

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

SIMONE REGINA COELHO LEITE

**PERFIS EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO, HEMATOLÓGICO E BIOQUÍMICO
DE MULHERES NAS FASES PRÉ E PÓS-MENOPAUSA COM COMORBIDADES:
UM ESTUDO OBSERVACIONAL SOBRE A ASSOCIAÇÃO COM A TERAPIA
HORMONAL**

Brasília - Distrito Federal

2026

SIMONE REGINA COELHO LEITE

**PERFIS EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO, HEMATOLÓGICO E BIOQUÍMICO
DE MULHERES NAS FASES PRÉ E PÓS-MENOPAUSA COM COMORBIDADES:
UM ESTUDO OBSERVACIONAL SOBRE A ASSOCIAÇÃO COM A TERAPIA
HORMONAL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas da Universidade de Brasília, como
requisito para obtenção do título de Mestre em
Ciências Médicas.

Orientadora: Profa. Dra. Selma Aparecida Souza Kückelhaus

Brasília - Distrito Federal

2026

FICHA CATALOGRÁFICA

Regina Coelho Leite , Simone

PERFIS EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO, HEMATOLÓGICO E BIOQUÍMICO DE MULHERES NAS FASES PRÉ E PÓS-MENOPAUSA COM COMORBIDADES: UM ESTUDO OBSERVACIONAL SOBRE A ASSOCIAÇÃO COM A TERAPIA HORMONAL / Leite Simone Regina Coelho ; orientador Selma Aparecida Souza Kückelhaus. Brasília, 2026.

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) Universidade de Brasília, 2026

1. Menopausa. 2. Envelhecimento. 3. Terapia Hormonal. 4. Perfil epidemiológico. 5. Perfil clínico. 6. Perfil hematológico. 7. Perfil bioquímico.
I. Aparecida Souza Kückelhaus, Selma. II. Título.

TERMO DE APROVAÇÃO

SIMONE REGINA COELHO LEITE

PERFIS EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO, HEMATOLÓGICO E BIOQUÍMICO DE MULHERES NAS FASES PRÉ E PÓS-MENOPAUSA COM COMORBIDADES: UM ESTUDO OBSERVACIONAL SOBRE A ASSOCIAÇÃO COM A TERAPIA HORMONAL

Dissertação apresentada em 09 de fevereiro de 2026 ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, pela seguinte banca examinadora.

Orientadora: Profa. Dra. Selma Aparecida Souza Kückelhaus

Universidade de Brasília

Presidente da banca

Prof. Dr. Gustavo Lara Rezende

Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Membro externo da instituição

Prof. Dr. Hugo Alves de Sousa

Universidade de Brasília

Membro externo ao programa

Dra. Adria do Prado Barros de Souza

Hospital Universitário de Brasília

Membro externo ao programa (suplente)

Brasília - Distrito Federal

2026

DEDICATÓRIA

A Deus, fonte suprema de toda a criação; aos meus amados filhos, Isabella e Fillipo, razão maior da minha existência; e à querida Iasmim, cuja presença me acompanhou amavelmente desde o início deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Registro meus sinceros agradecimentos à querida orientadora, Professora Doutora Selma Aparecida Souza Kückelhaus, pela paciência e brilhante condução deste trabalho, bem como ao estimado amigo David Nunes, que me apresentou a esta valiosa oportunidade.

Aos meus queridos colegas de pesquisa, Iasmim Penha, Cinthia Vidal, Gabriel Portil e Mateus Gabriel, que, com zelo, dedicação e amor, transformaram seus trabalhos de PIBIC em produções científicas de grande relevância e significado.

Aos meus filhos amados Isabella e Fillipo, companheiros de caminhada, fonte inesgotável de inspiração na Medicina e na constante busca por conhecimentos na área da Endocrinologia e do Diabetes.

Aos meus pais, José e Regina, pela vida. Ao Serginho e à Maria Creuza, pelo apoio, carinho, cafés e aconchego sempre oferecidos. Às minhas irmãs de coração, pelo carinho, amizade e inspiração, Marlis Cristina, Sthefanie Fauve, Vivianne Falcão e Ádria Prado. Ao meu afilhado Dante Fauve Lourenção por alegrar a minha vida.

Aos meus queridos pacientes, pela confiança depositada e pela honra de acompanhá-los. Por fim, a Deus e à Virgem Maria, fontes permanentes de fé, força e sustentação.

PREFÁCIO

Acreditar no propósito de Deus em nossas vidas e confiar em seus desígnios foi essencial ao longo desta trajetória.

Quando minha filha Isabella foi diagnosticada com diabetes mellitus tipo 1, aos dois anos de idade, a sensação inicial foi de que tudo estaria perdido. Contudo, com o passar do tempo, compreendi tratar-se de um propósito maior, que transformou profundamente minha vida.

Esse caminho conduziu-me ao ingresso no curso de Medicina, com o objetivo de ampliar meus conhecimentos e melhor assisti-la. Hoje, reconheço que essa jornada ultrapassou o âmbito pessoal, tornando-se também um meio de contribuir e acompanhar tantos outros pacientes.

RESUMO

Introdução: A menopausa é um marco biológico do envelhecimento feminino caracterizado pela depleção da reserva ovariana e redução progressiva dos níveis de estrogênio, resultando num estado hipoestrogênico com repercussões metabólicas, cardiovasculares, esqueléticas e imunológicas. Este período associa-se ao aumento da adiposidade visceral, resistência à insulina e maior prevalência de comorbidades cardiometabólicas. Nesse contexto, a terapia hormonal (TH) tem sido proposta como estratégia para modular as alterações clínicas e inflamatórias na pós-menopausa. **Objetivo:** Analisar e comparar os perfis epidemiológico, clínico, hematológico e bioquímico de mulheres nas fases pré e pós-menopausa, com e sem comorbidades, associados ao uso ou não de terapia hormonal. **Indivíduos e Métodos:** o estudo clínico observacional, analítico, comparativo, de caráter retrospectivo e prospectivo foi realizado com 143 mulheres atendidas no ambulatório de endocrinologia do Hospital Santa Marta, Taguatinga – Distrito Federal e distribuídas nos grupos pré-menopausa (n = 20), menopausa hígida, sem (n = 15) e com terapia hormonal (TH) (n = 19) e menopausa com comorbidades, sem (n = 51) e com TH (n = 38). Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório Sabin - DF, os dados foram tabulados e analisados. estratificadas em cinco grupos conforme idade, estado menopáusico, presença de comorbidades e uso de TH. **Resultados: 1)** houve predominância de mulheres brancas, casadas, com alto nível de escolaridade e sem histórico de sedentarismo; **2)** a menopausa proporcionou o ganho de peso quando comparado ao período pré-menopausa e a terapia hormonal não afetou o ganho de peso; **3)** a terapia hormonal reduziu a dislipidemia nas mulheres de meia idade sem comorbidades; **4)** a menopausa associada a comorbidades apresentou tendência para o aumento no percentual de HAS; **5)** houve maior percentual de mulheres com hipotireoidismo na menopausa hígida ou com comorbidades; **6)** Não foram observadas diferenças entre os grupos para os parâmetros eritrocitários e leucocitários; **7)** comparado ao controle negativo, a menopausa, com ou sem comorbidades, proporcionou maiores níveis séricos de glicose e de hemoglobina glicada; **8)** houve aumento nos níveis séricos da ferritina nas mulheres de meia idade, com ou sem comorbidades, no entanto, a terapia hormonal foi capaz de reverter esse aumento; **9)** comparado ao controle negativo, houve redução nos níveis séricos dos hormônios LH, FSH e estradiol; **10)** os níveis séricos de estradiol permaneceram reduzidos em todos os grupos pós-menopáusicos, mesmo entre aqueles que utilizavam terapia hormonal; **11)** os níveis séricos dos marcadores lipídicos, de toxicidade, protéicos, iônicos e hormonais avaliados não apresentaram diferenças entre os grupos. **Conclusão:** O nosso estudo reforça a necessidade de

uma abordagem estratificada para mulheres na menopausa, considerando a idade, o perfil metabólico, a presença de diabetes e a indicação prudente da terapia hormonal. Os resultados ampliaram a compreensão da relação entre menopausa e as comorbidades, fornecendo suporte para avaliar o papel modulador da terapia hormonal no risco cardiometabólico e nos mecanismos de interação entre o envelhecimento e o sistema imunitário.

Palavras-chave: Menopausa. Perfil epidemiológico. Perfil hematológico. Perfil bioquímico. Obesidade. Hipotireoidismo.

ABSTRACT

Introduction: Menopause is a biological milestone in female aging characterized by the depletion of ovarian reserve and a progressive decline in estrogen levels, resulting in a hypoestrogenic state with metabolic, cardiovascular, skeletal, and immunological consequences. This period is associated with increased visceral adiposity, insulin resistance, and a higher prevalence of cardiometabolic comorbidities. In this context, hormone therapy (HT) has been proposed as a strategy to modulate clinical and inflammatory changes in postmenopausal women. **Objective:** To analyze and compare the epidemiological, clinical, hematological, and biochemical profiles of women in the pre- and postmenopausal phases, with and without comorbidities, associated with the use or non-use of hormone therapy. **Subjects and Methods:** This observational, analytical, comparative clinical study, which was both retrospective and prospective in nature, was conducted with 143 women treated at the endocrinology outpatient clinic of Santa Marta Hospital, Taguatinga – Federal District and divided into the following groups: premenopausal (n = 20), healthy menopausal women without (n = 15) and with hormone therapy (HT) (n = 19), and menopausal women with comorbidities, without (n = 51) and with HT (n = 38). Laboratory tests were performed at the Sabin Laboratory - DF; the data were tabulated and analyzed, stratified into five groups according to age, menopausal status, presence of comorbidities, and use of HT. **Results:** 1) the study population consisted predominantly of white, married women with a high level of education and no history of a sedentary lifestyle; 2) menopause was associated with weight gain compared to the premenopausal period, and hormone therapy did not affect weight gain; 3) Hormone therapy reduced dyslipidemia in middle-aged women without comorbidities; 4) Menopause associated with comorbidities showed a tendency toward an increase in the percentage of hypertension; 5) There was a higher percentage of women with hypothyroidism in healthy menopause or with comorbidities; 6) No differences were observed between the groups for erythrocyte and leukocyte parameters; 7) compared to the negative control, menopause, with or without comorbidities, resulted in higher serum glucose and glycated hemoglobin levels; 8) There was an increase in serum ferritin levels in middle-aged women, with or without comorbidities; however, hormone therapy was able to reverse this increase; 9) Compared to the negative control group, there was a reduction in serum levels of LH, FSH, and estradiol; 10) Serum estradiol levels remained reduced in all postmenopausal groups, even among those using hormone therapy; 11) Serum levels of the

evaluated lipid, toxicity, protein, ionic, and hormonal markers showed no differences between the groups. **Conclusion:** Our study underscores the need for a stratified approach to managing menopausal women, taking into account age, metabolic profile, the presence of diabetes, and the prudent use of hormone therapy. The results have expanded our understanding of the relationship between menopause and comorbidities, providing support for evaluating the modulatory role of hormone therapy in cardiometabolic risk and in the mechanisms of interaction between aging and the immune system.

Keywords: Menopause. Epidemiological profile. Hematological profile. Biochemical profile. Obesity. Hypothyroidism.

SUMÁRIO

PREFÁCIO	vii
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Conceitos em menopausa	2
1.2. Aspectos hormonais na menopausa	3
1.3. Alterações estruturais e funcionais na menopausa	7
1.4. Alterações no sistema imunitário	8
1.5. Patologias associadas ao hipoestrogenismo	8
1.6. Aspectos gerais da reposição hormonal	10
2. OBJETIVOS	12
2.1. Objetivo Geral	13
2.2. Objetivos Específicos	13
3. MATERIAIS E MÉTODOS	14
3.1. Tipo de estudo e critérios de inclusão e éticos	15
3.2. Grupos do estudo	15
3.3. Obtenção dos dados	17
3.4. Determinação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos	17
3.5. Análise estatística	18
4. RESULTADOS	20
4.1.1. Faixa etária	21
4.1.2. Autodeclaração de cor ou raça/etnia	21
4.1.3. Estado civil	22
4.1.4. Escolaridade	22
4.1.5. Prática de atividades físicas regulares	23
4.2. Resultados do perfil clínico	23
4.3. Resultados do perfil hematológico	25
4.4. Resultados do perfil bioquímico	28
5. DISCUSSÃO	31
5.1. Considerações sobre o perfil epidemiológico e clínico	32
5.2. Considerações sobre os parâmetros hematológicos	33
5.3. Considerações sobre os parâmetros bioquímicos	33
5.4. A Complexidade da Decisão Clínica: Equilibrando Benefícios Metabólicos e Riscos Neoplásicos	36
5.5. Considerações finais	36
6. CONCLUSÃO	39
7. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	42
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
9. ANEXO	50

9.1.	Parecer do Comitê de Ética	51
9.2.	Questionário- Escala de Blatt-Kupperman (IMK)	52
9.3.	Submissão do Manuscrito na Revista ABCS Health Sciences	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Número e características dos indivíduos por grupo	17
Tabela 2	Parâmetros das análises hematológicas e bioquímicas	18
Tabela 3	Faixa etária (anos) das mulheres nos grupos de estudo	21
Tabela 4	Autodeclaração de cor ou raça/etnia das mulheres/grupo	21
Tabela 5	Estado civil das mulheres por grupo	22
Tabela 6	Escolaridade das mulheres por grupo	22
Tabela 7	Total e percentual de mulheres que praticam atividades físicas/grupo	23
Tabela 8	Total e percentual de mulheres/grupo relativo aos parâmetros clínicos	24
Tabela 9	Parâmetros hematológicos das mulheres (medianas) e resultados das múltiplas comparações entre os grupos	25
Tabela 10	Parâmetros bioquímicos das mulheres (medianas) resultado das múltiplas comparações entre os grupos.	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	O declínio do AMH	4
Figura 2	Esquema da produção hormonal pelo ovário na pré-menopausa	5
Figura 3	Esquema da produção de estrogênio nos tecidos extragonadais	6
Figura 4	Ciclo da menacme e da menopausa	7
Figura 5	Processo de formação do osso e reabsorção. Adaptado de Rosen et al., 2020.	10
Figura 6	Fluxograma da seleção e estratificação das participantes do estudo	16
Figura 7	Parâmetros eritrocitários	26
Figura 8	Parâmetros leucocitários	27
Figura 9	Parâmetros plaquetários	28

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AMH	Hormônio anti-mülleriano
Menacme	Período da vida reprodutiva da mulher
TH	Terapia hormonal
FSH	Hormônio folículo estimulante
LH	Hormônio luteinizante
E2F	Estradiol
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
IOP	Insuficiência ovariana precoce
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa
IL-1β	Interleucina 1 beta

1. INTRODUÇÃO

1.1. Conceitos em menopausa

A transição do estágio reprodutivo para uma fase pós-reprodutiva na vida das mulheres é identificada na forma da menopausa, quando a menstruação cessa – definida como a ausência de menstruação por 12 meses consecutivos e que geralmente ocorre entre os 45 e 55 anos, representando uma transição marcante na vida das mulheres, acompanhada por mudanças hormonais profundas e pela instalação do hipoestrogenismo. No entanto, essa mudança pode ser precedida por mudanças sutis, incluindo uma queda na fertilidade que se torna aparente aproximadamente uma década e meia antes (te Velde & Pearson, 2002). Esse processo é caracterizado por flutuações hormonais que resultam em sintomas como ondas de calor, distúrbios do sono, alterações de humor, disfunções sexuais e manifestações geniturinárias.

O hipoestrogenismo estabelecido pode provocar alterações vaginais significativas incluindo afinamento do epitélio vaginal, diminuição de glicogênio e colágeno, desequilíbrio do microbioma vaginal e aumento do pH local, fatores que favorecem sintomas como secura vaginal, dor durante o ato sexual e alterações anatômicas como estreitamento e encurtamento vaginal (Sarmiento et al. 2021). A diminuição progressiva da produção ovariana de inibinas A e B leva a um aumento dos níveis de FSH (hormônio folículo-estimulante), provocando encurtamento da fase folicular e alterações no recrutamento folicular, além do declínio dos níveis de estrogênio. Assim, podem surgir os primeiros sintomas clínicos, como fogachos e irregularidade menstrual (Davis et al. 2023).

Com o aumento da expectativa de vida e a idade média da menopausa sendo por volta dos 49 anos, variando de 46 a 52 anos e dependendo da etnia (Gold, 2011; Schoenaker et al. 2014), as mulheres passarão quase metade de suas vidas em um estado pós-menopausa. No entanto, para algumas, isso será substancialmente maior, já que 4% das mulheres experimentam insuficiência ovariana prematura (IOP; menopausa antes dos 40 anos) (Golezar et al. 2019) e 8% experimentam menopausa precoce (menopausa antes dos 45 anos) (Mishra et al. 2017).

A transição para a menopausa é acompanhada por diversos resultados adversos (Lambrinoudaki et al. 2022), assim, a capacidade de prever e identificar o término do período reprodutivo da mulher é fundamental na correta evolução clínica na menopausa.

A fase de menopausa e pós-menopausa representa um período impactante na vida das mulheres, quando o risco de doenças cardiovasculares é acelerado, de forma que o processo de menopausa promove mudanças sistêmicas importantes, particularmente metabólicas e cardiovasculares. O estrogênio exerce também papel fundamental nos sistemas cardiovascular

e imunológico. Com sua queda, ocorre redistribuição da gordura corporal para um padrão visceral, redução da oxidação de lipídios, diminuição do gasto energético e aumento da resistência à insulina, o que favorece ganho de peso, obesidade central e maior risco de diabetes mellitus tipo 2. Esses fatores se associam a um risco cardiovascular aumentado, potencializados pelo próprio processo de envelhecimento. Dados recentes indicam que mulheres após a menopausa apresentam maior prevalência de obesidade, hipertensão, dislipidemia e síndrome metabólica, compondo um perfil de risco mais desfavorável para doenças crônicas (Anagnostis et al. 2022).

1.2. Aspectos hormonais na menopausa

Os testes clássicos da função ovariana relacionam-se às etapas posteriores do crescimento do folículo e ovulação, enquanto a menopausa reflete o esgotamento da reserva ovariana. Estudos mostraram que o hormônio anti-Mülleriano (AMH) é produzido pelas células da granulosa dos folículos em crescimento (predominantemente de folículos < 8 mm de diâmetro) (Jeppesen et al. 2013), que a concentração reflete o número de folículos restantes no ovário e que o AMH diminui antes da menopausa (de Vet et al. 2002), antecipando-se às concentrações elevadas de FSH, que são atualmente o marcador bioquímico chave (Fig. 1).

Embora o pool de folículos primordiais constitua a reserva ovariana, o AMH emergiu como o biomarcador atual mais confiável, como um proxy quantitativo indireto. No entanto, permanece a incerteza quanto à utilidade e precisão do AMH para prever a idade da menopausa espontânea e, o que é ainda mais importante, o início da IOP, e as diretrizes atuais não recomendam o uso rotineiro do AMH para o diagnóstico da menopausa (NICE, 2019) ou da IOP (Grupo de Diretrizes da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) sobre IOP).

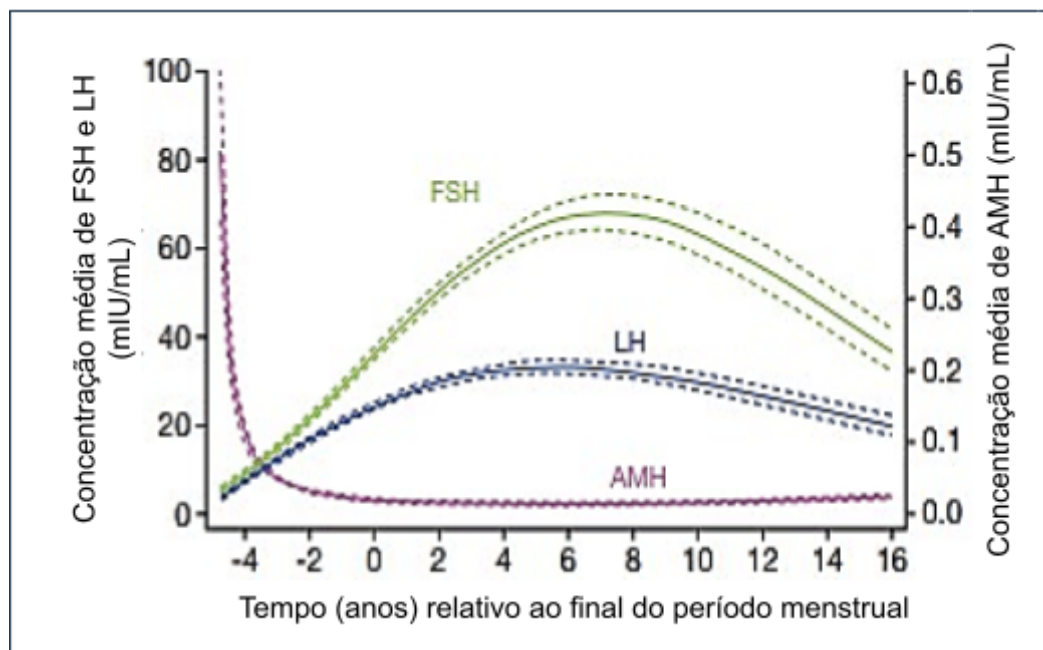


Figura 1. Esquema representativo do declínio do hormônio anti-mülleriano (AMH), e da elevação do hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), antes e após o término do período menstrual.

A menopausa tardia ocorre após os 55 anos (Trémollières et al. 2022). A idade em que ocorre a menopausa pode ser um forte indicador biológico do envelhecimento e, assim, a menopausa tardia faz pensar em uma maior longevidade; porém existem consideráveis incertezas quanto aos fatores que podem afetá-la. De todos os fatores de risco conhecidos, o tabagismo é mais estudado, sendo citado como responsável pela maior incidência de sintomas vasomotores e de osteoporose. Sugere-se que a menarca precoce, a paridade e o nível cultural elevado poderiam relacionar-se com a menopausa tardia (Marganha et al. 2016).

Nas mulheres na pré-menopausa os ovários constituem o principal sítio de produção de estrógenos, o 17β -estradiol (E2), mas também no córtex da glândula suprarrenal e por células mesenquimais associadas a diferentes tecidos (adiposo, cartilaginoso, ósseo, muscular e nervoso), resultando numa produção que varia, na dependência da fase do ciclo menstrual, de 0,11 a 2,20 nM, enquanto na pós-menopausa essa produção cai para cerca de 0,04 nM (Simpson, 2003; Vrtacnik et al. 2014). Nos ovários ativos, as células da camada granulosa produzem estrogênio via estímulo dos hormônios hipofisários (FSH e LH). Assim, as células da teca interna secretam a androstenediona e androsterona que, posteriormente, são convertidas em estrona e estradiol nas células da granulosa pela ação da enzima aromatase (Liu et al. 2021). As células tecais, assim como as células de Leydig nos testículos, sintetizam

andrógenos em resposta ao LH. O FSH da hipófise estimula as células da granulosa a expressar a aromatase, que é responsável por converter andrógenos em estrógenos (Mahboobifard et al. 2022). O esquema da produção ovariana de estrogênio é mostrado na figura 2.

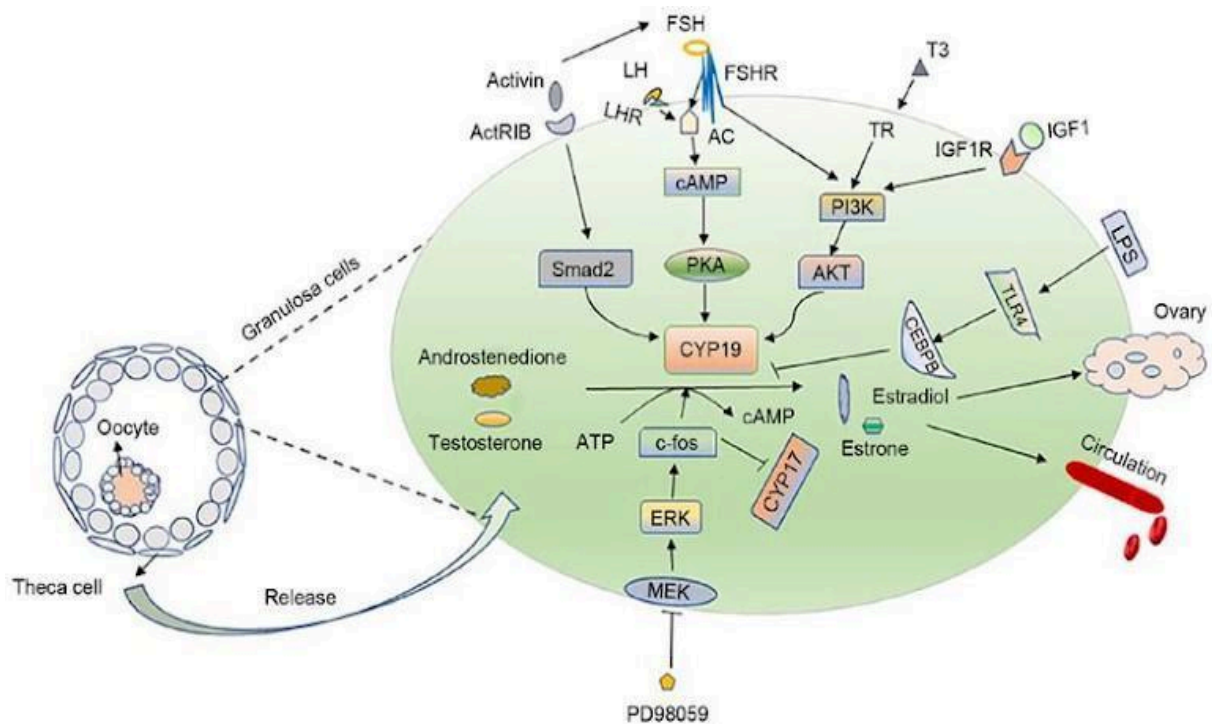


Figura 2. Esquema da síntese hormonal pelo ovário na pré-menopausa (Liu et al. 2021).

Nos outros tecidos, a produção de estrogênio é dependente dos precursores de esteróides C19 (testosterona, androstenediona dehidroepiandrosterona/DHEA e sulfato de dehidroepiandrosterona/DHEAS), assim, a testosterona pode ser convertida em 5 α -diidrotestosterona (DHT), via enzima 17 β -HSD, que posteriormente é convertida, via aromatase, no mais potente dos estrogênios, o 17 β -estradiol (Ver figura 3); após a menopausa, o DHEAS é o precursor esteróide mais abundante no plasma das mulheres.

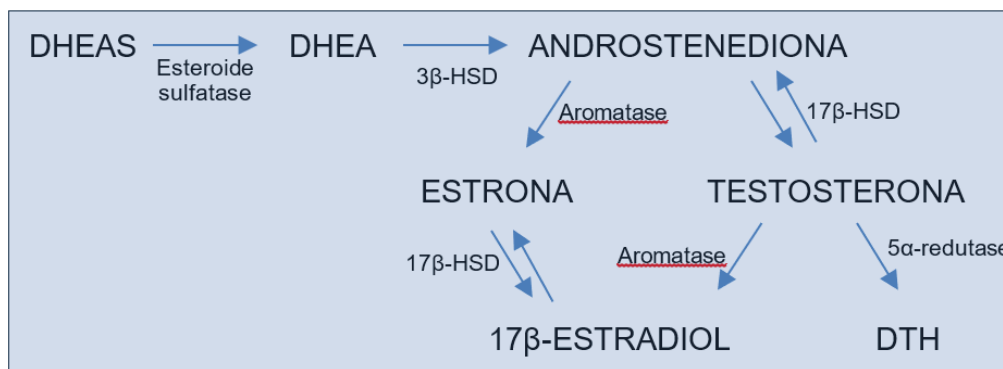


Figura 3. Esquema da produção de estrogênio nos tecidos extragonadais (Adaptado de Vrtacnik et al. 2014).

O estrogênio é um potente esteróide com efeitos pleiotrópicos, nucleares e não nucleares. A resposta rápida ao estrogênio, que envolve um receptor de estrogênio associado à membrana (RE) protetora, envolve a sinalização através de PI3K, Akt e ERK 1/2. A resposta nuclear é muito mais lenta, já que o complexo RE-estrogênio se move para o núcleo, onde funciona como um fator de transcrição, ativando e reprimindo a expressão gênica. Vários REs diferentes regulam a especificidade da resposta ao estrogênio e parecem ter efeitos específicos na remodelação cardíaca e na resposta a lesões. No entanto, muito ainda precisa ser compreendido sobre a seletividade desses receptores e seus efeitos específicos na expressão gênica (Knowlton & Lee, 2012).

As alterações hormonais mais precoces consistem em uma diminuição na produção ovariana de inibina, que é responsável por restringir a secreção do hormônio folículo-estimulante (FSH) pela glândula hipófise, especificamente inibina B na fase folicular e inibina A na fase lútea. Com a diminuição da inibina, ocorre um aumento monotrópico no FSH ao longo do ciclo, mais proeminente na fase folicular inicial. Esse aumento de FSH, por sua vez, leva a um encurtamento da fase folicular e a um processo acelerado de maturação do folículo. Em alguns casos, o FSH permanece elevado na fase lútea, levando ao recrutamento de um novo folículo antes que o ciclo anterior tenha terminado, o chamado fenômeno de 'luteal-out-of-phase' (LOOP). Neste ponto da transição para a

Menopausa, as mulheres não experimentam consistentemente diminuição nos níveis de estradiol. No entanto, alguns sintomas podem surgir neste ponto, incluindo ondas de calor leves e distúrbios do sono perimenstrual. A transição inicial é muito variável em duração e pode durar 5 anos ou mais (Davis et al. 2023).

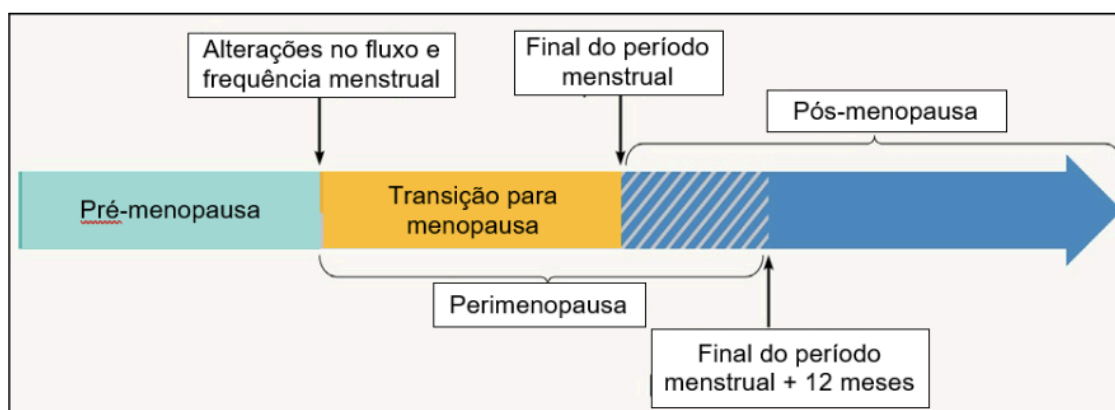


Figura 4. Ciclo da menacme e da menopausa. Adaptado de Davis et al. 2023.

1.3. Alterações estruturais e funcionais na menopausa

O estrogênio desempenha um papel importante no desenvolvimento sexual e reprodutivo normal das mulheres. Além do ciclo menstrual, o estrogênio afeta os órgãos do sistema reprodutor feminino e de outros sistemas do corpo (circulatório, nervoso, urinário, músculo-esquelético, tegumentar e glandular).

A transição para a menopausa leva à redistribuição da gordura corporal para o padrão masculino de adiposidade visceral. O início da menopausa é seguido por uma

redução na oxidação de gordura e uma diminuição no gasto energético, sem alterações na ingestão de energia. Em estudos utilizando CT ou ressonância magnética, mulheres pós-menopausa têm 36% mais gordura torácica e 49% maior área de gordura intra-abdominal em comparação com mulheres pré-menopausa. Essas diferenças foram independentes da idade e massa gorda total.

Em acréscimo, biópsias obtidas de mulheres pós-menopausadas mostraram hipertrofia de adipócitos, tanto no tecido adiposo subcutâneo quanto no visceral, além de aumento da

inflamação e fibrose, em comparação com mulheres pré-menopausa. Um mecanismo para a redistribuição da gordura corporal pós-menopausa pode ser a upregulação da atividade da lipoproteína lipase no tecido adiposo e um menor grau de lipólise, devido à diminuição das concentrações de estrogênio. A perda da ativação do receptor de estrogênio tipo α (RE α) pelo 17 β -estradiol (17 β -E2) nos neurônios do núcleo ventromedial do hipotálamo, que regula a distribuição do tecido adiposo, constitui outro mecanismo (Anagnostis et al. 2022).

O hipoestrogenismo pós-menopausa leva ao afinamento do epitélio vaginal, a uma diminuição no número de células epiteliais superficiais e à diminuição da produção de glicogênio que é fundamental na manutenção da microbiota vaginal, pH ácido e,

consequentemente, proteção contra infecções. Também, o hipoestrogenismo diminui a atividade fibroblástica e a produção local de colágeno. O epitélio se torna mais fino e pálido, a elasticidade diminui, e pode ocorrer estreitamento e encurtamento vaginal, juntamente com constrição do intróito, regressão dos lábios menores e proeminência uretral (Davis et al. 2023).

1.4. Alterações no sistema imunitário

Estudos mostraram que o E2 atua como regulador da função imunológica do sistema monócito-macrófago, especialmente à produção de citocinas e seus efeitos no sistema monócito-macrófago são principalmente repressivos.

O E2 reduz a expressão de CD16 e diminui a liberação de TNF- α e IL-1 β após a estimulação do CD16. Kramer et al.

relataram que a expressão de CD16 pode ser alterada pela atividade do ER e que o ER α pode se associar a uma região no promotor do CD16 envolvida na produção do transcrito. O tratamento com agonistas do ER β também reduz a expressão de CD16 em macrófagos e atenua a diminuição da produção de IL-6 e TNF- α por macrófagos esplênicos após trauma hemorrágico, sem efeito sobre a ativação de MAPKs e NF- κ B. Xing et al. mostraram a capacidade de ativação seletiva do ER β em inibir a expressão de mediadores inflamatórios (Dama et al. 2021).

Múltiplos efeitos na periferia são uma resposta direta à perda dos efeitos imunossupressores do estrogênio. No cérebro, o estrogênio é um regulador mestre do metabolismo da glicose, bioenergética neuronal e glial, e inflamação microglial. A desregulação do metabolismo da glicose no cérebro é evidente durante a transição menopausal e pode causar o acúmulo de DAMPs (moléculas associadas a danos), levando à ativação da imunidade inata e adaptativa, induzindo inflamação crônica de baixo grau (Wang et al. 2020).

1.5. Patologias associadas ao hipoestrogenismo

Evidências epidemiológicas mostram que a transição para a menopausa está associada a uma maior prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV), como adiposidade central, dislipidemia aterogênica, intolerância à glicose, hipertensão arterial (HA) e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), em comparação com o estado pré-menopausa (Anagnostis et al. 2022). A idade precoce na menarca, menopausa precoce e o uso de agentes contraceptivos hormonais estão associados ao risco de doença cardiovascular

(Okoth et al. 2020). Além disso, uma recente meta-análise mostrou um aumento leve, mas significativo, no risco de HA em mulheres com MP em comparação com aquelas com uma idade na menopausa > 45 anos (OR 1,10, IC 95% 1,01–1,19). Mecanismos patogénéticos plausíveis incluem a produção de fatores vasoconstritores, como endotelina e angiotensinogênio, como resultado da diminuição nas concentrações de estrogênio e uma menor relação estrogênio-androgênio durante a menopausa (Anagnostis et al. 2022).

O diabetes afeta aproximadamente 10% das mulheres adultas em todo o mundo, das quais a maioria > 90% têm diabetes tipo 2. Em mulheres com diabetes, a regulação da glicose no sangue pode mudar durante e após a menopausa. É clinicamente percebido que essas mudanças frequentemente resultam em episódios mais frequentes de hiperglicemia e maior variabilidade da glicose, o que leva a um aumento do risco de complicações relacionadas à diabetes, destacando a importância da otimização do controle glicêmico durante a menopausa (Speksnijder et al. 2023).

A transição menopáusicas é acompanhada por mudanças metabólicas que predispoem ao diabetes mellitus, particularmente o diabetes tipo 2 (DM2), uma vez que a menopausa resulta em maior risco de acúmulo de tecido adiposo na região superior do corpo e aumento da incidência de resistência à insulina. De maneira equivalente, o diabetes mellitus pode afetar o envelhecimento ovariano, potencialmente causando a antecipação da menopausa em mulheres com diabetes mellitus tipo 1 e DM2 de início precoce em comparação com mulheres sem diabetes mellitus. A antecipação da menopausa tem sido associada a um maior risco de DM2 mais tarde na vida. A terapia hormonal na menopausa pode reduzir o risco de DM2 e melhorar o controle glicêmico em mulheres com diabetes mellitus preexistente; entretanto, não há evidências suficientes para apoiar a administração da terapia hormonal na menopausa para a prevenção ou controle do diabetes mellitus (Lambrinoudaki et al. 2022).

Sintomas cognitivos são comuns entre mulheres que passam pela menopausa, como dificuldade em encontrar palavras, memória de curto prazo comprometida e problemas na resolução de questões. A frequência de ondas de calor, medida objetivamente, tem sido associada positivamente a alterações no desempenho cognitivo. O sono interrompido também é uma queixa reconhecida na menopausa, e a privação de sono afeta adversamente a atenção (Davis et al. 2023).

A osteoporose é um distúrbio caracterizado por redução da massa óssea, microarquitetura óssea prejudicada e propensão a fraturas. A osteoporose é classificada como um distúrbio primário do esqueleto relacionado a mudanças metabólicas profundas não apenas no osso, mas também relacionadas a alterações na homeostase de todo o corpo. Está

intimamente relacionada à menopausa. O osteoblasto (OB) responsável pela remodelação óssea por meio de sinais de ativação provenientes de fatores sistêmicos, incluindo hormônio do crescimento (GH), interleucinas (IL-1, IL-6), hormônio da paratireoide (PTH) e retirada de estrogênio (-E2). A osteoprotegerina (OPG) é sintetizada pelos OBs e serve como um receptor solúvel que bloqueia a ativação de RANK. A inibição ou a eliminação desses sinais provenientes de OB-OC resulta na redução da reabsorção óssea (Rosen et al. 2020).

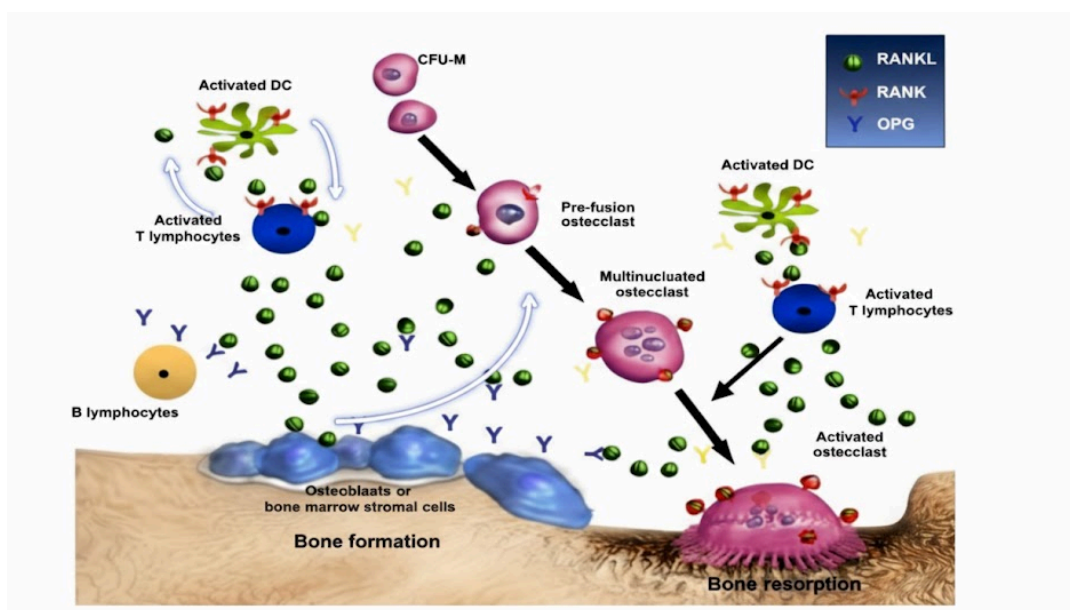


Figura 5. Processo de formação do osso e reabsorção (Rosen et al. 2020).

1.6. Aspectos gerais da reposição hormonal

A TH é utilizada em uma variedade de formulações e doses, podendo ser administrada por via oral, implante, adesivo cutâneo ou creme (por via transdérmica e vaginal). Os efeitos clínicos variam de acordo com o tipo de TH e a duração do seu uso (Marjoribanks et al. 2018). A forma mais comum prescrita atualmente é a TH tópica e a oral, quando no início da perimenopausa, quando os sintomas incomodam e ainda há possibilidade de fertilidade, e os estrogênios mais comumente utilizados incluem estradiol, estrogênio equino conjugado (EEC), estrogênios conjugados sintéticos, 17 β -estradiol micronizado e etinil estradiol; enquanto os progestágenos comumente utilizados são o acetato de medroxiprogesterona (AMP), acetato de noretindrona e progesterona natural (The NAMS, 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel, 2017) e o levonorgestrel pode ser administrado diretamente no útero por meio de um dispositivo intrauterino (Oliver-Williams et al. 2019).

As formulações de TH podem incluir apenas estrogênio (TH apenas com estrogênio)

indicado para mulheres que submeteram a histerectomia, remoção cirúrgica do útero, ou estrogênio combinado com progestógeno (TH combinada) em mulheres com útero (Marjoribanks et al. 2018).

Evidências emergentes mostram efeitos benéficos da THM no controle glicêmico no risco importantes para a DCV, como pressão arterial, colesterol LDL, triglicerídeos, lipoproteína(a), moléculas de adesão e coagulação (Yoshida et al. 2022). Produtos de estrogênio têm se mostrado eficientes na redução dos fogachos e são superiores a outras terapias não hormonais. Embora a maioria das mulheres não tenha mais sintomas após 5 anos de tratamento (Oliver-Williams et al. 2019), algumas mulheres podem experimentar fogachos de longo prazo, em casos extremos, até mesmo ao longo da vida. Além disso, mulheres com falência ovariana prematura podem necessitar de uma dose mais elevada de estrogênio para controlar os sintomas vasomotores em comparação com suas contrapartes mais velhas.

Embora existam intervenções hormonais e não hormonais que ajudem a aliviar os sintomas da menopausa, não há intervenções terapêuticas que retardem ou revertam o envelhecimento ovariano. A terapia hormonal na menopausa é o mais efetivo tratamento para os sintomas vasomotores, denominados fogachos, que atrapalham a qualidade de vida da mulher e trazem irritabilidade e aumento do risco cardiovascular (Mehta et al. 2021).

O estrogênio também atenua a hipertrofia cardíaca patológica. O estrogênio pode ter grandes benefícios no envelhecimento como um agente anti-inflamatório. Há tentativa de associar o tempo de início da estrogênioterapia a melhora dos sintomas e diminuição dos riscos cardiovasculares, em especial em mulheres submetidas a ooforectomia precoce, enquanto em alguns ensaios clínicos importantes, o estrogênio foi administrado anos após a menopausa (Knowlton & Lee, 2012).

A terapia hormonal é o tratamento mais eficaz para os sintomas relacionados à menopausa para mulheres com menos de 60 anos de idade e dentro de uma década do último período menstrual. Aproximadamente 80% das mulheres com mais de 55 anos possuem pelo menos uma doença crônica tais como, obesidade, dislipidemia, diabetes e histórico prévio de tromboembolismo venoso, além de doenças autoimunes, doença da via biliar, hepáticas. Tais condições tornam a decisão em relação a terapia hormonal desafiadora para que se compreenda o seu risco e benefício (Kapoor et al. 2021).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar os perfis epidemiológicos, clínicos, hematológicos e bioquímicos de mulheres, antes e após a menopausa, submetidas ou não à terapia hormonal.

2.2. Objetivos Específicos

- Caracterizar o perfil epidemiológico das mulheres participantes, considerando idade, raça, a autodenominação de obesidade, idade de início da menopausa, tempo de terapia hormonal, prática de atividade física, estado civil e nível de escolaridade;
- Quantificar e avaliar os parâmetros hematológicos relacionados aos eritrócitos (hematócrito, hemoglobina, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média e amplitude de distribuição dos eritrócitos);
- Quantificar e avaliar os parâmetros hematológicos referentes aos leucócitos (total de leucócitos, neutrófilos segmentados, linfócitos e monócitos) e plaquetas (contagem total de plaquetas);
- Quantificar e avaliar os parâmetros bioquímicos, incluindo glicemia, HbA1c, TSH, T4L, TGO, TGP, HDL, TG, Não-HDL, Vitamina B12, Vitamina D e Fósforo Sérico, com o intuito de avaliar alterações metabólicas possivelmente associadas ao envelhecimento, menopausa e diabetes, bem como avaliar melhora desses parâmetros com o uso da terapia hormonal.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Tipo de estudo e critérios de inclusão e éticos

Trata-se de um estudo clínico observacional, analítico, comparativo e de caráter híbrido (retrospectivo e prospectivo) para avaliar parâmetros hematológicos no envelhecimento de mulheres menopausadas e atendidas no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Santa Marta (Taguatinga Sul – Brasília DF). O estudo assegurou o sigilo e a preservação das informações contidas nos prontuários médicos e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Santa Marta (nº 7.102.564; aprovado em 26/09/2024) (Anexo 1).

Foram incluídas no estudo mulheres com idades entre 30 e 59 anos que estavam em acompanhamento ambulatorial, recebendo ou não terapia de reposição hormonal, com ou sem comorbidades, e que concordaram em participar do estudo. No entanto, foram excluídas as mulheres que relataram histórico de alergias graves e/ou imunopatologias descompensadas, doenças autoimunes descompensadas, diabetes tipo 1, doenças infecciosas prévias graves, doenças endócrinas ou cardiovasculares não controladas, tabagistas e etilistas.

O Índice Menopausal de Blatt-Kupperman (IMK) foi utilizado para elaboração e aplicação do questionário a respeito da qualidade de vida na fase pós menopausal (Anexo 2), quando a mulher estava em uso da terapia hormonal por no mínimo 06 (seis meses). Leva-se em consideração 11 (onze) sintomas iniciados com o advento da menopausa. São eles: vasomotores, insônia, parestesia, nervosismo, melancolia, vertigem, fraqueza, artralgia/mialgia, cefaléia, palpitação e zumbidos). A cada um deles são atribuídas diferentes pontuações segundo a sua intensidade e prevalência. Os escores totais são classificados em leves (valores até 19), moderados (entre 20 e 35) ou intensos (maior que 35). Assim, quanto maior a pontuação obtida, mais intensa é a sintomatologia climatérica (Maganha et al. 2016).

3.2. Grupos do estudo

A amostra foi composta por mulheres organizadas em grupos de acordo com a idade, presença ou ausência de comorbidades e uso ou não de terapia hormonal. Inicialmente havia total de 306 mulheres participantes da pesquisa, no entanto ao longo do estudo, por falta de adesão ao seguimento médico, ora sem retorno às consultas médicas agendadas ou fornecimento dos exames solicitados, o total das participantes foi modificado para não colocar em risco a pesquisa. O fluxograma da seleção e estratificação da amostra está mostrado na figura 6.

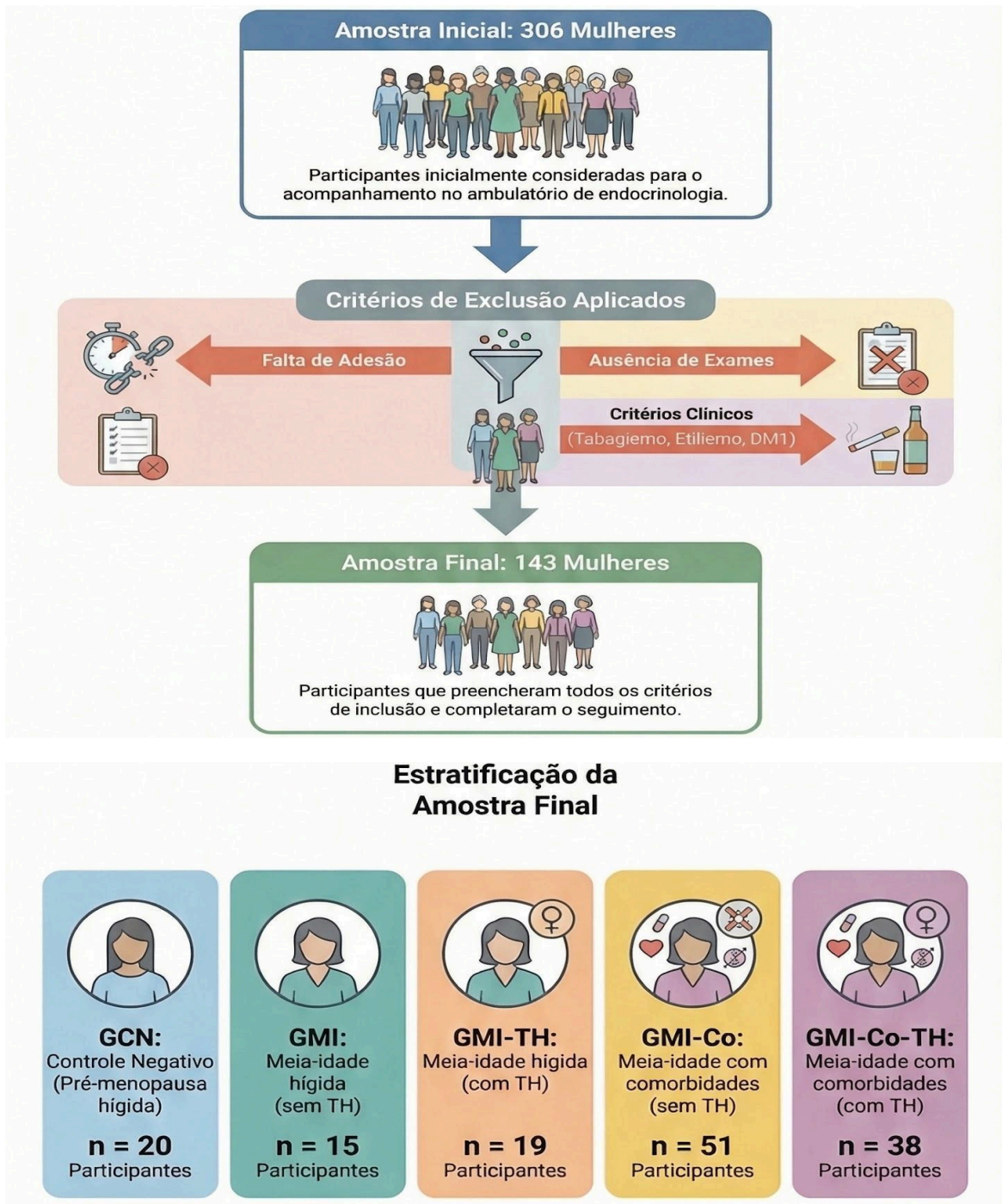


Figura 6. Fluxograma da seleção e estratificação das participantes do estudo.

As pacientes com boa adesão e que preenchiam os critérios foram reagrupadas em grupos, conforme faixa etária e condição menopausal em um total de 143 mulheres. As mulheres foram agrupadas conforme mostrado na tabela 1.

- **A. GCN** (30 a 44 anos) - grupo controle negativo (grupo basal de mulheres em pré-menopausa hígida).
- **B. GMI** (45 a 59 anos) - grupo meia-idade hígido sem uso de terapia hormonal.

- **C. GMI-TH** (45 a 59 anos) - grupo meia-idade hígido com uso de terapia hormonal.
- **D. GMI-Co** (45 a 59 anos) - grupo meia-idade com comorbidades sem uso de terapia hormonal.
- **E. GMI-Co-TH** (45 a 59 anos) - grupo meia-idade com comorbidades em uso de terapia hormonal

Tabela 1. Número e características dos indivíduos por grupo.

Grupos	Idade (ano)	Estado hormonal	Higidez	Terapia hormonal	Indivíduos por grupo
GCN	30-44	Antes	Sim	Não	20
GMI	45-59	Depois	Sim	Não	15
GMI-TH	45-59		Sim	Sim	19
GMI-Co	45-59		Não	Não	51
GMI-Co-TH	45-59		Não	Sim	38

MI – Meia idade; Co - comorbidade; TH – Terapia hormonal

3.3. Obtenção dos dados

A pesquisa foi conduzida a partir da análise inicial dos dados epidemiológicos das participantes, relativos à idade, prática de atividade física, hábitos de tabagismo e etilismo, raça, condição menopausal, tempo de menopausa, estado civil e escolaridade. Esses dados foram sistematicamente planilhados, permitindo a identificação da prevalência de cada característica na estratificação da amostra. Com base nessas informações, as pacientes foram organizadas em grupos de acordo com idade, uso ou não de terapia hormonal e presença de comorbidades (sobretudo acerca do diabetes tipo 2), de forma a estabelecer grupos controles adequados para comparação.

As comorbidades analisadas foram aquelas de maior relevância clínica no ambulatório de endocrinologia e dentro do contexto da menopausa e envelhecimento, incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, autodenominação de obesidade, hipotireoidismo, hipertireoidismo, depressão e sobretudo diabetes mellitus 2.

Para assegurar a qualidade e evitar qualquer confusão ou erro, os dados foram organizados, revisados e transcritos pela equipe de pesquisa, reforçando a confiabilidade dos dados. Após a coleta, os resultados foram tabulados em planilhas para posterior análise.

3.4. Determinação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos

Os parâmetros hematológicos foram processados por citometria de fluxo fluorescente

e impedância (Sysmex série XN). As análises bioquímicas e hormonais foram realizadas por métodos enzimático-colorimétricos e eletroquimioluminescência, respectivamente, em plataformas automatizadas Roche Cobas, seguindo rigorosos critérios de controle de qualidade dos laboratórios de referência (Sabin, DF) (tabela 2).

Tabela 2. Parâmetros das análises hematológicas e bioquímicas.

Parâmetros analíticos	Método, equipamento e reagentes
Hematologia (Hemograma Completo)	Citometria de fluxo fluorescente (para contagem diferencial e reticulócitos), impedância eletrônica (contagem global) e colorimetria (dosagem de hemoglobina). Analisadores hematológicos automatizados da série XN (Sysmex). Diluentes, reagentes de lise (sulfonato de lauril sódico) e corantes fluorescentes (polimetina) específicos da marca.
Bioquímica e Perfil Metabólico (Glicemia, Lipídios, Enzimas Hepáticas, Ureia e Creatinina)	Fotometria (Enzimático-Colorimétrico) de ponto final e cinética. Plataformas integradas de química clínica Roche Cobas (série 8000/c702) ou Beckman Coulter AU.
Glicose	Método Hexoquinase
Creatinina	Método de Jaffe compensado ou enzimático
Lipídios	Métodos colorimétricos enzimáticos (ex: Colesterol Oxidase)
Hormônios, Marcadores Inflamatórios e Vitaminas (TSH, Estradiol, FSH, LH, Ferritina, Vitamina D, PTH e B12)	Eletroquimioluminescência (ECLIA). Analisadores de imunoensaio Roche Cobas (série e801/e602). Kits de imunoensaio baseados na tecnologia de estreptavidina-biotina com marcadores de rutênio
Hemoglobina Glicada (HbA1c)	Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC) — considerada o padrão-ouro para este parâmetro. Bio-Rad Variant II ou Tosoh G8

3.5. Análise estatística

Os dados coletados foram inicialmente organizados em planilhas eletrônicas e submetidos a um tratamento estatístico rigoroso para garantir a validade das inferências clínicas.

- **Avaliação da normalidade e variabilidade** - Para a escolha dos testes estatísticos adequados, a distribuição dos dados foi verificada quanto à sua normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e a homogeneidade da variância (variabilidade) entre os grupos foi avaliada pelo teste de Bartlett. Essas etapas garantiram que variáveis com distribuição normal fossem analisadas por métodos paramétricos, enquanto variáveis com distribuição

assimétrica fossem tratadas por métodos não paramétricos.

- **Definição de desfechos (outcomes)** - Para fins de clareza científica e futura aplicabilidade em metanálises, definiu-se como desfechos primários os parâmetros hematológico e bioquímico/hormonal (ferritina, glicemia, HbA1c, PTH, estradiol e transaminases), comparando o impacto da menopausa, das comorbidades e o papel modulador da terapia hormonal. A caracterização do perfil epidemiológico e de **comorbidades** clínicas foram definidos como desfechos secundários.
- **Testes estatísticos para a comparação entre os grupos** – Para as múltiplas comparações utilizou-se o teste de ANOVA (para dados paramétricos) ou o Kruskal-Wallis (para dados não paramétricos). A comparação entre dois grupos independentes aplicou-se o teste t-Student (paramétrico) ou o teste de Mann-Whitney (não paramétrico).
- **Nível de Significância:** As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando o valor de **p < 0,05** (probabilidade bicaudal).
- **Reprodutibilidade e Software** - Para assegurar a reprodutibilidade dos resultados, as análises foram processadas no software GraphPad Prism®, versão 5.0. Os resultados das variáveis contínuas foram relatados predominantemente em **medianas** (devido à natureza não paramétrica de vários marcadores), conforme apresentado nas tabelas de resultados.
- **Aplicabilidade para Revisões Sistemáticas** - O desenho do estudo, ao estratificar a amostra em grupos controles hígidos (basal e meia-idade) e grupos com intervenção/comorbidade (TH e Diabetes), permite que os dados brutos de média/mediana e desvio-padrão/intervalo interquartilico sejam facilmente extraídos para cálculos de **tamanho de efeito (Effect Size)** em estudos de revisão sistemática focados na saúde da mulher e menopausa.

4. RESULTADOS

4.1. Resultados do perfil epidemiológico

Todas as participantes incluídas no estudo eram mulheres, estratificadas de acordo com a faixa etária, estado menopáusico, presença de comorbidades e uso ou não de terapia hormonal.

4.1.1. Faixa etária

O grupo basal era composto por mulheres na pré-menopausa com idades inferior a 44 anos, enquanto os demais grupos eram compostos por mulheres na pós-menopausa com idades entre 45 e 59 anos. A tabela 3 mostra as médias e os desvios padrão da faixa etária para todos os grupos.

Tabela 3. Faixa etária (anos) das mulheres nos grupos de estudo.

Pré-menopausa	Pós-menopausa			
	Hígidas		Com comorbidades	
	TH-	TH+	TH-	TH+
37 ± 4	53 ± 4	51 ± 4	53 ± 2	54 ± 3

4.1.2. Autodeclaração de cor ou raça/etnia

Em relação à raça/etnia, observou-se uma predominância de mulheres brancas em todos os grupos do estudo em relação às demais declarações de raça/etnia (parda, preta, indígena, amarela), sendo 87% no grupo GMI, 84% no GMI-TH, 61% no GMI-Co e de 61% no GMI-Co-TH (Fisher, $p < 0,05$); todas as participantes (100%) do GCN se declararam como brancas (100%) (Tabela 4).

Tabela 4. Autodeclaração de cor ou raça/etnia das mulheres/grupo.

Auto-declaração (raça ou cor/etnia)	Nº mulheres (%)										Análise estatística (Teste de Fisher)
	GCN		GMI		GMI-TH		GMI-Co		GMI-Co-TH		
Branca	20 (100)		13 (87)		16 (84)		31 (61)		23 (61)		$p < 0,05$
Parda	0 (0)	0 (0)	1 (6,5)	2 (13)	1 (5,3)	3 (16)	7 (14)	20 (39)	5 (13)	15 (29)	
Preta	0 (0)		1 (6,5)		2 (10,7)		11 (21)		8 (21)		
Indígena	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		
Amarela	0 (0)		0 (0)		0 (0)		2 (4)		2 (5)		
Total	20 (100)		15 (100)		19 (100)		51 (100)		38 (100)		-

Os valores destacados possuem diferenças entre as proporções de cada grupo.

4.1.3. Estado civil

No que diz respeito ao estado civil, as mulheres casadas predominavam em todos os grupos, seguido das solteiras, divorciadas e viúvas (Fisher, $p < 0,05$) (Tabela 5).

Tabela 5. Estado civil das mulheres por grupo.

Estado civil	Nº mulheres (%)										Análise estatística (Teste de Fisher)
	GCN		GMI		GMI-TH		GMI-Co		GMI-Co-TH		
Casado	16 (80)		11 (73)		14 (74)		28 (54)		21 (55)		$p < 0,05$
Solteiro	2 (10)		2 (13,5)		2 (10,5)		8 (16)		6 (16)		
Divorciado	2 (10)	4 (20)	2 (13,5)	4 (27)	3 (15,5)	5 (26)	8 (17)	23 (46)	6 (16)	117 (45)	
Viúvo	0 (0)		0 (0)		0 (0)		7 (13)		5 (13)		
Total	20 (100)		15 (100)		0 (0)		51 (100)		0 (0)		-

Os valores destacados possuem diferenças entre as proporções de cada grupo.

4.1.4. Escolaridade

Quanto ao nível de escolaridade (tabela 7), houve predomínio de mulheres com o ensino superior incompleto ou completo (ESI/ESC) em três dos grupos (Fisher, $p < 0,05$), sendo reportada por 95% das mulheres em pré-menopausa, por 74% das mulheres saudáveis de meia-idade (GMI) e 79% do grupo GMI-TH. No grupo de mulheres com comorbidades, 57% das mulheres de meia-idade (GMI) possuíam ESI/ESC e 43% cursaram ou estavam cursando o ensino médio (Fisher, $p > 0,05$), enquanto as submetidas à terapia hormonal (GMI-TH), 60% declararam possuir o EMI/EMC e 40% o ESI/ESC (Fisher, $p > 0,05$).

Tabela 6. Escolaridade das mulheres por grupo.

Escolaridade	Nº mulheres (%)										Análise estatística (Teste de Fisher)
	GCN		GMI		GMI-TH		GMI-Co		GMI-Co-TH		
ANF	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		<i>p</i> < 0,05
EFI/ EFC	0 (0)	1 (5)	1 (7)	4 (26)	1 (5)	4 (21)	6 (12)	22 (43)	9 (24)	23 (60)	
EMI/E MC	1 (5)		3 (19)		3 (16)		16 (31)		14 (36)		
ESI/ES C	19 (95)		11 (74)		15 (79)		29 (57)		15 (40)		

Total	20 (100)	15 (100)	19 (100)	51 (100)	38 (100)	-
--------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	----------

Os valores destacados possuem diferenças entre as proporções de cada grupo. ANF – Analfabeto; EFI – Ensino fundamental incompleto; EFC - Ensino fundamental completo; EMI – Ensino médio incompleto; EMC – Ensino médio completo; ESI – Ensino superior incompleto; ESC – Ensino superior completo.

4.1.5. Prática de atividades físicas regulares

A atividade física regular era mais prevalente entre as mulheres mais jovens, com 85% das participantes do GCN relatando a prática de exercícios físicos. Entre as mulheres de meia-idade, a atividade física predominava tanto no grupo GMI (87%) quanto no grupo GMI-TH (95%). Notavelmente, todas as mulheres de meia-idade com comorbidades que não utilizavam terapia hormonal (GMI-Co) relataram atividade física regular (88%). Em contrapartida, a inatividade física foi menor entre as mulheres de meia-idade com comorbidades e que recebiam terapia hormonal (GMI-Co+TH) (8%), enquanto 92% delas relataram atividade física regular. Não houve diferença nas proporções entre os grupos (Tabela 7).

Tabela 7. Total e percentual de mulheres que praticam atividades físicas/grupo.

Atividades físicas regulares	Nº mulheres (%)					Análise estatística (Teste de Fisher)
	<i>GCN</i>	<i>GMI</i>	<i>GMI-TH</i>	<i>GMI-Co</i>	<i>GMI-Co-TH</i>	
Sim	17 (85)	13 (87)	18 (95)	45 (88)	35 (92)	$p > 0,05$
Não	3 (15)	2 (13)	1 (5)	6 (12)	3 (8)	
Total	20 (100)	15 (100)	19 (100)	51 (100)	38 (100)	-

Os valores destacados possuem diferenças entre as proporções de cada grupo

4.2. Resultados do perfil clínico

Quanto ao peso, as mulheres em menopausa apresentaram obesidade quando comparada ao período pré-menopausa (0%), sendo de 40%, 21%, 39% e 24% nos grupos GMI, GMI-TH, GMI-Co-TH e GMI-Co-TH, respectivamente (Fisher, $p < 0,05$). A terapia hormonal não afetou o ganho de peso nos grupos GMI-TH ou GMI-Co-TH, quando comparado com seus respectivos controles, GMI ou GMI-Co (Fisher, $p > 0,05$).

Quanto à presença da dislipidemia, os resultados indicaram similaridade nas proporções entre os grupos em menopausa na comparação com o GCN (Fisher, $p > 0,05$).

Entretanto, a terapia hormonal favoreceu a redução da dislipidemia no grupo GMI-TH, quando comparado ao grupo GMI (Fisher, $p < 0,05$), mas não para os grupos com comorbidades (Fisher, $p < 0,05$).

A totalidade das mulheres (100%) dos grupos GCN, GMI e GMI-TH não eram portadoras de diabetes, enquanto parte das mulheres dos grupos com comorbidades eram diabéticos, sendo 20% no GMI-Co e 18% no GMI-Co-TH; não houve diferenças nas proporções entre os grupos (Fisher, $p > 0,05$).

Na comparação com o GCN, não houve diferença nos percentuais de HAS nas mulheres pós-menopausa (GMI e GMI-TH) (Fisher, $p > 0,05$), porém os grupos com comorbidades (GMI-Co e GMI-Co-TH) apresentaram tendência para o aumento no percentual de HAS (Fisher, $p = 0,06$).

Quanto à presença do hipotireoidismo, os resultados mostraram maior percentual de mulheres dos grupos GMI e GMI-Co, na comparação com o GCN (Fisher, $p < 0,05$); não houve diferenças nas proporções entre os demais grupos (GMI-TH ou GMI-Co-TH) e o grupo controle (GCN).

A totalidade das mulheres (100%) dos grupos GCN, GMI e GMI-TH não eram portadoras de hipertireoidismo, enquanto os grupos GMI-Co e GMI-Co-TH apresentaram 4% e 3%, respectivamente essa condição; não houve diferenças nas proporções entre os grupos (Fisher, $p > 0,05$) (Tabela 8).

Tabela 8. Total e percentual de mulheres/grupo relativo aos parâmetros clínicos.

Perfil clínico		<i>Antes da menopausa</i>	<i>Pós-menopausa</i>				Análise estatística (Teste de Fisher)
		<i>GCN</i>	<i>GMI</i>	<i>GMI-TH</i>	<i>GMI-Co</i>	<i>GMI-Co-TH</i>	
Obesidade	+	0 (0) 20 (100)	6 (40) 9 (60)	4 (21) 15 (79)	20 (39) 31 (61)	9 (24) 29 (76)	$p > 0,05$
Dislipidemia	+	1 (5) 19 (95)	5 (33) 10 (67)	0 (0) 19 (100)	8 (16) 43 (84)	6 (16) 32 (84)	$p < 0,05$
Diabetes Mellitus 2	+	0 (0) 20 (100)	0 (0) 15 (100)	0 (0) 19 (100)	10 (20) 41 (80)	7 (18) 31 (82)	$p > 0,05$
Hipertensão arterial sistêmica	+	0 (0) 20 (100)	4 (27) 11 (73)	3 (16) 16 (84)	12 (24) 39 (76)	8 (21) 30 (79)	
Hipotireoidismo	+	1 (5)*	6 (40)	5 (26)	15 (29)*	7 (18)	

		19 (95)*	9 (60)	14 (74)	36 (14) *	31 (82)
Hipertireoidismo	+	0 (0) 20 (100)	0 (0) 15 (100)	0 (0) 19 (100)	2 (4) 49 (96)	1 (3) 37 (97)

Os valores destacados possuem diferenças entre as proporções de cada grupo

4.3. Resultados do perfil hematológico

Análises comparativas entre os grupos mostraram semelhanças em todos os parâmetros eritrocitários analisados (hematócrito, hemoglobina, volume corpuscular médio e hemoglobina corpuscular média), bem como nos parâmetros leucocitários (leucócitos totais, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos) e plaquetários (volume plaquetário médio) (ANOVA ou Kruskal-Wallis; $p > 0,05$) (Tabela 3; Figuras 7,8,9).

Tabela 9. Parâmetros hematológicos das mulheres (medianas) e resultados das múltiplas comparações entre os grupos.

Grupos de mulheres (Mediana)	Ht	Hb	VC M	HC M	RD W	LT	N	E	B	M	LF	PI	VPM
	(%)	(g/dL)	(fL)	(pg)	(%)	(mm ³)						(mm ³ x10 ⁴)	(10 ³ /mm ³)
Antes da menopausa (AM)	39	13	85	30	13	6090	3500	132	56	206	258	270	10
GCN	42	15	88	31	13	4800	2352	117	43	1872	240	241	11
GMI-TH	41	14	88	30	13	4550	2331	101	43	1839	241	241	11
GMI-Co	41	14	86	30	13	6500	3770	156	60	2145	323	333	11
GMI-Co-TH	42	14	88	30	13	6400	3538	132	58	2204	319	344	10
Análise estatística	KW, $p > 0,05$												AN, $p > 0,05$

Ht – Hematócrito; Hb – Hemoglobina VCM - Volume Corpuscular Médio; HCM - Hemoglobina Corpuscular Média; RDW - Largura de Distribuição dos Glóbulos

Vermelhos; LT - Leucócitos Totais; N – Neutrófilos; E – Eosinófilos; B – Basófilos; M – Monócitos; LF – Linfócitos; P – Plaquetas; VMP - Volume Médio de Plaquetas; KW - Kruskal-Wallis; ANOVA - Análise de Variância.

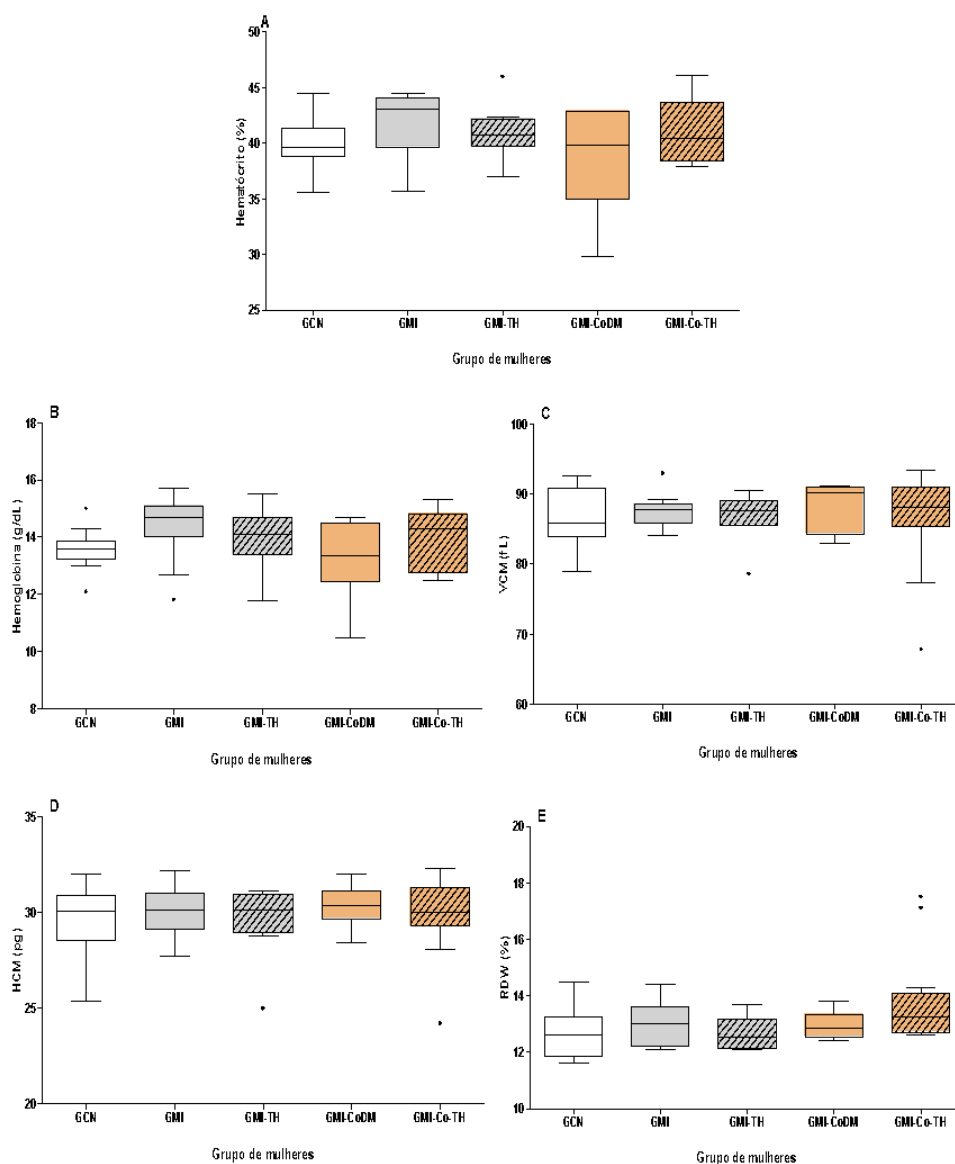


Figura 7. Parâmetros eritrocitários de hematócrito (A), hemoglobina (B), volume corpuscular médio (C), hemoglobina corpuscular média (D) e Largura de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos (E) dos grupos de mulheres. Os resultados das comparações entre os grupos analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis mostraram similaridade entre os grupos ($p > 0,05$). Estão representadas as medianas, quartis, valores máximos e mínimos e pontos extremos.

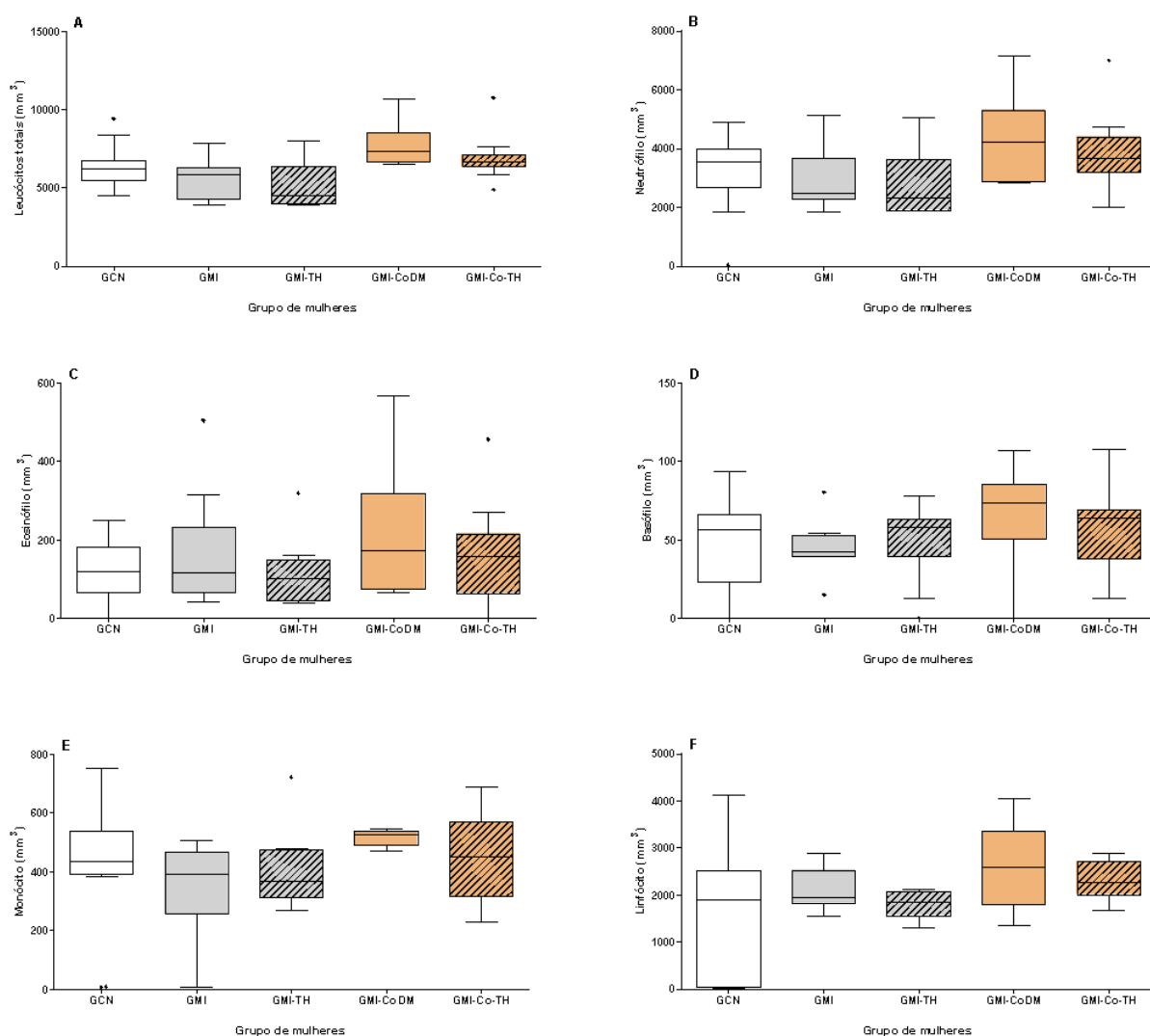


Figura 8. Parâmetros leucocitários referentes aos leucócitos totais (A), neutrófilos (B), eosinófilos (C), basófilos (D) monócitos (E) e linfócitos dos grupos de mulheres. Os resultados das comparações entre os grupos analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis mostraram similaridade entre os grupos ($p > 0,05$). Estão representadas as medianas, quartis, valores máximos e mínimos e pontos extremos.

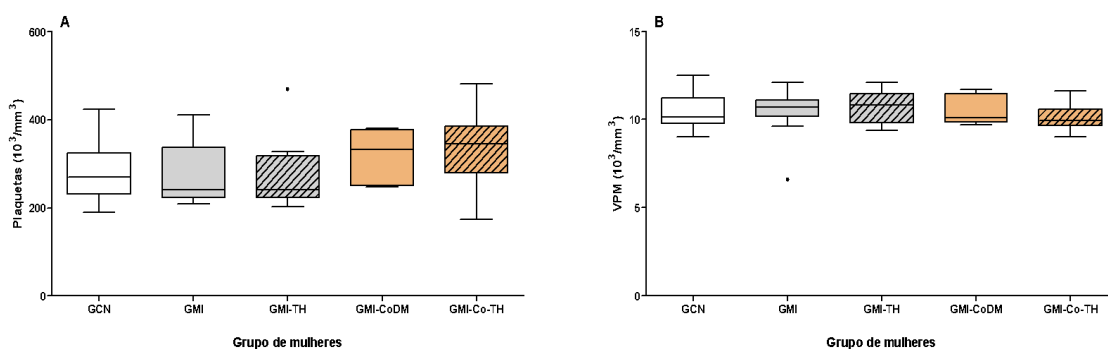


Figura 9. Parâmetros plaquetários referentes ao total de plaquetas (A) e ao volume corpuscular médio (B) dos grupos de mulheres. Os resultados das comparações entre os grupos analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis ou ANOVA mostraram similaridade entre os grupos ($p > 0,05$). Estão representadas as medianas, quartis, valores máximos e mínimos e pontos extremos.

4.4. Resultados do perfil bioquímico

Os resultados obtidos para os parâmetros bioquímicos dos diferentes grupos são apresentados na Tabela 10

Embora os níveis séricos da glicose estivessem dentro dos parâmetros normais, o grupo GCN apresentou valores menores do que os demais grupos (GMI, GMI-TH, GMI-Co e GMI-Co-TH) (Kruskal-Wallis, $p < 0,05$) à semelhança do observado para a hemoglobina glicada (Kruskal-Wallis, $p < 0,05$).

Na comparação com o GCN, houve aumento nos níveis séricos de ferritina para os grupos GMI e GMI-Co (Kruskal-Wallis, $p < 0,05$), no entanto, a terapia hormonal foi capaz de reverter esse aumento em ambos os grupos, na comparação com seus respectivos controles (GMI x GMI-TH e GMI-Co x GMI-Co-TH) (Kruskal-Wallis, $p < 0,05$); os valores obtidos com a TH não diferiram do GCN (Kruskal-Wallis, $p > 0,05$).

Os hormônios LH, FSH e estradiol apresentaram redução nos níveis séricos nas mulheres em menopausa (GMI, GMI-TH, GMI-Co e GMI-Co-TH), na comparação com o GCN (Kruskal-Wallis, $p < 0,05$). A terapia hormonal não reverteu os níveis hormonais para os níveis normais do GCN, assim como não houve diferenças entre os grupos sem (GMI x GMI-TH) e com comorbidades (GMI-Co x GMI-Co-TH) (Kruskal-Wallis, $p > 0,05$).

Os níveis séricos dos parâmetros bioquímicos lipídicos (triglicerídeos, HDL, colesterol n-HDL), de toxicidade (ureia, creatinina, ácido úrico, TGO e TGP), protéicos (albumina), iônicos (cálcio) e hormonais (TSH e T4) não apresentaram diferenças entre os grupos

((Kruskal-Wallis, $p > 0,05$).

Tabela 10. Parâmetros bioquímicos das mulheres (medianas) e resultados das múltiplas comparações entre os grupos.

Grupo	GCN	GMI	GMI-T H	GMI-Co	GMI-Co -TH	Análise estatística
Glicose (mg/dL)	83,0* [#]	88,5*	87,0	90,0*	91,0 [#]	<i>Kruskal-Wallis</i> $p < 0,05$
Hemoglobina glicada (%)	5,2* ^{#@&}	5,6*	5,4 [#]	5,7 [@]	5,5 ^{&}	
Ferritina (ng/mL)	66,0* [#]	216,0* [@]	83,8 [@]	86,4 ^{#&}	55,2 ^{&}	
LH (mIU/mL)	3,4* ^{#@&}	55,1*	36,0 [#]	37,0 [@]	21,8 ^{&}	<i>Kruskal-Wallis</i> $p < 0,05$
FSH (mIU/mL)	4,3* ^{#@&}	78,7*	70,1 [#]	62,7 [@]	43,0 ^{&}	
Estradiol (pg/mL)	89,0* ^{#@&}	26,1*	30,0 [#]	16,9 [@]	31,9 ^{&}	
Testost. total (ng/dL)	13,3	16,8	17,3	15,2	17,9	<i>Kruskal-Wallis</i> $p > 0,05$
Testost. livre (ng/dL)	1,2	2,1	2,1	2,2	2,2	
SHBG (nmol/L)	56,0	74,8	65,6	34,1	53,1	
Vitamina B12 (pg/mL)	533,5	606,0	347,0	359,0	441,0	
Vitamina D (ng/mL)	27,0	26,5	29,0	44,0	31,5	
PTH (pg/mL)	23,9	52,8	34,6	38,0	35,6	
Triglicerídeos (mg/dL)	104,0	124,0	85,5	112,0	144,0	<i>Kruskal-Wallis</i> $p > 0,05$
HDL (mg/dL)	50,0	58,0	56,0	51,0	47,0	
Coolest. N-HDL (mg/dL)	133,0	109,0	127,0	123,0	137,0	
Ureia (mg/dL)	25,0	27,0	26,0	30,5	29,0	
Creatinina (mg/dL)	0,8	0,7	0,8	0,8	0,8	
Ácido úrico (mg/dL)	4,4	5,1	4,5	4,6	5,3	
TGO/AST (U/L)	19,0	26,0	24,0	21,0	21,0	
TGP/ALT (U/L)	15,0	27,0	18,5	27,0	24,0	
Cálcio ioniz. (mmol/L)	1,1	1,1	1,2	1,1	1,2	

Albumina (mg/dL)	4,4	4,6	4,6	4,5	4,4	
TSH (mIU/L)	1,9	1,8	2,1	2,2	2,0	
T4 livre (ng/dL)	1,1	1,1	1,0	1,1	1,0	

A1c - hemoglobina glicada, HDL - lipoproteína de alta densidade, TGO/AST - aspartato aminotransferase, TGP/ALT alanina aminotransferase, TSH - hormônio estimulante da tireoide, T4 livre - tiroxina livre, LH - hormônio luteinizante, FSH - hormônio folículo-estimulante, SHBG - globulina de ligação aos hormônios sexuais e PTH - hormônio paratireoideano

5. DISCUSSÃO

5.1. Considerações sobre o perfil epidemiológico e clínico

O perfil epidemiológico das mulheres avaliadas neste estudo foi caracterizado pelo predomínio de mulheres brancas, casadas, com ensino superior completo, fisicamente ativas e não tabagistas ou etilistas, sobretudo nos grupos mais jovens e hígidos. Esses achados refletem um contexto sociodemográfico associado à maior acesso à informação, serviços de saúde e práticas preventivas, o que pode impactar positivamente o controle de fatores de risco metabólicos e cardiovasculares. Entretanto, observou-se que, com o avanço da idade e a presença de comorbidades, houve redução progressiva da escolaridade e da prática de atividade física, especialmente nos grupos de mulheres de meia-idade com comorbidades, o que pode contribuir para pior controle metabólico e inflamatório.

Do ponto de vista clínico, as comorbidades mais prevalentes foram obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica, condições sabidamente associadas à menopausa e ao estado de hipoestrogenismo. A literatura demonstra que a transição menopausal favorece redistribuição da gordura corporal para o compartimento visceral, aumento da resistência à insulina e piora do perfil cardiometabólico, independentemente da idade cronológica (Anagnostis et al. 2022; Kapoor et al. 2021). Assim, o perfil clínico encontrado corrobora dados epidemiológicos amplamente descritos e reforça a menopausa como um período crítico para o surgimento e agravamento de doenças crônicas não transmissíveis.

Sabemos que a idade em que ocorre a menopausa pode ser um forte indicador biológico do envelhecimento e, assim, a menopausa tardia faz pensar em uma maior longevidade; porém existem consideráveis incertezas quanto aos fatores que podem afetá-la. De todos os fatores de risco conhecidos, o tabagismo, fator de exclusão no presente estudo, é mais estudado, sendo citado como responsável pela maior incidência de sintomas vasomotores e de osteoporose. Sugere-se que a menarca precoce, a paridade e o nível cultural elevado poderiam relacionar-se com a menopausa tardia (Maganha et al. 2016).

O predomínio de mulheres brancas, observado em 100% do grupo controle (GCN) e em 87% do grupo de mulheres menopausadas saudáveis de meia-idade (GMI-H), pode estar relacionado ao fato de a pesquisa ter sido realizada em um ambulatório de endocrinologia da rede privada. Nesse contexto, as pacientes apresentaram elevado nível de escolaridade, com percentuais de 97% no GCN, 74%

no GMI-H e 57% no GMI-Co. Além disso, a prática regular de atividade física mostrou-se prevalente nesse grupo, possivelmente em razão do acesso facilitado a consultas médicas de rotina, o que contribui para a manutenção da saúde.

5.2. Considerações sobre os parâmetros hematológicos

Neste estudo, não foram observadas diferenças entre os grupos para a maioria dos parâmetros hematológicos avaliados, incluindo hematócrito, hemoglobina, índices eritrocitários, leucócitos totais e subpopulações celulares. Esse achado sugere que, apesar das profundas alterações hormonais e metabólicas associadas à menopausa e às comorbidades, o perfil hematológico manteve-se nos limites normais, o que pode ser explicado pelo seguimento clínico adequado das mulheres e pela ausência de fatores clássicos de agressão direta à eritropoiese, como tabagismo, etilismo ou doenças hematológicas.

Apesar das alterações hematológicas serem mais frequentes em condições inflamatórias crônicas, doença renal, deficiência nutricional ou na autoimunidade (McCarthy et al. 2020), tem sido descrito que a queda estrogênica induz um estado de inflamação crônica de baixo grau, conhecido como *inflammaging*, que se caracteriza pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α e IFN- γ) que afetam a eritropoiese e a homeostase hematológica (McCarthy et al. 2020; Averyanova et al. 2024), assim, é possível que alterações hematológicas sutis possam preceder as manifestações clínicas mais evidentes, especialmente em populações com maior carga inflamatória. O estado de hipoestrogenismo crônico dada a menopausa pode influenciar na formação de células responsáveis pelo sistema imunitário. O CD16, um receptor que medeia sintomas de doenças autoimunes, altera a liberação de citocinas monocíticas. O E2 reduz a expressão de CD16 e diminui a liberação de TNF- α e IL-1 β após a estimulação do CD16. Kramer et al. relataram que a expressão de CD16 pode ser alterada pela atividade do ER e que o ER α pode se associar a uma região no promotor do CD16 envolvida na produção do transcrito. O que justifica um dos mecanismos do aumento de doenças autoimunes nas mulheres pós-menopausadas.

5.3. Considerações sobre os parâmetros bioquímicos

Os resultados demonstraram aumento significativo da glicose sérica nas mulheres com comorbidades, independentemente do uso de terapia hormonal. Esse achado é amplamente sustentado pela literatura, que descreve que a menopausa está associada à piora da sensibilidade à insulina, aumento da adiposidade visceral e maior risco de intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 (Anagnostis et al. 2022; De Paoli et al. 2021). Além disso, observou-se aumento dos níveis séricos de hemoglobina glicada em todos os grupos de mulheres em menopausa quando comparados ao grupo basal. Esse marcador do controle glicêmico reflete a exposição crônica à glicose e, em condições de hipoestrogenismo ocorre a

baixa captação periférica de glicose e aumenta a produção hepática de glicose, contribuindo para a elevação da HbA1c mesmo na ausência do diabetes estabelecido (Kapoor et al. 2021; Lambrinoudaki et al. 2022). Nossos resultados podem indicar que o hipoestrogenismo atua como fator independente da desregulação glicêmica, potencializando os efeitos das comorbidades metabólicas.

Neste estudo, observou-se aumento significativo da ferritina nos grupos GMI e GMI-Co em comparação ao grupo basal. A ferritina, além de refletir o estoque de ferro, é reconhecida como marcador de inflamação sistêmica. Estudos demonstram que estados inflamatórios crônicos cursam com elevação da ferritina independentemente do estado do ferro corporal (Sorouri et al. 2024).

A elevação da ferritina em mulheres na pós-menopausa pode estar relacionada à cessação das perdas menstruais, associada ao aumento da inflamação de baixo grau induzida pelo envelhecimento e pelo hipoestrogenismo. Adicionalmente, a presença de comorbidades metabólicas intensifica esse processo inflamatório, justificando os valores mais elevados observados no grupo GMI-Co. De forma relevante, a terapia hormonal promoveu redução dos níveis de ferritina nos grupos GMI-HT e GMI-Co-HT quando comparados aos seus respectivos controles sem TH. Esse achado sugere um efeito modulador da terapia hormonal sobre o estado inflamatório sistêmico. A literatura descreve que os estrogênios exercem efeitos anti-inflamatórios por meio da inibição da via do NF- κ B e da redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α (Dama et al. 2021). Assim, a hipótese levantada é que a TH contribua para a atenuação do inflammaging, refletida pela redução da ferritina sérica.

Observou-se aumento dos níveis séricos de paratormônio (PTH) no grupo GMI quando comparado ao basal, enquanto o grupo GMI-HT não apresentou essa diferença. A menopausa está associada à aceleração da perda óssea, mediada principalmente pela deficiência estrogênica, que aumenta a reabsorção óssea e altera o equilíbrio entre osteoblastos e osteoclastos (Rosen et al. 2020).

A incidência da osteoporose aumenta significativamente o risco de fraturas ósseas após a menopausa, devido à diminuição da massa e densidade óssea. A osteoclastogênese aberrante é uma das principais razões que levam diretamente à osteoporose, comum em menopausadas sem TH e na população idosa, podendo ser exacerbada por condições patológicas, como inflamação (Yang & Wan, 2019). Análises retrospectivas de diferentes ensaios clínicos ou estudos de coorte de casos mostram uma diminuição significativa de cerca de 30 a 50 por cento em fraturas no quadril e outras fraturas em grupos tratados com

estrogênio. Em uma meta-análise de 22 ensaios, o estrogênio demonstrou reduzir as fraturas não vertebrais no grupo com menos de 60 anos em 33 por cento, em comparação com uma redução não significativa de 12 por cento nos maiores de 60 anos (Tella & Gallagher, 2014).

O aumento do PTH pode representar um mecanismo compensatório frente à maior demanda por cálcio e à remodelação óssea acelerada. A ausência dessa elevação no grupo em uso de terapia hormonal sugere um possível efeito protetor da TH sobre o metabolismo ósseo, conforme descrito na literatura, que aponta redução da reabsorção óssea e melhor preservação da massa óssea em mulheres tratadas precocemente (Yang & Wan 2019; Trémollières et al. 2022).

Os grupos GMI apresentaram tendência numérica ao aumento nos níveis séricos de AST e ALT em comparação ao grupo basal. A literatura descreve que a menopausa está associada ao aumento da prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica, relacionada à resistência à insulina, obesidade central e dislipidemia (Anagnostis et al. 2022). Além disso, alterações hepáticas refletem o impacto do hipoestrogenismo sobre o metabolismo lipídico e glicídico, além do acúmulo de gordura visceral, assim, considera-se que a hipoestrogenismo favoreça a lipogênese e a inflamação hepática, resultando na elevação das transaminases.

Neste estudo, observou-se redução dos níveis séricos de vitamina B12 no grupo GMI-Co em comparação ao grupo basal. A deficiência de vitamina B12 em mulheres mais velhas pode estar relacionada à redução da absorção intestinal, alterações gástricas associadas ao envelhecimento e uso crônico de medicamentos, como metformina e inibidores da bomba de prótons, frequentemente utilizados por mulheres com diabetes e comorbidades (Rosen et al. 2020). A hipótese proposta é que a associação entre menopausa, comorbidades metabólicas e polifarmácia contribua para a redução dos níveis de vitamina B12, reforçando a importância do monitoramento desse micronutriente em mulheres pós-menopausa com doenças crônicas e principalmente naquelas usuárias de metformina há mais de 4 anos (Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes-2024) (American Diabetes Association-ADA 2024).

A redução dos níveis séricos de estradiol foi observada em todas as mulheres em menopausa quando comparadas ao grupo basal. Exceto nas mulheres em uso de terapia hormonal, os níveis séricos de estradiol permaneceram limítrofes. Esse achado está em consonância com a literatura, que demonstra que a terapia hormonal visa efeitos clínicos e metabólicos, e não necessariamente a restauração dos níveis séricos de estradiol aos valores da pré-menopausa (Simpson 2003; Davis et al. 2023).

Além disso, os efeitos da TH dependem do tipo de estrogênio, via de administração, dose e tempo de uso, reforçando a hipótese da “janela de oportunidade”, segundo a qual os

benefícios da terapia são mais evidentes quando iniciados precocemente após a menopausa (Yoshida et al. 2022).

5.4. A Complexidade da Decisão Clínica: Equilibrando Benefícios Metabólicos e Riscos Neoplásicos

A indicação da terapia hormonal (TH) em mulheres na pós-menopausa permanece como um dos maiores desafios na prática clínica, exigindo uma análise criteriosa da relação risco-benefício. Embora os resultados deste estudo demonstraram benefícios da TH na modulação de marcadores inflamatórios, como a ferritina, e metabólicos, como a hemoglobina glicada, a preocupação com a segurança oncológica, particularmente o risco de câncer de mama, é um fator determinante na tomada de decisão. No presente trabalho, nenhuma paciente desenvolveu câncer de mama e o fato de ter adotado hormônios naturais reforça a necessidade da escolha desse tipo de substância.

A literatura citada indica que a decisão deve ser estratificada e individualizada, considerando não apenas a intensidade dos sintomas climatéricos (avaliados por ferramentas como o Índice de Blatt-Kupperman), mas também o histórico clínico e as comorbidades da paciente. Nesse contexto, a hipótese da janela de oportunidade que sugere que o início da TH antes dos 60 anos ou dentro de 10 anos após a menopausa maximiza os benefícios cardiovasculares e metabólicos, também parece desempenhar um papel na mitigação de riscos a longo prazo.

O estudo Women's Health Initiative (WHI), sublinha a importância de considerar como as diferentes formulações (estrogênio isolado vs. combinado) e vias de administração podem influenciar o perfil de risco neoplásico. Portanto, a modulação positiva observada nos marcadores inflamatórios e no controle glicêmico neste estudo deve ser pesada contra o risco individual de cada paciente, reiterando que a TH, quando aplicada de forma criteriosa, busca a homeostase sistêmica e a qualidade de vida, sem desconsiderar a vigilância oncológica necessária.

5.5. Considerações finais

Os achados deste estudo demonstram que o envelhecimento e o diabetes mellitus se configuram como fatores determinantes na modulação hematológica, metabólica e endócrino-imunológica de mulheres na menopausa, evidenciando efeito agravante sobre marcadores glicêmicos, lipídicos e inflamatórios.

Embora a maior parte dos parâmetros hematológicos tenha permanecido dentro dos

valores de referência, a variação observada no RDW indica que este índice pode ser um marcador sensível ao estado inflamatório crônico inerente ao climatério e à presença de comorbidades metabólicas. Tal alteração corrobora o conceito de inflammaging, caracterizado pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias e repercussões sobre a eritropoiese, especialmente evidente em idosas com diabetes e outras comorbidades cardiovasculares.

Ademais, tendências observadas no VPM reforçam o potencial papel da menopausa no aumento da reatividade plaquetária, ainda que sem significância estatística no presente recorte, sugerindo caminho promissor para investigações futuras sobre risco trombótico na pós-menopausa.

No âmbito bioquímico, a elevação de glicemia e HbA1c nas mulheres idosas — mesmo na ausência de diabetes — confirma a vulnerabilidade metabólica

progressiva com o avançar da idade e a queda estrogênica. Entretanto, a menor HbA1c entre mulheres não diabéticas em terapia hormonal destaca o efeito modulador do estrogênio sobre sensibilidade insulínica e metabolismo glicídico, hipótese sustentada por estudos que mostram melhora no controle metabólico e redução do risco de DM2 com uso de reposição hormonal em contexto adequado.

De forma semelhante, o perfil lipídico evidenciou maior desregulação entre diabéticas, enquanto mulheres híginas em terapia hormonal apresentaram discreta melhora de triglicerídeos e menor variabilidade de colesterol não-HDL, sugerindo potencial cardioprotetor estrogênico descrito na literatura.

Na esfera endócrino metabólica, a elevação de TSH concomitante à redução de T4 livre em mulheres que utilizavam terapia hormonal — especialmente na meia-idade — pode ser explicada pelo aumento estrogênio-dependente da TBG, reduzindo a fração hormonal livre e desencadeando resposta compensatória hipofisária. Já os marcadores hepáticos mantiveram-se estáveis, porém com tendência a maior alteração em diabéticas sem terapia hormonal, coerente com o risco aumentado de esteatose e inflamação hepática decorrente de resistência insulínica.

Quanto aos micronutrientes, observaram-se níveis discretamente mais elevados de vitamina B12 no grupo basal, possivelmente devido à ausência de fatores interferentes como metformina (ADA,52), enquanto vitamina D e fósforo mantiveram-se relativamente estáveis, com oscilações compatíveis com a interação hormonal no metabolismo ósteo-mineral. Além de tratar-se de paciente em seguimento regular no ambulatório de endocrinologia, com acesso a dosagens regulares desses elementos e as terapias de reposição.

De forma integrada, os resultados indicam que a terapia hormonal exerce papel

modulador relevante sobre marcadores metabólicos, lipídicos e possivelmente inflamatórios, atenuando repercussões do hipoestrogenismo e do diabetes no envelhecimento feminino.

Embora não elimine completamente os efeitos da senescência biológica, a TH se destaca como intervenção capaz de mitigar desequilíbrios metabólicos e favorecer homeostase sistêmica quando aplicada de forma individualizada. Nesse contexto, a literatura reforça a importância da chamada janela crítica — início da terapia antes dos 60 anos ou dentro dos primeiros 10 anos de menopausa — para

maximizar benefícios e reduzir riscos, especialmente em mulheres com comorbidades controladas.

Assim, este estudo reforça a necessidade de abordagem estratificada da mulher climatérica, considerando idade, perfil metabólico, presença de diabetes e indicação prudente de terapia hormonal. Os achados ampliam a compreensão sobre a relação entre menopausa, inflamação, metabolismo e imunossenescência, fornecendo suporte teórico para futuras pesquisas que explorem o RDW como marcador inflamatório sensível, a função moduladora da TH sobre o risco cardiometabólico e os mecanismos de interação entre envelhecimento hormonal e diabetes.

Dessa maneira, contribui-se para o avanço científico e para a prática clínica, propondo caminhos para estratégias preventivas e terapêuticas que favoreçam qualidade de vida e saúde integral da mulher na pós-menopausa.

A menopausa, particularmente quando associada a comorbidades metabólicas, têm um impacto negativo nos parâmetros clínicos e bioquímicos. A terapia hormonal exerce um efeito modulador parcial nas alterações metabólicas e inflamatórias, mas não restaura totalmente o perfil hormonal pré-menopausa. Esses achados destacam a importância do acompanhamento clínico e laboratorial individualizado de mulheres na pós-menopausa, com ênfase na prevenção de complicações cardiometabólicas e inflamatórias.

6. CONCLUSÃO

O estudo com os grupos de mulheres em pré e pós menopausa permitiu as seguintes conclusões:

- Houve predominância de mulheres brancas, casadas, com alto nível de escolaridade e sem histórico de sedentarismo;
- A menopausa proporcionou o ganho de peso quando comparado ao período pré-menopausa e a terapia hormonal não afetou o ganho de peso;
- A terapia hormonal reduziu a dislipidemia nas mulheres de meia idade sem comorbidades;
- A menopausa associada a comorbidades apresentou tendência para o aumento no percentual de HAS;
- Houve maior percentual de mulheres com hipotireoidismo na menopausa;
- Não foram observadas diferenças entre os grupos para os parâmetros eritrocitários e leucocitários;
- Comparado ao controle negativo, a menopausa, com ou sem comorbidades, proporcionou maiores níveis séricos de glicose e de hemoglobina glicada;
- Houve aumento nos níveis séricos de ferritina nas mulheres de meia idade, com ou sem comorbidades, no entanto, a terapia hormonal foi capaz de reverter esse aumento;
- Comparado ao controle negativo, houve redução nos níveis séricos do hormônio estradiol;
- Os níveis séricos de estradiol permaneceram reduzidos em todos os grupos pós-menopáusicos, principalmente entre aqueles que não utilizavam terapia hormonal;
- Os níveis séricos dos marcadores lipídicos (triglicerídeos, HDL, colesterol n-HDL), de toxicidade (ureia, creatinina, ácido úrico, TGO e TGP), protéicos (albumina), iônicos (cálcio) e hormonais (TSH e T4) não apresentaram diferenças entre os grupos.

O nosso estudo reforça a necessidade de uma abordagem estratificada para mulheres na menopausa, considerando a idade, o perfil metabólico, a presença de diabetes e a indicação prudente da terapia hormonal. Os resultados ampliaram a compreensão da relação entre menopausa, inflamação, metabolismo e imunossenescência, fornecendo suporte teórico para

pesquisas futuras que explorem parâmetros inflamatórios e o papel modulador da terapia hormonal no risco cardiometabólico e nos mecanismos de interação entre o envelhecimento hormonal e a diabetes.

7. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Este estudo apresentou algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados.

A primeira corresponde ao delineamento metodológico: trata-se de um estudo clínico observacional, com amostra de conveniência, retrospectivo em parte e não randomizado. Assim, não foi possível controlar de forma rigorosa todos os fatores de confusão (como uso de outras medicações, tempo exato de menopausa, adesão ao tratamento do diabetes e da terapia hormonal), o que limita inferências de causalidade e nos permite apenas identificar associações.

Uma limitação central deste estudo diz respeito à forma como os exames laboratoriais foram obtidos. Como os parâmetros hematológicos, bioquímicos e hormonais foram coletados a partir de exames de rotina, realizados em diferentes momentos e contextos assistenciais, não houve um protocolo único e padronizado de solicitação específico para a pesquisa. Na prática, isso significa que nem todas as participantes tinham o mesmo conjunto de exames: muitos foram pedidos de acordo com a necessidade clínica individual, disponibilidade do serviço ou possibilidade da própria paciente em realizá-los. Em alguns casos, determinados marcadores não eram oferecidos pelos laboratórios habituais; em outros, havia limitações de tempo, deslocamento ou custo, dificuldades na logística de realização que inviabilizavam a coleta adicional de exames mais específicos.

Somado ao exposto, a avaliação do estado inflamatório precisou ser feita de forma indireta, com base em marcadores acessíveis na rotina (como contagem de leucócitos, plaquetas, RDW, VPM e parâmetros metabólicos), a escolha por marcadores da rotina clínica (como ferritina e RDW) aumenta a aplicabilidade prática do seu estudo para o médico que atende na ponta, sem acesso a laboratórios de pesquisa complexos.

Diante disso, optou-se por utilizar marcadores acessíveis e presentes na rotina clínica, o que permitiu incluir um número maior de participantes, mas ao custo de uma caracterização menos detalhada das vias imunológicas envolvidas. Essa limitação metodológica restringe a interpretação mais fina dos mecanismos da imunidade inata e reforça a necessidade de estudos futuros que consigam incorporar painéis imunológicos mais completos e análises funcionais específicas.

Por fim, trata-se de um estudo conduzido em um único serviço ambulatorial especializado, com mulheres em seguimento regular, o que pode introduzir viés de seleção e limitar a generalização dos resultados para a população feminina geral, especialmente aquelas com menor acesso aos serviços de saúde.

Apesar dessas limitações, o estudo oferece um panorama relevante sobre o impacto

combinado de menopausa, envelhecimento, diabetes e terapia hormonal sobre parâmetros hematológicos e metabólicos, e aponta marcadores potenciais como o RDW e o perfil glicídico e lipídico que merecem ser explorados em estudos futuros.

Em conjunto, essas limitações refletem a realidade prática do cenário assistencial em que o estudo foi conduzido, mas também impõem cautela na interpretação dos achados, reforçando a necessidade de futuros trabalhos com maior padronização laboratorial, apoio logístico e incorporação de marcadores imunológicos mais refinados, como também um delineamento prospectivo.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ali D, Tencerova M, Figeac F, Kassem M, Jafari A. The pathophysiology of osteoporosis in obesity and type 2 diabetes in aging women and men: the mechanisms and roles of increased bone marrow adiposity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:981487. doi:10.3389/fendo.2022.981487.
2. Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi AM. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(1):41-50. doi:10.1530/EJE-18-0602.
3. Anagnostis P, Lambrinoudaki I, Stevenson JC, Goulis DG. Menopause-associated risk of cardiovascular disease. *Endocr Connect*. 2022;11(4):e210537. doi:10.1530/EC-21-0537.
4. Cerdas Perez S. Menopause and diabetes. *Climacteric*. 2023;26(3):216-21. doi:10.1080/13697137.2023.2184252.
5. Chester RC, Kling JM, Manson JE. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clin Cardiol*. 2018;41(2):247-52. doi:10.1002/clc.22891.
6. Chon SJ, Umair Z, Yoon MS. Premature ovarian insufficiency: past, present, and future. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:672890. doi:10.3389/fcell.2021.672890.
7. Cruz EFIM, Moura EF. Os principais fatores que influenciam a menopausa precoce: uma revisão bibliográfica. *Res Soc Dev*. 2022;11(7):e49611730258. doi:10.33448/rsd-v11i7.30258.
8. Dama A, Baggio C, Boscaro C, Albiero M, Cignarella A. Estrogen receptor functions and pathways at the vascular immune interface. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4254. doi:10.3390/ijms22084254.
9. Davis SR, Pinkerton J, Santoro N, Simoncini T. Menopause: biology, consequences, supportive care, and therapeutic options. *Cell*. 2023;186(19):4038-58. doi:10.1016/j.cell.2023.08.016.
10. De Paoli M, Zakharia A, Werstuck GH. The role of estrogen in insulin resistance: a review of clinical and preclinical data. *Am J Pathol*. 2021;191(9):1490-8. doi:10.1016/j.ajpath.2021.05.011.
11. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. 2002;77(2):357-62. doi:10.1016/S0015-0282(01)02993-4.
12. Fischer V, Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: implications for postmenopausal osteoporosis. *Semin Cell Dev Biol*. 2022;123:14-21. doi:10.1016/j.semcdb.2021.05.014.
13. Gold EB. The timing of the age at which natural menopause occurs. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):425-40. doi:10.1016/j.ogc.2011.05.002.
14. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. 2019;22(4):403-11. doi:10.1080/13697137.2019.1574738.
15. Hwang WJ, Lee TY, Kim NS, Kwon JS. The role of estrogen receptors and their signaling across psychiatric disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):373. doi:10.3390/ijms22010373.
16. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? *Mol Hum Reprod*. 2013;19(8):519-27.

17. Kapoor E, Kling JM, Lobo AS, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in women with medical conditions. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(6):101578. doi:10.1016/j.beem.2021.101578.
18. Knowlton AA, Lee AR. Estrogen and the cardiovascular system. *Pharmacol Ther.* 2012;135(1):54-70. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.03.007.
19. Ko SH, Kim HS. Menopause-associated lipid metabolic disorders and foods beneficial for postmenopausal women. *Nutrients.* 2020;12(1):202. doi:10.3390/nu12010202.
20. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Armeni E, et al. The interplay between diabetes mellitus and menopause: clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18:608-22.
21. Liu T, Huang Y, Lin H. Estrogen disorders: interpreting the abnormal regulation of aromatase in granulosa cells. *Int J Mol Med.* 2021;47(5):73. doi:10.3892/ijmm.2021.4906.
22. Maas AHM. Hormone therapy and cardiovascular disease: benefits and harms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(6):101576. doi:10.1016/j.beem.2021.101576.
23. Maganha CR, dos Reis ES, da Silva LCFP, Sola EPS, Chofakian CN. Aplicação do índice menopausal de Kupperman. *Espaço Saúde.* 2016;17(2):41-50.
24. Mahboobifard F, Pourgholami MH, Jorjani M, Estrogen as a key regulator of energy homeostasis and metabolic health. *Biomed Pharmacother.* 2022;156:113808. doi:10.1016/j.biopha.2022.113808.
25. McCarthy M, Raval AP. The peri-menopause as a systemic inflammatory phase. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):317. doi:10.1186/s12974-020-01998-9.
26. Mehta J, Manson JE. Menopausal hormone therapy and hypertension: minimizing risk. *Menopause.* 2021;28(11):1201-2. doi:10.1097/GME.0000000000001868.
27. Min J, Jo H, Chung YJ, Vitamin D and the immune system in menopause. *J Menopausal Med.* 2021;27(3):109-14. doi:10.6118/jmm.21011.
28. Mishra GD, Pandeya N, Dobson, Early menarche, nulliparity and the risk for premature menopause. *Hum Reprod.* 2017;32(3):679-86. doi:10.1093/humrep/dew350.
29. Nelson SM, Davis SR, Kalantaridou S, Anti-Müllerian hormone for diagnosis and prediction of menopause. *Hum Reprod Update.* 2023;29(3):327-46. doi:10.1093/humupd/dmac045.
30. National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management (NG23). London: NICE; 2019.
31. Okoth K, Chandan JS, Marshall, Reproductive health and cardiovascular disease. *BMJ.* 2020;371:m3502. doi:10.1136/bmj.m3502.
32. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes. *Hum Reprod Update.* 2019;25(2):257-71. doi:10.1093/humupd/dmy039.
33. Paschou SA, Marina LV, Spartalis E, Therapeutic strategies for type 2 diabetes after menopause. *Maturitas.* 2019;126:69-72. doi:10.1016/j.maturitas.2019.05.003.

34. Recognizing the importance of ovarian aging research. *Nat Aging*. 2022;2(12):1071-2. doi:10.1038/s43587-022-00339-0.
35. Rosen CJ. The epidemiology and pathogenesis of osteoporosis. In: Feingold KR, et al. editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2020.
36. Russell JK, Jones CK, Newhouse PA. The role of estrogen in brain and cognitive aging. *Neurotherapeutics*. 2019;16(3):649-65. doi:10.1007/s13311-019-00766-9.
37. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position and age at menopause. *Int J Epidemiol*. 2014;43:1542-62.
38. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003;86:225-30. doi:10.1016/S0960-0760(03)00360-1.
39. Smail L, Jassim GA, Sharaf KI. Emirati women's knowledge about menopause. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):4875. doi:10.3390/ijerph17134875.
40. Speksnijder EM, .Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose regulation. *Diabetes Care*. 2023;46(10):1866-75. doi:10.2337/dc23-0451.
41. Stuenkel CA. Menopause, hormone therapy and diabetes. *Climacteric*. 2017;20(1):11-21. doi:10.1080/13697137.2016.1267723.
42. Stute P, Wienges J, Koller AS, Cognitive health after menopause. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(6):101565. doi:10.1016/j.beem.2021.101565.
43. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update*. 2002;8(2):141-54.
44. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:155-70. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.09.008.
45. Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature ovarian insufficiency. *F1000Res*. 2017;6:2069. doi:10.12688/f1000research.11948.1.
46. Trémollières F, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Management of postmenopausal women. *Maturitas*. 2022;163:61-81. doi:10.1016/j.maturitas.2022.05.008.
47. Villa P, Cipolla C, D'Ippolito S, Immune system and microbiota in gynecological diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(10):5676-90.
48. Vrtačnik P, Ostanek B, Mencej-Bedrač S, Marc J. The many faces of estrogen signaling. *Biochem Med (Zagreb)*. 2014;24(3):329-42. doi:10.11613/BM.2014.035.
49. Wang Y, Mishra A, Brinton RD. Metabolic and immune transitions across menopause. *F1000Res*. 2020;9:68. doi:10.12688/f1000research.21599.1.
50. Yang D, Wan Y. Molecular determinants of macrophage and osteoclast polarization. *Semin Immunopathol*. 2019;41(5):551-63. doi:10.1007/s00281-019-00754-3.
51. Yoshida Y, Chen Z, Baudier RL. Menopausal hormone therapy and cardiovascular risk in diabetes.

Atherosclerosis. 2022;344:13-19. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.01.016.

52. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Supplement_1).

9. ANEXO

9.1. Anexo 1- Parecer do Comitê de Ética

HOSPITAL SANTA MARTA



Continuação do Parecer: 7.102.564

Cronograma	Cronograma.pdf	16/04/2024 16:12:42	SIMONE REGINA COELHO LEITE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	autorizacao_pesquisa.pdf	24/02/2024 12:04:40	SIMONE REGINA COELHO LEITE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termo_coparticipacao_institucional.pdf	24/02/2024 12:03:48	SIMONE REGINA COELHO LEITE	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_oficial.pdf	24/02/2024 12:02:15	SIMONE REGINA COELHO LEITE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPB.pdf	19/10/2023 22:38:50	SIMONE REGINA COELHO LEITE	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	19/10/2023 22:35:28	SIMONE REGINA COELHO LEITE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 26 de Setembro de 2024

Assinado por:
JOSE HENRIQUE LEAL ARAUJO
(Coordenador(a))

Endereço: QSE Arrea Especial 3 Setor Sul, ISMEP

Bairro: TAGUATINGA SUL (TAGUATINGA)

CEP: 72.025-090

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3962-6436

E-mail: COMITE.PESQUISA@gruposantamartadf.com.br

Questionário – Escala de Blatt-Kupperman

Instruções:

Assinale a intensidade com que você apresentou cada sintoma nas últimas semanas, utilizando a escala:

- 0 = ausente
- 1 = leve
- 2 = moderado
- 3 = intenso

1. **Ondas de calor (fogachos)**
☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
2. **Parestesia** (formigamento, dormência)
☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
3. **Insônia**
☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
4. **Nervosismo / irritabilidade**
☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
5. **Melancolia / depressão**
☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
6. **Vertigem / tontura**
☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
7. **Fadiga / cansaço**
☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
8. **Artralgia e/ou mialgia** (dores articulares ou musculares)
☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
9. **Cefaleia** (dor de cabeça)
☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
10. **Palpitações**
☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
11. **Zumbido nos ouvidos**
☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

9.3. Submissão do Manuscrito na Revista ABCS Health Sciences



De: Ana Ivone Costa via Portal NEPAS <pen-bounces@emnuvens.com.br>

Data: 26 de janeiro de 2026 às 08:02:53 BRT

Para: Simone Leite <sileite@gmail.com>

Assunto: [ABCShs] Agradecimento pela submissão

Responder A: Ana Ivone Costa <abcs@fmabc.br>

Simone Leite,

Agradecemos a submissão do trabalho "Efeitos clínicos, hematológicos e bioquímicos da terapia hormonal em mulheres menopausadas com e sem comorbidades" para a revista ABCS Health Sciences.

Acompanhe o progresso da sua submissão por meio da interface de administração do sistema, disponível em:

URL da submissão:

<https://www.portalnepas.org.br/abcshs/authorDashboard/submission/3245>

Login: 1simone

Em caso de dúvidas, entre em contato via e-mail.

Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de compartilhar seu trabalho.

Ana Ivone Costa

ABCS Health Sciences <http://www.portalnepas.org.br/abcshs>