

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 15/04/2018.

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE
(BIODINÂMICA DA MOTRICIDADE HUMANA)**

**INFLUÊNCIA DO GÊNERO E TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO SOBRE A
MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA, PRESSÃO ARTERIAL E
BIOMARCADORES DE ESTADO REDOX EM MULHERES NA
PERIMENOPAUSA E HOMENS**

MAYCON JUNIOR FERREIRA

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
CAMPUS RIO CLARO**

MAYCON JUNIOR FERREIRA

**INFLUÊNCIA DO GÊNERO E TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO SOBRE A
MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA, PRESSÃO ARTERIAL E
BIOMARCADORES DE ESTADO REDOX EM MULHERES NA PERIMENOPAUSA
E HOMENS**

Dissertação apresentada ao Instituto de
Biociências do Campus de Rio Claro,
Universidade Estadual Paulista Júlio de
Mesquita Filho, como parte dos
requisitos para obtenção do título de
Mestre em Ciências da Motricidade.

Orientador (a): Prof.^a Dra. Angelina ZanESCO

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Henrique Grossi Sponton

Maio – 2016

574.1
F383i Ferreira, Maycon Junior
 Influência do gênero e treinamento físico aeróbico sobre a modulação
 autônômica cardíaca, pressão arterial e biomarcadores de estado redox em
 mulheres na perimenopausa e homens / Maycon Junior Ferreira. - Rio
 Claro, 2016
 110 f. : il., figs., tabs., quadros

 Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de
 Biociências de Rio Claro
 Orientadora: Angelina Zanescio
 Coorientador: Carlos Henrique Grossi Sponton

 1. Fisiologia. 2. Exercício físico. 3. Variabilidade da frequência
 cardíaca. 4. Estresse oxidativo. 5. Menopausa. I. Título.

Ficha Catalográfica elaborada pela STATI - Biblioteca da UNESP
Campus de Rio Claro/SP

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Influência do gênero e treinamento físico aeróbio sobre a modulação autonômica cardíaca, pressão arterial e biomarcadores de estado redox em mulheres na perimenopausa e homens

AUTOR: MAYCON JUNIOR FERREIRA

ORIENTADORA: ANGELINA ZANESCO

CO-ORIENTADOR: CARLOS HENRIQUE GROSSI SPONTON

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE, área: BIODINAMICA DA MOTRICIDADE HUMANA, pela Comissão Examinadora:



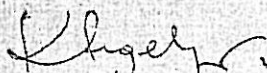
Prof. Dr. CARLOS HENRIQUE GROSSI SPONTON

Departamento de Fisiologia e Biofísica - Instituto de Biologia / Universidade Estadual de Campinas - SP



Profa. Dra. MARIA ANDRÉIA DELBIN

Departamento de Biologia Estrutural e Funcional / Universidade Estadual de Campinas - SP



Profa. Dra. KATIA DE ANGELIS

Centro de Pós Graduação Stricto Sensu / Universidade Nove de Julho - São Paulo / SP

Rio Claro, 15 de abril de 2016

DEDICATÓRIA

É com enorme alegria e orgulho que dedico este trabalho aos meus pais, verdadeiros responsáveis por tudo aquilo que conquistei em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus pela saúde concedida e por ter iluminado sempre o caminho ao qual tenho trilhado nessa estrada da vida em busca dos meus objetivos.

Gostaria de expor minha eterna gratidão a minha família, especialmente aos familiares mais próximos e que puderam acompanhar diretamente esse meu processo de formação. Agradeço, do fundo do meu coração, aos meus pais João e Maria, no qual considero ser meus exemplos de vida, por tudo o que fizeram e fazem – e com certeza ainda farão – por mim nessa vida. A luta de vocês desde a minha infância até os dias atuais será sempre lembrada com muito carinho por mim, independente de onde eu estiver, pois hoje eu tenho pleno reconhecimento que buscaram me oferecer sempre as coisas mais valiosas desse mundo e que me seriam úteis por toda a vida, que foram a boa educação, o caráter e o respeito. Agradeço por estarem sempre ao meu lado em todos os momentos, principalmente após a minha saída de casa para estudar, sempre dispostos a me ajudar em tudo, fazendo do possível – e muitas vezes do que era para nós impossível – uma meta a ser atingida. Tenho muito orgulho em tê-los como meus pais, pois, além de tudo, são exemplos de pessoas honestas, batalhadoras e sonhadoras. São exemplos de pai e mãe. Sou eternamente grato por isso.

Às minhas irmãs Lucimara e Liliane e ao meu cunhado Josimar pelo suporte oferecido em todos os sentidos durante todos esses anos, desde o início de minha graduação até o presente momento, e à minha sobrinha Letícia que, apesar da sua pouca idade, me proporcionou momentos de lazer e muitas risadas com sua imaturidade, o que me ajudou a relaxar, principalmente nas etapas mais estressantes desse processo. Obrigado, família!

À prof.^a Dra. Angelina Zanesco pela oportunidade em poder trabalhar ao seu lado, pela confiança depositada em meu trabalho, pelos ensinamentos e orientações durante todo esse período, e por compartilhar toda sua experiência de vida, que com certeza contribuíram significativamente para o meu crescimento profissional.

Ao meu coorientador e amigo Carlos Sponton pelo suporte e ensinamentos. Este teve um papel fundamental na minha formação acadêmica, ao qual não mediu esforços para me ajudar desde o início, contribuindo e compartilhando suas experiências.

Aos colegas e ex-colegas de laboratório de Fisiologia Cardiovascular e Atividade Física da Unesp de Rio Claro (Rodrigo Esposti, Aline Pincerato, Chadi Anaruma, Iane Paiva e Guilherme Puga) e aos colegas de Campinas (Hygor Nunes, Carmem Peres e Nádia Garcia)

pela vivência e contribuições para meu trabalho e também pelos congressos, viagens, aniversários e *happy hours* compartilhados, pois foram momentos de muita diversão e risadas.

Aos ex-moradores e atuais moradores de república durante esse período do mestrado (Fábio Barbieri, Lucas Simieli, André Macari e Guilherme Camucci) pela amizade, convivência e suporte dado. Tenho enorme carinho e respeito por vocês, pois foi dividindo o mesmo teto que vivemos grandes momentos de nossas vidas, rindo, sofrendo com os jogos na tv, fazendo churrascos, bebendo, subindo no telhado para trocar telhas, dentre tantos outros momentos que jamais serão esquecidos por mim. Vocês foram a minha segunda família. Obrigado, amigos!

Aos amigos e colegas de Socorro - SP, especialmente aos Cumpanhero'S Aislan Brianezi, Diego Alejandro, Pedro Zamarioli e Vandinho Barrel, pela força, ajuda e confiança depositada desde sempre em mim, além dos momentos de diversão durante todos esses anos.

Aos amigos e colegas de Unesp Rio Claro por todos os momentos vividos durante esses anos. Seria injusto citar nomes, pois acabaria esquecendo alguém dentre tantas as pessoas que me ajudaram e puderam contribuir de alguma forma para que tudo fosse ainda mais prazeroso e enriquecedor.

Aos amigos e colegas do futebol de campo e futsal da Unesp Rio Claro, pelos momentos de vitórias e derrotas vividos e compartilhados desde o início da graduação e que me acompanharam também durante a pós-graduação. Disso tudo ficarão as alegrias, mas principalmente a amizade que foi construída com cada um que pôde fazer parte dessa trajetória em que estive presente.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Motricidade e ao Departamento de Educação Física pelo suporte dado durante todo o processo durante esses anos de pesquisa.

A todos os voluntários participantes do estudo, que dedicaram seu tempo e se esforçaram para poder estar atendendo as nossas recomendações e orientações durante o período.

Às agências de fomento Capes e Fapesp pelo suporte financeiro concedido à minha pesquisa, sem o qual não seria possível a sua concretização.

A todos, o meu muito obrigado!

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar a influência do gênero e do treinamento físico aeróbio sobre a modulação autonômica cardiovascular, produção de óxido nítrico (NO), biomarcadores de estado redox e pressão arterial em mulheres na perimenopausa (MP) e homens (H) de mesma idade. Quinze MP ($47,8 \pm 0,9$ anos) e dezesseis H ($50,7 \pm 1,2$ anos) completaram todas as etapas do estudo. O desenho experimental foi composto por 12 – 14 semanas. Como parâmetros antropométricos, foram avaliadas massa corporal (MC), índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal (CA). A frequência cardíaca (FC) de repouso foi avaliada na posição sentada e sua variabilidade (VFC) foi determinada posteriormente. A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram medidas durante repouso e através da monitorização ambulatorial (MAPA). A variabilidade da PA (VPA) foi calculada usando o índice de variabilidade média real. O consumo pico de oxigênio (VO_2 pico) foi determinado indiretamente através do teste de 1 milha. Amostras de sangue venoso foram coletadas após jejum noturno de 12 horas para análise de perfil lipídico e frações, creatinina e glicemia. Níveis de nitrito/nitrato (NOx-) e malondialdeído (MDA), atividade da superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) foram realizadas através do método colorimétrico em espectrofotômetro. O TFA consistiu de três vezes/semana de caminhada em esteira durante 30 – 40min, na intensidade da máxima fase estável de lactato por 8 semanas. Como resultados, comparado aos H, as MP apresentaram uma menor MC e CA antes (-14,66% e -11,93%, respectivamente) e após o TFA (-13,74% e -11,32%). Já o TFA reduziu a MC (-1,38%), IMC (-1,30%) e CA (-2,56%) apenas nos H. Da mesma forma, foi observado um menor VO_2 pico em ambos os momentos (-22,42% e -20,24%) e maior FC de repouso antes do TFA (13,69%) nas MP comparado aos H, e o TFA promoveu um aumento do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ em ambos os grupos (H: 2,08% e MP: 4,95%). Na análise da MAPA, foram observadas uma menor PAS de vigília (-7,02%) e 24h (-7,36%) nas MP antes do TFA. Já em ambos os momentos, esse grupo apresentou uma menor PAD de vigília (-9,76% e -11,89%), sono (-11,44% e 12,86%) e 24h (-10,23% e -12,30%) comparados aos H, e o TFA foi efetivo em reduzir a PAS tanto em repouso (-3,32%) quanto ambulatorial de sono (-4,22%) e 24h (-3,01%) apenas nas MP. A VPA diastólica de sono apresentou-se menor nas MP (-26,20%) previamente ao TFA. Na VFC, um menor índice SDNN (-25,53%), LFnu (-10,62%) e maior HFnu (41,50%) antes do TFA, bem como um menor LFms em ambos os momentos (-53,64% e -60,04%, respectivamente) foram observadas nas MP comparado aos H. Já o TFA reduziu LFms (-53,02%) e aumentou HFms (81,59%) apenas nos H, além de reduzir LFnu (-24,76%) e razão LF/HF (-72,62%) e aumentar HFnu (166,31%), observada também nas MP (LFnu: -28,58%, LF/HF: -71,55% e HFnu: 100,32%, respectivamente). Para a atividade antioxidante, a CAT apresentou-se menor nas MP (-32,37%) apenas após o TFA comparado aos H. Por fim, houve um aumento de NOx- (38,51%) e SOD (55,06%) nas MP após TFA. Dessa forma, com base nesses resultados, pôde-se concluir que a modulação autonômica cardiovascular é um dos fatores que compõem as diferenças pressóricas entre os gêneros durante o período de perimenopausa das mulheres, e o treinamento físico aeróbio é capaz de alterar positivamente a modulação autonômica cardíaca, produção de NO e estado redox dessa população.

Palavras-chave: Exercício físico. Pressão arterial ambulatorial. Variabilidade da frequência cardíaca. Estresse oxidativo. Menopausa.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the influence of gender and aerobic exercise training on cardiovascular autonomic modulation, nitric oxide (NO) production, biomarkers of redox state and blood pressure in perimenopause women (PW) and men (M) of the same aged. Fifteen PW (47.8 ± 0.9 yrs) and sixteen M (50.7 ± 1.2 yrs) completed all the stages of study. The experimental design was consisted by 12–14 weeks. As anthropometric parameters were assessed body mass (BM), body mass index (BMI) and abdominal circumference (AC). Resting heart rate (HR) was measured in a sitting position and its variability (HRV) was determined later. Systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured at rest and by ambulatory blood pressure (BP) monitoring (ABPM). BP variability (BPV) was calculated using the average real variability index. The peak oxygen consumption (peak VO_2) was determined indirectly through the one mile test. Venous blood sample were collected after overnight fast of 12 hours for lipid profile analysis and fractions, creatinine and glycemia. Nitrite/nitrate (NOx-) and malondialdehyde (MDA) levels, superoxide dismutase (SOD) and catalase activity were performed through of colorimetric method in spectrophotometer. The AET consisted of 3 times/week of walking on treadmill, 30 – 40 minutes, at maximal lactate steady state intensity for 8 weeks. As results, compared with M, PW presented a lower BM and AC before (-14.66% and -11.93%, respectively) and after AET (-13.74% e -11.32%). However, AET reduced BM (-1.38%), BMI (-1.30%) and AC (-2.56%) only in M. Similarly, was observed a lower peak VO_2 in both moments (-22.42% and -20.24%) and higher resting HR before AET (13.69%) in PW compared to M, and AET promote an increase peak VO_2 in both groups (M: 2.08% and PW: 4.95%). In analysis of ABPM, were observed a lower daytime SBP (-7.02%) and 24h (-7.36%) in PW before AET. Since both moments, this group presented a lower daytime DBP (-9.76% e -11.89%), nighttime (-11.44% and 12.86%) and 24h (-10.23% and -12.30%) compared with M, and AET was effective in reducing the SBP being at rest (-3.32%) and nighttime ambulatory (-4.22%) and 24h (-3.01%) only PW. The nighttime diastolic BPV was lower in PW (-26.20%) previously the AET. In HRV, a lower SDNN index (25.53%), LFnu (-10.62%) and higher HFnu (41.50%) before AET, as well as a lower LFms in both moments (-53.64% and -60.04%, respectively) were observed in PW compared to M. However, AET reduced LF (-53.02%) and increased HFms (81.59%) only in M, as well as reduce LFnu (-24.76%) and LF/HF ratio (-72.62%) and increase HFnu (166.31%), observed also to PW (LFnu: -28.58%, LF/HF: -71.55% e HFnu: 100.32%, respectively). For antioxidant activity, the CAT was lower in PW (-32.37%) only after AET compared to M. Finally, there was an increase of NOx- (38.51%) and SOD (55.06%) in PW after AET. Thus, based on this results, we can conclude that cardiovascular autonomic modulation is one of the factors that compound the blood pressure differences between genders during the perimenopausal period of women, and aerobic exercise training can positively alter the cardiac autonomic regulation, NO production and the redox state this population.

Keywords: Physical exercise. Ambulatory blood pressure. Heart rate variability. Oxidative stress. Menopause.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fases do climatério	16
Figura 2 – Prevalência de hipertensão arterial em adultos: comparação entre homens e mulheres a partir dos vinte anos de idade.....	19
Figura 3 – Vias de transporte de L-arginina, ativação da eNOS, síntese de NO e degradação a partir de reação com espécies reativas de oxigênio e atividade antioxidante da SOD.....	23
Figura 4 – Inervação do sistema nervoso autônomo sobre o coração	26
Figura 5 – Intervalo entre duas ondas R em um traçado eletrocardiográfico de indivíduos saudáveis.....	27
Figura 6 – Escala de classificação da percepção subjetiva de esforço	44
Figura 7 – Divisão dos grupos experimentais	45
Figura 8 – Desenho experimental.....	46
Figura 9 – Características gerais dos participantes do estudo	50
Figura 10 – Determinação da máxima fase estável de lactato.....	52
Figura 11 – Níveis de perfil lipídico, creatinina e glicemia	54
Figura 12 – Capacidade aeróbia, frequência cardíaca e pressão arterial de repouso	57
Figura 13 – Frequência cardíaca média durante as sessões de exercício físico	59
Figura 14 – Percepção subjetiva de esforço média durante as sessões de exercício físico	60
Figura 15 – Pressão arterial ambulatorial (vigília e sono)	63
Figura 16 – Pressão arterial sistólica ambulatorial de 24 horas	64
Figura 17 – Área abaixo da curva (PAS 24 horas).....	65
Figura 18 – Pressão arterial diastólica ambulatorial de 24 horas	66
Figura 19 – Área abaixo da curva (PAD 24 horas)	67
Figura 20 – Variabilidade da pressão arterial ambulatorial.....	69

Figura 21 – Variabilidade da frequência cardíaca: domínio do tempo	72
Figura 22 – Variabilidade da frequência cardíaca: domínio da frequência.....	73
Figura 23 – Concentrações de nitrito/nitrato e malondialdeído e atividade antioxidante da superóxido dismutase e catalase	76
Figura 24 – Correlação entre frequência cardíaca e percepção subjetiva de esforço	108
Figura 25 – Comportamento médio da frequência cardíaca de repouso	109
Figura 26 – Área abaixo da curva (FC de repouso)	110

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Índices convencionais de variabilidade da frequência cardíaca: domínio do tempo (índices estatísticos) e domínio da frequência	28
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais dos participantes do estudo	49
Tabela 2 – Determinação da máxima fase estável de lactato	51
Tabela 3 – Níveis de perfil lipídico, creatinina e glicemia	53
Tabela 4 – Capacidade aeróbia, frequência cardíaca e pressão arterial de repouso	56
Tabela 5 – Frequência cardíaca e percepção subjetiva de esforço média.....	58
Tabela 6 – Pressão arterial ambulatorial.....	62
Tabela 7 – Variabilidade da pressão arterial ambulatorial	68
Tabela 8 – Variabilidade da frequência cardíaca	71
Tabela 9 – Concentrações de nitrito/nitrato e malondialdeído e atividade antioxidante da superóxido dismutase e catalase	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

[Lac] – Concentração de lactato	HAS – Hipertensão arterial sistêmica
AMH – Hormônio anti-mülleriano	HDL-C – Lipoproteína de alta densidade
AVC – Acidente vascular cerebral	HF – Faixa de alta frequência
BH4 – Tetrahidrobiopterina	IMC – Índice de massa corporal
CA – Circunferência abdominal	iNOS – Óxido nítrico sintase induzível
CAT - Catalase	iR-R – Intervalo R-R
CT – Colesterol total	LDL-C – Lipoproteína de baixa densidade
DAC – Doença arterial coronariana	LF – Faixa de baixa frequência
DCV – Doenças cardiovasculares	LH – Hormônio luteinizante
DM – Diabetes mellitus	MAPA – Monitorização ambulatorial da pressão arterial
ECA – Enzima conversora de angiotensina	MFEL – Máxima fase estável de lactato
eNOS – Óxido nítrico sintase endotelial	MP – Mulheres na perimenopausa
EO – Estresse oxidativo	NADPH – Nicotinamida adenina nucleotídeo fosfato
EROs – Espécies reativas de oxigênio	nNOS – Óxido nítrico sintase neuronal
FAD – Flavina adenina dinucleotídeo	NO – Óxido nítrico
FC – Frequência cardíaca	NOS – Óxido nítrico sintase
FMN – Flavina mononucleotídeo	NOx ⁻ – Nitrito/nitrato
FSH – Hormônio folículo estimulante	O ₂ ⁻ – Ânion superóxido
GPx – Glutathione peroxidase	OH – Hidroxila
H ₂ O ₂ – Peróxido de hidrogênio	

OMS – Organização mundial da saúde

ONOO⁻ – Peroxinitrito

PA – Pressão arterial

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

PNN50 – Percentual de intervalos R-R adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms

PSE – Percepção subjetiva de esforço

RL – Radicais livres

RMSSD – Raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes

RVP – Resistência vascular periférica

SDNN – Desvio-padrão de todos os intervalos R-R normais

SNA – Sistema nervoso autônomo

SNC – Sistema nervoso central

SNP – Sistema nervoso parassimpático

SNS – Sistema nervoso simpático

SOD – Superóxido dismutase

TFA – Treinamento físico aeróbio

TG – Triglicerídeos

TRM – Terapia de reposição na menopausa

VFC – Variabilidade da frequência cardíaca

VLDL-C – Lipoproteína de muito baixa densidade

VLF – Faixa de muito baixa frequência

VPA – Variabilidade da pressão arterial

VPAS – Variabilidade da pressão arterial sistólica

VPAD – Variabilidade da pressão arterial diastólica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Climatério e perimenopausa.....	15
1.2	Perimenopausa e hipertensão arterial sistêmica	17
1.3	Óxido nítrico, estresse oxidativo e disfunção endotelial.....	20
1.4	Sistema nervoso autônomo	24
1.5	Variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial	26
1.6	Exercício físico, óxido nítrico e sistema nervoso autônomo	30
2	OBJETIVOS	33
2.1	Objetivos gerais.....	33
2.2	Objetivos específicos	33
3	JUSTIFICATIVA	34
4	MATERIAIS E MÉTODOS	35
4.1	Seleção dos voluntários.....	35
4.2	Caracterização da perimenopausa	36
4.3	Parâmetros antropométricos.....	36
4.4	Parâmetros cardiovasculares	37
4.4.1	Frequência cardíaca de repouso e variabilidade da frequência cardíaca	37
4.4.2	Pressão arterial de repouso	38
4.4.3	Pressão arterial ambulatorial e variabilidade da pressão arterial	38
4.5	Coleta sanguínea	39
4.6	Parâmetros bioquímicos	39
4.6.1	Perfil lipídico, creatinina e glicose	39
4.6.2	Hormônio 17-beta estradiol	40

4.6.3	Hormônio folículo estimulante e hormônio luteinizante	40
4.6.4	Nitrito e nitrato	40
4.6.5	Malondialdeído	41
4.6.6	Superóxido dismutase	41
4.6.7	Catalase	41
4.7	Familiarização com o ergômetro.....	42
4.8	Avaliação da capacidade cardiorrespiratória	42
4.8.1	Teste incremental.....	42
4.8.2	Determinação da máxima fase estável de lactato	42
4.8.3	Teste de consumo submáximo de oxigênio	43
4.9	Percepção subjetiva de esforço	44
4.10	Treinamento físico aeróbio	44
4.11	Grupos experimentais.....	45
4.12	Desenho experimental.....	46
4.13	Análise estatística.....	46
5	RESULTADOS	48
6	SUMÁRIOS DOS RESULTADOS.....	77
7	DISCUSSÃO	81
8	CONCLUSÃO	91
	REFERÊNCIAS	92
	ARQUIVOS COMPLEMENTARES.....	108

1 INTRODUÇÃO

1.1 Climatério e perimenopausa

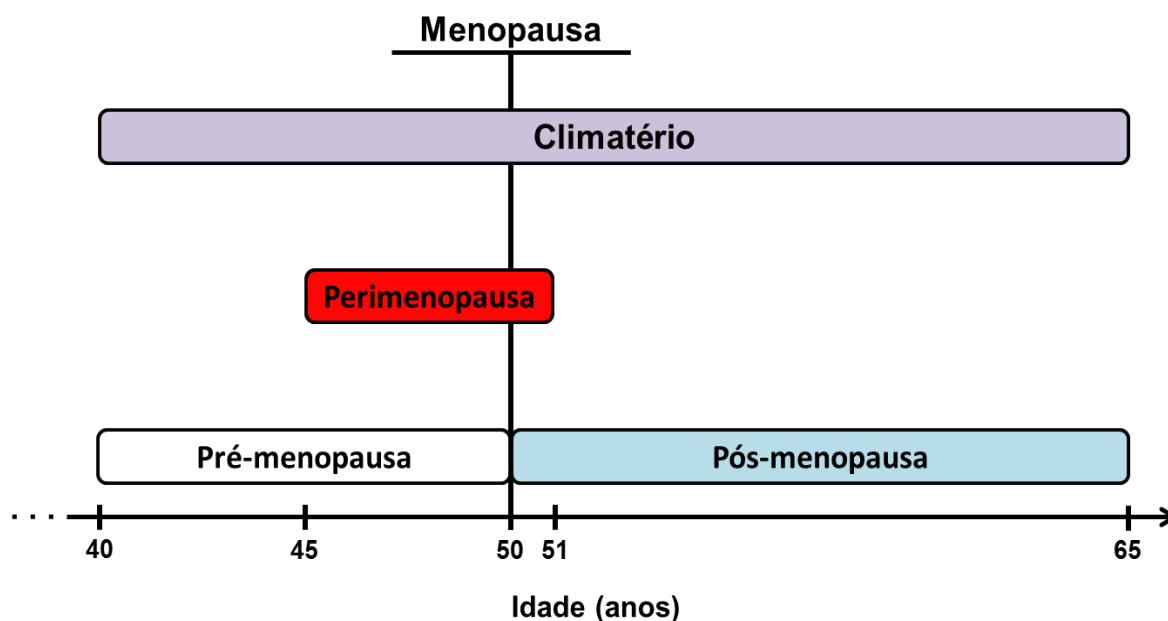
O climatério é referido como o intervalo de transição fisiológica entre a vida reprodutiva para a vida não reprodutiva da mulher. Nesse período, que se inicia aproximadamente a partir da quarta década de vida e encerra-se próximo aos sessenta e cinco anos, está inserida a menopausa. A menopausa é caracterizada como o período de cessação permanente de menstruação, determinada após doze meses consecutivos de amenorreia sem alguma outra causa patológica ou fisiológica, ocorrendo em sua maioria por volta dos cinquenta anos de idade (FERNANDES et al., 2007). Assim sendo, o climatério é dividido nos períodos de pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa (FERNANDES et al., 2007; MORABIA; COSTANZA, 1998; WHO, 1996) (Figura 1).

A perimenopausa compreende o período em que se iniciam os primeiros sintomas indicativos da aproximação da menopausa até o primeiro ano após a última menstruação, se dando em média aos quarenta e sete anos de idade (FERNANDES et al., 2007; RANDOLPH et al., 2011; WHO, 1996). Sua caracterização em estágio inicial ocorre a partir do aumento da variabilidade no comprimento de ciclos menstruais, marcada pela diferença persistente de 7 dias ou mais no comprimento de ciclos consecutivos, acompanhada ainda de níveis elevados e variáveis de hormônio folículo estimulante (FSH) e baixos níveis de hormônio anti-mülleriano (AMH) e inibina B, e encerra-se com a estabilização dos níveis elevados de FSH e presença de sintomas vasomotores (HARLOW et al., 2012).

Nessa fase transicional e da menopausa propriamente dita, as principais mudanças são decorrentes do eixo pituitário gonadal (BURGER, 1996), cujas alterações resultam em uma depleção acentuada no número de folículos ovarianos (RICHARDSON; SENIKAS; NELSON, 1987), podendo levar, conseqüentemente, a uma frequência de ovulação reduzida. Adicionalmente, observa-se aumento nos níveis de hormônio folículo-estimulante (FSH) e uma importante diminuição nos níveis circulantes de estradiol durante os anos de transição da menopausa, cujas alterações nesses padrões hormonais são intensificadas durante a perimenopausa (BURGER et al., 1999). Um aumento para mais de 100 mIU/mL nos níveis de FSH já podem ser observados nos primeiros cinco anos após a menopausa, cerca de cinco vezes mais comparado às mulheres ainda em fase reprodutiva, ao passo que os níveis de estradiol chegam a diminuir em aproximadamente seis vezes em relação aos anos que antecedem a transição, podendo atingir uma concentração próxima aos 20 pg/dL no período

de pós-menopausa (BURGER et al., 1999). Em especial, a drástica redução dos estrógenos tem-se relacionado com um aumento na susceptibilidade para o desenvolvimento de doenças cardíacas (STÖRK et al., 2004).

Figura 1 – Fases do climatério



Fonte: Adaptado de Fernandes et al. (2007).

Dados epidemiológicos têm demonstrado uma íntima associação entre o processo de transição da menopausa e o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas. Alguns autores relataram um aumento acentuado na incidência de diabetes mellitus (DM) tipo 2 após os 50 anos de idade (DI DONATO et al., 2005). Nesse contexto, um estudo experimental recente demonstrou que os hormônios ovarianos possuem efeitos benéficos sobre as células-beta pancreáticas afetando não apenas a regulação da secreção de insulina, mas também a sobrevivência dessas células (MAUVAIS-JARVIS; CLEGG; HEVENER, 2013), o que poderia proteger o organismo do DM tipo 2. Além disso, a incidência de osteoporose é bastante comum após a menopausa, visto que nessa fase as mulheres geralmente passam por uma rápida perda óssea que se inicia cerca de 2 – 3 anos antes da cessação da menstruação, permanecendo por até cinco anos após a menopausa (SALIM et al., 2004).

1.2 Perimenopausa e hipertensão arterial sistêmica

As doenças cardiovasculares (DCV), com destaque para cardiopatia isquêmica e acidente vascular cerebral (AVC), têm sido classificadas como as principais causas de morte em todo o mundo (WHO, 2014). De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (ROGER et al., 2011), são mais de 17,3 milhões de casos de óbitos por ano atribuídos as DCV, estando previsto ainda um aumento para mais de 23,3 milhões em 2030 (SMITH et al., 2012; WHO, 2011). Tais estimativas têm sido fortalecidas pelo crescente aumento na taxa de mortalidade observada entre os anos de 2000 a 2012 ocasionadas por essas doenças, e também por fatores de risco como o DM e hipertensão arterial sistêmica (HAS) (WHO, 2014).

A HAS (HAS) é definida como uma doença de etiologia multifatorial e poligênica, caracterizada por níveis tensionais elevados e sustentados de pressão arterial (PA) que estão normalmente associados a alterações metabólicas e funcionais e/ou estruturais dos órgãos alvos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). Estima-se que cerca de 1 bilhão de pessoas sejam afetadas mundialmente pela HAS (WHO, 2013), atingindo aproximadamente mais de 30% na população brasileira, aumentando sua prevalência conforme o avanço da idade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). Responsável por 7,5 milhões de mortes em todo o mundo, o que corresponde a aproximadamente 12,8% do total de mortes anualmente, a HAS tem sido considerada um grande desafio para a saúde pública devido a sua alta prevalência e concomitante aumento no risco de doenças, como doença arterial coronariana (DAC) e doença cerebrovascular, caracterizando-se como um dos mais importantes fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de DCV (WHO, 2011). Estudos têm observado que indivíduos com níveis pressóricos considerados limítrofes [entre 130 e 139 mmHg para PA sistólica (PAS) e entre 85 e 89 mmHg para diastólica (PAD)], já possuem maior risco de desenvolvimento de DCV quando comparado a indivíduos com valores de acordo com as recomendações atuais ($\leq 120/80$ mmHg) (VASAN et al., 2001). Diante disso, o controle da PA dentro dos seus níveis recomendados é de extrema importância para a manutenção da saúde e, consequentemente, da redução de complicações futuras.

Já está bem evidenciado na literatura que a taxa de mortalidade ocasionada por DCV aumentam de acordo com o avanço da idade. Atualmente, observa-se que a incidência de tais doenças parece estar se tornando mais comum em mulheres quando comparado com homens

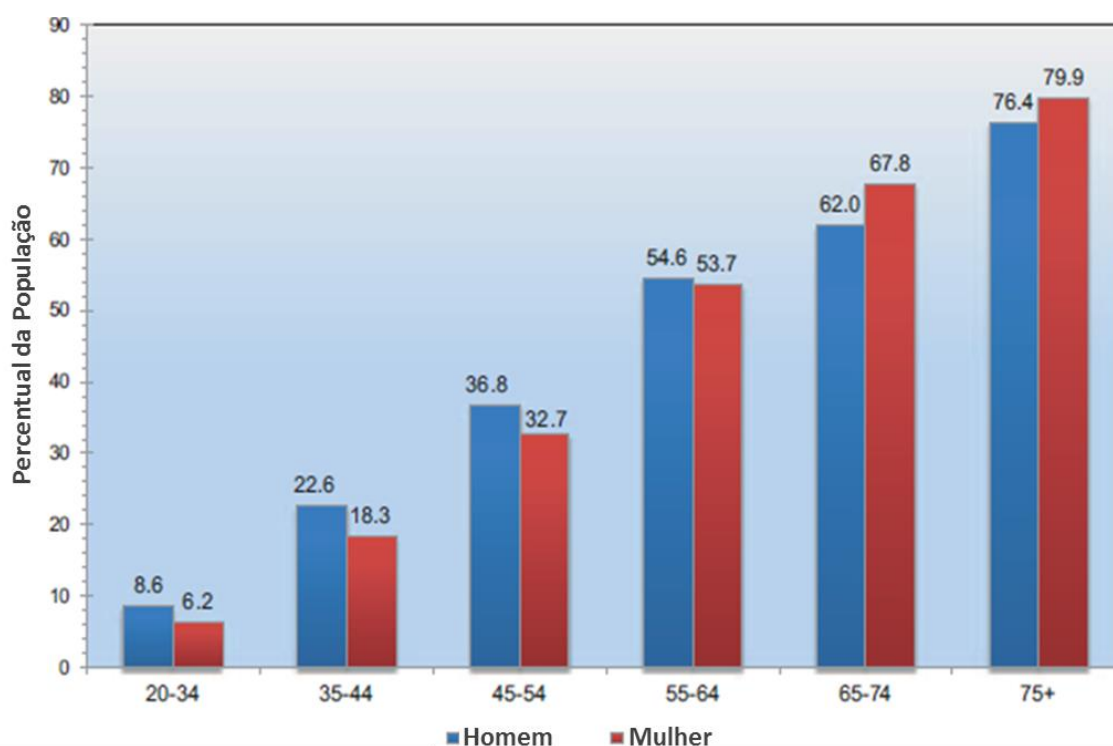
(APPELMAN et al., 2015). Nesse sentido, embora tanto os fatores de risco modificáveis (DM, HAS, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo, obesidade e dieta) quanto os não modificáveis (idade, sexo e histórico familiar) sejam similares entre homens e mulheres, existem ainda diferenças entre os gêneros no que diz respeito à prevalência de determinados fatores de riscos (ROGER et al., 2011) e mortalidade ocasionadas pelas DCV (BERGER et al., 2009; VACCARINO et al., 2009). Somado a isso, é importante salientar que as mulheres podem apresentar por si só outros fatores de risco cardiovasculares, potencialmente independentes, de caráter exclusivo do sexo, os quais podem contribuir para um maior desenvolvimento dessas doenças. Em particular, o DM e HAS gestacional, além de distúrbios endócrinos comumente presentes em mulheres em idade reprodutiva (menopausa precoce e síndrome do ovário policístico) são fatores que podem contribuir para um risco acelerado de DCV (SATTAR; GREER, 2002).

Por sua vez, tais diferenças entre os gêneros também têm sido observadas para os níveis pressóricos. Trabalhos na literatura têm mostrado que o envelhecimento em ambos os sexos é caracterizado por um aumento na PA (ONG et al., 2008), se dando de maneira mais rápida em mulheres do que em homens (BARTON; MEYER, 2009; PÉREZ-LÓPEZ et al., 2009), o que por sua vez é refletido na prevalência de HAS para esse grupo (ONG et al., 2008; PÉREZ-LÓPEZ et al., 2009). Em um importante estudo recente, Mozaffarian et al. (2015) concluíram que, em geral, a prevalência de HAS em mulheres jovens é menor quando comparado aos homens de mesma idade. No entanto, com o advento da menopausa esse quadro é alterado, passando as mulheres a apresentar valores semelhantes aos homens, atingindo, inclusive, valores superiores após os 65 anos de idade (MOZAFFARIAN et al., 2015) (Figura 2). Isso também tem sido evidenciado em modelos experimentais, em que ratas espontaneamente hipertensas em idade jovem apresentam valores significativamente menores de PA quando comparado com machos de mesma idade, porém com o envelhecimento ocorre um aumento de PA nessas fêmeas, de tal modo que por volta dos 16-18 meses de idade, os valores se tornam semelhantes ou até mais elevados em relação aos ratos machos de mesma idade (FORTEPIANI et al., 2003).

Os mecanismos responsáveis pelo aumento da PA observado em mulheres com o advento do climatério, e com consequente aumento na prevalência de HAS comparado aos homens, ainda não são exatamente claros. Inúmeros estudos clínicos em humanos e em modelos experimentais têm procurado investigar os vários sistemas fisiológicos que poderiam explicar tais mudanças. Diversos autores têm atribuído isso ao papel cardioprotetor dos

hormônios femininos antes da menopausa, em especial ao estrogênio, uma vez que esse hormônio exerce diversos efeitos sobre os tecidos-alvo ao se ligar em seus receptores específicos que estão presentes no sistema cardiovascular, bem como em outros tecidos (STÖRK et al., 2004), e isso poderia explicar tais diferenças observadas entre mulheres jovens e idosas e também entre os gêneros.

Figura 2 – Prevalência de hipertensão arterial sistêmica em adultos: comparação entre homens e mulheres a partir dos vinte anos de idade



Fonte: Adaptado de Mozaffarian et al. (2015, p. e122).

Estudos têm observado uma associação positiva entre a redução na concentração de estrogênio e elevação da PA (COYLEWRIGHT; RECKELHOFF; OUYANG, 2008), no entanto esses efeitos benéficos possivelmente atribuídos ao estrogênio ainda são controversos. A literatura demonstra ainda possíveis efeitos positivos da terapia de reposição na menopausa (TRM), porém esses benefícios foram observados em mulheres que iniciaram o tratamento no período de perimenopausa ou precocemente à pós-menopausa (GRODSTEIN et al., 2000). Da mesma forma, outros trabalhos buscaram investigar os efeitos da reposição hormonal apenas com estrogênio e associado à progesterona (CHRIST et al., 2002; DUBEY, 2002; ICHIKAWA et al., 2008; LACROIX et al., 2011; MANSON, 2003; PRELEVIC et al., 2002),

no entanto os resultados ainda são inconclusivos, sugerindo-se ainda que a progesterona poderia anular os efeitos benéficos supostamente promovidos pelo estrogênio (CHRIST et al., 2002; DUBEY et al., 2002). Alguns autores têm sugerido que o tempo de início da TRM pode ser determinante sobre os efeitos do estrogênio no sistema cardiovascular, uma vez que as vias de sinalização do estrogênio parecem ser alteradas no envelhecimento da mulher, convertendo assim os efeitos anti-inflamatórios para efeitos pró-inflamatórios (HARMAN et al., 2011). Além disso, o tempo de tratamento hormonal também deve ser considerado um fator importante, visto que intervenções hormonais mais prolongadas parecem ser mais efetivas para se observar os benefícios do tratamento (HARMAN et al., 2011; TOH et al., 2010).

Uma importante função do estrogênio se dá no controle do tônus cardiovascular por meio da modulação da função endotelial, ao estimular a produção de óxido nítrico (NO) (WEINER et al., 1994) através da via de ativação da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), sendo sugerindo que a redução na síntese de estrogênio poderia levar ao aumento do estresse oxidativo (EO) em mulheres na pós-menopausa (BEDNAREK-TUPIKOWSKA et al., 2001). Ainda assim, a redução desse hormônio poderia favorecer ao quadro de disfunção endotelial com aumento de PA devido à elevação da resistência vascular periférica (RVP) (WASSERTHEIL-SMOLLER et al., 2000). Os níveis de PA também estariam diretamente relacionados ao efeito do estrogênio sobre o sistema renina angiotensina, na qual o hormônio parece agir de forma a contribuir na redução da expressão dos receptores AT1 em tecidos como rins e vasos sanguíneos e redução da atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA), o que favoreceria a manutenção do tônus vascular em condições normais (HARRISON-BERNARD; SCHULMAN; RAIJ, 2003).

1.3 Óxido nítrico, estresse oxidativo e disfunção endotelial

Sabe-se que a integridade das células endoteliais é de extrema importância para a manutenção e bom funcionamento do sistema cardiovascular e endócrino metabólico, visto que elas são responsáveis pela síntese, metabolismo e liberação de substâncias que contribuem para a regulação do tônus vascular, a permeabilidade vascular, o metabolismo de substâncias endógenas e exógenas e a atividade plaquetária e leucocitária (ZANESCO & ANTUNES, 2005). O NO apresenta-se como uma das mais importantes substâncias

sintetizadas pelo endotélio devido ao seu papel vasodilatador, fundamental sobre o endotélio vascular (NAPOLI et al., 2006).

O NO é um radical livre, altamente instável, cujo mecanismo de ação está diretamente envolvido no processo de regulação do tônus vascular. Sua formação envolve diretamente o metabolismo do aminoácido L-arginina (CHIN-DUSTING; WILLEMS; KAYE, 2007) e cofatores como a flavina adenina dinucleotídeo (FAD), flavina mononucleotídeo (FMN) e tetrahidrobiopterina (BH₄), além da nicotinamida adenina nucleotídeo fosfato (NADPH), que são tidos como essenciais para a produção de NO (BREDT; SNYDER, 1994; FÖRSTERMANN, 2010). O processo que desencadeia a formação de NO envolve a ativação de enzimas denominadas sintases do óxido nítrico (NOS). As sintases do NO são divididas em dois grupos, sendo um grupo composto pelas chamadas isoformas constitutivas (cNOS), que foram originalmente demonstradas no tecido endotelial e neuronal, na qual receberam a denominação de NOS endotelial (eNOS) e NOS neuronal (nNOS) respectivamente, e outro grupo constituído pela isoforma induzível (iNOS), que é ativada a partir de certas condições patológicas e observada no citoplasma de diversas células (ZANESCO; ANTUNES, 2007).

A síntese de NO ocorre mediante ativação da eNOS, que age sobre a L-arginina catalisando a oxidação do nitrogênio terminal do grupamento guanidino, resultando na formação de NO e L-citrulina (BREDT; SNYDER, 1994; MONCADA; PALMER; HIGGS, 2015; ZAGO; ZANESCO, 2006). Dados da literatura sugerem que a redução de NO, causada pela diminuição da sua biossíntese e/ou biodisponibilidade, tem sido identificada como um importante mecanismo no processo de disfunção endotelial (PEPINE, 2009), além de favorecer o surgimento de DCV (DREXLER; HORNIG, 1999; KINGWELL, 2000; SCOTT-BURDEN; VANHOUTTE, 1994).

Os radicais livres (RL) são átomos, íons ou moléculas que possuem oxigênio com um ou mais elétrons desemparelhado em sua camada eletrônica, conferindo-os uma alta instabilidade e um elevado poder reativo (FISHER-WELLMAN; BLOOMER, 2009), sendo os mesmo conhecidos como espécies reativas de oxigênio (EROs) quando derivados do O₂ (FERREIRA; MATSUBARA, 1997). As EROs são formadas naturalmente como produtos do metabolismo celular aeróbio através da redução da molécula de O₂, onde são produzidas por todo tipo de célula vascular, incluindo células endoteliais, musculares lisas e adventícias (PARAVICINI; TOUYZ, 2006).

Dentre os principais agentes oxidantes estão RL como o ânion superóxido (O₂⁻), hidroxila (OH) e peroxinitrito (ONOO⁻), além de não-radicais como o peróxido de hidrogênio

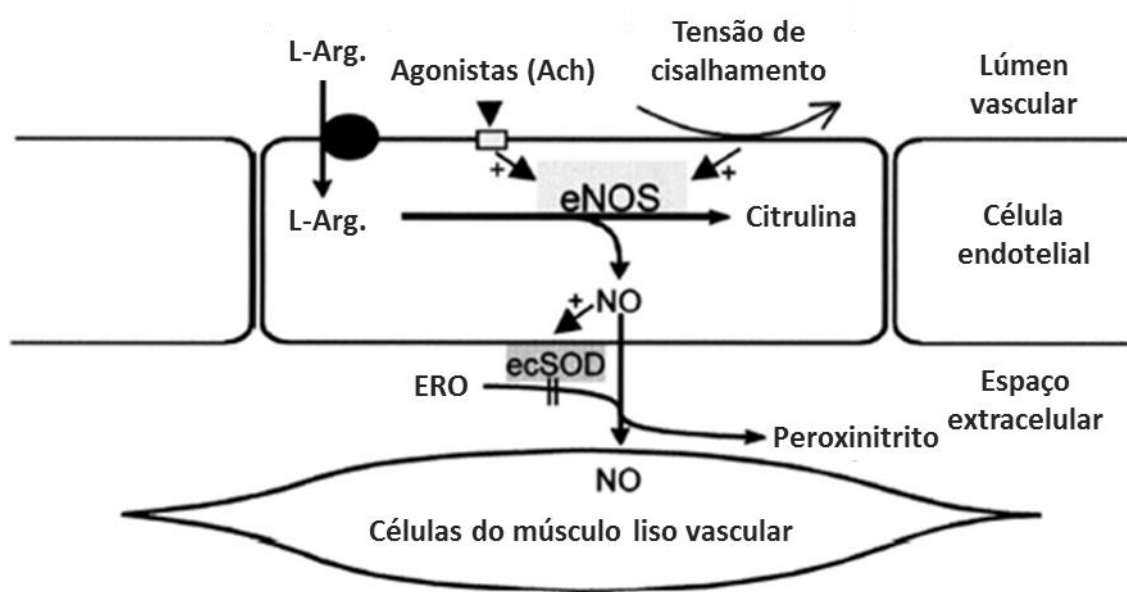
(H₂O₂) (PARAVICINI; TOUYZ, 2006, 2008). O O₂ ao receber um elétron é convertido em O₂⁻, sendo essa molécula altamente reativa com o NO. Quando esta interação ocorre, reduz-se a biodisponibilidade de NO e origina-se o ONOO⁻, uma molécula altamente instável capaz de oxidar lipídios, proteínas e até ácidos nucleicos, podendo desencadear alterações estruturais e funcionais nas células atingidas (RUBANYI; VANHOUTTE, 1986). Além disso, o O₂⁻ também pode receber um elétron e dois íons hidrogênio, formando assim o H₂O₂ por meio do processo de dismutação. Assim como mencionado, essa molécula também possui um alto poder deletério, além de contribuir para a formação do radical OH, considerado o metabólito mais reativo e prejudicial aos tecidos (POWERS; JACKSON, 2008). Por sua vez, as principais fontes geradoras de EROs incluem a xantina oxidase, o citocromo P450, a via da ciclooxigenase, lipooxigenases, mieloperoxidases, peroxidases, eNOS desacopladora e a NADPH oxidase (PARAVICINI; TOUYZ, 2006, 2008; SITI; KAMISAH; KAMISIAH, 2015).

Em condições fisiológicas normais, um mecanismo enzimático de defesa corporal composto por moléculas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD), catalase e glutathione peroxidase (GPx) são capazes de neutralizar e/ou minimizar os efeitos deletérios provocados pelas EROs (POWERS; JACKSON, 2008). Essa defesa antioxidante atua sobre os componentes oxidantes, mantendo os níveis de EROs reduzidos (BANERJEE et al., 2003; FINAUD; LAC; FILAIRE, 2006; PARAVICINI; TOUYZ, 2008) (Figura 3).

Quando verificado um desequilíbrio entre a produção de agentes oxidantes e o mecanismo natural de defesa antioxidante, de modo com que a formação de EROs seja maior, confere-se ao organismo um estado de estresse oxidativo (EO), em que se observa uma menor capacidade do sistema antioxidante em deter a produção e consequente ação deletéria dessas EROs. Assim como mencionado, com esse aumento de agentes citotóxicos ocorrem danos celulares graves aos quais são refletidos pela oxidação de macromoléculas, tais como lipídios, proteínas e DNA (FINKEL; HOLBROOK, 2000). O EO, quando crônico, contribui para o processo de disfunção endotelial, conferindo ao aumento na produção de EROs extrema importância para esse processo de perda de função (GAO; MANN, 2009; SESSA, 2004), sendo este um fator característico de DCV e preditor de maiores eventos cardiovasculares (CAI; HARRISON, 2000; GOMES; SILVA; DE OLIVEIRA, 2012; VANHOUTTE et al., 2009). Nesse sentido, estudos têm mostrado que a disfunção endotelial, caracterizada por uma perda da vasodilatação dependente do endotélio, é um biomarcador de envelhecimento e um significativo preditor de eventos cardiovasculares em mulheres (ROSSI et al., 2008). Dessa

forma, o equilíbrio entre os sistemas pró-oxidante e antioxidante de forma a evitar o quadro de EO torna-se de extrema importância para a manutenção da função celular, evitando o acúmulo de EROs e consequentemente reduzindo o efeito negativo causado por estes (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; SCHNEIDER; DE OLIVEIRA, 2004).

Figura 3 – Vias de transporte de L-arginina, ativação da eNOS, síntese de NO e degradação a partir de reação com espécies reativas de oxigênio e atividade antioxidante da SOD



Fonte: Adaptado de Walther; Gielen; Hambrecht (2004, p. 133).

Diversos estudos têm buscado avaliar a função vascular em mulheres adultas durante o processo de transição da menopausa. Alguns autores mostraram um maior EO e redução antioxidante em mulheres com sintomas da perimenopausa quando comparadas às mulheres que não apresentavam os sintomas (ŽITŇANOVÁ et al., 2011). Esses resultados, por sua vez, têm colaborado com outros observados na literatura, em que os sintomas presentes no período da pós-menopausa, caracterizado pelo hipoestrogenismo, têm sido associados ao aumento de RL, conferindo a menopausa como um fator de risco para o EO (SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ et al., 2012). Nesse contexto, observa-se uma função endotelial prejudicada em mulheres na pós-menopausa quando comparadas com aquelas na pré-menopausa (KUBLICKIENE et al., 2005). Da mesma forma, outros autores acreditam que a função endotelial já está prejudicada entre os estágios de transição da menopausa, sugerindo o final da perimenopausa como o momento de maiores mudanças sobre o risco de DCV (MOREAU et al., 2012).

Essas mudanças observadas na perimenopausa também têm sido demonstradas por outros autores, em que se observa um maior enrijecimento arterial decorrentes do quadro de EO (HILDRETH; KOHRT; MOREAU, 2014). Muito se tem atribuído ao efeito vasodilatador do NO sobre o tônus vascular, uma vez que as EROs podem reduzir a biodisponibilidade de NO e consequentemente aumentar o tônus da musculatura lisa (KOJDA; HARRISON, 1999). Da mesma forma, outros autores observaram que enzimas antioxidantes como a SOD são reguladas pelo estrogênio, tendo a sua expressão aumentada (STREHLOW et al., 2003) e capaz de remover os efeitos das EROs, promovendo uma melhora na biodisponibilidade de NO (IÑARREA et al., 2011). Porém, a necessidade de um sistema do NO intacto é de fundamental importância para redução da PA mediada por enzimas antioxidantes (YANES et al., 2005).

1.4 Sistema nervoso autônomo

Somado ao mecanismo humoral de controle do tônus vascular, o sistema nervoso autônomo (SNA) possui um papel chave no processo regulatório através da sua modulação sobre o sistema cardiovascular. Esse mecanismo autônomo de regulação se dá através da modulação dinâmica do sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP), ambos formados por ramos aferentes e eferentes, mielinizados e amielinizados, e que apresentam efeitos complementares (HAINSWORTH, 1998).

O SNS é o principal componente do SNA no processo de regulação da circulação, apresentando uma maior predominância sobre o tônus vascular (FLORAS; HARA, 1993; JULIEN; MALPAS; STAUSS, 2001). Os nervos simpáticos, provenientes da medula espinhal, inervam diversos tecidos pelo corpo, dentre eles a vasculatura das áreas periféricas e grande parte do coração. Esses nervos possuem inúmeras fibras que, por meio de sinais gerados pelo centro vasomotor, são responsáveis pelo tônus vasoconstritor. O centro vasomotor, por sua vez, é uma região localizada bilateralmente no bulbo e na porção inferior da ponte e é responsável pela transmissão dos impulsos simpáticos para a grande maioria dos vasos sanguíneos e pelos impulsos parassimpáticos para o coração. Esse centro vasomotor é organizado em três áreas distintas, denominadas de área vasoconstritora, área vasodilatadora e a área sensorial (GUYTON & HALL, 2006). Em condições normais, observa-se continuamente a transmissão de impulsos pela área vasoconstritora, através das fibras simpáticas, o que mantém ligeiramente a contração dos vasos, podendo esses estímulos

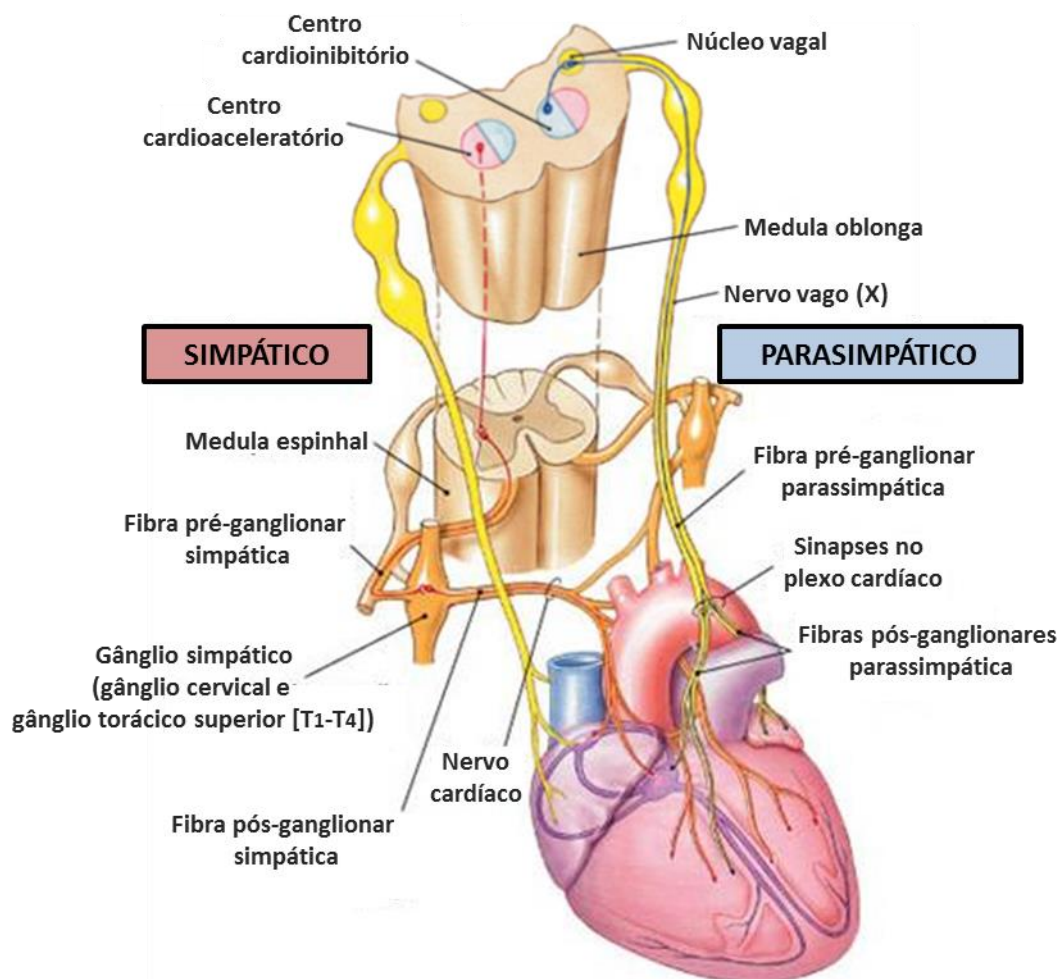
excitatórios contínuos aumentarem em determinadas situações, como durante o exercício físico, caracterizando uma elevada modulação do SNS (AUBERT; SEPS; BECKERS, 2003).

Já o SNP constitui-se de nervos originados nas porções anterolaterais da metade inferior do bulbo (área vasodilatadora) cujas fibras inervam, dentre outras, regiões específicas do coração como o nodo sinusal, atrioventricular, arco da aorta e seios carotídeos. Especificamente, essas regiões estão diretamente envolvidas no controle e regulação do tônus vascular (GUYTON & HALL, 2006). Tanto no arco da aorta como nos seios carotídeos existem receptores de estiramento, conhecidos como barorreceptores, que são responsáveis por enviar ao sistema nervoso central (SNC) sinais gerados pelo aumento da PA, promovendo uma resposta inibitória no centro vasoconstritor bulbar e excitando o centro parassimpático, onde estímulos vagais eferentes serão desencadeados (GUYTON & HALL, 2006).

Ambas as aferências simpáticas e parassimpáticas promovem um importante papel na regulação da função cardíaca, atuando conjuntamente ao mecanismo intrínseco que determina o ritmo cardíaco (Figura 4). A liberação de noradrenalina pelas terminações nervosas simpáticas, ao se ligar a seus receptores específicos na musculatura cardíaca (receptores β_1 adrenérgicos) desencadearão respostas inotrópicas e cronotrópicas positivas, enquanto que a estimulação dos receptores muscarínicos (em especial o subtipo M_2) ocasionada pela liberação de acetilcolina pelas terminações nervosas parassimpáticas promoverão efeitos cardíacos opostos (FERREIRA; ZANESCO, 2016).

Em condições patológicas, embora dados inconsistentes tenham sido observados, fortes evidências sugerem que a modulação do SNS encontra-se aumentada significativamente, enquanto que o SNP apresenta sua modulação reduzida (LICHT et al., 2010). Essa ativação simpática excessiva e crônica pode representar um laço entre saúde e doença, sendo um dos principais fatores de risco para DCV e não cardiovasculares (MONTANO et al., 2009), possuindo assim uma importante implicação clínica, terapêutica e prognóstica. Estudos ainda têm mostrado que o aumento da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), caracterizado pelo desbalanço simpátovagal, é um preditor independente de mortalidade decorrente de complicações cardiovasculares (BIGGER et al., 1992). Da mesma maneira, tendo influência direta do SNA, a FC tem sido considerada como um importante fator de risco independente para DCV (COOK et al., 2006; HJALMARSON, 2007).

Figura 4 – Inervação do sistema nervoso autônomo sobre o coração



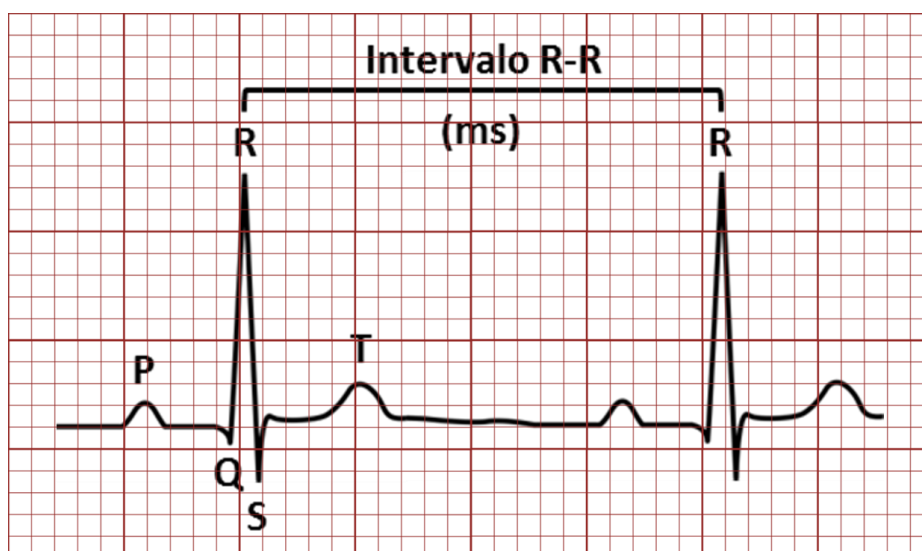
Fonte: Adaptado de Martini; Nath (2008).

1.5 Variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial

A literatura tem apresentado inúmeras medidas de avaliação do sistema nervoso autônomo. Dentre elas, a VFC tem sido descrita como um importante método prático não-invasivo capaz de fornecer informações importantes sobre a modulação autonômica cardíaca (TASK FORCE, 1996). Esse método consiste na análise matemática das oscilações dos intervalos de tempo entre batimentos cardíacos sucessivos, definidos através da distância entre duas ondas R (intervalo R-R) (Figura 5). As oscilações nos intervalos R-R (iR-R) podem ser quantificadas através de inúmeros métodos e técnicas de avaliação desenvolvidas e que são capazes de fornecer índices que refletem a modulação do SNA através das influências simpáticas e parassimpáticas sobre o músculo cardíaco, ao qual é responsivo aos estímulos internos e externos (LAHIRI; KANNANKERIL; GOLDBERGER, 2008). Sabe-se que uma

melhora da modulação vagal eferente é caracterizada por aumentar a VFC, ao passo que a estimulação simpática reduz essa variabilidade, que, por sua vez, tem sido associada com um aumento no risco de eventos cardiovasculares e morte em indivíduos saudáveis (TSUJI et al., 1994, 1996).

Figura 5 – Intervalo entre duas ondas R em um traçado eletrocardiográfico de indivíduos saudáveis



Fonte: Adaptado de Ferreira; Zanesco (2016, p. 4).

Os métodos de quantificação da VFC são descritos e categorizados em métodos lineares distintos, através da análise no domínio do tempo e a análise espectral (ou domínio da frequência), que podem ser avaliados estatisticamente ou geometricamente, além de métodos não lineares (FERREIRA; ZANESCO, 2016; KLEIGER; STEIN; BIGGER, 2005; TASK FORCE, 1996). A análise linear no domínio do tempo, considerada como a medida mais simples de VFC, é feita através da determinação de um registro contínuo de iR-R, na qual se obtêm valores que determinam a flutuação na duração do tempo dos intervalos entre os batimentos cardíacos sucessivos. Quando avaliado estatisticamente, esse método fornece índices correspondentes à variabilidade total entre as influências simpáticas e parassimpáticas, calculada com base no intervalo entre batimentos cardíacos sucessivos (como, por exemplo, o índice SDNN), além de índices obtidos através da diferença entre os intervalos de batimentos cardíacos sucessivos, tais como o RMSSD e pNN50, que refletem a modulação vagal cardíaca (TASK FORCE, 1996).

Por outro lado, diferentemente do domínio do tempo, a análise no domínio da frequência é realizada por meio da decomposição da variabilidade total (isto é, a variância) do sinal em componentes específicos que operam em diferentes faixas de frequências, o que permite a sua identificação (TASK FORCE, 1996; SHAFFER; McCRATY; ZERR, 2014). Essa análise fornece informações da variação da densidade de sinais que o coração recebe do SNC bem como a sua frequência em um determinado período de tempo, podendo esses sinais oscilatórios serem classificados em até quatro componentes que são diferenciados no perfil espectral: potência de ultra-baixa frequência (ULF, do inglês *ultra low frequency*), muita baixa frequência (VLF, do inglês *very low frequency*), baixa frequência (LF, do inglês *low frequency*) e alta frequência (HF, do inglês *high frequency*), onde LF refere-se à ambas as modulações simpáticas e parassimpáticas cardíacas, enquanto HF é um índice exclusivamente parassimpático (FERREIRA; ZANESCO, 2016; LAHIRI; KANNANKERIL; GOLDBERGER, 2008). Somado a estes índices, essa análise fornece ainda a variância total envolvendo as influências simpáticas e parassimpáticas (TP, do inglês *total power*) bem como a razão entre elas (TASK FORCE, 1996) (Quadro 1).

Quadro 1 – Índices convencionais de variabilidade da frequência cardíaca: domínio do tempo (índices estatísticos) e domínio da frequência.

Variável	Unidade	Definição
Domínio do tempo		
<i>Índices estatísticos</i>		
SDNN	ms	Desvio-padrão de todos os intervalos R-R
SDANN	ms	Desvio-padrão das médias dos intervalos R-R normais calculados com base em curtos períodos de tempo (5 minutos) durante todo o período de registro (normalmente 24 horas)
SDNN index	ms	Média do desvio-padrão dos intervalos R-R normais a cada 5 minutos
RMSSD	ms	Raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes
NN50	ms	Número de pares de intervalos normais adjacentes com uma diferença de duração maior que 50 ms
pNN50	%	Percentual de intervalos normais adjacentes com uma diferença de duração maior que 50 ms
Domínio da frequência		
Total	ms ²	Área sobre a curva de potência espectral inteira (geralmente $\leq 0,40$), variância de todos os intervalos R-R normais
ULF	ms ²	Potência de ultra-baixa frequência ($< 0,003$ Hz)
VLF	ms ²	Poder de muita baixa frequência (0,003 - 0,04 Hz)
LF	ms ²	Poder de baixa frequência (0,04 - 0,15 Hz)
HF	ms ²	Poder de alta frequência (0,15 - 0,40 Hz)
LFnu	nu	Poder de baixa frequência normalizado (LF/LF+HF)
HFnu	nu	Poder de alta frequência normalizado (HF/LF+HF)
LF/HF		Razão entre a potência de baixa e alta frequência

Fonte: Adaptado de Task Force (1996, p. 358 e 360).

Estudos prévios têm verificado importantes mudanças do controle autonômico da FC em função da idade e do nível de condicionamento físico. Nota-se que o envelhecimento é acompanhado por uma redução na VFC, em ambos os índices espectrais de baixa frequência e alta frequência (BARANTKE et al., 2008), observando-se uma redução da modulação parassimpática em mulheres sedentárias a partir da menopausa (BROCKBANK et al., 2000). Da mesma forma, observa-se que indivíduos treinados apresentam uma maior VFC em relação a pessoas sedentárias (AUBERT; SEPS; BECKERS, 2003).

Com relação às diferenças entre gênero, embora as mulheres apresentem uma maior modulação parassimpática quando comparado aos homens, o envelhecimento parece reduzir essa diferença entre os gêneros, em que as reduções no tônus parassimpático em mulheres se iniciam aproximadamente no período da menopausa (EAKER et al., 1999; EVANS et al., 2001; KUO et al., 1999). Em estudo prévio, Kuo et al. (1999) buscaram analisar os possíveis efeitos da idade e do gênero sobre a VFC em 1070 indivíduos, e os autores constataram que mulheres de meia idade apresentam um predomínio parassimpático na regulação da FC comparado aos homens de mesma idade. Além disso, foi observado ainda que a diferença entre os gêneros sobre a regulação parassimpática diminui após os 50 anos de idade, enquanto que o componente simpático em homens ainda permanece elevado por um período de tempo (KUO et al., 1999). Da mesma maneira, avaliando a VFC de mulheres em diferentes períodos do climatério e homens, Liu et al. (2003) concluíram que a diferença na VFC relacionada ao gênero não é observada após a menopausa (LIU; KUO; YANG, 2003). Outros estudos observaram ainda não haver diferenças na VFC entre mulheres na pós-menopausa e homens de mesma idade, no entanto esses grupos mostram ter menores valores de modulação vagal quando comparado com mulheres na pré-menopausa. Esses resultados sugerem que a maior modulação vagal observada em mulheres em idade jovem não é mantida com o advento da menopausa, tornando-se semelhante aos homens (YANG; MLČEK; KITTNAR, 2013).

Evidências na literatura têm mostrado que os hormônios femininos, especialmente o estrogênio, contribuem para uma maior ativação vagal, sugerindo que a redução da modulação parassimpática observada em mulheres após a menopausa pode ser atribuída à hipótese de que um efeito facilitador é promovido pelos hormônios sexuais femininos (ETTINGER et al., 1996). No entanto, os resultados ainda são conflitantes com relação à modulação autonômica em mulheres que fazem uso de terapia de reposição na menopausa e quanto ao tipo de terapia utilizada (LIU; KUO; YANG, 2003; PERSEGUINI et al., 2014; ROSANO et al., 1997; YANG; MLČEK; KITTNAR, 2013).

A PA é caracterizada por flutuações acentuadas em curto prazo durante todo o ciclo circadiano, incluindo variações batimento-a-batimento, minuto-a-minuto, hora-a-hora e mudanças do dia-a-noite (PARATI et al., 2013), normalmente apresentando níveis mais altos durante o período de vigília e redução durante a noite. Nesse sentido, nas últimas décadas a análise da variabilidade da PA (VPA) tem sido utilizada como uma importante medida para prever riscos de DCV (MANCIA; GRASSI, 2014). Esta variável, por sua vez, reflete as flutuações da PA em um determinado período de tempo (curto ou longos períodos) que podem ser ocasionadas por influências da modulação autonômica reflexa e central (aumentada modulação simpática e reduzido reflexo cardiopulmonar e arterial), redução da complacência arterial e efeitos de fatores humorais (angiotensina II, insulina, NO, endotelina-1, bradicinina) e hormonais (estresse psicológico) (EGUCHI et al., 2012; PARATI et al., 2013), sendo a modulação simpática um determinante da VPA (GRASSI, 2009).

Inúmeras evidências têm suportado que a VPA dentro de 24 horas é um preditor independente de incidência de eventos cardiovasculares (MANCIA, 2012). Da mesma forma, outros estudos tem reportado uma associação entre a variabilidade da PA diastólica (PICKERING; JAMES, 1994) ou sistólica de vigília (BJÖRKLUND et al., 2004; KIKUYA et al., 2000; SANDER et al., 2000) ou sistólica de sono (BJÖRKLUND et al., 2004; KIKUYA et al., 2000; PRINGLE et al., 2003; VERDECCHIA et al., 2007) e desfechos cardiovasculares. A grande maioria dos estudos com VPA foram realizados de maneira longitudinal objetivando-se avaliar possíveis associações com eventos cardiovasculares, porém há uma escassez de estudos na literatura que buscaram verificar o efeito do treinamento físico sobre a VPA em adultos de meia idade, especificamente em mulheres durante a perimenopausa.

1.6 Exercício físico, óxido nítrico e sistema nervoso autônomo

Já é bem estabelecido na literatura que mudanças no estilo de vida voltadas para hábitos mais saudáveis são de fundamental importância para a prevenção de DCV (ECKEL et al., 2014). Nesse sentido, o exercício físico possui um papel extremamente relevante para um menor risco cardiovascular visto os inúmeros efeitos benéficos obtidos através da sua prática, contribuindo de maneira significativa para uma melhora da saúde e qualidade de vida. Em especial, o exercício físico de caráter aeróbio e moderada intensidade tem sido recomendado por diversas associações de saúde como um importante método para a manutenção e

aprimoramento da saúde na mulher, contribuindo para reduções nos níveis pressóricos (CHIN, 2014; HASKELL et al., 2007).

Dentre os diversos efeitos fisiológicos benéficos resultantes da realização do exercício físico, as respostas cardiovasculares têm sido o foco de inúmeros estudos. Tem sido mostrado sistematicamente que o exercício físico aeróbio é capaz de promover reduções da PA tanto em condições de repouso quanto ambulatorial (CORNELISSEN; SMART, 2013; CORNELISSEN et al., 2009; FAGARD, 2006; PESCATELLO et al., 2004). Da mesma forma, alguns ensaios clínicos mostraram que oito semanas de exercício físico aeróbio são efetivas em promover reduções de PA em adultos (MURPHY et al., 2006; SPONTON et al., 2014). Por outro lado, a FC de repouso também tem sido classicamente demonstrada sofrer adaptações positivas em resposta ao exercício físico, resultantes de possíveis alterações autonômicas (CORNELISSEN et al., 2010; FAGARD, 2001; JURCA et al., 2004; SANDERCOCK; BROMLEY; BRODIE, 2005).

Diretamente relacionado ao controle da PA e FC, a regulação autonômica cardíaca em resposta ao exercício físico tem sido extensivamente estudada em humanos e animais. Vários estudos demonstram fortes evidências de que o exercício físico de longa duração aumenta a regulação cardíaca parassimpática e diminui a ativação simpática (ALBINET et al., 2010; BILLMAN, 2009; CARTER; BANISTER; BLABER, 2003; GREGOIRE et al., 1996) e, além disso, sugerem que essas mudanças na regulação autonômica cardíaca podem ser responsáveis pelos mecanismos de reduções da FC cardíaca induzida pelo treinamento físico (CARTER; BANISTER; BLABER, 2003).

Com relação ao efeito do treinamento físico aeróbio (TFA) sobre a VFC em adultos, a literatura apresenta grande diversidade de resultados. Além disso, a análise da VFC também se torna interessante quando observadas em mulheres no climatério, uma vez que o risco de DCV é aumentado após a menopausa. Muitos estudos têm demonstrado uma melhora da VFC após um programa de TFA em mulheres na pós-menopausa (EARNEST; BLAIR; CHURCH, 2012; EARNEST et al., 2008; JURCA et al., 2004). Por outro lado, outros não observaram os mesmos efeitos nessa população (DAVY; WILLIS; SEALS, 1997; MYSLIVECEK; BROWN; WOLFE, 2002; PERINI et al., 2002), o que torna o assunto ainda bastante questionável e inconclusivo. Da mesma forma, resultados contraditórios têm sido demonstrados em trabalhos avaliando homens e mulheres de meia idade, nos quais têm sido observadas respostas positivas em ambos os grupos (ALBINET et al., 2010; IWASAKI et al., 2003) e apenas em mulheres comparado com homens de mesma idade (NEVES et al., 2006).

Sabe-se que o aumento do fluxo sanguíneo pulsátil e da tensão de cisalhamento que o sangue exerce sobre a parede vascular (shear stress) resultantes do maior fluxo sanguíneo durante o exercício físico são estímulos físicos potentes responsáveis pela ativação de mecanossensores presentes no endotélio, que por sua vez desencadeiam uma cascata de reações químicas, promovendo ao seu final a formação do NO através da conversão de L-arginina mediante ativação da eNOS (FÖRSTERMANN; SESSA, 2012). Estudos tem mostrado uma direta associação entre a ativação da enzima eNOS e o aumento da biodisponibilidade de NO e/ou sua menor inativação, assim como uma maior expressão de enzimas antioxidantes (BRAGA et al., 2015; DE MORAES et al., 2008; LINKE et al., 2005; XU et al., 2010). Diversos trabalhos procuraram investigar os ajustes neurais e humorais provocados pelo treinamento físico em diferentes populações (ALBINET et al., 2010; CATAI et al., 2002; CORNELISSEN; FAGARD, 2005; DAVY; WILLIS; SEALS, 1997; EARNEST et al., 2008; SPONTON et al., 2014). No entanto, a literatura não apresenta até o momento trabalhos que buscaram avaliar a modulação autonômica e humoral em mulheres durante o período de transição, especialmente a perimenopausa, comparado com homens de mesma idade e se tais parâmetros poderiam ser modificados em resposta a um programa de TFA.

8 CONCLUSÃO

Com base nesses resultados, pôde-se concluir que a modulação autonômica cardiovascular é um dos fatores que compõe as diferenças pressóricas observadas entre os gêneros durante o período de perimenopausa das mulheres. Por sua vez, o treinamento físico aeróbio de moderada intensidade mostrou-se efetivo em alterar positivamente a modulação autonômica cardíaca, produção de NO e balanço redox nas mulheres na perimenopausa, confirmando assim o efeito preventivo dessa atividade para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares nessa população.

REFERÊNCIAS

- ALBINET, C. T. et al. Increased heart rate variability and executive performance after aerobic training in the elderly. **European Journal of Applied Physiology**, v. 109, n. 4, p. 617–624, 2010.
- APPELMAN, Y. et al. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. **Atherosclerosis**, v. 241, n. 1, p. 211–218, 2015.
- AUBERT, A. E.; SEPS, B.; BECKERS, F. Heart rate variability in athletes. **Sports Medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 33, n. 12, p. 889–919, 2003.
- BANERJEE, A. K. et al. Oxidant, antioxidant and physical exercise. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 253, n. 1-2, p. 307–312, 2003.
- BARANTKE, M. et al. Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 19, n. 12, p. 1296–1303, 2008.
- BARTON, M.; MEYER, M. R. Postmenopausal hypertension: Mechanisms and therapy. **Hypertension**, v. 54, n. 1, p. 11–18, 2009.
- BEDNAREK-TUPIKOWSKA, G. et al. Serum lipid peroxide levels and erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activity in premenopausal and postmenopausal women. **Gynecological Endocrinology**, v. 15, n. 4, p. 298–303, 2001.
- BENEKE, R. Methodological aspects of maximal lactate steady state-implications for performance testing. **European Journal of Applied Physiology**, v. 89, n. 1, p. 95–99, 2003.
- BERGER, J. S. et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. **Mortality**, v. 302, n. 8, p. 874–882, 2009.
- BIGGER, J. T. et al. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. **Circulation**, v. 85, n. 1, p. 164–171, 1992.
- BILLMAN, G. E. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 297, n. 4, p. H1171–H1193, 2009.
- BJÖRKLUND, K. et al. Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. **Journal of Hypertension**, v. 22, n. 9, p. 1691–1697, 2004.
- BOGGIA, J. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. **Hypertension**, v. 57, n. 3, p. 397–405, 2011.
- BORG, G. A. V; NOBLE, B. J. Perceived exertion. **Exercise & Sport Sciences Reviews**, v. 2, n. 0, p. 131–154, 1974.

BRAGA, V. A. V. N. et al. Aerobic exercise training prevents the onset of endothelial dysfunction via increased nitric oxide bioavailability and reduced reactive oxygen species in an experimental model of menopause. **PLOS ONE**, v. 10, n. 4, p. 1–13, 2015.

BREDT, D. S.; SNYDER, S. H. Nitric Oxide: A physiologic messenger molecule. **Annual Reviews Biochemical**, v. 63, p. 175–195, 1994.

BROCKBANK, C. L. et al. Heart rate and its variability change after the menopause. **Experimental Physiology**, v. 85, n. 3, p. 327–330, 2000.

BURGER, H. G. The endocrinology of the menopause. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 23, p. 129–136, 1996.

BURGER, H. G. et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 84, n. 11, p. 4025–4030, 1999.

CAI, H.; HARRISON, D. G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress. **Circulation Research**, v. 87, n. 10, p. 840–845, 2000.

CALLAWAY, C. W. et al. **Circumferences**. In: Lohman, T. G.; Roche, A. F. & Martorell, R. (Org). **Anthropometric Standardization Reference Manual**. Champaign: Human Kinetics Books, Abridged Edition, 1988, p. 39–54.

CARROLL, S.; BORKOLES, E.; POLMAN, R. Short-term effects of a non-dieting lifestyle intervention program on weight management, fitness, metabolic risk, and psychological well-being in obese premenopausal females with the metabolic syndrome. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 32, n. 1, p. 125–142, 2007.

CARTER, J. B.; BANISTER, E. W.; BLABER, A. P. The effect of age and gender on heart rate variability after endurance training. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 35, n. 8, p. 1333–1340, 2003.

CATAI, A. M. et al. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 35, n. 6, p. 741–52, 2002.

CHIN, H. G. Physical activity in women: Current guidelines and strategies for promoting compliance. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 57, n. 3, p. 456–464, 2014.

CHIN-DUSTING, J. P. F.; WILLEMS, L.; KAYE, D. M. L-arginine transporters in cardiovascular disease: a novel therapeutic target. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 116, n. 3, p. 428–436, 2007.

CHRIST, M. et al. Hormone replacement in postmenopausal women: impact of progestogens on autonomic tone and blood pressure regulation. **Menopause: The Journal of The North American Menopause Society**, v. 9, n. 2, p. 127–136, 2002.

CHRISTOU, D. D. et al. Women have lower tonic autonomic support of arterial blood pressure and less effective baroreflex buffering than men. **Circulation**, v. 111, n. 4, p. 494–498, 2005.

CLAUDINO, M. A. et al. Exercise training ameliorates the impairment of endothelial and nitrenergic corpus cavernosum responses in diabetic rats. **Life Sciences**, v. 88, n. 5-6, p. 272–277, 2011.

COOK, S. et al. High heart rate: a cardiovascular risk factor? **European Heart Journal**, v. 27, n. 20, p. 2387–2393, 2006.

CORNELISSEN, V. A et al. Effects of aerobic training intensity on resting, exercise and post-exercise blood pressure, heart rate and heart-rate variability. **Journal of Human Hypertension**, v. 24, n. 3, p. 175–182, 2010.

CORNELISSEN, V. A. et al. Influence of exercise at lower and higher intensity on blood pressure and cardiovascular risk factors at older age. **Journal of Hypertension**, v. 27, n. 4, p. 753–762, 2009.

CORNELISSEN, V. A.; FAGARD, R. H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. **Hypertension**, v. 46, n. 4, p. 667–675, 2005.

CORNELISSEN, V. A.; SMART, N. A. Exercise training for blood pressure: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Heart Association**, v. 2, n. 1, p. 1–9, 2013.

COYLEWRIGHT, M.; RECKELHOFF, J. F.; OUYANG, P. Menopause and hypertension: An age-old debate. **Hypertension**, v. 51, n. 4 PART 2 SUPPL., p. 952–959, 2008.

DAVY, K. P.; WILLIS, W. L.; SEALS, D. R. Influence of exercise training on heart rate variability in post-menopausal women with elevated arterial blood pressure. **Clinical Physiology**, v. 17, n. 1, p. 31–40, 1997.

DE MORAES, C. et al. Exercise training improves relaxation response and SOD-1 expression in aortic and mesenteric rings from high caloric diet-fed rats. **BMC Physiology**, v. 8, n. 12, p. 1–8, 2008.

DELBIN, M. A. et al. Beneficial effects of physical training on the cardio-inflammatory disorder induced by lung ischemia/reperfusion in rats. **Inflammation**, v. 34, n. 5, p. 319–325, 2011.

DI DONATO, P. et al. Risk factors for type 2 diabetes in women attending menopause clinics in Italy: a cross-sectional study. **Climacteric**, v. 8, n. 3, p. 287–293, 2005.

DOUGLAS, P. S.; O'TOOLE, M. Aging and physical activity determine cardiac structure and function in the older athlete. **Journal of Applied Physiology**, v. 72, n. 5, p. 1969–1973, 1992.

DREXLER, H.; HORNIG, B. Endothelial dysfunction: A novel therapeutic target. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 31, p. 51–60, 1999.

DUBEY, R. K. et al. Sex hormones and hypertension. **Cardiovascular Research**, v. 53, n. 3, p. 688–708, 2002.

DYAKOVA, E. Y. et al. Physical exercise associated with NO production: signaling pathways and significance in health and disease. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 3, n. 19, p. 1–9, 2015.

EAKER, E. D. et al. Cardiovascular disease in women. **Circulation**, v. 88, n. 4 (part I), p. 1999–2009, 1999.

EARNEST, C. P. et al. Heart rate variability characteristics in sedentary postmenopausal women following six months of exercise training: The DREW study. **PLoS ONE**, v. 3, n. 6, p. 1–7, 2008.

EARNEST, C. P.; BLAIR, S. N.; CHURCH, T. S. Heart rate variability and exercise in aging women. **Journal of Women's Health**, v. 21, n. 3, p. 334–339, 2012.

ECKEL, R. H. et al. 2013 AHA/ACC Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 25, p. 2960–2984, 2014.

EGUCHI, K. et al. Visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability as predictors of incident cardiovascular events in patients with hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 25, n. 9, p. 962–968, 2012.

EKELUND, U. et al. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women : the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 101, n. 3, p. 613–621, 2015.

ESPOSTI, R. D. et al. Influence of eNOS gene polymorphism on cardiometabolic parameters in response to physical training in postmenopausal women. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, n. 9, p. 855–863, 2011.

ETTINGER, S. et al. Influences of gender on sympathetic nerve responses to static exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 80, n. 1, p. 245–251, 1996.

EVANS, J. M. et al. Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 91, n. 6, p. 2611–2618, 2001.

FAGARD, R. H. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. 6, p. S484–S492, 2001.

FAGARD, R. H. Exercise is good for your blood pressure: Effects of endurance training and resistance training. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 33, n. 9, p. 853–856, 2006.

FAGARD, R. H. et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. **Hypertension**, v. 51, n. 1, p. 55–61, 2008.

FAN, H.-Q. et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. **Journal of Hypertension**, v. 28, n. 10, p. 2036–2045, 2010.

FERNANDES, C. E. et al. Guideline sobre Climatério da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. **Sociedade Brasileira de Reprodução Humana**, 2007.

FERRARA, C. M. et al. Differences in adipose tissue metabolism between postmenopausal and perimenopausal women. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 87, n. 9, p. 4166–4170, 2002.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 1, p. 61–68, 1997.

FERREIRA, M. J.; ZANESCO, A. Heart rate variability as important approach for assessment autonomic modulation. **Motriz: Journal of Physical Education**, v. 22, n. 2, p. 3–8, 2016.

FINAUD, J.; LAC, G.; FILAIRE, E. Oxidative stress: Relationship with exercise and training. **Sports Medicine**, v. 36, n. 4, p. 327–358, 2006.

FINKEL, T.; HOLBROOK, N. J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. **Nature**, v. 408, n. 9, p. 239–247, 2000.

FINUCANE, M. M. et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. **The Lancet**, v. 377, n. 9765, p. 557–567, 2011.

FISHER-WELLMAN, K.; BLOOMER, R. J. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. **Dynamic Medicine**, v. 8, n. 1, p. 1–25, 2009.

FLEG, J. L. et al. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. **Circulation**, v. 112, n. 5, p. 674–682, 2005.

FLORAS, J. S. Blood pressure variability: a novel and important risk factor. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 29, n. 5, p. 557–563, 2013.

FLORAS, J. S.; HARA, K. Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 11, n. 6, p. 647–655, 1993.

FÖRSTERMANN, U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. **European Journal of Physiology**, v. 459, n. 6, p. 923–939, 2010.

FÖRSTERMANN, U.; SESSA, W. C. Nitric oxide synthases: regulation and function. **European Heart Journal**, v. 33, n. 7, p. 829–837, 2012.

FORTEPIANI, L. A. et al. Characterization of an animal model of postmenopausal hypertension in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 41, n. 3 (Part 2), p. 640–645, 2003.

FRANZONI, F. et al. Physical activity, plasma antioxidant capacity, and endothelium-dependent vasodilation in young and older men. **American Journal of Hypertension**, v. 18, n. 4, p. 510–516, 2005.

GAMELIN, F. X.; BERTHOIN, S.; BOSQUET, L. Validity of the Polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 38, p. 887–894, 2006.

GAO, L.; MANN, G. E. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: A double-edged sword in redox signalling. **Cardiovascular Research**, v. 82, n. 1, p. 9–20, 2009.

GARBÁN, H. J.; BUGA, G. M.; IGNARRO, L. J. Estrogen receptor-mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 43, n. 5, p. 638–644, 2004.

GENUTH, S. et al. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 26, n. 11, p. 3160–3167, 2003.

GOMES, E. C.; SILVA, A. N.; DE OLIVEIRA, M. R. Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of exercise-induced production of reactive species. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2012, p. 1–12, 2012.

GRASSI, G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension. **Hypertension**, v. 54, n. 4, p. 690–697, 2009.

GREGOIRE, J. et al. Heart rate variability at rest and exercise: influence of age, gender, and physical training. **Canadian Journal of Applied Physiology = Revue Canadienne de Physiologie Appliquée**, v. 21, n. 6, p. 455–470, 1996.

GRODSTEIN, F. et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. **Annals of Internal Medicine**, v. 133, n. 12, p. 933–941, 2000.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2006.

HAINSWORTH, R. Physiology of the cardiac autonomic system. In: MALIK, M. (Org.). **Clinical Guide to Cardiac Autonomic Tests**. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1998.

HANSEN, T. W. et al. Predictive role of the nighttime blood pressure. **Hypertension**, v. 57, n. 1, p. 3–10, 2011.

HARLOW, S. D. et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. **Menopause: The Journal of The North American Menopause Society**, v. 19, n. 4, p. 387–395, 2012.

HARMAN, S. M. et al. Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. **The American Journal of Medicine**, v. 124, n. 3, p. 199–205, 2011.

HARRISON-BERNARD, L. M.; SCHULMAN, I. H.; RAIJ, L. Postovariectomy hypertension is linked to increased renal AT1 receptor and salt sensitivity. **Hypertension**, v. 42, n. 6, p. 1157–1163, 2003.

HARSHFIELD, G. A. et al. Ambulatory blood pressure recordings in children and adolescents. **Pediatrics**, v. 94, n. 2 (Part 1), p. 180-184, 1994.

HART, E. C. J.; CHARKOUDIAN, N. Sympathetic neural regulation of blood pressure: influences of sex and aging. **Physiology (Bethesda, Md.)**, v. 29, n. 1, p. 8–15, 2014.

HASKELL, W. L. et al. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 39, n. 8, p. 1423–1434, 2007.

HAUTALA, A. J. et al. Heart rate dynamics after controlled training followed by a home-based exercise program. **European Journal of Applied Physiology**, v. 92, n. 3, p. 289–297, 2004.

HAUTALA, A. J.; KIVINIEMI, A. M.; TULPPO, M. P. Individual responses to aerobic exercise: the role of the autonomic nervous system. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 33, n. 2, p. 107–115, 2009.

HERMIDA, R. C. et al. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 58, n. 11, p. 1165–1173, 2011.

HERMIDA, R. C. et al. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. **Chronobiology International**, v. 30, n. 3, p. 355–410, 2013.

HEYWARD, V. H.; STOLARCZYK, L. M. **Avaliação da composição corporal aplicada**. São Paulo: Editora Manole, 2000. 242 p.

HILDRETH, K. L.; KOHRT, W. M.; MOREAU, K. L. Oxidative stress contributes to large elastic arterial stiffening across the stages of the menopausal transition. **Menopause: The Journal of The North American Menopause Society**, v. 21, n. 6, p. 624–632, 2014.

HJALMARSON, A. Heart rate: an independent risk factor in cardiovascular disease. **European Heart Journal Supplements**, v. 9, n. (Suppl F), p. F3–F7, 2007.

ICHIKAWA, A. et al. Effects of long-term transdermal hormone replacement therapy on the renin-angiotensin- aldosterone system, plasma bradykinin levels and blood pressure in normotensive postmenopausal women. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 8, n. 4, p. 259–264, 2008.

IÑARREA, P. et al. Melatonin and steroid hormones activate intermembrane Cu,Zn-superoxide dismutase by means of mitochondrial cytochrome P450. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 50, n. 11, p. 1575–1581, 2011.

IWASAKI, K. et al. Dose-response relationship of the cardiovascular adaptation to endurance training in healthy adults : how much training for what benefit ? Dose-response relationship of the cardiovascular adaptation to endurance training in healthy adults : How much train. **Journal of Applied Physiology**, v. 95, p. 1575–1583, 2003.

JACKSON, A. S. et al. Role of lifestyle and aging on the longitudinal change in cardiorespiratory fitness. **Archives of Internal Medicine**, v. 169, n. 19, p. 1781–1787, 2009.

JULIEN, C.; MALPAS, S. C.; STAUSS, H. M. Sympathetic modulation of blood pressure variability. **Journal of hypertension**, v. 19, n. 10, p. 1707–1712, 2001.

JURCA, R. et al. Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women. **American Heart Journal**, v. 147, n. 5, p. 828.e8–828.e15, 2004.

KIKUYA, M. et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variability: The Ohasama Study. **Hypertension**, v. 36, n. 5, p. 901–906, 2000.

KINGWELL, B. A. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: Effects of training in health and cardiovascular disease. **The Faseb Journal**, v. 14, n. 12, p. 1685–1696, 2000.

KIVINIEMI, A. M. et al. Cardiac vagal outflow after aerobic training by analysis of high-frequency oscillation of the R-R interval. **European Journal of Applied Physiology**, v. 96, n. 6, p. 686–692, 2006.

KLEIGER, R. E.; STEIN, P. K.; BIGGER, J. T. Heart rate variability: measurement and clinical utility. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 10, n. 1, p. 88–101, 2005.

KLINE, G. M. et al. Estimation of VO₂max from a one-mile track walk, gender, age, and body weight. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 19, n. 3, p. 253–259, 1987.

KOJDA, G.; HARRISON, D. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. **Cardiovascular Research**, v. 43, n. 3, p. 562–571, 1999.

KUBLICKIENE, K. et al. Small artery endothelial dysfunction in postmenopausal women: in vitro function, morphology, and modification by estrogen and selective estrogen receptor modulators. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 90, n. 11, p. 6113–6122, 2005.

KUO, T. B. et al. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. **The American Journal of Physiology**, v. 277, n. 6 (Part 2), p. H2233–H2239, 1999.

LACROIX, A. Z. et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: A randomized controlled trial. **JAMA**, v. 305, n. 13, p. 1305–1314, 2011.

LAHIRI, M. K.; KANNANKERIL, P. J.; GOLDBERGER, J. J. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease physiological basis and prognostic implications. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, n. 18, p. 1725–1733, 2008.

LANG, C. C. et al. Elevated heart rate and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease: clinical evidence and pathophysiological mechanisms. **Atherosclerosis**, v. 212, n. 1, p. 1–8, 2010.

LICHT, C. M. M. et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic activity rather than changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with metabolic abnormalities. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 5, p. 2458–2466, 2010.

LINKE, A. et al. Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: Increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. **Circulation**, v. 111, n. 14, p. 1763–1770, 2005.

LIU, C. C.; KUO, T. B. J.; YANG, C. C. H. Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 285, n. 5, p. H2188–H2193, 2003.

LOE, H. et al. Aerobic capacity reference data in 3816 healthy men and women 20-90 years. **PLOS ONE**, v. 8, n. 5, p. 1–11, 2013.

LOIMAALA, A. et al. Controlled 5-mo aerobic training improves heart rate but not heart rate variability or baroreflex sensitivity. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 89, n. 5, p. 1825–1829, 2000.

MANCIA, G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. **Hypertension**, v. 60, n. 2, p. 512–517, 2012.

MANCIA, G.; GRASSI, G. The autonomic nervous system and hypertension. **Circulation Research**, v. 114, n. 11, p. 1804–1814, 2014.

MANSON, J. E. et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 6, p. 523–534, 2003.

MARTINI, F. H.; NATH, J. L. **Fundamentals of Anatomy and Physiology**. 8ª edição. Pearson, 2008.

MAUVAIS-JARVIS, F.; CLEGG, D. J.; HEVENER, A. L. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. **Endocrine Reviews**, v. 34, n. 3, p. 309–338, 2013.

MELANSON, E. L.; FREEDSON, P. S. The effect of endurance training on resting heart rate variability in sedentary adult males. **European Journal of Applied Physiology**, v. 85, n. 5, p. 442–449, 2001.

MENA, L. et al. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. **Journal of Hypertension**, v. 23, n. 3, p. 505–511, 2005.

MONCADA, S.; PALMER, R. M. J.; HIGGS, E. A. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. **Pharmacological Reviews**, v. 43, n. 2, p. 109–142, 2015.

MONTANO, N. et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 33, n. 2, p. 71–80, 2009.

MORABIA, A.; COSTANZA, M. C. International variability in ages at menarche, first livebirth, and menopause. **American Journal of Epidemiology**, v. 148, n. 12, p. 1195–1205, 1998.

MOREAU, K. L. et al. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 97, n. 12, p. 4692–4700, 2012.

MOZAFFARIAN, D. et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update : A report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 131, n. 4, p. e29–e322, 2015.

MURPHY, M. H. et al. The effect of a worksite based walking programme on cardiovascular risk in previously sedentary civil servants. **BMC Public Health**, v. 6, p. 136, 2006.

MYSLIVECEK, P. R.; BROWN, C. A.; WOLFE, L. A. Effects of physical conditioning on cardiac autonomic function in healthy middle-aged women. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 27, n. 1, p. 1–18, 2002.

NAPOLI, C. et al. Nitric oxide and atherosclerosis: An update. **Nitric Oxide - Biology and Chemistry**, v. 15, n. 4, p. 265–279, 2006.

NEVES, V. F. C. et al. Análise dos índices espectrais da variabilidade da frequência cardíaca em homens de meia idade e mulheres na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 10, n. 4, p. 401–406, 2006.

NICKENIG, G. et al. Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo. **Circulation**, v. 97, n. 22, p. 2197–2201, 1998.

NOVELLA, S. et al. Vascular aging in women: is estrogen the fountain of youth? **Frontiers in Physiology**, v. 3, n. 165, p. 1–8, 2012.

ONG, K. L. et al. Gender difference in blood pressure control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension. **Hypertension**, v. 51, n. 4 (Part 2 SUPPL.), p. 1142–1148, 2008.

PARATI, G. et al. Assessment and management of blood-pressure variability. **Nature Reviews. Cardiology**, v. 10, n. 3, p. 143–155, 2013.

PARAVICINI, T. M.; TOUYZ, R. M. Redox signaling in hypertension. **Cardiovascular Research**, v. 71, n. 2, p. 247–258, 2006.

PARAVICINI, T. M.; TOUYZ, R. M. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension. **Diabetes Care**, v. 31, n. (Suppl. 2), p. S170–S180, 2008.

PEPINE, C. J. The impact of nitric oxide in cardiovascular medicine: Untapped potential utility. **The American Journal of Medicine**, v. 122, n. 5 SUPPL., p. S10–S15, 2009.

PÉREZ-LÓPEZ, F. R. et al. Cardiovascular risk in menopausal women and prevalent related co-morbid conditions: facing the post-Women's Health Initiative era. **Fertility and Sterility**, v. 92, n. 4, p. 1171–1186, 2009.

PERINI, R. et al. Aerobic training and cardiovascular responses at rest and during exercise in older men and women. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 34, n. 4, p. 700–708, 2002.

PERSEGUINI, N. M. et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiac autonomic modulation. **Clinical Autonomic Research**, v. 24, p. 63–70, 2014.

PESCATELLO, L. S. et al. Exercise and hypertension. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 36, n. 3, p. 533–553, 2004.

PICKERING, T. G.; JAMES, G. D. Ambulatory blood pressure and prognosis. **Journal of Hypertension (Suppl)**, v. 12, n. 8, p. S29–33, 1994.

PIERCE, G. L. et al. Habitually exercising older men do not demonstrate age-associated vascular endothelial oxidative stress. **Aging Cell**, v. 10, n. 6, p. 1032–1037, 2011.

POBER, D. M. et al. Development and validation of a one-mile treadmill walk test to predict peak oxygen uptake in healthy adults ages 40 to 79 years. **Canadian Journal of Applied Physiology**, v. 27, n. 6, p. 575–589, 2002.

POWERS, S. K.; JACKSON, M. J. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. **Physiological Review**, v. 88, n. 4, p. 1243–1276, 2008.

PRELEVIC, G. G. M. et al. A cross-sectional study of the effects of hormon replacement therapy on the cardiovascular disease risk profile in healthy postmenopausal women. **Fertility and Sterility**, v. 77, n. 5, p. 945–951, 2002.

PRINGLE, E. et al. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. **Journal of Hypertension**, v. 21, n. 11, p. 1–7, 2003.

RANDOLPH, J. F. et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: Effect of age at the final menstrual period. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 96, n. 3, p. 746–754, 2011.

RECKELHOFF, J. F. Gender differences in the regulation of blood pressure. **Hypertension**, v. 37, n. 5, p. 1199–1208, 2001.

RECKELHOFF, J. F.; FORTEPIANI, L. A. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. **Hypertension**, v. 43, n. 5, p. 918–923, 2004.

RECKELHOFF, J. F.; ZHANG, H.; GRANGER, J. P. Testosterone exacerbates hypertension and reduces pressure-natriuresis in male spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 31, n. (Part 2), p. 435–439, 1998.

RECKELHOFF, J. F.; ZHANG, H.; SRIVASTAVA, K. Gender differences in development of hypertension in spontaneously hypertensive rats: role of the renin-angiotensin system. **Hypertension**, v. 35, n. (Part 2), p. 480–483, 2000.

REZENDE BARBOSA, M. P. D. C. DE et al. Comparison of Polar RS800G3 heart rate monitor with Polar S810i and electrocardiogram to obtain the series of RR intervals and analysis of heart rate variability at rest. **Clinical Physiology and Functional imaging**, v. 36, p. 112–117, 2014.

RICHARDSON, S. J.; SENIKAS, V.; NELSON, J. F. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 65, n. 6, p. 1231–1237, 1987.

ROGER, V. L. et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: A report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 123, n. 4, p. e18–e209, 2011.

ROSANO, G. M. C. et al. Effect of estrogen replacement therapy on heart rate variability and heart rate in healthy postmenopausal women. **The American Journal of Cardiology**, v. 80, n. 6, p. 815–817, 1997.

ROSSI, R. et al. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in postmenopausal women. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, n. 10, p. 997–1002, 2008.

RUBANYI, G. M.; VANHOUTTE, P. M. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. **The American Journal of Physiology**, v. 250, n. 5 (Part 2), p. H822–H827, 1986.

SALIM, A. et al. Transient changes in oxygen tension inhibit osteogenic differentiation and Runx2 expression in osteoblasts. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 38, p. 40007–40016, 2004.

SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ, M. A. et al. Menopause as risk factor for oxidative stress. **Menopause: The Journal of The North American Menopause Society**, v. 19, n. 3, p. 361–367, 2012.

SANDER, D. et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. **Circulation**, v. 102, n. 13, p. 1536–1542, 2000.

SANDERCOCK, G. R. H.; BROMLEY, P. D.; BRODIE, D. A. Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 37, n. 3, p. 433–439, 2005.

SATTAR, N.; GREER, I. A. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? **BMJ**, v. 325, n. 7356, p. 157–160, 2002.

SCHNEIDER, C. D.; DE OLIVEIRA, A. R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 10, n. 4, p. 308–318, 2004.

SCOTT-BURDEN, T.; VANHOUTTE, P. M. Regulation of smooth muscle cell growth by endothelium-derived factors. **Texas Heart Institute Journal**, v. 21, n. 1, p. 91–97, 1994.

SESSA, W. C. eNOS at a glance. **Journal of Cell Science**, v. 117, n. 12, p. 2427–2429, 2004.

SHAFFER, F.; MCCRATY, R.; ZERR, C. L. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. **Frontiers in Psychology**, v. 5, n. 1040, p. 1–19, 2014.

SITI, H. N.; KAMISAH, Y.; KAMSIAH, J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). **Vascular Pharmacology**, v. 71, p. 40–56.

SMITH, S. C. et al. Our time: A call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke). **Journal of the American College of Cardiology**, v. 60, n. 22, p. 2343–2348, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 13, n. (1 supl. 1), p. 1–51, 2010.

SOWERS, M. et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 92, n. 3, p. 895–901, 2007.

- SPONTON, C. H. G. et al. The presence of the NOS3 gene polymorphism for intron 4 mitigates the beneficial effects of exercise training on ambulatory blood pressure monitoring in adults. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 306, n. 12, p. H1679–H1691, 2014.
- STATHOKOSTAS, L. et al. Longitudinal changes in aerobic power in older men and women. **Journal of Applied Physiology**, v. 97, p. 781–789, 2004.
- STEHR, M. D.; VON LINGERKE, T. Preventing weight gain through exercise and physical activity in the elderly: a systematic review. **Maturitas**, v. 72, n. 1, p. 13–22, 2012.
- STERNFELD, B. et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. **American Journal of Epidemiology**, v. 160, n. 9, p. 912–922, 2004.
- STÖRK, S. et al. Estrogen, inflammation and cardiovascular risk in women: A critical appraisal. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 15, n. 2, p. 66–72, 2004.
- STREHLOW, K. et al. Modulation of antioxidant enzyme expression and function by estrogen. **Circulation Research**, v. 93, n. 2, p. 170–177, 2003.
- TASK FORCE. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **European Heart Journal**, v. 17, n. 3, p. 354–381, 1996.
- TEHRANI, F. R. et al. Menopause status as the main factor explaining the gender differences of serum nitric oxide concentrations in middle-aged population. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 291, n. 1, p. 159–163, 2015.
- TOH, S. D. et al. Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: Does the increased risk ever disappear? A randomized trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 152, n. 4, p. 211–217, 2010.
- TSUJI, H. et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 90, n. 2, p. 878–883, 1994.
- TSUJI, H. et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 94, n. 11, p. 2850–2855, 1996.
- UENO, L. M.; MORITANI, T. Effects of long-term exercise training on cardiac autonomic nervous activities and baroreflex sensitivity. **European Journal of Applied Physiology**, v. 89, n. 2, p. 109–114, 2003.
- VACCARINO, V. et al. Sex Differences in Mortality After Myocardial Infarction: changes from 1994 to 2006. **Archives of Internal Medicine**, v. 169, n. 19, p. 1767–1774, 2009.
- VANHOUTTE, P. M. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease. **Acta Physiologica**, v. 196, n. 2, p. 193–222, 2009.

VASAN, R. S. et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 18, p. 1291–1297, 2001.

VERDECCHIA, P. et al. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 20, n. 2, p. 154–161, 2007.

WALTHER, C.; GIELEN, S.; HAMBRECHT, R. The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 34, n. 4, p. 129–134, 2004.

WANG, C.-Y. Y. et al. Cardiorespiratory fitness levels among us adults 20-49 years of age: findings from the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. **American Journal of Epidemiology**, v. 171, n. 4, p. 426–435, 2010.

WASSERTHEIL-SMOLLER, S. et al. Hypertension and Its Treatment in Postmenopausal Women Baseline Data from the Women's Health Initiative. **Hypertension**, v. 36, n. 5, p. 780–789, 2000.

WEINER, C. P. et al. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 91, n. 11, p. 5212–5216, 1994.

WHO. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. **World Health Organization technical report series**, v. 866, n. 2, p. 1–107, 1996.

WHO. Global database on body mass index: BMI Classification. 2006. Disponível em: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Acesso em: 11 fev, 2016.

WHO. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. **World Health Organization**, p. 1–155, 2011.

WHO. A global brief on hypertension: World Health Day 2013. **World Health Organization**, p. 1–39, 2013.

WHO. The top 10 causes of death. 2014. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Acesso em 11 fev, 2016.

WIDRICK, J. et al. Treadmill validation of an over-ground walking test to predict peak oxygen consumption. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, v. 64, n. 4, p. 304–308, 1992.

XU, X. et al. Effects of exercise and L-arginine on ventricular remodeling and oxidative stress. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 42, n. 2, p. 346–354, 2010.

YANES, L. et al. Systemic arterial pressure response to two weeks of Tempol therapy in SHR: involvement of NO, the RAS, and oxidative stress. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 288, n. 4, p. R903–R908, 2005.

YANG, S.-G.; MLČEK, M.; KITTNAR, O. Estrogen can modulate menopausal women's heart rate variability. **Physiological Research**, v. 62, n. (Suppl. 1), p. S165–S171, 2013.

YONG, L. C. et al. Longitudinal study of blood pressure changes and determinants from adolescence to middle age. The Dormont High School Follow-Up Study, 1957-1963 to 1989-1990. **American Journal of Epidemiology**, v. 138, n. 11, p. 973-983, 1993.

ZAGO, A. S.; ZANESCO, A. Óxido Nítrico, Doenças Cardiovasculares E Exercício Físico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, n. 6, p. e264–e270, 2006.

ZANESCO, A.; ANTUNES, E. Células endoteliais. In: CARVALHO, H. F.; BUZATO, C. B. C. **Células: uma abordagem multidisciplinar**. Barueri: Manole, 2005.

ZANESCO, A.; ANTUNES, E. Effects of exercise training on the cardiovascular system: pharmacological approaches. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 114, n. 3, p. 307–317, 2007.

ZAROS, P. R. et al. Effect of 6-months of physical exercise on the nitrate/nitrite levels in hypertensive postmenopausal women. **BMC Women's Health**, v. 9, n. 17, p. 1–5, 2009.

ŽITŇANOVÁ, I. et al. Oxidative stress in women with perimenopausal symptoms. **Menopause: The Journal of The North American Menopause Society**, v. 18, n. 11, p. 1249–1255, 2011.