCESSAMENTO DOS DADOS

Os registros serão digitados em banco de dados específicos no programa Epi-info 2004 versão 3.2.2. Após digitação os bancos de dados serão comparados. A obtenção da versão definitiva para análise ocorrerá tão logo sejam corrigidas as inconsistências. No caso da constatação de inconsistências ou ausência de informações, os formulários serão consultados e, caso se torne necessário, reavaliar-se-á os formulários da pesquisa e os prontuários das pacientes.

ANÁLISE DOS DADOS

A análise dos dados será realizada pelo mestrando e seu orientador, no programa estatístico Epi-info 2004. Inicialmente sendo construídas tabelas comparando os dados dos casos de perimenopausa com os dados dos controles.

ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo tem como objetivo correlacionar os níveis séricos de PCR e a medida da camada íntima da artéria carótida com os parâmetros clínicos e bioquímicos em mulheres na perimenopausa .

A realização do estudo basear-se-á no Código Brasileiro de Ética Médica (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 1996) e na DECLARAÇÃO DE HELSINQUE (2001).

Este projeto será submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM) antes do início da coleta de dados de acordo com o proposto pela Declaração de Helsinque e atenderá os preceitos da Resolução numero 196/96. Será oferecido a todas as pacientes um termo de Consentimento livre e esclarecido (ANEXO 3) após explicação detalhada sobre os objetivos da pesquisa.

As pacientes serão atendidas no ambulatório de Climatério do CISAM onde serão submetidas a exame clínico e assinatura do termo de consentimento, sendo, então, encaminhadas para coleta de sangue e para o setor de Ultra-som em Ginecologia/Obstetrícia e Medicina Fetal do CISAM.

O pesquisador e seu orientador se comprometem a publicar os resultados do estudo em periódico indexado no LILACS ou MEDLINE.

RESULTADOS

Tabela 1: Comparação dos parâmetros clínicos e bioquímicos entre os grupos pré- e pós-menopausa.

	PRÉ- MENOPAUSA	PÓS- MENOPAUSA	VALOR p	IC 95%
Idade				
Peso				
Altura				
IMC				
Circunferência abdominal				
Medida do quadril				
Relação Cintura/Quadril				
Estradiol				
Testosterona				
Glicemia de jejum				
Insulina de jejum				
Relação glic/Insul				
PCR				
Colesterol total				
HDL				
LDL				
HOMA R				
HOMA S				

Tabela 2: Comparação dos níveis séricos de PCR e espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum entre os grupos pré- e pós-menopausa.

	PRÉ- MENOPAUSA	PÓS- MENOPAUSA	VALOR p	IC 95%
PCR				
Camada íntima-média da artéria carótida comum				

Tabela 3: Comparação dos parâmetros clínicos e bioquímicos com os níveis séricos de SHBG, estradiol e testosterona.

Formatado: Português (Brasil)

	SHBG	ESTRADIOL	TESTOSTERONA	VALOR p	IC 95%
Idade					
Peso					
Altura					
IMC					
Circunferência abdo					
Medida do quadril					
Relação cint/quadril					
Glicemia de jejum					
Insulina de jejum					
Relação Glic/Insul					
Colesterol total					
HDL					
LDL					
HOMA R					
HOMA S					

Tabela 4: Comparação da medida da camada íntima-média da artéria carótida comum e níveis séricos de PCR com os níveis séricos de SHBG, estradiol e testosterona.

	SHBG	ESTRADIOL	TESTOSTERONA	VALOR p	IC 95%
Camada íntima-média da artéria carótida comum					
PCR					

Tabela 5: Comparação dos parâmetros clínicos e bioquímicos com os níveis séricos de PCR e da espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum.

	CAMADA ÍNTIMA- MÉDIA DA ARTÉRIA CARÓTIDA COMUM	PCR	VALOR P	IC 95%
Idade				
Peso				
Altura				
IMC				
Circunferência abdominal				
Medida do quadril (Q)				
Relação C/Q				
Estradiol				
Testosterona				
Glicemia de jejum(G)				
Insulina de jejum (I)				
Relação G/I				
PCR				
Colesterol total				
HDL				
LDL				
HOMA R				
HOMA S				

ANEXOS

ANEXO 1

AMBULATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA UPE/CISAM

PROTOCOLO PESQUISA PERIMENOPAUSA x PCR/USG CARÓTIDA

PROTOCOLO _____

DATA ___/___/___

REGISTRO _____

IDENTIFICAÇÃO

Nome _____

Endereço _____

Contatos _____ Idade _____

Escolaridade () Nenhuma () 1º Grau () 2º Grau () Superior

Estado Civil/União () Casada () Solteira(sem união estável) () Solteira (com união estável) Outra: _____

Cor/Raça () Branca () Negra () Parda () Indígena () Asiática

Natural: _____

MOTIVO DA CONSULTA:

ANTECEDENTES PESSOAIS

Hipertensão () S () N _____ Tromboflebite () S () N _____

Tireoidopatia () S () N _____ Gastrite/colicistopatia () S () N _____

Doença Córdio-cerebrovascular () S () N _____

Nefropatia () S () N _____ Hepatopatia () S () N _____

Neuro-psiquiátrico () S () N _____

Câncer () S () N _____

Medicação em uso: corticoesteróide () Tempo de uso _____ Estatinas () Tempo
de uso _____ Redutores da resistência insulínica () Tempo de uso _____

Outros () _____

Cirurgia () S () N _____

HÁBITOS DE VIDA

Tabagismo S() N() Quantidade _____

Álcool S() N() Quantidade _____

Ativ Fisica S() N() Quantidade _____

Anticoncepção: Aco () Diu () Condom () Laqueadura () Outros () _____

Dieta _____

ANTECEDENTES FAMILIARES

Câncer () S () N _____

Osteoporose () S () N Córdio-cerebrovascular () S () N _____

TEP S () N () Outros () S () N

ANTECEDENTES TOCGINECOLÓGICOS

Menarca _____ Ciclos regulares () S () N _____

DUM _____ / _____ / _____ Atividade Sexual () S () N _____

G: ___ P: ___ A: ___ Idade Menopausa: _____ Tempo de menopausa: _____

Tipo de Menopausa: () Natural

Cirúrgica: Histerectomia () S () N Ooforectomia bilateral () S () N

Radioterápica () S () N Quimioterapia () S () N

Uso prévio de Hormônios: Pilula () S () N

Qual? _____ Tempo de uso: _____

Reposição hormonal () S () N Dose: _____ Tempo de uso _____

Qual? _____

EXAME FÍSICO GERAL E GINECOLÓGICO

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

CINT _____ QUAD _____ REL C/Q _____

PA: _____

Mamas: Inspeção: _____ Palpação: _____ Axila: _____

Abdome: _____ OGE: _____

OGI – Vagina: _____ Colo: _____

Corpo do útero: _____ Anexos: _____

Toque retal: _____

EXAMES COMPLEMENTARES

ANEXO 2

UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO-CISAM

MESTRADO EM TOCOGINECOLOGIA

NOME: _____

RG: _____ **IDADE:** _____ **TEL:** _____

END: _____ **DUM:** ___/___/___ G ___ P ___ A ___

() **SOP** () **CONTROLE** **TABAGISMO** () **NÃO** () **SIM**

ULTRA-SONOGRAFIA DA ARTÉRIA CARÓTIDA COMUM

A. CARÓTIDA DIREITA: _____ mm

A. CARÓTIDA ESQUERDA: _____ mm

DADOS COMPLEMENTARES

CICLO MENSTRUAL:

OVULATÓRIO () **ANOVLATÓRIO** () **AMENORRÉIA** ()

PESO: _____ **ALTURA:** _____ **IMC:** _____

CINTURA: _____ **QUADRIL:** _____ **REL C/Q:** _____

TESTOSTERONA: _____ **FSH:** _____ **LH:** _____ **PRL:** _____

SHBG: _____ **ESTRADIOL:** _____ **ESTRONA:** _____

GLICEMIA JEJUM: _____ **INSULINA JEJUM:** _____

111

REL G/I: _____

COLESTEROL TOTAL: _____ **LDL:** _____ **HDL:** _____

TRIGLICERIDEOS: _____

PCR: _____ **HOMA R:** _____ **HOMA S:** _____

MEDICAÇÕES EM USO: _____

RECIFE, ____ / ____ / ____ _____

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DA PESQUISA: “ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS HORMONAIS ENDÓGENOS, NÍVEL SÉRICO DE PCR E ESPESSURA DA CAMADA ÍNTIMA DA ARTÉRIA CARÓTIDA COMUM EM MULHERES NA PERIMENOPAUSA”.

PESQUISADORA RESPONSÁVEL: Daniela Celestino Catão da Silva.

CONTATOS: (81) 3445 5383 / (81) 9234 8958.

Eu, _____, abaixo assinado, dou o meu consentimento livre e esclarecido para participar como voluntária do projeto de pesquisa supracitado sob a responsabilidade da pesquisadora Dra. Daniela Celestino Catão da Silva, mestranda da Universidade de Pernambuco.

Assinando este Termo, estou ciente de que:

O objetivo da Pesquisa é correlacionar o nível sanguíneo de PCR (proteína C reativa) e a medida da camada íntima/média da artéria carótida com parâmetros clínicos e bioquímicos em mulheres na perimenopausa, comparando estes dados entre os grupos pré-menopausa e pós-menopausa. Esta preocupação é devida ao fato que as mulheres na pós-menopausa têm uma maior chance de apresentar diabetes (taxa de açúcar no sangue alterada), alterações no colesterol (taxa de gordura no sangue) e, possivelmente, doença cardiovascular (infarto e derrame), provavelmente secundário a redução dos hormônios. Será realizada a medida da camada íntima da artéria carótida, pois a aterosclerose da artéria carótida avaliada pelo ultra-som tem sido demonstrada como sendo uma forma de medir a aterosclerose generalizada estando isso associado com um maior número de casos de infarto do miocárdio. Também será efetuada a avaliação dos níveis sanguíneos

de PCR, associada, quando em níveis aumentados, a maior risco de doenças cardiovasculares.

Durante o estudo serei entrevistada e examinada pela pesquisadora. Receberei uma requisição para coletar exames em laboratório. No dia da coleta dos exames, terei de estar em jejum e dois tubos de sangue serão coletados para dosagem de glicose, colesterol total, colesterol LDL(ruim), colesterol HDL (bom), triglicerídeos, insulina, PCR, HOMA, testosterona, FSH e LH. Nenhuma substância será injetada, apenas o seu sangue será coletado. Também serei encaminhada para o Setor de Ultra-som e Medicina Fetal do CISAM para realizar uma ultra-sonografia do pescoço, esta para medir a camada íntima da artéria carótida.

Concordo em submeter-me a coleta sanguínea para a realização de exames, assim como ao exame ultra-sonográfico da artéria carótida comum para avaliação da espessura da camada íntima-média.

Estou livre para interromper a qualquer momento minha participação na pesquisa e não sofrerei qualquer forma de discriminação, assim como terei minha consulta de rotina prosseguida normalmente. Não receberei qualquer forma de benefício para participar da pesquisa, assim com terei minha privacidade mantida, não sendo revelado minha identidade. Os resultados obtidos serão utilizados apenas para alcançar os objetivos do trabalho, incluindo sua publicação na literatura científica especializada.

Em caso de dúvidas ou reclamações posso recorrer à pesquisadora ou ao Comitê de Ética em Pesquisa do CISAM, pessoalmente ou por telefone: (81) 3302 1716, o qual tomará as medidas cabíveis.

Uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido será entregue a paciente e outra via permanecerá em posse do pesquisador.

RECIFE, _____ / _____ / _____

Voluntária: _____ RG: _____

Pesquisadora: _____ RG: _____

ORÇAMENTO

A verba destinada à aquisição dos quites dos reagentes e de materiais de consumo, discriminados nas tabelas abaixo, provém do Programa de Apoio à Pós-Graduação – PROAP, que tem por finalidade financiar as atividades de pesquisa dos cursos nacionais de pós-graduação – mestrado e doutorado. O PROAP é um programa da CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – que é a Agência Executiva do Ministério da Educação e Cultura junto ao sistema nacional de Ciência e Tecnologia responsável por elaborar, avaliar, acompanhar e coordenar as atividades relativas à Pós-Graduação.

As dosagens de proteína C reativa, insulina e demais exames hormonais e bioquímicos serão realizadas no Laboratório do Hospital Osvaldo Cruz, por bioquímica especializada daquele laboratório, membro integrante do grupo de pesquisa, sob autorização do responsável pelo Laboratório de Análises Clínicas do HUOC.

REAGENTES E MATERIAIS DE CONSUMO

Discriminação	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
Kit para dosagem da proteína C reativa ultra-sensível	2	1.270,00	2.540,00
Kit para dosagem da Insulina	2	588,00	1.176,00
Agulhas descartáveis para coleta	300	0,45	135,00

múltipla de sangue a vácuo (25X8)			
Adaptador padrão para coleta de sangue a vácuo	100	0,66	66,00
Tubo para coleta a vácuo com gel separador de 6 ml	300	0,95	285,00
Tubo para coleta a vácuo com EDTA de 4,5 ml	300	0,47	141,00
Kit para dosagem da glicose	1	270,00	270,00
Kit para dosagem do colesterol total	1	486,83	486,83
Kit para dosagem do colesterol HDL	1	594,17	594,17
Kit para dosagem de Triglicérides	1	588,27	588,27
Kit para dosagem de testosterona	2	385,73	771,46
Kit para dosagem de FSH	2	786,50	1.573,00
Seringas 10 ml com agulha	100	0,22	22,00
Algodão	2 Kg	13,80	27,60
Álcool 70%	2 L	3,60	7,20
Garrote	2 mt	0,60	1,20
Luas de procedimento tamanho M	300	0,26	78,00
Tubo de ensaio 12x75 mm	100	0,20	20,00
Lápis dermatográfico	2	12,00	24,00
TOTAL	-	-	8.806,73

A coleta dos exames laboratoriais será realizada no laboratório do CISAM. O material utilizado para coleta está discriminado na tabela acima.

ULTRA-SOM

Ultra-som da carótida: A espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum será realizada por ultra-sonografia modo B, no setor de Medicina Fetal do CISAM, sob autorização do chefe do serviço de ultra-sonografia, Dr. Pedro Pires. Para sua realização, serão utilizados os seguintes materiais:

Discriminação	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
Gel para US	1	10,00	10,00
TOTAL	-	-	10,00

Quanto ao material para revisão de literatura, coleta e análise de dados, serão utilizados os seguintes itens abaixo, todos **com recursos da própria pesquisadora:**

Discriminação	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
Resmas de papel A4	02	11,00	22,00
Xérox	500	0,10	50,00
Cartucho de tinta preta para impressora	03	50,00	150,00
Cartucho de tinta colorida para Impressora	01	70,00	70,00
Canetas	10	0,80	8,00

Pen drive	1	120,00	120,00
Notbook	01	3.300,00	3.300,00
Impressora	01	200,00	200,00
BIREME-SCAD	-	45,00	45,00
Pasta para arquivos	02	2,00	4,00
Encadernação	05	4,00	20,00
Digitador	01	100,00	100,00
Revisão da língua portuguesa	01	300,00	300,00
Estatístico	01	800,00	800,00
TOTAL	-	-	5.189,00

CRONOGRAMA

MESES	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F
Jul. 2006 à Fev. 2008																				
Revisão da literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Elaboração do projeto	X	X	X	X																
Apresentação do projeto a Disciplina de Metodologia					X															
Apresentação do projeto ao Comitê de Ética					X															
Identificação das pacientes						X														
Coleta dos dados						X	X	X	X	X										
Análise dos dados										X	X									
Redação da dissertação													X	X	X					

REFERÊNCIAS

1. César Eduardo Fernandes. *Menopausa: diagnóstico e tratamento*. São Paulo: editora Segmento, 2003.
2. Pepys M, Hirschfield G. C- reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812.
3. Douglas Lamont, Louise Parker, Martin White, Nigel Unwin, Stuart M A Bennett, Melanie Cohen, David Richardson, Heather O Dickinson, Ashley Adamson, K G M M Alberti, Alan W Craft. Risk of cardiovascular disease measured by carotid intima-media thickness at age 49-51: lifecourse study. *British Medical Journal* 2000; 320: 273-278.
4. V. Stangl, G Baumann, K Stangl. Coronary atherogenic risk factors in women. *European Heart Journal* 2002; 23: 1738-1752.
5. Lynne E Wagenknecht, Carl D Langefeld, J Jeffrey Carr, Ward Riley, Barry I Freedman, shahriar Moossavi, Donald W Bowden. Race-Specific relationships between coronary and carotid artery calcification and carotid intimal medial thickness. *Stroke* 2004; 35: 97-99.
6. Salonen J T, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (suppl II): II-56-II-57.

Elisabeth Hak, Coen D A Stehouwer, Michiel L Bots, Kees H Polderma, Casper G Schalkwijk, Iris C D Westendorp, Albert Hofman, Jacqueline C M. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women . Witteman. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1999;19: 1986-1991.

7. Martin-Du Pan R C, Despont J P. High-sensitivity C-reactive protein: a new risk factor of coronary disease. *Rev Med Suisse Romande* 2002; 122(3):163-166.

8. Salvatore Santo Signorelli, Salvatore Sciacchitano, Vito Borz`i, Luigi Di Pino, Maria Pia Costa, Daniele Digrandi, Giuseppe Pennisi, Giuseppe Marchese, Nunziata Cassibba, Gabriella Celotta, Concetta Libertini, Benedetto Torrisi, Sarina Caschetto. Correlation between some metabolic markers of vascular risk and carotid artery intima-media thickness in postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 49: 134–139.

9. Yeh E T, Willerson J T. Coming age of the C-reactive protein – using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 2003; 107:370-372.

10. Danesh J, Wheeler J G, Hirschfield G, *et col.* C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-1397.

11. Tice J A, Browner W, Tracy R P, Cummings S R. The relation of C-reactive protein levels to total and cardiovascular mortality in older U.S. women. *Am J Med* 2003; 114: 199-205.

12. Brian L Stauffer, Greta L Hoetzer, Derek T Smith and Christopher A DeSouza. Plasma C-reactive protein is not elevated in physically replacement therapy active postmenopausal women taking hormone. *Journal of Applied Physiology* 2004; 96: 143–148.

13. Sherita Hill Golden, Jingzhong Ding, Moyses Szklo, Maria Ines Schmidt, Bruce B Duncan, Adrian Dobs. Glucose and insulin components of the metabolic syndrome are associated with hyperandrogenism in postmenopausal women. *American Journal of Epidemiology* 2004; 160:540–548.

14. André Tchernof, Amy Nolan, Cynthia K Sites, Philip A Ades and Eric T Poehlman. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105:564-569.

15. Mary Cushman, Claudine Legault, Elizabeth Barrett-Connor, Marcia L Stefanick, Craig Kessler, Howard L Judd, Pamela A Sakkinen and Russell P Tracy. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) study. *Circulation* 1999;100:717-722.

16. Mark A Espeland, Rong Tang, James G Terry, Donna H Davis, Michele Mercuri, John R Crouse. Associations of risk factors with segment-specific intimal-medial thickness of the extracranial carotid artery. *Stroke* 1999; 30:1047-1055.

17. Karen A Matthews, Lewis H Kuller, Kim Sutton-Tyrrell, Yue-Fang Chang, Gretchen E Tietjen, Robin L Brey. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women editorial comment : premenopausal risk continuum for carotid atherosclerosis after menopause. *Stroke* 2001; 32:1104-1111.

18. Robert P Byington, Curt D Furberg, David M Herrington, J Alan Herd, Donald Hunninghake, Maureen Lowery, Ward Riley, Timothy Craven, Lily Chaput, Christine C Ireland, William B Applegate. Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease: HERS B-Mode substudy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22:1692-1697.

19. Kari E North, Jean W K. Welty, Lyle G Best, Elisa T Lee, Richard R Fabsitz, Mary J Roman MacCluer, Richard B Devereux, Barbara V Howard Thomas. Heritability of carotid artery structure and function: the strong heart family study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002;22: 1698-1703.

20. Sonia Davison, Susan R Davis. Impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(6):2470-2478.

21. Cynthia K Sites, M.D., Michael J Toth, Ph.D., Mary Cushman, M.D., Georgia D L'Hommedieu, P.A., Andre' Tchernof, Ph.D., Russell P Tracy, Ph.D., Eric T Poehlman, Ph.D. Menopause-related differences in inflammation markers and their relationship to body fat distribution and insulin-stimulated glucose disposal. *Fertility and Sterility* 2002; 77: 128-135.
22. Tongjian You, Alice S Ryan, Barbara J Nicklas. The metabolic syndrome in obese postmenopausal women: relationship to body composition, visceral fat and inflammation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89: 5517-5522.
23. C Crandall, M.D., M.S., S Palla, M.S., B Reboussin, Ph.D., P Hu, M.D., Ph.D., E Barrett-Connor, M.D., D Reuben, M.D., G Greendale, M.D. Cross-sectional association between markers of inflammation and serum sex steroid levels in the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial. *Journal of Women's Health* 2006; 15: 14-23.
24. Rebecca R Johnson, Mary E Sweeney. Debate: the potential role of estrogen in the prevention of heart disease in women after menopause. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000; 1:139-142.
25. Theodore R Sullivan, Jr, Richard H Karas, Mark Aronovitz, Garrey T Faller, Jeff P Ziar, John J Smith, Thomas F O'Donnell, Michael E Mendelsohn. Estrogen inhibits the response-to-injury in a mouse carotid artery model. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 2482-2488.

26. John Danesh, Peter Whincup, Mary Walker, Lucy Lennon, Andrew Thomson, Paul Appleby, J Ruth Gallimore, Mark B Pepys. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*2000; 321:199–204.
27. Sherita Hill Golden, Ann Maguire, Jingzhong Ding, J R. Crouse, Jane A Cauley, Howard Zacur, Moyses Szklo. Endogenous postmenopausal hormones and carotid atherosclerosis: a case-control study of the atherosclerosis risk in communities cohort. *American Journal of Epidemiology*2002; 155: 437-445.
28. Emma Barinas-Mitchell, Mary Cushman, Elaine N Meilahn, Russell P Tracy, Lewis H Kuller. Serum levels of c-reactive protein are associated with obesity, weight gain, and hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *American Journal of Epidemiology*2001; 153: 1094-1101.
29. Yiqing Song, MD, Paul M Ridker, MD, MPH, Joann E Manson, MD, DRPH, Nancy R Cook, SCD, Julie E Buring, SCD, Simin Liu, MD, SCD. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older u.s. women. *Diabetes Care*2005; 28:1438–1444.
30. G P Bernini, M Sgro', A Moretti, G F Argenio, C O Barlascini, R Cristofani, A Salvetti. Endogenous androgens and carotid intimal-medial thickness in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*1999; 84: 2008-2012.
31. Tongjian You, Alice S Ryan, Barbara J Nicklas. The metabolic syndrome in obese postmenopausal women: relationship to body composition, visceral fat and

inflammation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;
89(11):5517–5522.

Recife, 06 de Fevereiro de 2007.

DECLARAÇÃO

Declaro, para fins de justificativa do orçamento de projeto de pesquisa junto ao Comitê de Ética do CISAM, que os recursos destinados à aquisição dos kits dos reagentes e de materiais de consumo para realização das dosagens da homocisteína, insulina e demais exames hormonais e bioquímicos provém do Programa de Apoio à Pós-Graduação - PROAP.

Tais recursos encontram-se disponíveis e em posse de Dra Laura Fernandes Costa, Professora da Disciplina de Tocoginecologia da Universidade de Pernambuco e orientadora deste projeto de mestrado, intitulado: “ Avaliação da camada íntima-média da artéria carótida comum e níveis de Homocisteína em portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos ”.

Sem mais a declarar, agradeço a atenção.

Daniela Celestino Catão da Silva

Mestranda

Recife, 06 de Fevereiro de 2007.

DECLARAÇÃO

Declaro, para fins de justificativa do orçamento de projeto de pesquisa junto ao Comitê de Ética do CISAM, que os recursos destinados à aquisição dos kits dos reagentes e de materiais de consumo para realização das dosagens da Homocisteína, insulina e demais exames hormonais e bioquímicos provém do Programa de Apoio à Pós-Graduação - PROAP.

Tais recursos já se encontram disponíveis para realização da pesquisa referida no projeto de mestrado intitulado: “Avaliação da camada íntima-média da artéria carótida comum e níveis de Homocisteína em portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos ” da mestrandia Andrea de Almeida Vasconcelos, sob minha orientação.

Sem mais a declarar, agradeço a atenção.

Dra Laura Fernandes Costa

Professora da Disciplina de Tocoginecologia da Universidade de Pernambuco

ANEXO 3 - NORMAS DE PUBLICAÇÃO SEGUNDO REVISTA BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (RBGO)

Instuções aos autores

A **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia** (Rev Bras Gincecol Obstet. ISSN 0100 7203), publicação mensal de Divulgação Científica da Federação das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (**FEBRASGO**), é dirigida a obstetras, ginecologistas e profissionais de áreas afins, com o propósito de publicar contribuições originais sobre temas relevantes no campo da ginecologia, da obstetrícia e áreas correlatas. É aberta a contribuições nacionais e internacionais.

O material enviado para análise não poderá ter sido submetido simultaneamente para publicação em outras revistas nem publicado anteriormente. Na seleção dos manuscritos para publicação, avalia-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela Revista. O material referente a artigos recusados não será devolvido.

Todos os manuscritos submetidos à Revista serão analisados por pareceristas anônimos e o sigilo é garantido em todo o processo de revisão. Cópias dos pareceres dos revisores serão enviados aos autores. Os manuscritos aceitos e os aceitos condicionalmente serão enviados para os autores para que sejam efetuadas as modificações e para que os mesmos tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas a fim de que o trabalho seja aceito para publicação. Os autores deverão retornar o texto com as modificações solicitadas logo que possível, devendo justificar na carta de encaminhamento, se for o caso, o motivo do não atendimento de sugestões. Não

havendo retorno do trabalho após seis meses, será considerado que os autores não têm mais interesse na publicação.

Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de responsabilidade dos autores. O manuscrito enviado para publicação deve ser redigido em português.

A Revista publica contribuições nas seguintes categorias:

1. Artigos Originais, trabalhos completos prospectivos, experimentais ou retrospectivos. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original terão prioridade para publicação.

2. Notas Prévias de trabalhos em fase final de coleta de dados, mas cujos resultados sejam originais e relevantes para justificar sua publicação.

3. Relatos de Casos, de grande interesse e bem documentados, do ponto de vista clínico e laboratorial; o texto deve ser baseado em revisão bibliográfica atualizada. O número de referências pode ser igual a dos trabalhos completos.

4. Técnicas e Equipamentos, que são apresentações de inovações em diagnóstico, técnicas cirúrgicas e tratamentos, desde que não sejam, clara ou veladamente, propaganda de drogas ou outros produtos.

5. Artigos de Revisão e Atualização, incluindo avaliação crítica e sistematizada da literatura. A seleção dos temas é baseada em planejamento estabelecido pela editoria e Editores Associados. Os autores convidados devem ter publicações em periódicos sobre o tema escolhido. O número de autores das revisões poderá variar entre um e quatro, dependendo do tipo de texto e da metodologia empregada. Devem ser descritos os métodos e procedimentos adotados para a obtenção do texto podendo ser empregadas

técnicas para se obter atualizações, metaanálises ou revisões sistemáticas. O texto deve ser baseado em revisão atualizada da literatura. Apresentar, além do texto da revisão, Resumo, Abstract e conclusões. Ver a seção Preparo do Manuscrito para informações quanto ao texto, página de rosto, Resumo e Abstract. Contribuições espontâneas poderão ser aceitas. Neste caso, deve ser enviado inicialmente um resumo ou esboço do texto, a lista de autores e respectivas publicações sobre o tema. Havendo interesse da Revista, serão convidados para redigir e enviar o texto definitivo. No caso de contribuições espontâneas, aplicam-se as normas citadas para os autores convidados.

6. Comentários Editoriais, sob solicitação do editor.

7. Resumos de Teses apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses, contados da data do envio do Resumo. Deverão conter aproximadamente 250 palavras e seguir as normas da Revista quanto à estruturação, forma e ao conteúdo. Incluir título em português e inglês e, no mínimo, três palavras ou expressões-chave. O Resumo deve ser enviado em disquete com uma cópia impressa. Em arquivo separado, informar: nome completo do autor e do orientador; membros da banca; data de apresentação e a identificação do Serviço ou Departamento onde a Tese foi desenvolvida e apresentada. Devem ser enviados: Título em inglês, palavras-chave e keywords.

8. Cartas dos leitores para o editor, versando sobre matéria editorial ou não, mas com apresentação de informações relevantes para leitor. As cartas poderão ser resumidas pela editoria, mas com manutenção dos pontos principais. No caso de críticas a trabalhos publicados, a carta será enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente.

Informações gerais

1. A Revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.
2. Conflito de interesses: devem ser mencionadas as situações que poderiam influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. Entre estas situações, menciona-se a participação societária nas empresas produtoras das drogas ou equipamentos citados ou utilizados no trabalho, assim como em aos concorrentes. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias, etc.
3. No texto, deverá ser mencionada a submissão e aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizado o trabalho.
4. Artigo que trate de pesquisa clínica com seres humanos, deve incluir a declaração de que os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Informado.
5. A partir de agosto de 2007, os periódicos indexados nas bases de dados Lilacs e SciELO deverão exigir que os ensaios controlados aleatórios (randomized controlled trials) e ensaios clínicos (clinical trials) submetidos para publicação tenham o registro em uma base de dados de Ensaios Clínicos. Essa decisão é decorrente da orientação da Plataforma Internacional para Registros de Ensaios Clínicos (ICTRP) da Organização Mundial da Saúde (OMS), do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). As instruções para o registro estão disponível no endereço eletrônico do ICMJE (http://www.icmje.org/clin_trialup.htm) e o registro poderá ser feito na base de dados de Ensaios Clínicos da National Library of Medicine disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.

6. O número de autores de cada manuscrito é limitado a sete. Trabalhos de autoria coletiva (institucionais) deverão ter os responsáveis especificados. Trabalhos e estudos multicêntricos poderão ter número de autores compatível com o número de centros (cada situação será avaliada pela editoria e revisores). Os investigadores responsáveis pelos protocolos aplicados deverão ser especificados no fim do artigo. O conceito de co-autoria é baseado na contribuição substancial de cada um, seja para a concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados, ou para a redação ou revisão crítica do texto. A inclusão de nomes cuja contribuição não se enquadre nos critérios citados não é justificável. Todos os autores deverão aprovar a versão final a ser publicada.

7. Os autores serão informados, por carta, do recebimento dos trabalhos e o número de protocolo na Revista. Os trabalhos que estiverem de acordo com as Instruções aos Autores e se enquadrarem na política editorial da Revista, serão enviados para análise por revisores indicados pelo Editor.

8. Os originais em desacordo com essas instruções serão devolvidos aos autores para as adaptações necessárias, antes da avaliação pelo Conselho Editorial.

9. Junto com os originais, deve ser enviada carta de encaminhamento assinada por todos os autores. Podem ser enviadas cartas separadas. Na carta, deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão e com a transferência de copyright para Revista. O material publicado passa a ser propriedade da **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria** e da FEBRASGO, só podendo ser reproduzido, total ou parcialmente, com a anuência destas entidades.

10. Para manuscritos originais, não ultrapassar 25 páginas de texto digitado. Limitar o número de Tabelas e Figuras ao necessário para apresentação dos resultados que serão discutidos (como norma geral, limitar a cinco). Para manuscritos do tipo Relato de Caso e Equipamentos e Técnicas, não ultrapassar quinze páginas, reduzindo também o número de Figuras e/ou Tabelas. As Notas Prévias deverão ser textos curtos, com até 800 palavras, cinco Referências Bibliográficas e duas ilustrações (ver Preparo do Manuscrito, Resultados).

11. Envie disquete devidamente identificado com o arquivo contendo texto, Tabelas, gráficos e as legendas de outras Figuras (fotos). Encaminhar também três cópias impressas do manuscrito. O envio por e-mail deve ser feito quando solicitado pela editoria para o trabalho completo ou partes do mesmo após a revisão.

Preparo dos manuscritos

As normas que se seguem foram baseadas no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors e publicado no artigo Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, atualizado em fevereiro de 2006 e disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

Apresentação do texto

1. Os trabalhos devem ser digitados em espaço 2 em todas as seções, da página de rosto às Referências Bibliográficas, Tabelas e legendas. Cada página deve conter aproximadamente 25 linhas em uma coluna. Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word^U e a fonte Times New Roman 12. Não dar destaque a trechos do

texto: não sublinhar e não usar negrito. Numerar todas as páginas iniciando pela página de rosto.

2. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas Referências Bibliográficas. Não utilizar pontos nas siglas (DPP em vez de D.P.P.). Quando usar siglas ou abreviaturas, descrevê-las por extenso na primeira vez que forem mencionadas no texto.

3. Para impressão, utilize folhas de papel branco, deixando espaço mínimo de 2,5 cm em cada margem. Inicie cada seção em uma nova página: página de rosto; Resumo e palavras ou expressões-chave; Abstract e Keywords; texto; Agradecimentos; Referências Bibliográficas; Tabelas individuais e legendas das Figuras não digitadas.

Página de rosto

Apresentar o título do trabalho em português e em inglês; nomes completos dos autores sem abreviaturas; nome da instituição onde o trabalho foi desenvolvido, titulação, afiliação institucional dos autores, informações sobre auxílios recebidos sob forma de financiamento, equipamentos ou fornecimento de drogas. Indicar o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor para o qual a correspondência deverá ser enviada. O autor deverá indicar quais informações pessoais não deverão ser publicadas.

Resumo

Resumo do trabalho na segunda página. Para trabalhos completos, redigir um Resumo estruturado que deverá ser dividido em seções identificadas: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Deverá ter aproximadamente 300 palavras. O Resumo deverá conter as informações relevantes, permitindo ao leitor ter uma idéia

geral do trabalho. Deverá incluir descrição resumida de todos os métodos empregados e da análise estatística efetuada. Expor os resultados numéricos mais relevantes, não apenas indicação de significância estatística. As conclusões devem ser baseadas nos resultados do trabalho e não da literatura. Evitar o uso de abreviações e símbolos. Não citar Referências Bibliográficas no Resumo. Abaixo do Resumo, indicar o número de registro e ou/identificação para os ensaios controlados aleatórios (randomized controlled trials) e ensaios clínicos (clinical trials).

Na mesma página do Resumo citar pelo menos cinco palavras ou expressões-chave que serão empregadas para compor o índice anual da Revista. Deverão ser baseados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) publicado pela Bireme, que é uma tradução do Medical Subject Headings (MeSH) da National Library of Medicine e está disponível no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br>.

Em outra página deve ser impresso o Abstract como versão fiel do texto do Resumo estruturado (Purpose, Methods, Results, Conclusions). Deve ser também acompanhado da versão para o inglês das palavras ou expressões-chave (Keywords). O Resumo e o Abstract dos Relatos de Casos e Artigos de Revisão e de Atualização não devem ser estruturados e serão limitado a 150 palavras. Para Notas Prévias, não há necessidade do Resumo.

Introdução

Repetir na primeira página da Introdução o título completo em português e inglês. Nessa seção, mostre a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, divergências e lacunas que possam eventualmente justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem revisão extensa da literatura. Para Relatos de Casos, apresentar um

resumo dos casos já publicados, epidemiologia da condição relatada e uma justificativa para a apresentação como caso isolado. Exponha claramente os objetivos do trabalho.

Métodos

Iniciar esta seção indicando o planejamento do trabalho: se prospectivo ou retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não, etc. Descrever os critérios para seleção das pacientes ou grupo experimental, inclusive dos controles. Identifique os equipamentos e reagentes empregados. Se a metodologia aplicada já tiver sido empregada anteriormente, dê as referências, além da descrição resumida do método. Descreva também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado.

Os trabalhos que apresentem como objetivo a avaliação da eficácia ou tolerabilidade de tratamento ou droga, deve necessariamente incluir grupo controle adequado. Para informações adicionais sobre o desenho de trabalhos deste tipo, consultar ICH Harmonized Tripartite Guideline _ Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/e10_e.html). Ver também item 4 das Informações Gerais.

Resultados

Apresentar os resultados em seqüência lógica, com texto, Tabelas e Figuras. Apresente os resultados relevantes para o objetivo do trabalho e que serão discutidos. Não repita no texto dessa seção todos os dados das Tabelas e Figuras, mas descreva e enfatize os mais importantes sem interpretação dos mesmos (ver também Tabelas). Nos Relatos de Casos, as seções Material e Métodos e Resultados são substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais.

Discussão

Devem ser realçadas as informações novas e originais obtidas na investigação. Não repetir dados e informações já mencionadas nas seções Introdução e Resultados. Evitar citação de Tabelas e Figuras. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Compare e relacione as suas observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças que ocorrerem. Explique as implicações dos achados, suas limitações e faça as recomendações decorrentes. Para Relatos de Casos, basear a Discussão em ampla e atualizada revisão da literatura. Recomenda-se tabular informações sobre os casos já publicados para comparação.

Agradecimentos

Dirigidos a pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifique co-autoria, ou para os que tenham dado apoio material.

Referências

Todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Numere as Referências Bibliográficas por ordem de entrada no trabalho e use esses números para as citações no texto. Evite número excessivo de Referências Bibliográficas, selecionando as mais relevantes para cada afirmação e dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregue citações de difícil acesso, como resumos de trabalhos apresentados em congressos ou publicações de circulação restrita. Não empregue referências do tipo "observações não publicadas" e "comunicação pessoal". Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: aceito e aguardando publicação, ou *in press* indicando-se o periódico, volume e ano. No caso de citações de outras publicações dos autores, incluir entre as Referências Bibliográficas

apenas trabalhos originais (não citar capítulos ou revisões), impressas em periódicos regulares e relacionados ao tema. O número de Referências Bibliográficas deve ser de 25 a 30 aproximadamente. Para Notas Prévias, no máximo 10. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das Referências Bibliográficas.

Para todas as referências, citar todos os autores até o sexto. Se houver mais de seis autores, citar os seis primeiros, seguidos da expressão et al., conforme os seguintes modelos:

• **Artigos em revistas**

Formato impresso

Moran CA, Suster S, Silva EG. Low-Grade serous carcinoma of the ovary metastatic to the anterior mediastinum simulating multilocular thymic cysts: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 3 cases. Am J Surg Pathol. 2005;29(4):496-9.

Parpinelli MA, Faúndes A, Cecatti JG, Surita FG, Pereira BG, Passini Junior R, et al. Subnotificação da mortalidade materna em Campinas: 1992 a 1994. Rev Bras Ginecol Obstet. 2000;22(1):27-32.

Miyatake T, Ueda Y, Yoshino K, Shroyer KR, Kanao H, Sun H, et al. Clonality analysis and human papillomavirus infection in squamous metaplasia and atypical immature metaplasia of uterine cervix: is atypical immature metaplasia a precursor to cervical intraepithelial neoplasia 3? Int J Gynecol Pathol. 2007;26(2):180-7.

• **Formato eletrônico**

Apenas para informações estatísticas oficiais e citação de referências de periódicos não impressos. Para estatísticas oficiais, indicar a entidade responsável, o endereço eletrônico, o nome do arquivo ou entrada. Incluir o número de telas, data e hora do acesso. Para documentos eletrônicos com o identificador DOI (Digital Object Identifier) mencionar no final da referência, além das informações abaixo.

- Cabar FR, Nomura RMY, Costa LCV, Alves EA, Zugaib M. Cesárea prévia como fator de risco para o descolamento prematuro da placenta. Rev Bras Ginecol Obstet. [periódico na Internet]. 2004 Out [citado 2005 Mar 19]; 26(9):[cerca de 15 p.]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-720320040009000006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

- Kremer LCM, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children [perspective]. N Engl J Med [serial on the Internet]. 2004 Jul [cited 2004 Sep 29];351(2):[about 2 p.]. Available from: <http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>

• Livro

- Baggish MS, Karram MM. Atlas of pelvic anatomy and gynecologic surgery. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006.

• Capítulos de livro

- Daher S, Mattar R, Sass N. Doença hipertensiva específica da gravidez: aspectos imunológicos. In: Sass N, Camano L, Moron AF, editores. Hipertensão arterial e nefropatias na gravidez. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 45-56.

Tabelas

Imprimir Tabelas em páginas separadas, com espaço duplo e fonte Arial 8. A numeração deve ser seqüencial, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Todas as Tabelas deverão ter título e todas as colunas da Tabela devem ser identificadas com um cabeçalho. A legenda deverá conter informações que permitam ao leitor entender o conteúdo das Tabelas e Figuras, mesmo sem a leitura do texto do trabalho. As linhas horizontais devem ser simples e limitadas a duas no topo e uma no final da Tabela. Não empregar linhas verticais. Não usar funções de criação de Tabelas, comandos de justificação, tabulações decimais ou centralizadas. Utilizar comandos de tabulação (*tab*) e não o espaçador para separar as colunas e, para nova linha, a tecla *enter*. No rodapé da Tabela, deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados.

Figuras (gráficos, fotografias e ilustrações)

As Figuras deverão ser impressas em folhas separadas e numeradas seqüencialmente, em algarismos arábicos, conforme a ordem de aparecimento no texto. Todas as Figuras deverão ser em preto e branco, com qualidade gráfica adequada (usar somente fundo branco), e apresentar título e legenda, digitados em letra Arial 8. No disquete ou CD, devem ser enviadas em arquivo eletrônico separado do texto (a imagem aplicada no processador de texto não significa que o original está copiado). Para evitar problemas que comprometam o padrão da Revista, o processo de digitalização de imagens (scan) deverá obedecer aos seguintes parâmetros: para gráficos ou esquemas usar *800 dpi/bitmap para traço*, para ilustrações e fotos (preto e branco) usar *300 dpi/RGB* ou *grayscale*. Em todos os casos, os arquivos deverão ter extensão *.tif* e/ou *.jpg*. No caso de não ser possível a entrega do arquivo eletrônico das Figuras, os originais devem ser enviados em impressão a laser (gráficos e esquemas) ou papel

fotográfico (preto e branco) para que possam ser devidamente digitalizadas. Também serão aceitos arquivos com extensão *.xls* (Excel), *.cdr* (CorelDraw), *.eps*, *.wmf* para ilustrações em curva (gráficos, desenhos, esquemas). Serão aceitas, no máximo, cinco Figuras. Se as Figuras já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor e constando a fonte na legenda da ilustração.

Legendas

Imprimir as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas Figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e Tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a cada Figura e Tabela, e na ordem que foram citados no trabalho.

Abreviaturas e Siglas

Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. Nas legendas das Tabelas e Figuras, devem ser acompanhadas de seu nome por extenso. As abreviaturas e siglas não devem ser usadas no título dos artigos e nem no Resumo.

Envio dos manuscritos

Os documentos deverão ser enviados para:

Jurandyr Moreira de Andrade

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia - Editoria

Avenida Bandeirantes, 3.900, 8º andar - Campus Universitário

CEP 14049-900 - Ribeirão Preto/SP

Fone: (16) 3602-2803 - Fax: (16) 3633-0946

Itens para a conferência do manuscrito

Antes de enviar o manuscrito, confira se as Instruções aos Autores foram seguidas e verifique o atendimento dos itens listados a seguir:

1. Carta de encaminhamento assinada por todos os autores;
2. Citação da aprovação do projeto do trabalho por Comissão de Ética em Pesquisa (na Seção Paciente e Métodos); e termo de consentimento livre informado;
3. Conflito de interesses: quando aplicável, foi mencionado, sem omissão de informações relevantes?
4. Página de rosto com todas as informações solicitadas;
5. Resumo e Abstract estruturados e compatíveis com o texto do trabalho;
6. Cinco ou mais Palavras-chave relacionadas ao texto e respectivas *Keywords*;
7. Mídia (disquete, CD ou DVD) contendo arquivo com o texto integral, Tabelas e gráficos, corretamente identificado;
8. Tabelas e Figuras: todas estão corretamente citadas no texto e numeradas? As legendas permitem o entendimento das Tabelas e das Figuras?;
9. Fotos devidamente identificadas e anexadas à correspondência;

10.Referências Bibliográficas: numeradas na ordem de aparecimento e corretamente digitadas. Verificar se todos os trabalhos citados estão na lista de Referências Bibliográficas e se todos os listados estão citados no texto.

**ANEXO 4 - ROTEIRO PARA APRESENTAÇÃO DA
DISSERTAÇÃO / TESE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM TOCOGINECOLOGIA DA FCM/UPE**

Recife, 31 de junho de 2006

Alunos do Curso de Tocoginecologia

COMUNICADO

Comunicamos a forma de apresentação que foi discutida e aprovada na reunião no colegiado do programa, na reunião do dia 13/06/2005 e passa a ser obrigatória para os alunos que ingressaram a partir do ano de 2005.

**ROTEIRO PARA APRESENTAÇÃO DA DISSERTAÇÃO/TESE NOS
PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCOGINECOLOGIA DA
FCM/UPE**

O objetivo desta proposta é normatizar a forma de apresentação da dissertação/tese no programa de tocoginecologia da FCM/UPE, segundo às tendências dos Programas de Pós-graduação nacionais. Considerando que a forma de divulgação de maior visibilidade pela comunidade científica é o artigo e visando alavancar a produção científica dos cursos, decidiu-se que a apresentação das dissertações/teses passem a ser sob a forma de 2 artigos sendo um deles sob a forma de revisão do tema/objeto da

investigação e o(s) outro(s) referente aos resultados obtidos no desenvolvimento da pesquisa.

Na montagem do documento apresentado a banca como requisito final para obtenção do grau de mestre deve ser seguida a seguinte normatização:

CAPA

É a proteção externa do trabalho, inclui: autoria, o título, local e ano (da defesa).

- título da dissertação/tese deve contemplar o trabalho como um todo, não deve ser uma simples repetição do título de um dos artigos. Desejável ter em torno de quinze palavras, expressando o objetivo geral da pesquisa realizada.

FOLHA DE ROSTO

Às informações constantes na capa adicionar: as informações relativas ao trabalho (dissertação/tese apresentada ao Curso de Mestrado em Tocoginecologia da FCM/UPE, orientada pelo Prof....., como requisito parcial para obtenção do grau de mestre).

FOLHA DA INSTITUIÇÃO

Listar todos os titulares que exercem diferentes cargos na administração da Universidade, ligados à pós-graduação, durante o período que o aluno permaneceu no curso (Reitor, Vice Reitor, Pro Reitor da Pos Graduação, Diretor da faculdade,

Coordenador de Pós Graduação da UPE, Coordenador da Pós Graduação da FCM,
Coordenador do Programa de Tocoginecologia).

DEDICATÓRIA (opcional)

AGRADECIMENTOS (opcional)

EPÍGRAFE (opcional)

RESUMO

É o RESUMO geral do documento (somatório dos resumos dos artigos),
apresentado sob a forma estruturada, até 500 palavras.

ABSTRACT

Versão do RESUMO em inglês.

SUMÁRIO

Enumeração das seções principais do documento, na ordem que aparece no texto.
Utilizar numeração progressiva.

INTRODUÇÃO/CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1. Esse tópico refere-se à introdução da dissertação. Em duas ou três folhas, devem constar respostas a questões básicas: de onde partiu a idéia central da pesquisa. Como surgiu a motivação (relacionando ao tema/objeto de estudo)? Está relacionado à linha de pesquisa do curso? É uma parte de um projeto de pesquisa maior? Como se deu a estruturação do problema? Qual a hipótese/pergunta condutora da pesquisa? Quais os objetivos (somatório dos objetivos dos artigos)?
2. Informações sobre os artigos: relacionando com os objetivos (qual o artigo corresponde a tal objetivo), periódico que será/ foi submetido.
3. Neste capítulo se foi citado referências da literatura seguir as normas de citação da ABNT (NBR 6023/2000). .

ARTIGOS

Artigo de revisão:

Elaborado coma estrutura própria para a publicação, ou seja, conter resumo e *abstract* e o texto propriamente dito. Esse artigo deve responder a uma pergunte condutora própria, que por sua vez está em concordância com o artigo original para que, assim, o artigo de revisão seja o referencial teórico para o artigo original. Em suma, esse artigo passa a ocupar a posição da antiga introdução do modelo tradicional de dissertações e teses, continuando a embasar o leitor para compreender a importância do experimento e como o problema se insere no campo atual do conhecimento científico.

Formatados de acordo com as normas do periódico que foi/será submetido. As normas de publicação devem constar na seção de anexos da dissertação, constando uma chamada no artigo acerca disso. Se já tiver sido aceito para publicação, acrescentar cópias do original enviado e da carta de aceitação (no anexo). O primeiro artigo deve ser apresentado à banca de qualificação, cujo exame será realizado após 15 meses do início do curso. Se já tiver sido publicado, o trabalho deve constar na forma de publicação no periódico.

Artigo original:

Também será elaborado com a estrutura própria de um artigo para publicação, ou seja, conter resumo e abstract, introdução, casuística e métodos, resultados e discussão/conclusão, ou seja, segue a estrutura do modelo tradicional de dissertações e teses apenas de uma forma resumida.

Poderão ser seguidas como referência de formação, as normas de publicação de periódico pretendido para esse fim. As normas de publicações devem constar na seção anexos da dissertação constando uma chamada no artigo acerca disso.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Abordar conclusões retiradas da dissertação como um documento completo. A conclusão não é uma repetição dos resultados, mas sim uma boa síntese deles. Constitui-se de respostas às indagações enunciadas na introdução e detalhada nos objetivos. Nas considerações finais o autor se posiciona frente ao problema estudado e

poderá incluir recomendações. Podem ser incluídas sugestões de natureza clínica/prática a metodológicas.

ANEXOS

- Cópia da aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.
- Cópia do Projeto de Pesquisa (com a data em que foi aprovado pelo colegiado do curso).
- Outras informações importantes para o entendimento da pesquisa desenvolvida e que não constam nos artigos.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)