

**Evento:** XXVII Seminário de Iniciação Científica - BOLSISTAS DE GRADUAÇÃO UNIJUI

**AUMENTO DOS NÍVEIS DE EHSP70 E SUA RELAÇÃO COM PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA.<sup>1</sup>**  
**INCREASED LEVELS OF EHSP70, AND ITS RELATIONSHIP WITH ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN**

**Lucas Machado Sulzbacher<sup>2</sup>, Felipe Rafael Passos<sup>3</sup>, Angela Sangiovo<sup>4</sup>, Carolain Felipin Vincensi<sup>5</sup>, Matias Nunes Frizzo<sup>6</sup>, Mirna Stela Ludwig<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> Pesquisa Institucional desenvolvida no Grupo de Pesquisa em Fisiologia, Departamento de Ciências da Vida - UNIJUI

<sup>2</sup> Acadêmico de Enfermagem da UNIJUI. Bolsista PROBIC FAPERGS. Grupo de Pesquisa em Fisiologia- GPeF.

<sup>3</sup> Acadêmico de Fisioterapia UNIJUI. Bolsista PROBIC FAPERGS. Grupo de Pesquisa em Fisiologia - GPeF

<sup>4</sup> Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral a Saúde (PPGAIS) UNIJUI/UNICRUZ. Grupo de Pesquisa em Fisiologia- GPeF.

<sup>5</sup> Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral a Saúde (PPGAIS) UNIJUI/UNICRUZ. Grupo de Pesquisa em Fisiologia- GPeF.

<sup>6</sup> Docente do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral a Saúde (PPGAIS). Grupo de Pesquisa em Fisiologia- GPeF. Departamento de Ciências da Vida (DCVida).

<sup>7</sup> Orientadora. Docente do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral a Saúde (PPGAIS). Grupo de Pesquisa em Fisiologia- GPeF. Departamento de Ciências da Vida (DCVida).

**INTRODUÇÃO:** O climatério é um processo natural e fisiológico que ocorre no organismo feminino, o qual demarca a transição da vida fértil para um estado não reprodutivo, com início entre os 35 e 60 anos de idade (SCHOENAKER e colab., 2014). Durante o período do climatério ocorre a falência dos ovários, resultando em um evento denominado “menopausa”, que é caracterizada como a última menstruação (MISHRA e KUH, 2012). A falência ovariana provoca uma diminuição dos níveis do hormônio estrogênio circulante, devido ao fato de que os ovários são os principais produtores desse hormônio (QIAN e colab., 2012).

A diminuição dos níveis de estrogênio desencadeia diversas alterações corporais como, o consumo calórico com aumento no peso corporal (CAMPOREZ, 2013) e o aumento do acúmulo de massa gorda visceral (LEENERS, 2017). Estudos demonstram que o acúmulo de gordura abdominal corporal predispõe ao desenvolvimento de inúmeras doenças metabólicas, o que reforça a importância da verificação de parâmetros como o índice de massa corporal, circunferência abdominal e relação cintura quadril (JANSSEN e colab., 2004). Estudos mostram que a obesidade e suas complicações são capazes de desencadear um aumento na concentração extracelular das proteínas de choque térmico de 70kDa (eHSP70) (RODRIGUES-KRAUSE, 2012). As proteínas de choque térmico de 70 kDa, são parte de uma família de proteínas que exercem a função de chaperonas, auxiliando no desdobramento correto das demais proteínas (DE MAIO e colab., 2012), além de atuarem como moduladoras de respostas inflamatórias (ATALAY, 2009). Essa proteína pode ser encontrada no ambiente intracelular (iHSP70), onde a mesma desempenha

**Evento:** XXVII Seminário de Iniciação Científica - BOLSISTAS DE GRADUAÇÃO UNIJUI

um papel de citoproteção, ou no ambiente extracelular (eHSP70), secretada por células de defesa como monócitos e linfócitos (HUNTER-LAVIN e colab., 2004). Neste ambiente atuam como molécula sinalizadora inflamatória, interagindo com receptores do tipo toll-like 4, localizados na superfície de células apresentadoras de antígenos, induzindo assim uma maior produção de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para um quadro de inflamação (ASEA, 2008). O estrogênio pode agir como um modulador da expressão dessa proteína (MANTHEY e BEHL, 2006). Portanto, o objetivo do nosso trabalho foi avaliar a concentração extracelular desta proteína e sua relação com parâmetros antropométricos em mulheres pós-menopáusicas.

**METODOLOGIA:** O estudo realizado foi do tipo transversal, exploratório e correlacional, com mulheres que realizavam acompanhamento nas Estratégias Saúde da Família (ESF), do município de Santo Ângelo - RS. Foram avaliadas 54 mulheres, selecionadas com base em critérios de inclusão como idade de 30 anos ou mais; em pré ou pós-menopausa (de no mínimo 12 e máximo de 120 meses), e de exclusão, como decisão da paciente em não participar do estudo ou da avaliação laboratorial, presença de doença autoimune, infecção aguda e câncer, diagnosticados antes do início do estudo, ou em quimioterapia.

As 54 mulheres foram distribuídas em dois grupos: pré-menopausa (n=18) e pós menopausa (n=36), para então serem feitas as seguintes análises:

**Dosagem de eHSP70 plasmática:** a dosagem de eHSP70 foi realizada em plasma (EDTA) estabilizado com inibidores de proteases PMSF (Fluoreto de Fenil-Metil Sulfonila; Sigma P7626; FW= 174,19 g/mol) [1,74 mg/mL = 100 mM] utilizando Kit Eks-715 Enzo Life Sciences (Imunoensaio Enzimático - ELISA). A concentração de HSP70 foi expressa em ng /mL de plasma.

**Análises antropométricas:** A mensuração do peso (Kg) foi realizada em balança calibrada e, a medida da altura (cm), circunferência da cintura (CC), abdominal (CA) e do quadril (CQ), com fita métrica padrão. Para o cálculo do índice de massa corporal (IMC) foi utilizada a fórmula de Quetelet, e analisado conforme definição da Associação Brasileira para Estudo da Obesidade. Para análise da circunferência abdominal admitiu-se os valores de risco de complicações metabólicas estabelecidos pelas Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009-2010. A avaliação de relação cintura-quadril foi obtida a partir da razão entre os dois valores, circunferência de cintura e quadril respectivamente.

**Análise Estatística:** Foi realizado teste de Mann-Whitney para análise comparativa entre as médias dos grupos pré e pós-menopausa, e análise de regressão multivariada entre eHSP70, IMC, relação cintura-quadril e circunferência abdominal. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão, considerando o nível de significância de  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os resultados referentes a concentração plasmática de HSP70 (Figura 1), mostram que mulheres pós-menopáusicas apresentaram maior concentração dessa proteína, indicando, possivelmente, maior estresse celular causado por eventos associados a pós-menopausa (IRELAND, 2007). Além disso, pode sinalizar uma possível resposta inflamatória, tendo em vista o efeito de sinalização que a eHSP70 sobre receptores de membrana, induzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias (ASEA, 2008).

**Evento:** XXVII Seminário de Iniciação Científica - BOLSISTAS DE GRADUAÇÃO UNIJUI

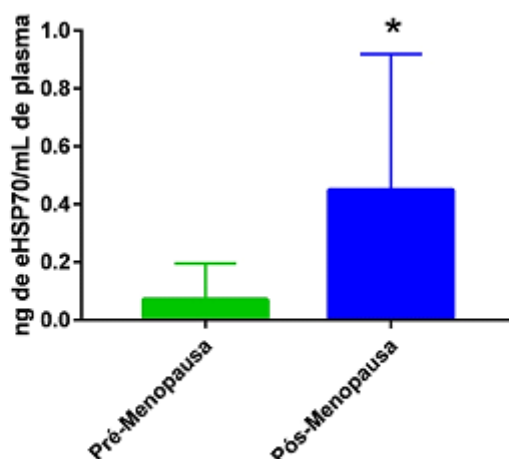


Figura 1. Avaliação dos níveis de eHSP70 de mulheres na pré-menopausa (n=18) e pós-menopausa (n=36). Teste T não paramétrico, dados expressos em média  $\pm$  desvio padrão. \* $p < 0,05$ .

Quando analisada a correlação entre a eHSP70 e os parâmetros antropométricos (circunferência abdominal, IMC e relação cintura-quadril) podemos perceber que existe os respectivos parâmetros relacionam-se positivamente em mulheres pós-menopáusicas (Tabela 2), não sendo observado, contudo, em mulheres pré-menopáusicas (Tabela 1). Isso mostra que a diminuição dos níveis de estrogênio está relacionada à mudanças nos parâmetros antropométricos e que estes estão relacionados com um aumento dos níveis de eHSP70. A obesidade central, marcada pelo aumento da cintura abdominal, produz uma resposta inflamatória de baixo grau (LIU e colab., 2012), podendo desencadear a elevação dos níveis séricos de eHSP70 (RODRIGUES-KRAUSE, 2012), o que pode contribuir ainda mais para um quadro inflamatório, pois, esta proteína pode interagir com receptores do tipo toll-like 4, que induzem a expressão de citocinas pró-inflamatórias (ASEA, 2008), contribuindo, inclusive, para o desenvolvimento de complicações como a resistência insulínica (RODRIGUES-KRAUSE, 2012).

Tabela 1. Análise da regressão multivariada entre eHSP70 e circunferência abdominal, IMC e relação cintura-quadril, em mulheres na pré-menopausa.

Variáveis	Regressão multivariada ANOVA		
	R <sup>2</sup> aj	F	P
	-0,13	0,33	
Circunferência abdominal			0,773
IMC			0,734
RCQ			0,949

Tabela 2. Análise da regressão multivariada entre eHSP70 e circunferência abdominal, IMC e relação cintura-quadril, em mulheres na pós-menopausa.

Variáveis	Regressão multivariada ANOVA		
	R <sup>2</sup> aj	F	P
	0,21	4,27	
Circunferência abdominal			0,014
IMC			0,019
RCQ			0,026

**Evento:** XXVII Seminário de Iniciação Científica - BOLSISTAS DE GRADUAÇÃO UNIJUI

**CONCLUSÃO:** Mulheres pós-menopáusicas apresentam maior concentração circulante de eHSP70, relacionada positivamente com parâmetros antropométricos, indicando um possível quadro inflamatório de baixo grau e de estresse celular.

**Palavras-chave:** Menopausa; Proteínas de Choque Térmico; Medidas antropométricas.

**Keywords:** Menopause; Heat Shock Proteins; Metabolism

**Referências:**

AL., Ireland H Leoni F Altaie O Birch C Coleman R. Measuring the secretion of heat shock proteins from cells. *Methods*, v. 43, n. 3, p. 176-183, 2007.

ASEA, Alexander. Heat Shock Proteins and Toll-Like Receptors. *Handbook of Experimental Pharmacology*, v. 183, p. 111-127, 2008.

CAMPOREZ, João Paulo G. e colab. Cellular mechanism by which estradiol protects female ovariectomized mice from high-fat diet-induced hepatic and muscle insulin resistance. *Endocrinology*, v. 154, n. 3, p. 1021-1028, 2013.

DE MAIO, Antonio e colab. Ferruccio Ritossa's scientific legacy 50 years after his discovery of the heat shock response: a new view of biology, a new society, and a new journal. *Cell stress & chaperones*, v. 17, n. 2, p. 139-43, 2012. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3273555&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

HUNTER-LAVIN, Claire e colab. Hsp70 release from peripheral blood mononuclear cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 324, n. 2, p. 511-517, 2004.

JANSSEN, Ian e KATZMARZYK, Peter T. e ROSS, Robert. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 79, n. 3, p. 379-384, 2004.

LEENERS, Brigitte e colab. Ovarian hormones and obesity. p. 1-22, 2017.

LIU, T. F. e colab. Fueling the flame: bioenergy couples metabolism and inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 92, n. 3, p. 499-507, 2012.

MANTHEY, D. e BEHL, C. From structural biochemistry to expression profiling: Neuroprotective activities of estrogen. *Neuroscience*, v. 138, n. 3, p. 845-850, 2006.

MISHRA, Gita D e KUH, Diana. Health symptoms during midlife in relation to menopausal transition: British prospective cohort. v. 402, n. February, p. 1-10, 2012.

MUSTAFA ATALAY, NIKU OKSALA, JANI LAPPALAINEN, DAVID E. LAAKSONEN, CHANDAN K. SEN, And Sashwati Roy. HEAT SHOCK PROTEINS IN DIABETES AND WOUND HEALING Mustafa. *Curr Protein Pept Sci*, v. 27, n. 5, p. 417-428, 2009.

QIAN, L I e colab. Current understanding of ovarian aging. v. 55, n. 8, p. 659-669, 2012.

RODRIGUES-KRAUSE, Josianne e colab. Divergence of intracellular and extracellular HSP72 in type 2 diabetes: does fat matter? *Cell Stress and Chaperones*, v. 17, n. 3, p. 293-302, 2012.

SCHOENAKER, Danielle A J M e JACKSON, Caroline A e ROWLANDS, Jemma V. Original article Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. n. April, p. 1542-1562, 2014.