



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

**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO SOBRE OS BIOMARCADORES
CARDIOVASCULARES E ENDÓCRINO-INFLAMATÓRIOS EM MULHERES
NORMOTENSAS E HIPERTENSAS NA PÓS-MENOPAUSA**

ALINE PINCERATO JARRETE

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

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Motricidade

**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO SOBRE OS
BIOMARCADORES CARDIOVASCULARES E ENDÓCRINO-INFLAMATÓRIOS EM
MULHERES NORMOTENSAS E HIPERTENSAS NA PÓS-MENOPAUSA**

Aluna: Aline Pincerato Jarrete

Orientador: Prof^a. Dr^a Angelina Zanesco

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

Junho - 2015

AGRADECIMENTOS

À minha família, em especial meus pais e minha irmã, por todo o apoio durante todos estes anos. Sem vocês, certamente nada disso seria possível e teria sentido.

À Prof^a Dr^a Angelina ZanESCO, por ter me dado oportunidade e o privilégio de conviver, trabalhar e especialmente aprender ao seu lado.

Ao Prof. Dr. Carlos Sponton, por ter intermediado minha entrada no laboratório de Fisiologia Cardiovascular e Atividade Física, pela amizade e tantos ensinamentos.

À Iane Novais por ter compartilhado as voluntárias, por toda ajuda no desenvolvimento deste projeto e pela amizade.

Aos meus amigos de laboratório, Rodrigo Esposti, Hygor Araujo, Maycon Ferreira, Chadi Anaruma, Guilherme Puga, Carmem Peres E Nádia Garcia pelas discussões produtivas e momentos de descontração, que certamente fizeram deste período atribulado mais leve com a amizade de vocês.

À Prof^a Dr^a Maria Andreia Delbin pela ajuda nas análises bioquímicas e contribuições para este trabalho.

Às VOLUNTÁRIAS que dedicaram parte de seu tempo a participação neste projeto.

Ao Programa De Pós-Graduação em Ciências da Motricidade pela oportunidade e suporte durante o desenvolvimento deste estudo. E em especial, a IVANA pela disponibilidade e empenho na ajuda aos alunos.

Às agências de financiamento, FAPESP e CAPES, pelo suporte financeiro sem o qual não seria possível concretizar este projeto.

RESUMO

O período pós-menopausa está associado a um maior risco cardiovascular em comparação ao pré-menopausa. Este fato tem sido atribuído parcialmente à deficiência nos estrógenos. Outros estudos destacam a relação existente entre o aumento do estresse oxidativo, dos biomarcadores inflamatórios e as doenças cardiovasculares (DCV) nesta fase da vida, especialmente a hipertensão arterial. No entanto, novos estudos ainda são necessários para compreender os mecanismos responsáveis por este fenômeno. Por outro lado, sabe-se que o exercício físico é uma estratégia importante na prevenção e/ou tratamento das DCV. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar as concentrações basais dos biomarcadores cardiovasculares e endócrino-inflamatórios em mulheres normotensas (NT) e hipertensas (HT) na pós-menopausa e as possíveis diferenças nos padrões de resposta frente ao treinamento físico aeróbio (TFA). Trinta e sete voluntárias finalizaram o estudo, sendo 19 NT e 18 HT. Foram avaliados: a) parâmetros antropométricos – índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA) e relação cintura-quadril (RCQ); b) parâmetros cardiovasculares – pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca de repouso (FC) – c) parâmetros bioquímicos – perfil lipídico e glicemia, nitrito/nitrato (NO_x^-), monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), dimetilarginina assimétrica (ADMA), atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e catalase, malondialdeído (MDA), cortisol, leptina e interleucina-1 β (IL-1 β). O TFA consistiu em 24 sessões de caminhada em esteira, 3 x semana, 30 a 40 min, na intensidade da máxima fase estável de lactato. Como resultado, observou-se que somente o grupo HT reduziu o IMC (-1,5%) em resposta ao TFA. Não foram observadas alterações nos outros parâmetros antropométricos, bem como no perfil lipídico e glicemia em resposta ao TFA, em ambos os grupos. Por outro lado, o TFA reduziu a PAS (- 4,4 mmHg), PAD (- 4,3 mmHg) e FC (-3,9%) somente no grupo HT. Esta redução foi acompanhada por um aumento na concentração plasmática de NO_x^- (+37,7%) e GMPc (+30,8%). No grupo NT, verificou-se aumento na concentração GMPc (+21,9%) e redução de ADMA (-6%), sem qualquer alteração na pressão arterial e FC de repouso em resposta ao TFA. Nenhuma alteração foi observada na concentração de MDA em resposta ao TFA, em ambos os grupos. Entretanto, o grupo HT apresentou valores basais superiores (+16%) em relação ao grupo NT. Ambos os grupos apresentaram aumento na atividade da SOD (NT: +47,6% e HT: +83,6%), contudo, a magnitude de aumento foi significativamente maior no grupo HT. Nenhuma alteração foi observada em ambos os grupos na atividade da catalase bem como para as concentrações de cortisol, leptina e IL-1 β . Foi encontrada uma correlação positiva entre a PAS e cortisol somente no grupo HT antes do TFA. Assim, verificamos que os efeitos benéficos do exercício físico sobre a pressão arterial são mediados pela ativação da via NO/GMPc e melhora na atividade enzimática antioxidante, sem alterações na concentração de MDA, cortisol, leptina e IL-1 β . Por outro lado, os aspectos preventivos do exercício físico estão relacionados à redução na concentração de ADMA e melhora na atividade enzimática antioxidante. Assim, os efeitos benéficos do exercício físico estão relacionados à ativação de vias similares em mulheres NT e HT na pós-menopausa, entretanto, os efeitos fisiológicos são mais visíveis nas HT.

Palavras-chave: Exercício físico. Menopausa. Biomarcadores cardio-inflamatórios. Cardiovascular

ABSTRACT

The postmenopausal period is associated with greater cardiovascular risk compared to premenopausal. This fact has been partly attributed to estrogen deficiency. Other studies highlight the relationship between the increase in oxidative stress, inflammatory biomarkers and cardiovascular diseases (CDV) at this stage of life, especially hypertension. However, other studies are needed to understand the mechanisms responsible for this phenomenon. On the other hand, it is known that physical exercise is an important strategy both in prevention and treatment of CVD. So, the aim of this study was to evaluate the baseline concentrations of cardiovascular and endocrine-inflammatory biomarkers in normotensive (NT) and hypertensive (HT) postmenopausal women and the possible differences in patterns of response against aerobic exercise training (AET). Thirty-seven volunteers completed the study, 19 NT and 18 HT. Were evaluated: a) anthropometric parameters – body mass index (BMI), waist circumference (WC) and waist-hip ratio (WHR); b) cardiovascular parameters – systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and rest heart rate (HR); c) biochemical parameters – lipid profile and glycemia, nitrite/nitrate (NO_x^-), cyclic guanosine monophosphate (cGMP), asymmetric dimethylarginine (ADMA), superoxide dismutase (SOD) and catalase activity, malondialdehyde (MDA), cortisol, leptin and interleukin-1 β (IL-1 β). AET consisted of 24 sessions of walking on a treadmill, 3 days/week, 30 to 40 min, in the maximal lactate steady state intensity. Were observed only the HT group decreased BMI (-1.5%) in response to AET. No changes in other anthropometric parameters were observed, as well as lipid profile and glycemia in both groups. On the other hand, AET decreased SBP (- 4.4 mmHg), DBP (- 4.3 mmHg) e HR (-3.9%) only in HT group. This reduction was accompanied by an increase in NO_x^- (+37.7%) and cGMP (+30.8%) plasmatic concentration. In NT group, were observed an increase in GMPc (+21.9%) plasmatic concentration and a decrease in ADMA (-6%), without changing in office blood pressure and heart rate in response to AET. No changes were observed in MDA concentration in both groups in response to AET, however, the HT group showed higher baseline concentration (+16%) as compared with NT. Both groups presented an increase in SOD activity (NT: +47.6% e HT: +83.6%), however, the magnitude of increase was greater in HT group. No changes were observed in catalase activity in both groups. In relation to cortisol, leptin and IL-1 β both groups did not present changes in response to AET. A positive correlation was found between SBP and cortisol only in HT group before AET. So, we v that the beneficial effects of exercise training on blood pressure are mediated by activation of the NO / cGMP pathway and improves the antioxidant enzyme activity, without changing in MDA, cortisol, leptin and IL-1 β concentrations. On the other hand, the preventive aspects of exercise training are related to reduction of ADMA concentration and improvement in antioxidant enzyme activity, as shown by the NT volunteers. Thus, the beneficial effects of physical exercise are related to the activation of similar pathways in NT and HT postmenopausal women, however, the physiological effects are most visible in HT.

Keywords: Physical exercise. Menopause. Cardio-inflammatory biomarkers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fases do climatério.	11
Figura 2. Prevalência de hipertensão arterial em homens e mulheres por faixas etárias.	13
Figura 3. Desenho experimental.	26
Figura 4. Escala de percepção subjetiva de esforço.	27
Figura 5. Duração das sessões de exercício aeróbio.	29
Figura 6. Seleção das voluntárias.	34
Figura 7. Características da terapia anti-hipertensiva.	35
Figura 8. Concentrações sanguíneas de lactato nas sessões de exercício correspondentes a MFEL antes e após o treinamento físico aeróbio.	37
Figura 9. Efeito do protocolo de treinamento físico sobre a aptidão aeróbia em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa.	37
Figura 10. Efeito do treinamento físico aeróbio sobre os parâmetros antropométricos em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa.	39
Figura 11. Efeito do treinamento físico aeróbio sobre a pressão arterial e frequência cardíaca de repouso em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa.	42
Figura 12. Efeito do treinamento físico aeróbio sobre os marcadores da via NO/GMPc, ADMA e estado redox em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa.	45
Figura 13. Efeito do treinamento físico aeróbio sobre os biomarcadores endócrino-inflamatórios em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa.	47
Figura 14. Correlação entre cortisol e pressão arterial sistólica (PAS) antes e após o treinamento físico aeróbio nos grupos NT e HT.	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características gerais.....	35
Tabela 2. Medicamentos	35
Tabela 3. Valores de frequência cardíaca e percepção subjetiva de esforço (Borg) durante a sessão de exercício correspondente à MFEL em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa.	36
Tabela 4. Efeito do treinamento físico aeróbio sobre os parâmetros antropométricos em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa.	38
Tabela 5. Efeito do treinamento físico aeróbio sobre o perfil lipídico e glicemia em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa.	40
Tabela 6. Efeito do treinamento físico aeróbio sobre a pressão arterial e frequência cardíaca de repouso em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa.....	41
Tabela 7. Efeito do treinamento físico aeróbio sobre os marcadores da via do NO e estresse oxidativo em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa.....	43
Tabela 8. Efeito do treinamento físico aeróbio sobre os biomarcadores endócrino-inflamatórios em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADMA – dimetilarginina assimétrica	MDA – malondialdeído
CA – circunferência abdominal	MFEL – máxima fase estável de lactato
CC – circunferência de cintura	NADPH – nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
CQ – circunferência de quadril	NO – óxido nítrico
CT – colesterol total	NOS - óxido nítrico sintase
DCV – doenças cardiovasculares	NO _x ⁻ - nitrito/nitrato
ECA – enzima conversora de angiotensina	NT – normotensa
eNOS – óxido nítrico sintase endotelial	O ₂ ⁻ - ânion superóxido
EROS – espécies reativas de oxigênio	OH ⁻ - radical hidroxila
ER α – receptor de estradiol subtipo alfa	ONOO ⁻ - peroxinitrito
ER β - receptor de estradiol subtipo beta	PA – pressão arterial
FC – frequência cardíaca	PAD – pressão arterial diastólica
FSH - hormônio folículo-estimulante	PARQ – <i>Physical Activity Readiness Questionnaire</i>
GMPC - monofosfato cíclico de guanosina	PAS – pressão arterial sistólica
GPX – glutathione peroxidase	PCR – proteína c reativa
H ₂ O ₂ – peróxido de hidrogênio	RCQ – relação cintura-quadril
HAS – hipertensão arterial sistêmica	SOD – superóxido dismutase
HDL – lipoproteína de alta densidade	SRAA – sistema renina angiotensina aldosterona
HT – hipertensa	TFA – treinamento físico aeróbio
IL- Interleucina	TG – triacilglicerol
IMC – índice de massa corporal	TLR – <i>toll like receptor</i>
LDL – lipoproteína de baixa densidade	TNF- α – fator de necrose tumoral alfa
LH – hormônio luteinizante	VLDL – lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	11
2.1	Climatério	11
2.2	Hipertensão arterial	12
2.3	Disfunção endotelial e estresse oxidativo	14
2.4	Biomarcadores inflamatórios	17
2.5	Cortisol	18
2.6	Leptina	19
2.7	Exercício Físico	20
3	JUSTIFICATIVA	23
4	OBJETIVO GERAL	24
4.1	Objetivos específicos	24
5	MATERIAIS E MÉTODOS	25
5.1	Participantes	25
5.1.1	Crítérios de inclusão e exclusão	25
5.2	Procedimentos	26
5.2.1	Parâmetros antropométricos	26
5.2.2	Parâmetros cardiovasculares	27
5.2.3	Determinação da máxima fase estável de lactato (MFEL)	27
5.2.4	Treinamento Físico Aeróbio (TFA).....	28
5.2.5	Coleta sanguínea e parâmetros bioquímicos	29
5.2.6	Análise estatística	32
6	RESULTADOS	34
7	DISCUSSÃO	50
8	CONCLUSÕES	58
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

1 INTRODUÇÃO

O período pós-menopausa tem recebido crescente atenção nas pesquisas relacionadas à saúde, principalmente no que diz respeito ao sistema cardiovascular. Isso porque, com o advento da menopausa, há um aumento considerável na incidência de doenças cardiovasculares e consequente aumento no risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (SIMKIN-SILVERMAN et al., 1995; RECKELHOFF, FORTEPIANI, 2004). Seguindo esta tendência, a hipertensão arterial apresenta maior prevalência nos homens até os 50 anos de idade, porém com a chegada da menopausa, o sexo feminino passa a ser o mais atingido por esta doença (AMERICAN HEART ASSOCIATION – AHA, 2010). Os mecanismos responsáveis por este fenômeno ainda não foram completamente compreendidos, entretanto, acredita-se que a queda dos estrógenos seja um dos principais, dentre uma grande variedade de fatores. A maior atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e ativação simpática têm sido associadas também a elevação da pressão arterial nesta faixa etária (LIMA, WOFFORD, RECKELHOFF, 2012). O processo de disfunção endotelial, condição peculiar das doenças cardiovasculares, parece ser acelerado durante esta fase devido ao aumento do estresse oxidativo, bem como o envolvimento dos marcadores inflamatórios na fisiopatologia da hipertensão arterial (SUNG, SUH, KIM, 2003; RECKELHOFF E FORTEPIANI, 2004; SAVOIA, SCHIFFRIN, 2006). Nesse sentido, alguns autores têm demonstrado alterações no padrão de liberação de citocinas pró-inflamatórias no período pós-menopausa (CIOFFI et al, 2002; YASUI et al, 2007), o que poderia acarretar prejuízos à saúde cardiovascular. Além disso, a exposição crônica a concentrações elevadas de leptina e cortisol também afeta negativamente a pressão arterial (WILLIAMSON et al., 2005; BELTOWISK, 2006).

Em contrapartida, sabe-se que o exercício físico aeróbio realizado regularmente e em intensidades moderadas promove diversos benefícios à saúde, especialmente no sistema cardiovascular (PESCATELLO et al, 2004; ROQUE et al, 2013). Seus efeitos benéficos sobre diversos biomarcadores que influenciam o sistema cardiovascular têm sido demonstrados em populações variadas (GLEESON et al, 2011). Entretanto, nenhum estudo até o momento, avaliou os efeitos do treinamento físico aeróbio sobre os biomarcadores endócrino-inflamatórios

juntamente com componentes da via NO/GMPc, importante na regulação da pressão arterial, em mulheres normotensas e hipertensas na pós-menopausa.

Portanto, com este estudo pretendemos entender os mecanismos através dos quais o exercício físico pode promover benefícios sobre a pressão arterial em mulheres na pós-menopausa que apresentem ou não hipertensão arterial.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Climatério

O climatério compreende todo o período de transição do estado reprodutivo para o não reprodutivo. A menopausa, inserida neste período, representa a cessação permanente dos ciclos menstruais como resultado da perda da atividade folicular ovariana, sendo reconhecida após 12 meses consecutivos de amenorreia, sem causa fisiológica ou patológica. Este fato apresenta-se como referência para a definição de outras fases do ciclo de vida da mulher: pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa (FERNANDES et al., 2007; WEISMILLER, 2009) (Figura 1).

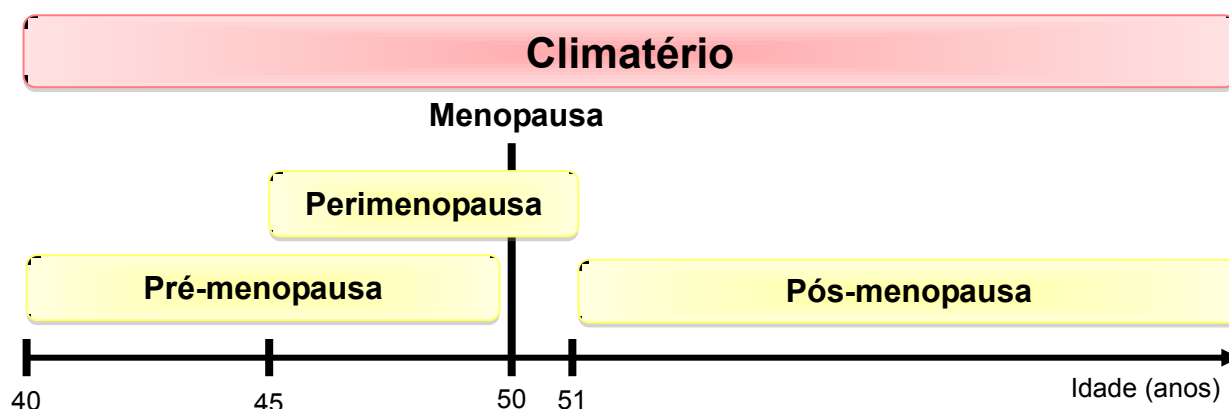


Figura 1. Fases do climatério.

Esta transição é marcada por grandes alterações nos padrões hormonais. Inicialmente, na perimenopausa, há um aumento dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH) acompanhado por uma redução considerável dos estrógenos. Após a menopausa, as concentrações de FSH e LH se elevam ainda mais e podem ser até 20 vezes mais altas quando comparadas a mulheres em idade fértil. Em contrapartida, a produção dos estrógenos é completamente interrompida e suas concentrações podem ser até 90% mais baixas (BURGER, 1999). Tais alterações, principalmente a depleção dos estrógenos, afetam o organismo como um todo, já que existem receptores presentes em praticamente todos os tecidos, inclusive no sistema cardiovascular (WEISMILLER, 2009).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2008), as doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa de morte no mundo. Diversos estudos epidemiológicos apontam que sua incidência aumenta significativamente em

mulheres após a menopausa (SIMKIN-SILVERMAN et al., 1995, SHIMBO et al., 2014). Contudo, as razões responsáveis por este fenômeno ainda não foram totalmente esclarecidas. Alguns autores sugerem um efeito protetor dos estrógenos que é perdido com o advento da menopausa (SCHIMITT et al., 2008; MARIC-BILKAN, GILBERT, RYAN, 2014). Entretanto, a escassez hormonal explica parcialmente esta vulnerabilidade, uma vez que, faltam evidências que suportem a eficácia da terapia de reposição hormonal na prevenção de eventos cardiovasculares nesta população (SHELLEY et al., 1998; WASSERTHEIL-SMOLLER et al., 2003; SHIMBO et al., 2014).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia juntamente com a Associação Brasileira do Climatério (2008), 53% das mortes em mulheres com mais de 50 anos são causadas por eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, com grande contribuição da hipertensão arterial sistêmica.

2.2 Hipertensão arterial

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença crônica degenerativa de etiologia multifatorial e poligênica, caracteriza-se por níveis tensionais elevados e sustentados de pressão arterial normalmente associados a alterações funcionais, metabólicas e/ou estruturais, sendo considerada um dos principais fatores de risco para desenvolvimento de DCV (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010; COFFMAN, 2011). O diagnóstico do quadro hipertensivo é definido quando os valores de pressão arterial sistólica e diastólica são ≥ 140 e 90 mmHg, respectivamente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

Estima-se que um bilhão de pessoas apresentem HAS em todo o mundo, sendo responsável por cerca de 7,6 milhões de mortes por ano (LAWES, HOORN, RODGERS, 2008). No Brasil, acomete pouco mais de 30% da população e compromete grande parcela do orçamento público, por estar intimamente relacionada às lesões nos principais órgãos-alvo como coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

Dados epidemiológicos demonstram que a prevalência de HAS é maior nos homens até os 45 anos de idade. Com o advento da menopausa, esta distribuição se inverte, sendo o sexo feminino o mais acometido (AMERICAN HEART ASSOCIATION – AHA, 2015), como ilustrado pela figura 2. Contribuindo

com este fato, alguns estudos demonstram que apesar da similaridade no tratamento da HAS entre os sexos, o controle da pressão arterial parece ser menos efetivo nas mulheres (KIM et al., 2006; KEYHANI et al., 2008).

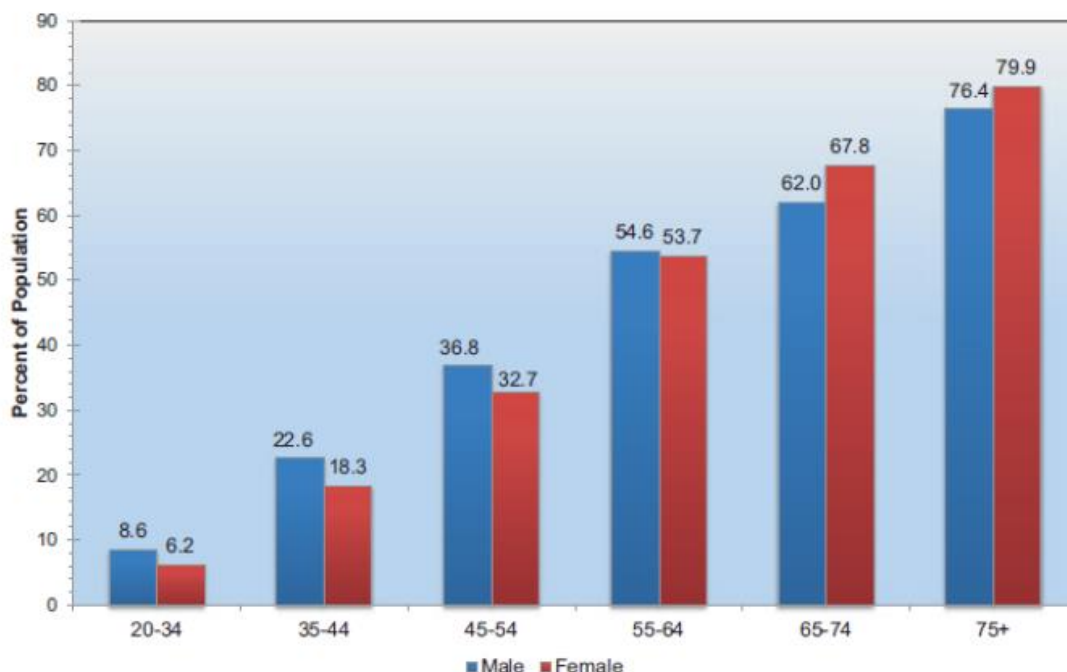


Figura 2. Prevalência de hipertensão arterial em adultos com mais de 20 anos (NHANES: 2009–2012). Fonte: American Heart Association, Update 2015.

Considerando que o controle da pressão arterial é bastante complexo e envolve vários sistemas (GUYTON E HALL, 1997), uma diversidade de fatores parece contribuir para maior incidência da HAS em mulheres no período pós-menopausa (LIMA, WOFFORD, RECKELHOFF, 2012). Primeiramente, o processo de envelhecimento associa-se com aumento na pressão arterial em ambos os sexos, e em mulheres acima de 65 anos, a prevalência da hipertensão arterial se aproxima dos 60%. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010; GERACI E GERACI, 2013). Isso se deve, em partes, ao processo natural e progressivo de arteriosclerose (KNOWLTON E LEE, 2012). Outra grande parcela de contribuição é atribuída à queda significativa na concentração dos estrógenos, sobretudo o estradiol, o que favorece a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e desequilíbrio do sistema nervoso autônomo (GERACI E GERACI, 2013; SOUZA E TEZINI, 2013). Reckelhoff e Fortepiani (2004) evidenciaram que mulheres na pós-menopausa apresentam maior atividade plasmática da renina em comparação àquelas que se encontram na pré-menopausa. Em modelos animais, a reposição hormonal (17β -estradiol) em ratas ovariectomizadas reduziu a atividade

plasmática da enzima conversora de angiotensina (ECA) bem como as concentrações de angiotensina II, potente peptídeo vasoconstritor (BROSNIHAN et al., 1997). No entanto, a reposição hormonal em humanos mostrou-se ineficaz em proteger a maior incidência de doenças cardiovasculares bem como promoveu elevação de complicações como trombozes e lesões de vasos, revelando a complexidade do controle de pressão arterial nessa população (SHIMBO et al., 2014). Além disso, estudos recentes demonstram a necessidade de diferentes abordagens dependendo do tempo após a menopausa, onde mulheres mais jovens podem se beneficiar da reposição hormonal, enquanto aquelas com tempo pós-menopausa maior que 10 anos parecem ser mais suscetíveis a eventos tromboembólicos com este tipo de terapia (MANSON, 2014). Deve-se enfatizar ainda que a reposição hormonal, em mulheres mais jovens (49 a 59 anos), é essencialmente eficaz no controle dos sintomas da menopausa como redução de libido, ondas de calor e insônia, mas ainda nenhum benefício foi efetivamente encontrado na prevenção das doenças cardiovasculares.

2.3 Disfunção endotelial e estresse oxidativo

O endotélio possui papel fundamental no controle do tônus vascular, e o elemento essencial para mantê-lo íntegro é o óxido nítrico (NO) (SCHNABEL et al., 2005). O NO é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina, através das isoformas constitutiva (neuronal e endotelial) e induzível da enzima óxido nítrico sintase (NOS), e apresenta importantes funções cardioprotetoras. Além de atuar na inibição da agregação plaquetária, leucocitária e na proliferação celular, apresenta-se como uma das mais importantes substâncias vasodilatadores derivadas do endotélio (ZAGO E ZANESCO, 2006). Assim, sua produção e biodisponibilidade tornam-se cruciais para o controle do tônus vascular (FURCHGOTT E ZAWADZKI, 1980; IGNARRO et al., 1987). Nesse sentido, a disfunção endotelial basicamente caracteriza-se pela redução da produção e/ou biodisponibilidade de NO, que resulta em uma menor vasodilatação dependente do endotélio e favorece o desenvolvimento das doenças crônico-degenerativas (HIGASHI et al., 2009).

As espécies reativas de oxigênio (EROs) são moléculas derivadas de processos metabólicos oxidativos, que em condições normais são produzidas de forma controlada, especialmente pela mitocôndria, e desempenham papel importante em vários eventos fisiológicos. No entanto, em algumas condições há um

aumento na produção e/ou acúmulo de EROS, que pode ser ocasionado por um desequilíbrio entre os sistemas oxidante e antioxidante, o que caracteriza o quadro de estresse oxidativo (SYDOW E MÜNZEL, 2003; HIGASHI et al., 2009). Dentre as principais EROs destacam-se o radical hidroxila ($\text{OH}^\cdot$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), peroxinitrito (ONOO^-) e o ânion superóxido (O_2^-) (FERREIRA E MATSUBARA, 2007; HIGASHI et al., 2009), sendo que suas principais fontes, em condições patológicas, são as enzimas NADPH oxidase, xantina oxidase, a via cicloxygenase e a citocromo P450. (PUDDU et al., 2008). (TOUYZ E SHCHIFFRIN, 2004). No sistema cardiovascular, este excesso de EROs apresenta um papel crucial na disfunção cardiovascular, principalmente associado a doenças como hipertensão arterial, aterosclerose, isquemias cardíacas (LANDMESSER E HARRISON, 2001).

O estresse oxidativo, é determinante para a redução da biodisponibilidade do NO no leito vascular e consequente processo de disfunção endotelial (SYDOW E MÜNZEL, 2003; HIGASHI et al., 2009). Isso porque o ânion superóxido apresenta alta afinidade com esta molécula vasodilatadora, e ao reagirem, resultam na formação do peroxinitrito, molécula altamente instável capaz de causar diversos danos celulares. Nesse sentido, as enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GPX) compõem um sistema de defesa importante contra as EROs. Primeiramente, a SOD ao realizar a dismutação do ânion superóxido em peróxido de hidrogênio, evita a inativação do NO. Em seguida, uma segunda linha de defesa, composta principalmente pela catalase e GPX, atua sobre o peróxido de hidrogênio transformando-o em água e oxigênio (LI, HORKE, FORSTERMANN, 2013). Assim, um sistema antioxidante eficiente pode favorecer a biodisponibilidade de NO bem como sua ação benéfica no sistema cardiovascular.

Neste contexto, após a menopausa, há uma condição favorável para aumento do estresse oxidativo. A atividade aumentada do SRAA nesta população, já mencionada anteriormente, não só tem implicação direta na hemodinâmica como pode influenciar negativamente o estado redox. Outros trabalhos evidenciaram concentrações aumentadas de endotelina em mulheres na pós-menopausa, que além de ser um potente vasoconstritor pode também estimular componentes do sistema oxidante (RECKELHOFF E FORTEPIANI, 2004; MARIC-BILKAN, GILBERT, RYAN, 2014). Além disso, sabe-se que o estradiol é capaz de estimular diretamente

a produção de NO, ativando ou aumentando a expressão da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), o que favorece melhor controle da pressão arterial bem como inibe possíveis efeitos aterogênicos no período pré-menopausa. Interessantemente, outros estudos também demonstraram que este hormônio é capaz de regular positivamente a SOD, enzima responsável pela dismutação do ânion superóxido, reduzindo assim a inativação do NO (LIMA, WOFFORD, RECKELHOFF, 2012; FISMAN, TENENBAUM, PINES, 2002). De fato, alguns autores encontraram níveis aumentados de certos marcadores do estresse oxidativo em comparação às mulheres em idade fértil (SIGNORELLI et al, 2006). Portanto, o aumento do estresse oxidativo e consequente disfunção endotelial são considerados fatores chaves que contribuem para maior risco de desenvolver DCV na pós-menopausa (MOREAU et al., 2013).

Ainda neste sentido, sabe-se que as células endoteliais também são capazes de produzir substâncias como a dimetilarginina assimétrica (ADMA), originada do catabolismo de proteínas que contém resíduos metilados de arginina, sendo assim considerada uma molécula análoga a L-arginina (COOKE, 2000). Diversos trabalhos realizados *in vitro* e *in vivo* denominam o ADMA como um inibidor endógeno das três isoformas da NOS, que afeta tanto a produção quanto a biodisponibilidade de NO (FRANSCESCHELLI et al., 2013; SYDOW E MÜNZEL, 2003). Por isso, o ADMA tem sido sugerido como um fator de risco independente para disfunção endotelial e doença arterial coronariana (SCHNABEL et al, 2005). Colaborando com esta afirmação, está bem descrito na literatura que doenças caracterizadas pela presença da disfunção endotelial, como hipertensão arterial, hipercolesterolemia e diabetes, apresentam concentrações plasmáticas aumentadas de ADMA (BÖGER, 2005; FRANSCESCHELLI et al., 2013).

Schulze et al (2005) encontraram correlação positiva entre a idade e concentrações de ADMA em homens e mulheres. Quando analisados os subgrupos, estes autores verificaram que as mulheres acima dos 50 anos de idade apresentavam maiores concentrações de ADMA em comparação às mais jovens, sendo esta relação inexistente no sexo masculino. Curiosamente, foi demonstrado ainda que as mulheres acima dos 50 anos continuavam a apresentar concentrações elevadas de ADMA em comparação aos homens da mesma faixa etária. Dessa maneira, estes dados sugerem que a menopausa parece influenciar negativamente

este biomarcador, acrescentando outro fator de risco cardiovascular a esta população.

2.4 Biomarcadores inflamatórios

A inflamação é um mecanismo de defesa do organismo em resposta a um estímulo nocivo e caracteriza-se pela ativação de complexas vias de sinalização (BEAVERS, BRINKLEY, NIKLAS, 2010). De maneira resumida, o sistema imune inclui classicamente: o sistema imune inato e o sistema imune adaptativo. A imunidade inata, primeira linha de defesa do organismo, caracteriza-se por uma resposta rápida e não específica efetuada por meio de ações como fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios, reagentes de fase aguda, citocinas e quimiocinas. Já a imunidade adaptativa caracteriza-se pela ativação de dois tipos de células, linfócitos T e B, capazes de desencadear respostas altamente específicas a diferentes tipos de agentes patogênicos (LEIBOWITZ, SCHIFFRIN, 2011; MIAN, PARADIS, SCHIFFRIN, 2014). Porém, é importante destacar que estas partes do sistema imune estão intrinsicamente ligadas entre si, de modo que, o sistema inato ajuda no desenvolvimento de respostas imunes específicas através da apresentação de antígenos, enquanto que, as células do sistema adaptativo podem liberar citocinas que regulam a função das células imunes inatas (WALSH et al., 2011).

Sabe-se que a inflamação crônica, mesmo em baixo grau, é um fator chave na gênese e progressão da hipertensão arterial. Tanto as respostas imunes inatas e adaptativas parecem estar envolvidas neste processo (SUNG, SUH, KIM, 2003; SAVOIA E SCHIFFRIN, 2006; LEIBOWITZ, SCHIFFRIN, 2011; SHIFFRIN, 2013). Juntos, mecanismos inflamatórios como a ativação e infiltração de células imunes, liberação de citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão e o estresse oxidativo parecem aumentar a pressão arterial através da lesão de órgãos-alvo (ex.: rins) e do remodelamento vascular (MIAN, PARADIS, SCHIFFRIN, 2014).

No entanto, o papel dos mediadores inflamatórios na gênese das doenças cardiovasculares durante o climatério ainda não é claro. Trabalhos recentes mostram que neste período ocorre aumento da expressão de interleucinas e outras citocinas inflamatórias, fenômeno este que pode ser parcialmente explicado pelas alterações nos hormônios sexuais (IZZICUPO et al., 2013; VRACHNIS et al., 2014). De fato, alguns trabalhos demonstram que mulheres na pós-menopausa apresentam concentrações aumentadas de IL-6, IL-18 e proteína C-reativa (PCR) em

comparação aos seus pares em idade reprodutiva (CIOFFI et al., 2002; YASUI et al., 2007). Corroborando com estes dados, outro estudo realizado in vivo e in vitro, afirma que a privação de estrógenos após a menopausa pode aumentar a produção de citocinas inflamatórias pelas células mononucleares (KIM et al., 2012). Por outro lado, achados em modelos experimentais mostram que os estrógenos exercem papel anti-inflamatório em animais jovens que são mediados pelos receptores clássicos de estrógenos, ER α , enquanto que em animais idosos, esses efeitos são perdidos ou atenuados e a expressão dos receptores de estrógenos do subtipo β (ER β) parece exercer papel preponderante nessa fase de vida, desencadeando maior resposta inflamatória, o que poderia explicar os eventos adversos da reposição hormonal em mulheres mais velhas (BOWLING et al., 2014). Assim, durante o climatério, além da deficiência de estrógenos, mudanças na população de seus receptores bem como nas vias de sinalização podem desencadear um estado inflamatório crônico que poderia afetar na prevalência das doenças cardiovasculares nessa população. Nesse sentido, recente estudo realizado em mulheres brasileiras na pós-menopausa encontraram associação entre a idade, tempo pós-menopausa e maior prevalência de aterosclerose subclínica, doença caracterizada por processos inflamatórios e frequentemente associada a fatores de risco como hipertensão, diabetes e histórico familiar (NAHAS et al., 2014).

2.5 Cortisol

O cortisol, principal glicocorticoide secretado pelo córtex da glândula adrenal, é o produto final da estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (GUYTON E HALL, 1997). A exposição crônica a concentrações elevadas deste hormônio frequentemente implica em um aumento nos níveis de pressão arterial e também no risco cardiovascular (WILLIAMSON et al, 2005; VALASSI et al, 2011).

Os mecanismos através dos quais o cortisol atua como mediador da hipertensão arterial ainda não foram completamente elucidados. Adicional à ativação simpática, do SRAA e também dos receptores mineralocorticoides, alguns trabalhos enfatizam a ação do cortisol sobre a via do NO. Tais autores afirmam que este glicocorticoide aumenta a produção de EROS pela via da NADPH oxidase no endotélio vascular, provocando a oxidação do NO e limitando a ação desta molécula na musculatura lisa vascular. Ou seja, o aumento do estresse oxidativo e a consequente redução da biodisponibilidade de NO estão integrados na relação

cortisol/hipertensão arterial (WITHWORTH et al, 2002; ONG, WITHWORTH, 2011). Recente estudo também destaca que o cortisol participa de forma significativa na relação existente entre obesidade e hipertensão arterial, e sugere que a gênese da síndrome metabólica envolve exposição prolongada e excessiva ao glicocorticoide (VARUGHESE, NIMKEVYCH, UWAIFO, 2014).

Nesse sentido, algumas evidências sugerem o aumento na secreção de cortisol em relação à idade em ambos os gêneros (DEUSCHLE et al., 1997). Um possível papel dos hormônios sexuais sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal também foi demonstrado, onde mulheres apresentavam maior aumento na concentração de cortisol relacionado à idade em comparação aos homens (VAN CAUTER et al., 1996). Além disso, verificou-se que frente a um estímulo estressor as mulheres na pós-menopausa apresentaram maior resposta deste eixo em relação ao sexo oposto, resposta contrária àquela observada quando analisados indivíduos jovens (SEEMAN et al., 2001). Dessa forma, a atividade aumentada deste via endócrina pode representar um dos elos entre os distúrbios do climatério e o risco cardiovascular aumentado nesta população (CAGNACCI et al, 2011).

2.6 Leptina

O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino de grande complexidade, isso porque, ele desempenha papel central na manutenção da homeostase energética através da liberação de várias adipocinas, as quais interagem com órgãos centrais e periféricos e controlam a ingestão alimentar, o gasto energético e o metabolismo em geral. Dentre as principais adipocinas, a leptina participa de forma relevante na manutenção do peso corporal e suas concentrações circulantes são proporcionais ao conteúdo de gordura corporal existente (JAMES HARWOOD JR, 2012).

Apesar de ser essencial na regulação da homeostase energética, a leptina também pode desencadear efeitos negativos no sistema cardiovascular, quando em excesso. Alguns autores destacam a participação da leptina no desenvolvimento da hipertensão arterial, especialmente em casos de obesidade, caracterizados pela hiperleptinemia (MATTU, RANDEVA, 2013). Embora os mecanismos responsáveis não estejam completamente esclarecidos, algumas evidências apontam para um efeito desfavorável da leptina sobre a ativação simpática, produção de NO e aumento na geração de EROS, favorecendo a

disfunção endotelial (BELTOWISK, 2006). Além disso, a leptina parece contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares através de suas ações pró-inflamatórias (WANNAMETHEE et al, 2007; PAZ-FILHO et al, 2012).

Nesse contexto, o ganho de peso torna-se uma das principais preocupações com a saúde na pós-menopausa e a mulher vivencia mudanças no padrão de distribuição da gordura corporal, que afetam diretamente o sistema cardiovascular (DAVIS et al, 2012). A deficiência de estrógenos tem sido associada ao aumento da adiposidade e principalmente maior acúmulo de gordura na região central, o que aumenta o risco de eventos cardiovasculares (PERRY et al, 2008; THERNOF E DESPRÉS, 2013).

Já foi evidenciado que as mulheres apresentam maiores concentrações de leptina em comparação aos homens, contudo, ainda não há um consenso quando se analisa o período pós-menopausa. Assim, é possível encontrar na literatura estudos que reportam aumento, nenhuma alteração ou até mesmo uma diminuição da leptina nesta faixa etária (HADJI et al., 2000; HAFFNER, MYKKÄNEN, STERN, 1997; KHOKHAR, SIDHU, KAUR, 2010). Di Carlo et al (2004) afirmam que a reposição hormonal minimiza o risco cardiovascular nesta população por evitar o ganho de peso corporal e o consequente aumento da leptina. Contudo, recente meta-análise, concluiu que a concentração de leptina em mulheres na pós-menopausa associa-se positivamente com o IMC e não está associada à reposição hormonal (ZHOU et al, 2013).

2.7 Exercício Físico

Acredita-se que o sedentarismo seja responsável por aproximadamente 6-10% das principais doenças crônico-degenerativas em todo o mundo, o que caracteriza este comportamento como um fator risco semelhante à obesidade e ao tabagismo (LEE et al, 2012). Sabe-se que o exercício físico aeróbio realizado regularmente e em intensidades moderadas promove diversos benefícios à saúde, especialmente no sistema cardiovascular, e nesse sentido, sua prática tem sido recomendada na prevenção e/ou tratamento da hipertensão arterial por várias organizações de saúde (PESCATELLO et al, 2004; ROQUE et al, 2013).

O aumento do fluxo sanguíneo pulsátil e da pressão que o sangue exerce sobre a parede dos vasos, provocados pelo exercício físico, são importantes estímulos para aumentar a síntese de NO bem com favorecer sua biodisponibilidade

no sistema vascular. Estes benefícios estão relacionados principalmente à maior ativação e/ou expressão da enzima eNOS nas células endoteliais, simultaneamente, ao aumento da atividade e/ou expressão das enzimas antioxidantes SOD, catalase e GPx e redução da atividade e/ou expressão das enzimas oxidantes, especialmente a NADPH oxidase (WALTHER, GIELEN, HAMBRECHT, 2004). Além disso, apenas dois estudos existentes na literatura demonstram que o exercício físico em mulheres na pós-menopausa é eficaz em reduzir as concentrações de ADMA, molécula que prejudica a produção e/ou biodisponibilidade de NO. Contudo, esses autores não avaliaram a produção deste potente vasodilatador (TANAHASHI et al., 2014a; TANAHASHI et al., 2014b). Assim, em conjunto, tais mecanismos permitem maior ação do NO na musculatura lisa vascular, reduzem o estresse oxidativo e consequentemente favorecem o controle da pressão arterial (WALTHER, GIELEN, HAMBRECHT, 2004).

Além disso, o exercício físico, especialmente em indivíduos sedentários, representa uma ruptura na homeostase do organismo que desencadeia processos inflamatórios agudos e crônicos (PETERSEN E PEDERSEN, 2005). Principalmente em formas extremas de exercício, como maratonas e *Ironman*, sua prática associa-se a respostas pró-inflamatórias, com aumento de mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-1 β e proteína C-reativa. No entanto, na maioria das situações, o exercício físico exerce classicamente um importante papel anti-inflamatório, prevenindo ou atenuando o estado inflamatório (LANCASTER E FEBBRAIO, 2014). Por isso, consideram-se as respostas inflamatórias, quando relacionadas ao treinamento físico, um processo benéfico que viabiliza a prevenção de doenças crônicas, com efeitos em sistemas neuroendócrinos (SILVA E MACEDO, 2011).

Os efeitos benéficos do treinamento físico sobre a inflamação podem estar relacionados à redução na gordura corporal e/ou prevenção do ganho de peso, melhorando assim o perfil das células imunes no tecido adiposo. Isto pode resultar na redução da liberação de citocinas pró-inflamatórias e aumento na liberação de citocinas anti-inflamatórias pelo adipócito bem como atenuar o recrutamento de macrófagos pró-inflamatórios (M1) neste tecido (LANCASTER E FEBBRAIO, 2014).

Sabe-se que a contração da musculatura esquelética resulta na liberação de miocinas que também promovem ações anti-inflamatórias diretas e indiretas. Por exemplo, exercendo efeitos benéficos em depósitos de gordura visceral e ectópica, melhorando o metabolismo de oxidação de gorduras na própria musculatura ativa

bem como estimulando a liberação de outros componentes anti-inflamatórios (WALSH et al., 2011). Além disso, foi demonstrado que exercício físico contribui para prevenção e/ou redução do acúmulo de lipídios no fígado, em modelos experimentais e em humanos (KAWANISHI et al., 2012; SULLIVAN et al., 2012).

Deve-se destacar também que os mecanismos anti-inflamatórios desencadeados pelo exercício físico podem estar associados à via de sinalização do *toll-like receptor* (TLR) assim como na redução da liberação de IL-1 β , esta última considerada uma citocina chave no controle da inflamação local e sistêmica, que contribui no desenvolvimento de doenças como aterosclerose, resistência à insulina e diabetes tipo 2 (LANCASTER E FEBRAIO, 2014). Nesse sentido, estudos realizados em homens e mulheres de meia-idade demonstraram que os marcadores inflamatórios apresentam relação inversa a aptidão cardiorrespiratória (KULLO, KALHEGHI, HENSRUD, 2006; LAVOIE et al, 2010), sugerindo que a adoção de um estilo de vida fisicamente ativo pode influenciar positivamente estes parâmetros.

3 JUSTIFICATIVA

A prática de exercícios físicos torna-se fundamental nessa fase de vida e o entendimento dos mecanismos pelos quais a sua prática promove efeitos benéficos é imprescindível para estabelecer diretrizes e recomendações para essa população. Apesar do crescente interesse em estudar o período pós-menopausa, poucos estudos até o momento se preocuparam em avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbio sobre os biomarcadores cardiovasculares e endócrino-inflamatórios em mulheres normotensas e hipertensas na pós-menopausa e a existência de possíveis diferenças no padrão de resposta frente ao treinamento físico aeróbio. Sua importância clínica reside no fato de que mulheres vivem mais que homens e que a prevalência de hipertensão arterial eleva-se nessa fase de vida. Assim, este estudo poderá propiciar melhores estratégias para a prevenção e/ou tratamento das doenças cardiovasculares e suas complicações.

4 OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência do treinamento físico aeróbio sobre os parâmetros antropométricos, cardiovasculares e bioquímicos em mulheres normotensas e hipertensas na pós-menopausa.

4.1 Objetivos específicos

- Avaliar os níveis basais dos diferentes biomarcadores cardiovasculares e endócrino-inflamatórios em mulheres normotensas e hipertensas na pós-menopausa
- Avaliar a existência de possíveis diferenças nos padrões de resposta destes biomarcadores frente ao treinamento físico aeróbio em mulheres normotensas e hipertensas na pós-menopausa
- Avaliar a influência do treinamento físico aeróbio sobre:
 - ✓ Índice de massa corporal, circunferência abdominal, relação cintura-quadril;
 - ✓ Pressão arterial e frequência cardíaca de repouso;
 - ✓ Perfil lipídico e glicemia;
 - ✓ Via NO/GMPc e ADMA;
 - ✓ Estado redox: superóxido dismutase, catalase e malondialdeído;
 - ✓ IL-1 β , leptina e cortisol.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Campus Rio Claro, nº parecer 573.752. Os participantes deste estudo foram recrutados através de mídia impressa/televisiva e anúncios distribuídos dentro e em áreas próximas à universidade. Além disso, um banco de dados já existente em nosso laboratório foi utilizado para a convocação das voluntárias.

5.1 Participantes

Participaram deste estudo 37 mulheres na pós-menopausa, sendo 19 normotensas (NT) e 18 hipertensas (HT). Aquelas que atenderam aos critérios de inclusão vigentes foram convidadas a comparecer ao Laboratório de Fisiologia Cardiovascular e Atividade Física para uma avaliação inicial, e também foram informadas de todos os procedimentos envolvidos neste projeto de pesquisa. Após terem suas dúvidas esclarecidas, um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado e o questionário PARQ foi preenchido, este último com objetivo de identificar algum problema de saúde, principalmente de origem cardiovascular que já tenha ocorrido.

5.1.1 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão: a) estar na pós-menopausa; b) ser fisicamente inativa (tempo < 150 minutos de atividade física semanal de intensidade moderada ou < 60 minutos de atividade física semanal de intensidade vigorosa nos últimos três meses); c) Hipertensão arterial (pressão arterial sistólica entre 140 e 159 mmHg e pressão arterial diastólica entre 90 e 99mmHg), segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Hipertensão - grupo de hipertensas; d) apresentar índice de massa corporal (IMC) < 30 Kg/m².

Critérios de exclusão: a) estar sob terapia de reposição hormonal; b) Índice glicêmico de jejum > 100 mg/dL; c) apresentar problemas renais; d) ser fumante; e) apresentar qualquer outra condição que impedisse a prática de exercícios físicos.

5.2 Procedimentos

Foram formados dois grupos, sendo um composto por voluntárias NT e outro por HT. As voluntárias foram classificadas como HT segundo diagnóstico previamente realizado pelo médico da paciente e de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2010). Ambos os grupos foram submetidos aos mesmos procedimentos, seguindo uma ordem previamente determinada (Figura 3).

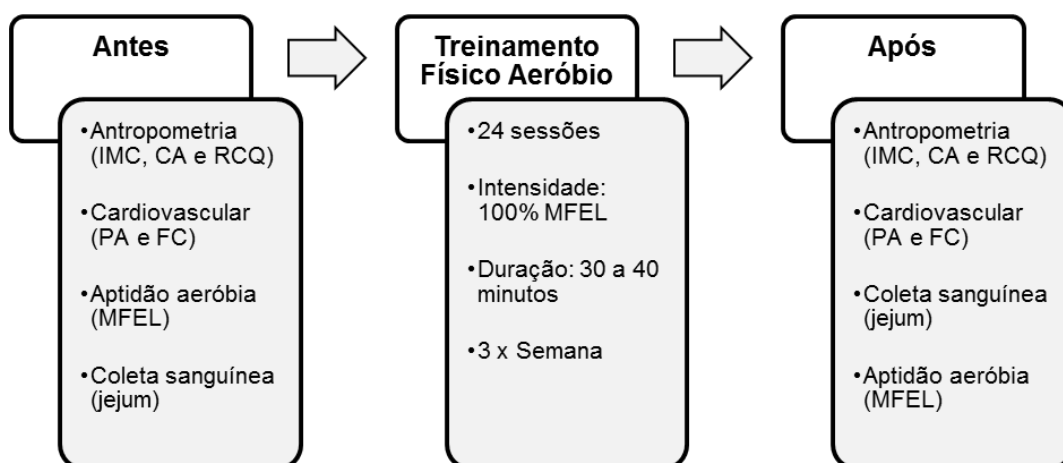


Figura 3. Desenho experimental. IMC: Índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; RCQ: relação cintura-quadril; PA: pressão arterial; FC: frequência cardíaca; MFEL: máxima fase estável de lactato.

5.2.1 Parâmetros antropométricos

O peso corporal foi mensurado através de uma balança digital (Toledo® 2096 PP), com a voluntária descalça e vestindo roupas leves. A altura foi mensurada com o estadiômetro da própria balança. Em posse destes dados, o índice de massa corporal (IMC) foi calculado através da razão massa corporal pela altura². A circunferência abdominal (CA) correspondeu a maior medida, normalmente situada no nível da cicatriz umbilical. A circunferência de cintura (CC) foi medida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. Já a circunferência de quadril (CQ) foi medida no ponto de maior circunferência da região glútea. A relação cintura-quadril (RCQ) foi obtida através da razão entre CC e CQ. Todas as medidas foram realizadas com uma fita métrica específica para esta finalidade.

5.2.2 Parâmetros cardiovasculares

Frequência cardíaca de repouso (FC) – As voluntárias permaneceram em repouso total, na posição sentada durante 20 minutos, utilizando um frequencímetro da marca Polar (Modelo FT1 TRQ). Ao final do repouso, o valor da FC foi anotado.

Pressão arterial de repouso (PA) – Após permanecerem em repouso total, na posição sentada durante 20 minutos, foram realizadas três medidas consecutivas da pressão arterial no braço esquerdo, com o auxílio de um aparelho de pressão semiautomático, devidamente calibrado, da marca Microlife (Modelo BP 3BT0A) que opera através do método oscilométrico. Em caso de variações superiores a 10 mmHg entre as medidas, uma nova medição era realizada e o valor discrepante descartado. Considerou-se a média das três medidas como a PA de repouso.

5.2.3 Determinação da máxima fase estável de lactato (MFEL)

Antes de iniciar os testes da MFEL, foram realizadas no máximo quatro sessões de familiarização com o ergômetro (Esteira – Movement® RT 250 PRO) para que as voluntárias pudessem realizá-los com segurança. Além disso, a escala de percepção subjetiva de esforço (BORG, 1998) foi apresentada (Figura 4).

Escala de percepção subjetiva de esforço (BORG E NOBLE, 1974)	
6	Sem nenhum esforço
7	Muito fácil
8	
9	Fácil
10	
11	Relativamente fácil
12	
13	Ligeiramente cansativo
14	
15	Cansativo
16	
17	Muito cansativo
18	
19	Exaustivo
20	Esforço máximo

Figura 4. Escala de percepção subjetiva de esforço.

Para identificação da MFEL, cada voluntária foi submetida à no mínimo dois e no máximo cinco testes, em dias não consecutivos. O protocolo de determinação da MFEL foi constituído de cargas constantes (inclinação da esteira –

variação de 2 a 11%), velocidade fixa de 5,5 km/h e duração fixa de 30 minutos, com coletas sanguíneas do lóbulo da orelha realizadas no repouso, no 10° e no 30° minutos de exercício (BENEKE, 2003). A caracterização da MFEL corresponde à intensidade onde o aumento na concentração de lactato não supera 1mmol/L entre o 10° e 30° minutos do teste, ou seja, há um equilíbrio entre a produção e remoção do lactato. As amostras de sangue (25µL) foram coletadas em capilares heparinizados e em seguida foram armazenadas em tubos de 1,5 mL contendo ácido tricloroacético (400 µL).

Lactato – A concentração de lactato sanguíneo foi determinada através do método colorimétrico descrito por Engels e Jones (1978). Os tubos contendo 25µL de sangue e 400 µL de ácido tricloroacético foram centrifugados, 50µL do sobrenadante foram adicionados a 250µL de reativo em uma microplaca. Após incubação de 1 hora, a concentração do lactato sanguíneo foi determinada com um comprimento de onda de 340nm através de um espectrofotômetro. O reativo utilizado na reação é composto de 25 mL de estoque de Glicina/EDTA (20,2 g de glicina + 2,05 de EDTA + qsp de água destilada para 500 mL) adicionados a 2,25 mL de Hidrato de Hidrazina a 24% e ajustado para o pH de 9,45. Posteriormente, adiciona-se 50 mg de Beta-Nicotinamide Adenine Dinucleotide (Sigma Aldrich) e 75µL de Lactato desidrogenase (Sigma Aldrich).

5.2.4 Treinamento Físico Aeróbio (TFA)

O TFA foi realizado por meio da caminhada, com velocidade fixa de 5,5 Km/h na intensidade de 100% da MFEL (inclinação máxima da esteira onde a concentração sanguínea de lactato não ultrapassou 1 mmol/L entre o 10° e o 30° minuto de exercício durante o teste). Foram realizadas 24 sessões de exercício, com frequência de três vezes por semana e com progressão de 30 a 40 minutos de duração (Figura 5). Todas as sessões foram supervisionadas e realizadas no Laboratório de Fisiologia Cardiovascular e Atividade Física – Departamento de Educação Física (UNESP – Rio Claro), com controle de temperatura ($\approx 25^{\circ}\text{C}$) e umidade relativa do ar (40-60%). Além disso, em todas as sessões as voluntárias utilizaram frequencímetro para monitoramento da frequência cardíaca.

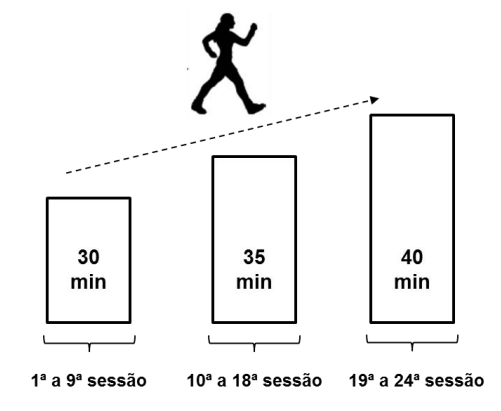


Figura 5. Duração das sessões de exercício aeróbico.

5.2.5 Coleta sanguínea e parâmetros bioquímicos

Após jejum noturno de 12 horas, foram realizadas duas coletas sanguíneas (antes e após o TFA) da veia antecubital (≈ 15 ml), através de técnica asséptica com material de punção venosa descartável. Este procedimento foi realizado por um profissional especializado em um laboratório de análises clínicas conveniado na cidade de Rio Claro. Cabe ressaltar que, a coleta sanguínea final foi marcada imediatamente após 48 horas de intervalo da última sessão de exercício. Foram obtidas, após centrifugação, alíquotas de soro e plasma utilizadas na análise dos seguintes marcadores bioquímicos:

Perfil lipídico e glicemia – Amostras de soro foram utilizadas para determinação do colesterol total (CT), HDL Colesterol (HDL-C), LDL Colesterol (LDL-C), VLDL Colesterol (VLDL-C), triglicerídeos (TG) e glicose. As análises foram realizadas pelo método enzimático automático.

Leptina - Amostras de soro foram utilizadas para determinação da concentração de leptina através de kits comerciais (SPI Bio, França), executados de acordo com a recomendação do fabricante. Este ensaio é baseado na técnica de duplo anticorpo. As amostras e os padrões foram adicionados a uma placa contendo um anticorpo específico para a leptina, sendo que qualquer leptina presente nas amostras liga-se ao anticorpo. Em seguida, um conjugado de anticorpos poli clonais é adicionado ao ensaio. Isso permite a ligação dos dois anticorpos a diferentes partes da molécula de leptina humana. Após um período de incubação, a placa é lavada e a concentração da leptina é feita através da adição da solução de peróxido de hidrogênio/TMB. A reação é interrompida por meio de uma solução de ácido

sulfúrico. A leitura das amostras foi realizada por meio de um espectrofotômetro e comprimento de onda de 450 nm, sendo que, a intensidade da cor é proporcional à quantidade de leptina presente nas amostras.

Cortisol – Amostras de soro foram utilizadas para a determinação da concentração de cortisol através do método de quimioluminescência (ADVIA Centaur®). Este é um imunensaio competitivo que recorre à tecnologia quimioluminescente direta. Existe uma relação inversa entre a quantidade de cortisol presente na amostra e a quantidade de unidades relativas de luz (RLUs) detectadas pelo sistema.

Hormônio Folículo-Estimulante (FSH) - Amostras de soro foram utilizadas para determinação da concentração de FSH através de kits comerciais (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA), executados de acordo com a recomendação do fabricante. Este ensaio é baseado na técnica de duplo anticorpo. As amostras, padrões, anticorpos de detecção primários e secundários (Anti-FSH-HRP + Anti-FSH Conjugado) foram adicionados a uma microplaca revestida com estreptavidina. A partir da interação entre os anticorpos e o FSH presente nas amostras, um complexo é formado e imobilizado na microplaca. Depois de seguidas lavagens, foi adicionada a solução TMB (tetrametilbenzidina) para quantificação do hormônio. Após o período de incubação pré-determinado pelo fabricante, foi adicionada uma solução para interrupção da reação, resultando em um produto de coloração amarela. A quantificação foi realizada através do método espectrofotométrico e um comprimento de onda de 450nm.

Interleucina-1 beta (IL-1 β) - A concentração plasmática de IL-1 β foi determinada pelo método ELISA com auxílio de kits comerciais de alta sensibilidade (R&D Systems, Mineapolis-MN, USA), executados de acordo com a recomendação do fabricante. As amostras foram adicionadas a placa contendo um anticorpo específico a IL-1 β . Após um período de incubação e lavagem, foi adicionado um anticorpo secundário para sua detecção. Posteriormente, sucessivas lavagens foram realizadas e a solução substrato foi adicionada a placa. Em seguida a solução amplificadora foi incorporada à reação, modificando sua coloração proporcionalmente a quantidade presente de IL-1 β . A quantificação foi determinada com um comprimento de onda de 490nm por meio de um espectrofotômetro.

Nitrito/Nitrato (NO_x^-) – Amostras de plasma foram utilizadas para determinação da concentração plasmática de nitrito (NO_2^-)/nitrato (NO_3^-), os quais são produtos terminais da oxidação do NO, através de kits comerciais (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA) executados de acordo com o fabricante. Inicialmente, o ensaio se dá pela conversão das concentrações de nitrato para nitrito através da enzima nitrato redutase. Em seguida, adiciona-se a sulfanilamida (Griss 1) e o N-(1-Naphthyl) ethylenediamine (Griss 2), promovendo a formação de um componente “azo” caracterizado pela coloração roxa, este último é quantificado através do comprimento de onda de 540-550 nm com auxílio de um espectrofotômetro.

Monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) – Amostras de plasma foram utilizadas para determinação dos níveis de GMPc, através de kits comerciais (R&D Systems, Minneapolis-MN, USA) executados de acordo com a recomendação do fabricante. Este ensaio é baseado na técnica de ligação competitiva. Durante a incubação, o anticorpo policlonal liga-se a outro anticorpo presente na microplaca. Após sucessivas lavagens, adiciona-se a solução substrato para determinar a atividade enzimática. Em seguida, a solução é interrompida e a leitura da placa é realizada em comprimento de onda de 450 nm, sendo que a intensidade da cor é inversamente proporcional a concentração de GMPc presente na amostra.

Dimetil L-arginina assimétrica (ADMA) – Amostras de plasma foram utilizadas para determinação da concentração de ADMA, através do método ELISA com o auxílio de kits comerciais (Immunodiagnostik – Germany), executados de acordo com a recomendação do fabricante. As amostras foram preparadas com um reagente que possibilita a ligação com ADMA. Em seguida, foi adicionado um anticorpo de ADMA em uma microplaca revestida por um marcador específico. Após incubação, o ADMA compete com os marcadores, ligando-se ao anticorpo policlonal. A ligação dos marcadores com anticorpo é inversamente proporcional à concentração de ADMA presente nas amostras. Após segunda incubação, o anticorpo conjugado peroxidase foi adicionado à placa para detectar os anticorpos anti-ADMA. Posteriormente a lavagem, o substrato tetraetilbenzidina (TMB) é adicionado. A intensidade da coloração é inversamente proporcional à concentração de ADMA, ou seja, a maior concentração de ADMA nas amostras reduzem as concentrações de anticorpos ligados ao marcador e diminui o sinal fotômetro. A quantificação de ADMA foi determinada com um comprimento de onda de 450nm.

Superóxido Dismutase (SOD) – Amostras de plasma foram utilizadas para determinação da atividade da enzima antioxidante SOD com auxílio de kits comerciais (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA) executados de acordo com as recomendações do fabricante. Este ensaio utiliza o sal tetrazólio para detecção do ânion superóxido gerado pela ação catalisadora da xantina oxidase sobre a hipoxantina. Uma unidade (U) de SOD é definida como a quantidade de enzima necessária para exibir 50% de dismutação do radical superóxido. A quantificação da atividade da enzima SOD foi realizada pelo método espectrofotométrico utilizando o comprimento de onda de 440nm.

Catalase (CAT) – Amostras de plasma foram utilizadas para a determinação da atividade da enzima antioxidante catalase com auxílio de kits comerciais (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA) executados de acordo com o fabricante. Este ensaio é baseado na reação desta enzima com o metanol na presença de uma concentração ótima de peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O formaldeído produzido é mensurado colorimetricamente com *Purpald* como o composto cromogênico. O *Purpald* forma especificamente um composto bicíclico heterocíclico com os aldeídos, que em estado de oxidação muda sua coloração para roxa. A quantificação da atividade da enzima catalase foi realizada através do método espectrofotométrico utilizando um comprimento de onda de 540 nm.

Malondialdeído (MDA) - Amostras de soro foram utilizadas para a determinação da peroxidação lipídica, através do composto malondialdeído (MDA). O ensaio do MDA (Kit Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA) ocorre pela reação do ácido tiobarbitúrico sob alta temperatura (90 – 100°C) formando o composto “MDA-TBA adduct”. Este composto foi quantificado através do método espectrofotométrico utilizando o comprimento de onda de 530nm.

5.2.6 Análise estatística

Os resultados estão expressos como média e erro padrão da média, sendo que a normalidade dos dados foi testada através do teste de Shapiro-Wilk. Em seguida, foram aplicados os seguintes testes estatísticos: 1) teste *t de Student* pareado: comparação dos momentos pré e pós treinamento dentro de cada grupo; 2) teste *t de Student* não pareado: comparação entre os grupos para cada um dos momentos do estudo; 3) a análise de correlação foi realizada através do teste de

Pearson. O nível de significância de $p < 0,05$ foi aceito como diferente estatisticamente. Para estas análises foi utilizado o software GraphPad Prism 5.

6 RESULTADOS

Inicialmente, 75 voluntárias demonstraram interesse em participar da pesquisa e compareceram ao laboratório para o cadastro inicial. Deste total, 19 foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão requeridos. Portanto, 56 mulheres assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e iniciaram o protocolo. No entanto, no decorrer do estudo 19 participantes desistiram por motivos pessoais ou foram excluídas por não cumprirem todas as etapas exigidas. Deste modo, os dados apresentados neste estudo são referentes ao número final de 37 voluntárias, 19 normotensas e 18 hipertensas (Figura 6).

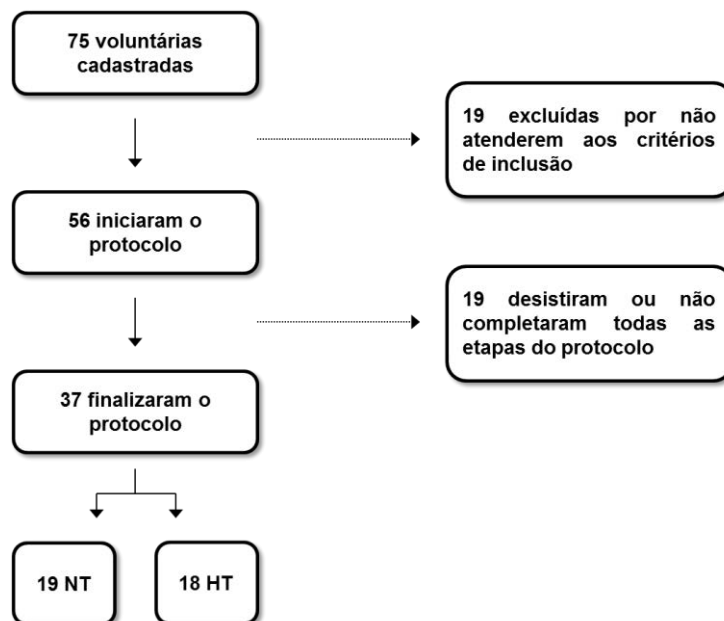


Figura 6. Seleção das voluntárias.

Características gerais

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos NT e HT para as variáveis idade e tempo pós-menopausa. As concentrações hormonais de FSH também não apresentaram diferenças significativas entre si (Tabela 1). Assim, a população estudada apresenta homogeneidade em suas características para melhor análise dos objetivos propostos.

Tabela 1. Características gerais

	NT (n=19)	HT (n=18)
Idade (anos)	55,0 ± 1,0	58,3 ± 1,2
Tempo pós-menopausa (anos)	8,4 ± 1,2	10,3 ± 2,1
FSH (mIU/mL)*	34,7 ± 5,5	41,0 ± 7,4

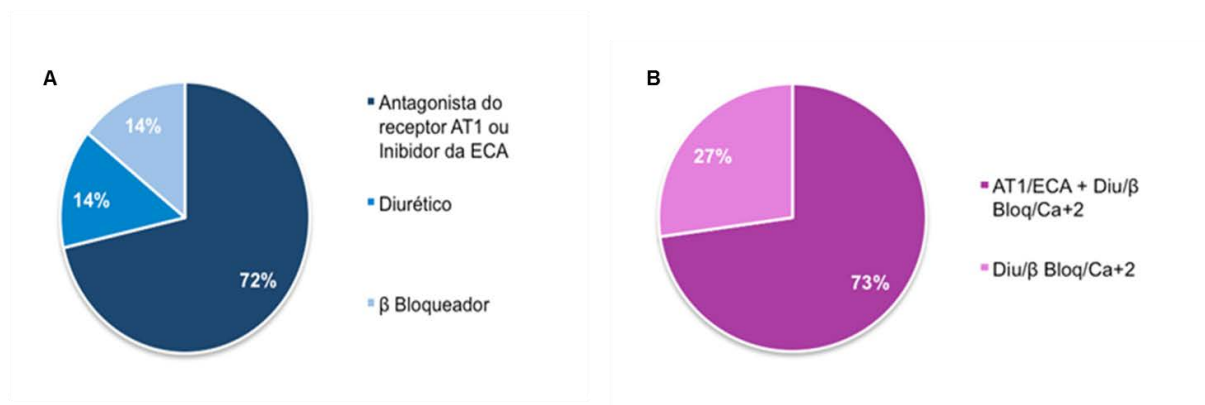
*FSH = Hormônio Folículo-Estimulante: voluntárias avaliadas NT (n=13) e HT (n=11).

Medicamentos

Do total de voluntárias, apenas 16,2% não faziam uso de nenhum tipo de medicamento, todas do grupo NT. Os fármacos utilizados para tratamento das dislipidemias apresentaram uma frequência de 16,7% no grupo NT e 50% no HT. Todas as voluntárias hipertensas eram medicadas, sendo que, aproximadamente 39% estavam sob monoterapia e 61% politerapia (Tabela 2). A descrição detalhada das características da monoterapia e politerapia está representada na Figura 7 painéis A e B, respectivamente.

Tabela 2. Medicamentos

	NT (n=19)	HT (n=18)
Estatinas	3	9
Tireoide	1	1
Ansiolíticos	1	1
Nenhum	6	-
Anti-hipertensivos		
Monoterapia		7
Politerapia		11

**Figura 7.** Características da terapia anti-hipertensiva. **A.** Monoterapia; **B.** Politerapia.

Aptidão aeróbia

Durante a realização dos testes correspondentes a MFEL observou-se um aumento significativo na concentração de lactato no 10º e 30º minutos em comparação ao repouso, em ambos os grupos. O mesmo aconteceu para frequência cardíaca e percepção subjetiva de esforço (Escala de Borg). Claramente, tais resultados são esperados em razão da progressão no exercício.

Não foram encontradas diferenças significativas na concentração sanguínea de lactato, frequência cardíaca, percepção subjetiva de esforço e intensidade (% inclinação da esteira) entre os grupos NT e HT durante a sessão de exercício que correspondeu a MFEL. Estes dados demonstram que os grupos treinaram em intensidades similares.

Ao analisar a intensidade correspondente a MFEL, foi constatado um aumento significativo após o programa de treinamento físico, em ambos os grupos (NT: +38,4%; HT: +32,7%), demonstrando assim a efetividade do protocolo empregado. Contudo, a melhora na aptidão aeróbia foi significativamente maior no grupo NT. Todos estes dados estão apresentados na Tabela 3 e Figura 8 e 9.

Tabela 3. Valores frequência cardíaca e percepção subjetiva de esforço (Borg) durante a sessão de exercício correspondente à MFEL em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa.

	MFEL Pré			MFEL Pós		
	Repouso	10'	30'	Repouso	10'	30'
NT (n=19)						
FC (bpm)	-	149,3 ± 3,0	155,2 ± 2,7 ^a	-	150,3 ± 2,3	156,9 ± 2,4 ^a
Borg	-	12,2 ± 0,3	15,2 ± 0,4 ^a	-	13,1 ± 0,3	15,7 ± 0,3 ^a
HT (n=18)						
FC (bpm) [†]	-	145,1 ± 5,0	151,8 ± 4,7 ^a	-	146,6 ± 4,4	150,8 ± 5,1 ^a
Borg	-	12,8 ± 0,3	15,3 ± 0,3 ^a	-	13,6 ± 0,4	16,1 ± 0,3 ^a

MFEL = Máxima fase estável de lactato; FC = Frequência cardíaca. a = p<0,05 em relação ao 10º min; † =Foram excluídas desta análise 7 voluntárias que faziam uso de β-bloqueadores.

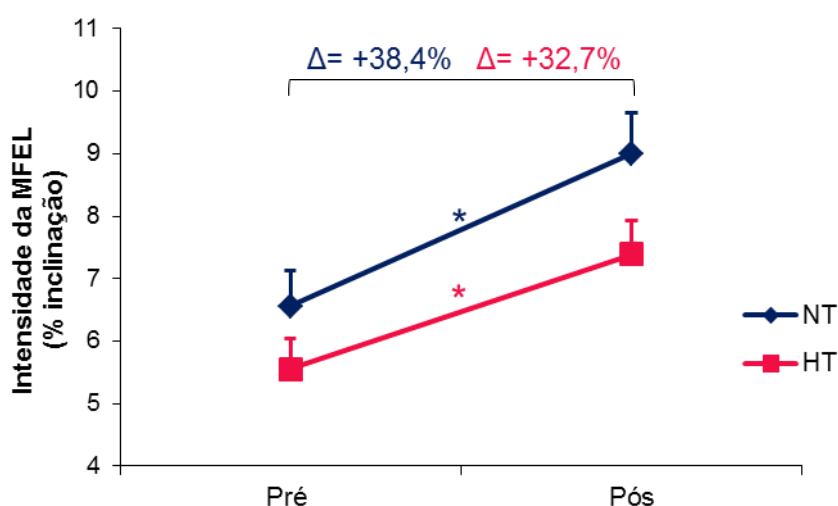
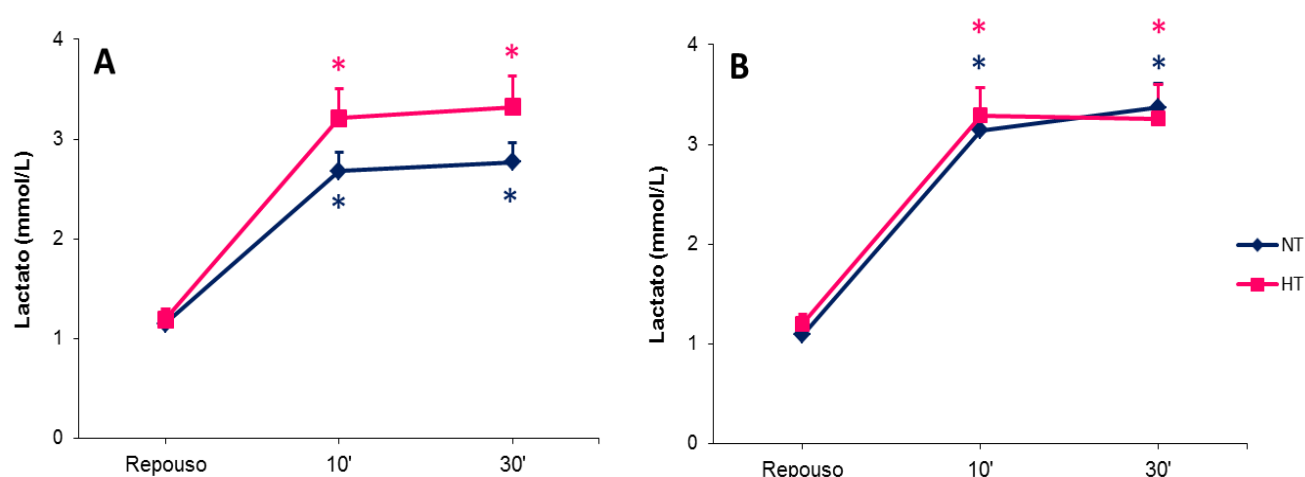


Figura 9. Efeito do protocolo de treinamento físico sobre a aptidão aeróbia em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa. * $p < 0,05$ em relação ao momento pré.

Antropometria

Ambos os grupos apresentavam classificação de sobrepeso e somente o grupo HT apresentou redução no IMC (-1,5%) em resposta ao TFA. Em relação à circunferência abdominal, não foram observadas alterações significativas frente ao treinamento físico empregado em ambos os grupos. O mesmo aconteceu para relação cintura-quadril (RCQ), como demonstrado na Tabela 4 e Figura 10.

Tabela 4. Efeito do treinamento físico aeróbio sobre os parâmetros antropométricos em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa.

	NT (n=19)		HT (n=18)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
IMC (Kg/m²)	25,9 ± 0,5	25,8 ± 0,6	27,3 ± 0,5	26,9 ± 0,5*
CA (cm)	94,0 ± 1,8	93,3 ± 1,9	94,4 ± 1,6	93,4 ± 1,5
RCQ	0,82 ± 0,01	0,81 ± 0,01	0,83 ± 0,01	0,82 ± 0,01

IMC = Índice de massa corporal; CA = Circunferência abdominal; RCQ = Relação cintura-quadril.

*p<0,05 em relação ao momento pré.

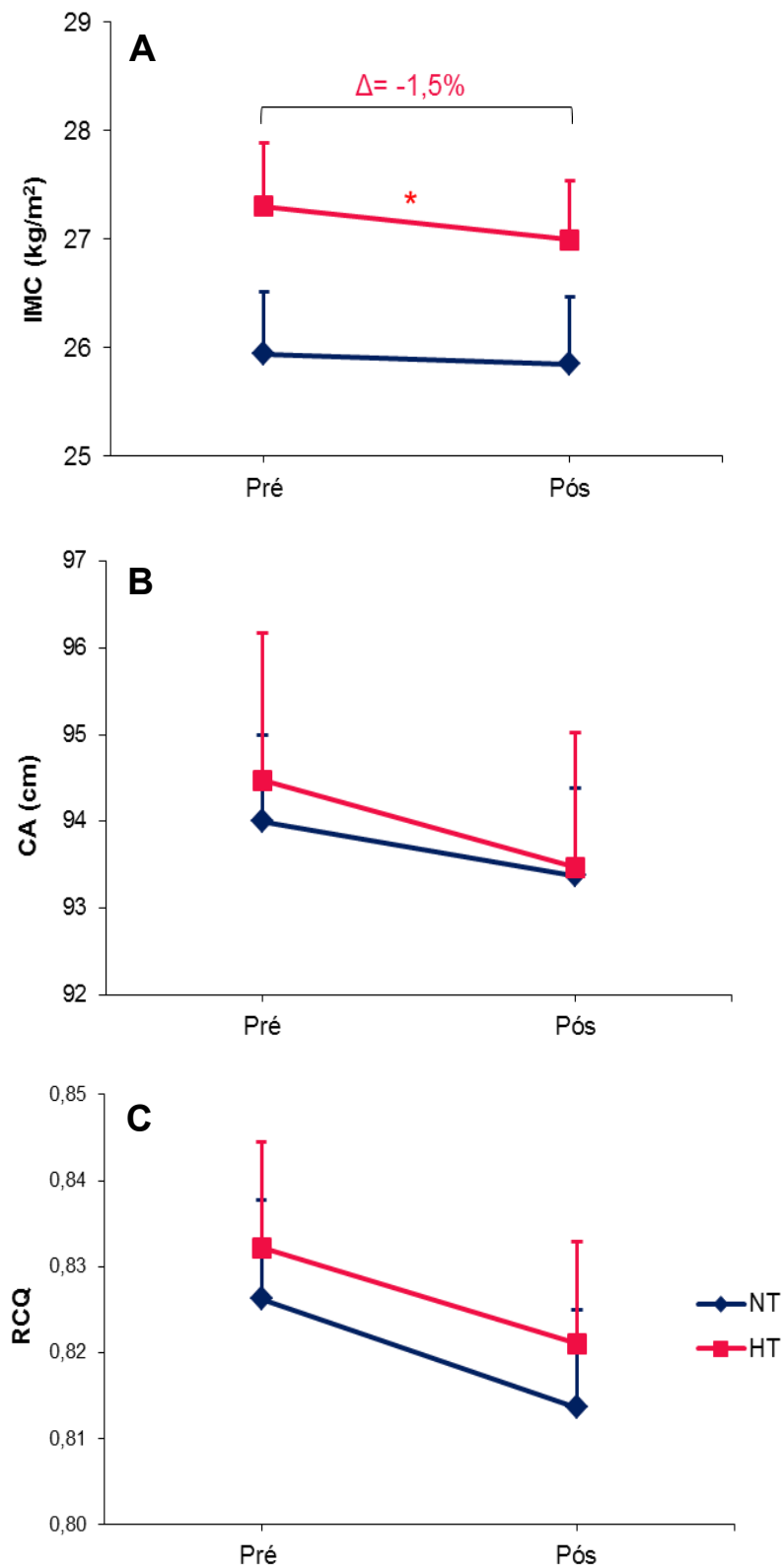


Figura 10. Efeito do treinamento físico aeróbio sobre os parâmetros antropométricos em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa. **A.** IMC = Índice de massa corporal; **B.** CA = Circunferência abdominal; **C.** RCQ = Relação cintura-quadril. * $p < 0,05$ em relação ao momento pré.

Perfil lipídico e glicemia

O TFA não alterou as concentrações séricas de CT, LDL-C, HDL-C, VLDL-C e TG, bem como não foram observadas modificações no índice glicêmico de jejum tanto nas voluntárias normotensas quanto hipertensas. Observa-se que os valores de triglicérides estão na faixa de normalidade, bem como as partículas de colesterol (LDL e HDL), segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013). Os dados estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Efeito do treinamento físico aeróbio sobre o perfil lipídico e glicemia em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa.

	NT (n=19)		HT (n=18)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
CT (mg/dL)	205,7 ± 7,4	196,9 ± 6,2	195,4 ± 6,4	194,1 ± 5,5
LDL-C (mg/dL)	135,3 ± 7,4	127,7 ± 6,1	124,7 ± 6,4	124,2 ± 5,0
HDL-C (mg/dL)	45,5 ± 2,5	47,0 ± 1,9	46,9 ± 1,7	49,1 ± 1,5
VLDL-C (mg/dL)	23,5 ± 2,8	22,1 ± 1,4	23,8 ± 1,9	20,6 ± 1,5
TG (mg/dL)	122,2 ± 14,1	110,6 ± 7,2	113,8 ± 10,2	103,1 ± 7,8
Glicemia (mg/dL)	87,4 ± 2,0	88,2 ± 2,2	87,2 ± 2,2	90,3 ± 2,1

CT = colesterol Total; LDL-C = lipoproteína de baixa densidade; HDL-C = lipoproteína de alta densidade; VLDL-C = lipoproteína de muito baixa densidade; TG = triglicerídeos.

Cardiovascular

Quando analisamos os parâmetros cardiovasculares, foram observadas reduções significativas tanto para PAS (- 3,8%) quanto para PAD (- 5,9%) no grupo HT após o programa de treinamento físico. Esse efeito foi acompanhado por uma redução significativa da FC de repouso (-3,9%). Nenhuma alteração foi constatada nestas variáveis no grupo NT em resposta ao TFA. Estes dados estão apresentados na Tabela 6 e ilustrados na Figura 11.

Tabela 6. Efeito do treinamento físico aeróbio sobre a pressão arterial e frequência cardíaca de repouso em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa.

	NT (<i>n</i> =19)		HT (<i>n</i> =18)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
PAS (mmHg)	113,7 ± 2,6	111,8 ± 3,0	118,5 ± 2,8	114,1 ± 3,0*
PAD (mmHg)	68,8 ± 1,7	68,2 ± 1,6	73,3 ± 2,4	69,0 ± 2,6*
FC (bpm)	71,0 ± 2,2	68,1 ± 2,2	67,3 ± 2,7	64,7 ± 2,2*

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca. **p*<0,05 em relação ao momento pré.

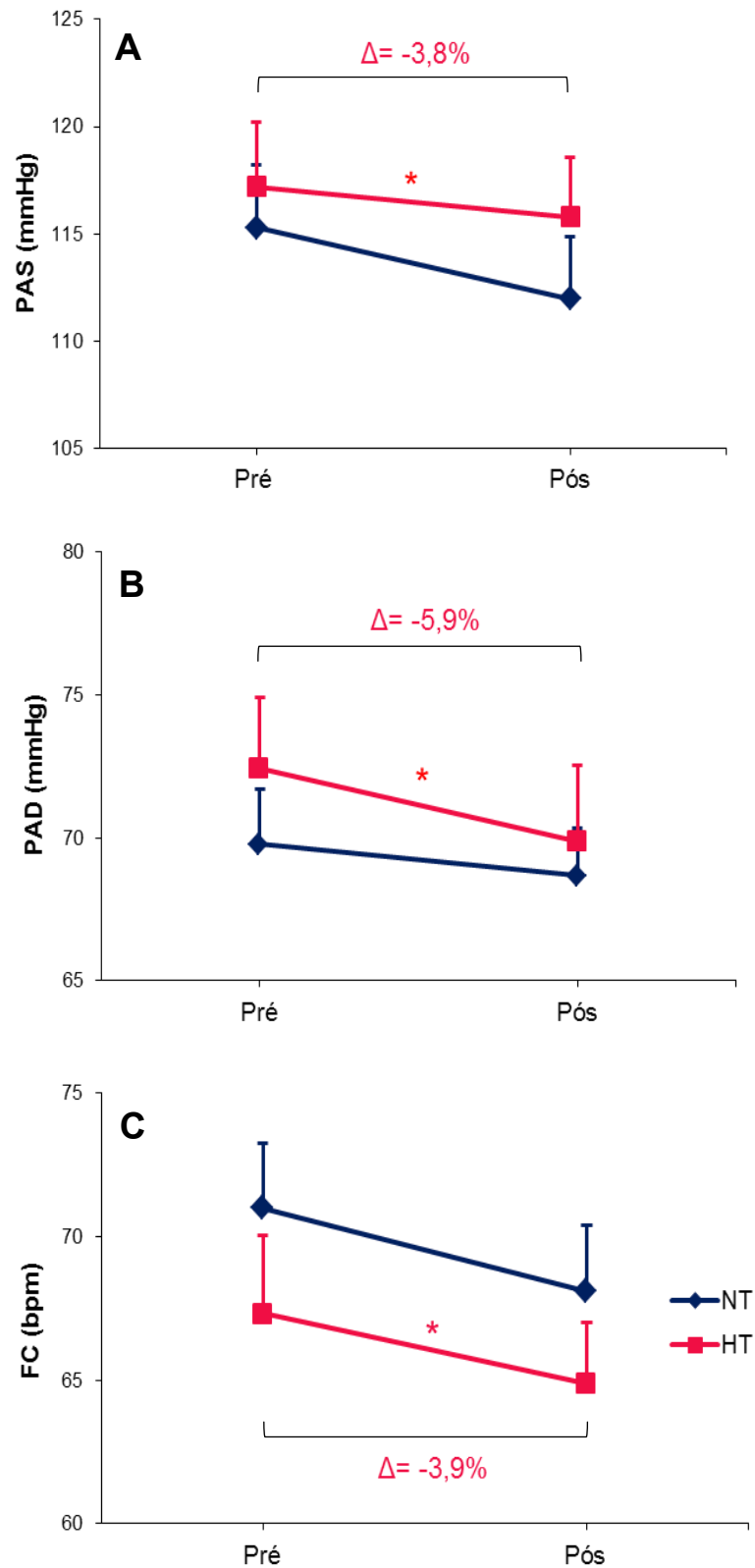


Figura 11. Efeito do treinamento físico aeróbio sobre a pressão arterial e frequência cardíaca de repouso em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa. **A.** PAS = pressão arterial sistólica; **B.** PAD = pressão arterial diastólica; **C.** FC = frequência cardíaca. * $p < 0,05$ em relação ao momento pré.

Via NO/GMPc, ADMA e estado redox

Foram analisados marcadores que compõem a via do NO, através da concentração plasmática de NO_x^- e GMPc. Assim, não foram encontradas diferenças significativas na concentração basal destes marcadores entre os grupos. Em contrapartida, o TFA foi eficaz em aumentar significativamente as concentrações de NO_x^- (+37,7%) e GMPc (30,8%) no grupo HT. Já em relação às normotensas, embora nenhuma alteração tenha ocorrido no NO_x^- , o treinamento físico aumentou significativamente a concentração de GMPc (+29,1%). Interessantemente, somente as voluntárias normotensas apresentaram redução significativa nas concentrações plasmáticas de ADMA (-6%) após as 24 sessões de exercício aeróbio.

Em relação ao estado redox, foram analisadas as atividades das enzimas antioxidantes SOD e CAT. Primeiramente, não foram observadas diferenças significativas na atividade basal destas enzimas. Já em relação ao TFA, foi observado aumento significativo na atividade da SOD (NT: 47,6%; HT: 83,6%) em ambos os grupos, porém, a magnitude de aumento foi significativamente maior no grupo HT. Não foram observadas alterações na atividade da catalase em ambos os grupos em resposta ao TFA. A concentração de MDA, produto final da peroxidação lipídica, foi quantificada para caracterização do status oxidativo. Nesse sentido, o grupo HT apresentou valores basais significativamente superiores (+16%) em relação ao grupo NT. Por outro lado, nenhuma alteração foi observada após as 24 sessões de exercício aeróbio em ambos os grupos. Os dados estão apresentados na Tabela 7 e Figura 12.

Tabela 7. Efeito do treinamento físico aeróbio sobre os marcadores da via do NO e estado redox em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa.

	NT (n=19)		HT (n=18)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
NO_x⁻ (μM)	30,7 ± 3,9	25,3 ± 2,2	25,7 ± 3,2	35,4 ± 4,9*
GMPc (pmol/mL)	5,1 ± 0,6	6,2 ± 0,5*	4,8 ± 0,4	6,2 ± 0,6*
ADMA (μmol/L)	0,50 ± 0,01	0,47 ± 0,01*	0,49 ± 0,01	0,47 ± 0,01
SOD (U/mL)	14,9 ± 1,5	22,0 ± 1,6*	14,7 ± 1,8	27,0 ± 2,2*
Catalase (nmol/min/mL)	33,5 ± 4,6	39,0 ± 5,1	32,6 ± 4,3	37,8 ± 2,5
MDA (μM)	15,5 ± 0,6	16,2 ± 1,2	18,0 ± 0,9 [#]	18,2 ± 1,6

NO_x⁻ = nitrito/nitrato; GMPc = monofosfato cíclico de guanosina; ADMA = dimetilarginina assimétrica; SOD = superóxido dismutase; CAT = catalase; MDA = malondialdeído. *p<0,05 em relação ao momento pré; # p<0,05 em relação ao momento pré NT.

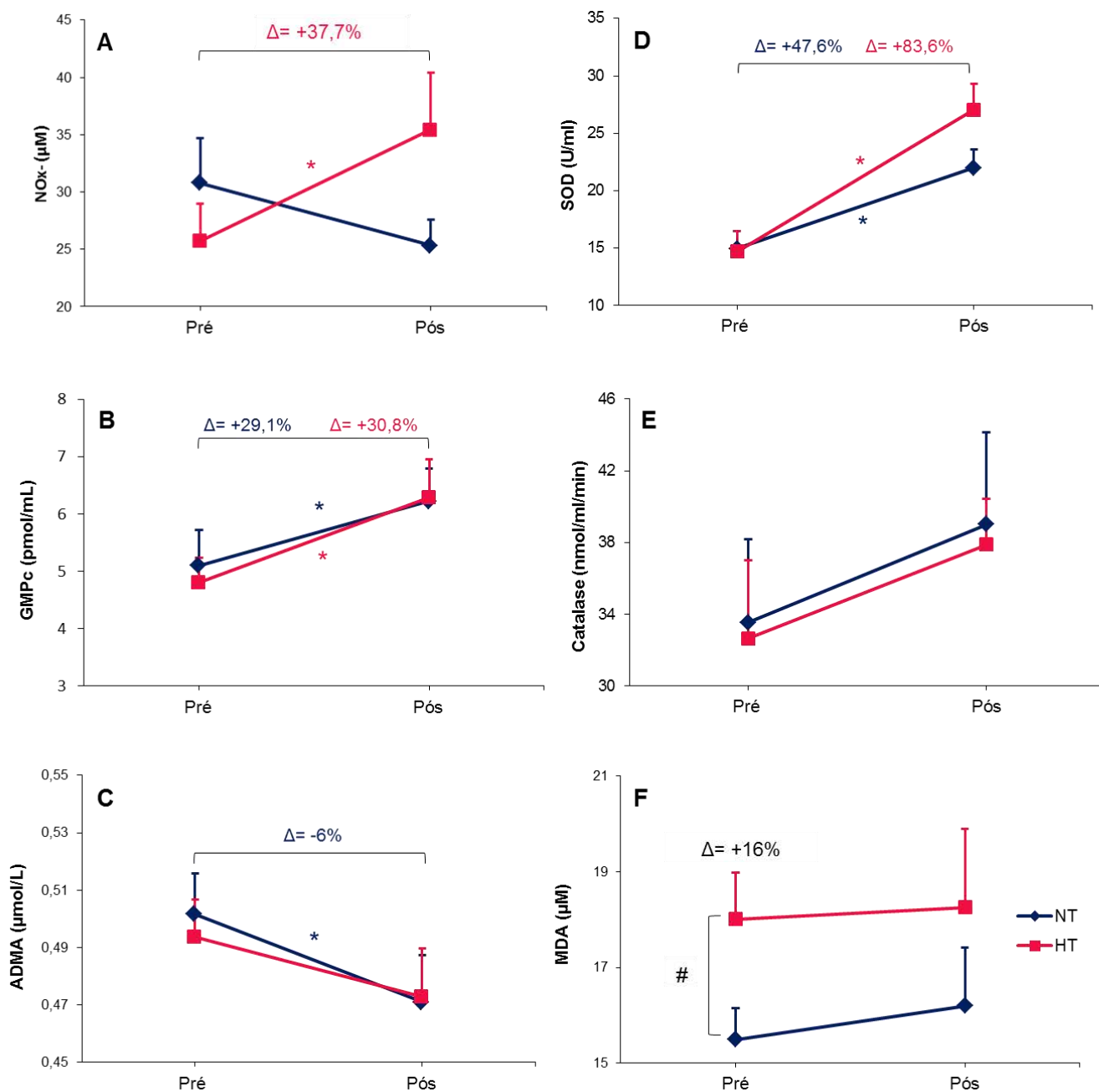


Figura 12. Efeito do treinamento físico aeróbio sobre os marcadores da via NO/GMPc, ADMA e estado redox em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa. **A.** NOx- = Nitrito/Nitrato; **B.** GMPc = Monofosfato cíclico de guanosina; **C.** ADMA = Dimetilarginina assimétrica; **D.** SOD = Superóxido dismutase; **E.** Catalase; **F.** MDA = malondialdeído. * $p < 0,05$ em relação ao momento pré; # $p < 0,05$ em relação ao momento pré NT.

Biomarcadores cardio-inflamatórios

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nas concentrações basais de leptina, cortisol e IL-1 β . De maneira semelhante, o TFA aplicado não foi capaz de provocar alterações nestas variáveis em ambos os grupos (Tabela 8 e Figura 13).

Tabela 8. Efeito do treinamento físico aeróbio sobre os biomarcadores endócrino-inflamatórios em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa.

	NT (n=19)		HT (n=18)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Cortisol (nmol/L)	499,5 $\pm$ 34,6	517,1 $\pm$ 32,9	473,9 $\pm$ 28,8	503,7 $\pm$ 30,3
Leptina (ng/mL)	19,2 $\pm$ 2,4	21,2 $\pm$ 2,8	23,6 $\pm$ 2,4	23,7 $\pm$ 2,8
IL-1β (pg/mL)	0,43 $\pm$ 0,13	0,30 $\pm$ 0,06	0,31 $\pm$ 0,05	0,38 $\pm$ 0,09

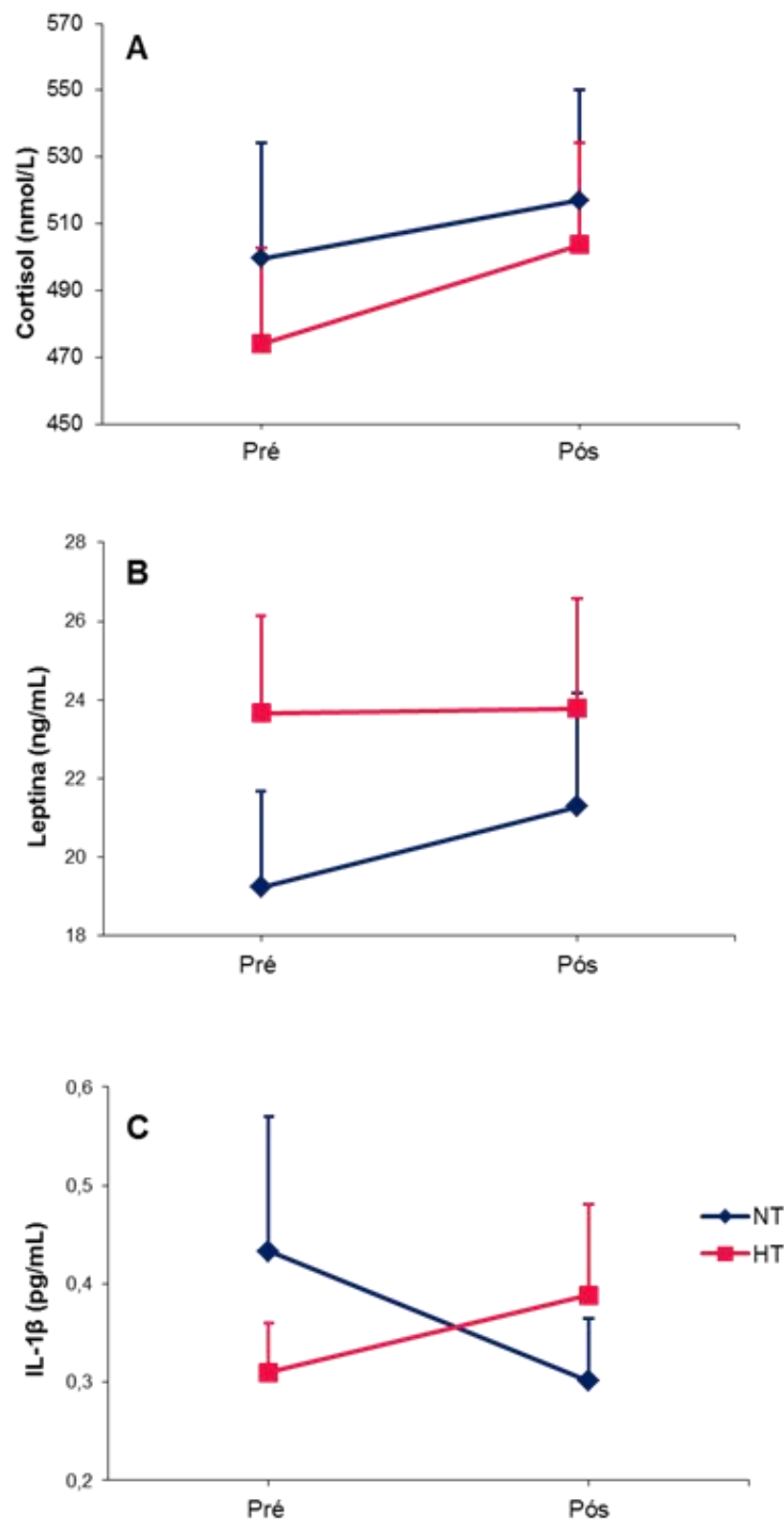


Figura 13. Efeito do treinamento físico aeróbio sobre os biomarcadores endócrino-inflamatórios em voluntárias normotensas (NT) e hipertensas (HT) após a menopausa. **A.** Cortisol; **B.** Leptina; **C.** Interleucina-1 β

Foram realizadas análises de correlação com algumas das variáveis presentes neste estudo. De maneira interessante, somente foi encontrada correlação positiva entre os valores de PAS e de cortisol somente no grupo HT, no momento pré-treinamento (Figura 14 – Painel C).

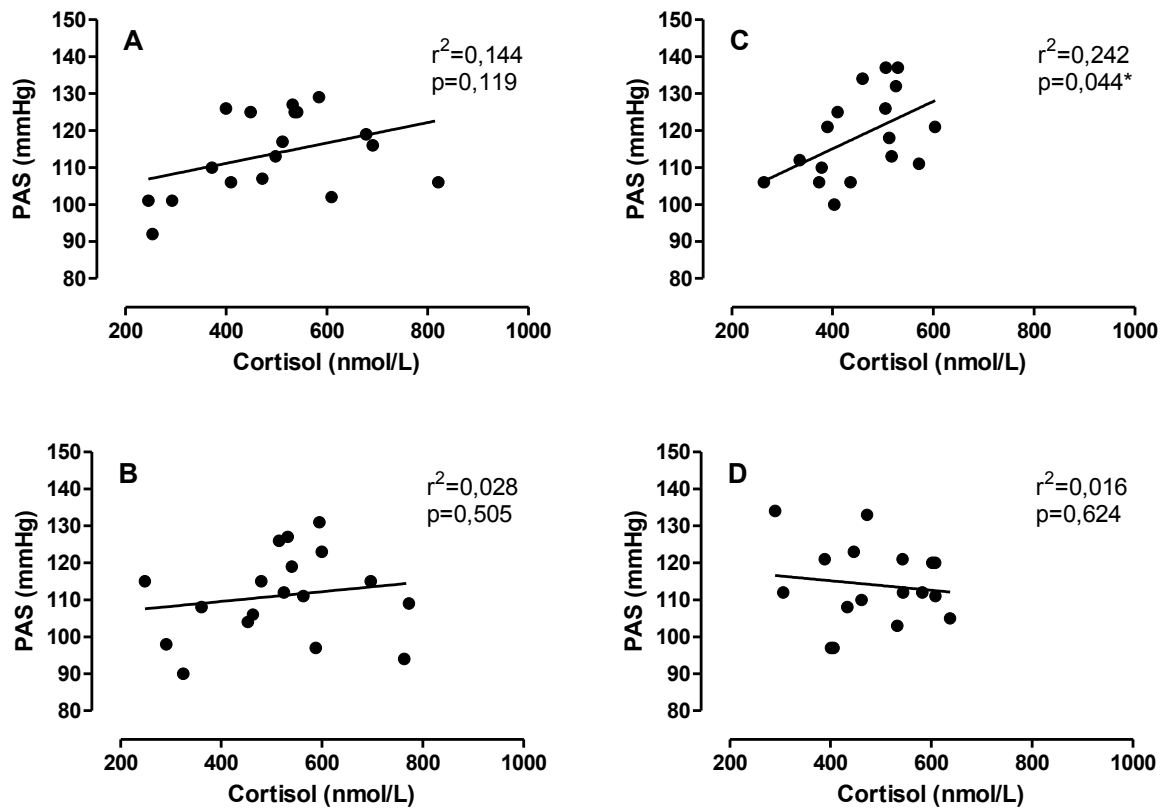


Figura 14. Correlação entre cortisol e pressão arterial sistólica (PAS) antes e após o treinamento físico aeróbio nos grupos NT e HT. **A.** Normotensas momento pré; **B.** Normotensas momento pós; **C.** Hipertensas momento pré; **D.** hipertensas momento pós. * $p<0,05$.

SUMÁRIO DE RESULTADOS

	NT (n=19)	HT (n=18)
Antropometria		
IMC	-	↓
CA	-	-
RCQ	-	-
Cardiovascular		
PAS	-	↓
PAD	-	↓
FC	-	↓
Via NO/GMPc e estado redox		
Nitrito/nitrato	-	↑
GMPc	↑	↑
ADMA	↓	-
SOD	↑	↑↑
Catalase	-	-
MDA	-	-
Biomarcadores inflamatórios		
Cortisol	-	-
Leptina	-	-
IL-1β	-	-
Perfil lipídico e glicemia		
CT	-	-
LDL-C	-	-
HDL-C	-	-
VLDL-C	-	-
TG	-	-
Glicemia	-	-

IMC: Índice de massa corporal; CA: Circunferência abdominal, RCQ: Relação cintura-quadril; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; CT: colesterol total; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade; HDL-C: lipoproteína de alta densidade; VLDL-C: lipoproteína de muito baixa densidade; NO_x⁻: nitrito/nitrato; GMPc: monofosfato cíclico de guanosina; ADMA: dimetilarginina assimétrica; SOD: superóxido dismutase; MDA: malondialdeído; IL-1β: Interleucina 1 beta. - :sem alterações; ↑: aumento; ↓: redução.

7 DISCUSSÃO

Analisando as características gerais das voluntárias, nossos dados comprovam a caracterização do período pós-menopausa em ambos os grupos, uma vez que os níveis de FSH estão de acordo com os descritos na literatura (BURGER, 1999). Além disso, a similaridade nas variáveis idade e tempo pós-menopausa excluem da análise a interferência de fatores importantes para esta população.

Antropometria e perfil lipídico

Sabe-se que o exercício físico é uma das principais estratégias recomendadas para prevenção do ganho de peso corporal e promoção da perda de peso (SWIFT et al, 2014). Nossos resultados demonstram que o TFA promoveu modesta redução no IMC nas voluntárias hipertensas, mantendo-se a classificação de sobrepeso. Evidências mostram que aliar a restrição calórica ao protocolo de treinamento físico potencializa a perda de peso. E que, sem a dieta, os protocolos com maior volume são mais eficazes no controle de peso corporal (DONELLY et al, 2009). De fato, trabalho recém-publicado com mulheres na pós-menopausa, encontrou maior redução do peso corporal quando associou dieta e exercício físico (ABBENHARDT et al, 2013). Entretanto, é importante destacar que o exercício físico se mostrou eficiente na manutenção do peso corporal em mulheres na pós-menopausa, fato comprovado em nosso protocolo, considerando a alta predisposição em ganhar peso nesta fase da vida, principalmente com maior distribuição na região abdominal. Além disso, o estilo de vida fisicamente ativo pode promover outros benefícios, como aumento na massa muscular, melhorando assim a qualidade de vida das mulheres nesta faixa etária (STEHR, LENGGERK, 2012). Assim, como esperado o treinamento físico sozinho não promoveu mudanças expressivas na antropometria, mas auxiliou em sua manutenção, o que é extremamente relevante em nosso trabalho, pois nos permite avaliar a influência do treinamento sobre os biomarcadores endócrino-metabólicos sem a interferência do fator peso e possíveis mudanças nos mediadores liberados pelo tecido adiposo.

Em relação ao perfil lipídico e glicemia o treinamento físico empregado em nosso estudo não modificou esses parâmetros. Esses achados são similares a alguns estudos realizados com mulheres na pós-menopausa e intensidade moderada, porém com protocolos de treinamento mais longos (ARSENAULT et al,

2009) ou com diferentes cargas de exercício físico (CHURCH et al, 2007). Além disso, trabalhos mostram que as alterações de perfil lipídico e/ou glicemia em resposta ao treinamento físico são mais evidentes quando esses parâmetros estão elevados como nas dislipidemias e no diabetes mellitus (KADOGLU et al., 2007; MANN, BEEDIE, JIMENEZ, 2014).

Pressão arterial, via NO/GMPc e ADMA

Está bem estabelecido que a prática de exercícios físicos apresenta-se como uma estratégia eficaz na redução da pressão arterial em indivíduos normotensos e hipertensos (CORNELISSEN E FAGARD, 2005; FAGARD E CORNELISSEN, 2007; CORNELISSEN, SMART, 2013). Contudo, estas respostas mostram-se mais pronunciadas nos indivíduos hipertensos, tanto para pressão sistólica ($\Delta = -6,9\text{mmHg}$) como para a diastólica ($\Delta = -4,9\text{mmHg}$). Este efeito benéfico do exercício físico sobre a pressão arterial tem sido atribuído a inúmeros fatores que controlam a pressão arterial, dentre eles podemos destacar: a redução da resistência vascular periférica (FAGARD E CORNELISSEN, 2007). A partir da descoberta do NO, diversos estudos foram conduzidos avaliando-se a influência do exercício físico sobre sua produção e relação com os benefícios desencadeados por essa prática no sistema cardiovascular. Assim, ficou evidenciado que o exercício físico é um estímulo potente para melhorar a via de sinalização NO/GMPc, favorecendo o controle do tônus vascular (ZANESCO E ANTUNES, 2007; ZANESCO E ZAROS, 2009; ZAROS et al., 2009; SPONTON et al., 2010). Em acordo com estes achados, nossos resultados demonstram claramente que a redução da pressão arterial ($\Delta \text{PAS} = -4,4 \text{ mmHg}$; $\Delta \text{PAD} = -4,3 \text{ mmHg}$) em resposta ao TFA, observada somente no grupo HT, esteve associada ao aumento nos níveis plasmáticos de nitrito/nitrato (+37,7%) e GMPc (+30,8%). De fato, estudos prévios mostram maior ativação da via NO/GMPc em resposta ao treinamento físico tanto em mulheres pós menopausa hipertensas (ZAROS et al., 2009) quanto em normotensas (MAEDA et al., 2004). Por outro lado, alguns pesquisadores não detectaram alterações nos níveis de NO_x^- após treinamento físico (BRINKLEY et al., 2009; ESPOSTI et al., 2011). As razões para essa discrepância pode ser devido ao fato de que tais autores avaliaram homens e mulheres juntos (BRINKLEY et al., 2009) enquanto que em outro trabalho as mulheres foram estratificadas segundo a presença de polimorfismo para o gene da eNOS e não pela presença de níveis

elevados de pressão arterial (ESPOSTI et al., 2011). Assim, dependendo da população estudada os biomarcadores podem ser mais sensíveis aos efeitos benéficos do treinamento físico do que outros. De fato, podemos claramente afirmar que os efeitos benéficos do exercício físico sobre a pressão arterial em mulheres hipertensas está relacionado à maior ativação da via NO/GMPc com expressiva elevação na atividade da enzima antioxidante SOD (+86,7%) indicando maior biodisponibilidade do NO. No entanto, cabe destacar também que a redução da FC de repouso (-3,9%) apresentada por este grupo pode ter contribuído para tal resposta, uma vez que, já está bem estabelecido na literatura que o treinamento físico é eficaz em melhorar o balanço autonômico, favorecendo o controle da pressão arterial em modelos experimentais e em mulheres após a menopausa (JURCA et al., 2004; TEZINI et al., 2009; SOUZA E TEZINI, 2013).

Como esperado, o treinamento físico não promoveu alterações na pressão arterial de mulheres normotensas. Interessantemente, observamos aumento nos níveis de GMPc (22%) e redução na concentração de ADMA (6%), sem qualquer alteração nos níveis de NOx⁻. Esses achados mostram claramente que os efeitos benéficos do exercício físico podem ser detectados pelos biomarcadores relacionados à via de sinalização do GMPc/ADMA, mas que não se refletem em alterações da pressão arterial em mulheres normotensas. Alguns estudos epidemiológicos tem mostrado sistematicamente a importância da prática do exercício físico na prevenção das doenças cardio-metabólicas (FERNANDES et al., 2011; THIJSEN et al., 2010; GREEN et al., 2014). No entanto, estudos avaliando as vias de sinalização pelas quais esses efeitos benéficos são atingidos em resposta ao exercício físico em seres humanos são escassos (DE MEIRELES et al., 2009) e nenhum estudo existe avaliando mulheres após a menopausa. Assim, o treinamento físico aeróbio no volume empregado em nosso estudo promove significantes efeitos benéficos em mulheres normotensas, com maior formação de GMPc, menores níveis de ADMA e maior atividade da SOD, que possivelmente pode se refletir posteriormente na prevenção do aparecimento de doenças cardiovasculares nessa população. A ausência de alterações no biomarcador NOx⁻ não é claro para nós nesse momento. Alguns autores encontraram correlação positiva somente entre os níveis de GMPc e nitrito e sugerem ser esses os melhores marcadores que refletem a produção de NO, ao invés do nitrato (METZER, SERTORIO, TANUS-SANTOS, 2006). Entretanto, em nosso método não foi possível analisar estes metabólitos

(nitrito e nitrato) separadamente. Além disso, outros mediadores, como o peptídeo natriurético, podem aumentar os níveis de GMPc assim como o NO (HIRATA et al, 1987). Sendo estas algumas das possíveis hipóteses para este resultado.

Outro ponto interessante em nosso trabalho refere-se aos níveis de ADMA. Apenas dois trabalhos existem avaliando esse biomarcador em mulheres após a menopausa, sendo os autores do mesmo grupo. Eles observaram redução dos níveis de ADMA após 12 semanas de treinamento físico, a qual se correlacionou com o aumento da complacência da carótida em mulheres hipertensas após a menopausa (TANAHASHI et al, 2014a). Enquanto que em outro trabalho, eles evidenciaram associação negativa entre a concentração plasmática de ADMA e a aptidão aeróbia, sugerindo que a prática regular de exercícios físicos pode ser uma estratégia eficaz na diminuição da concentração de ADMA (TANAHASHI et al, 2014b). Cabe ressaltar que esses autores não avaliaram as concentrações de NOx⁻ e nem de GMPc nessa população, o que acarreta sérias limitações no entendimento da via de sinalização pelo qual o exercício físico promove efeitos benéficos sobre o sistema cardiovascular. Assim, seria interessante investigar futuramente as razões pelas quais as mulheres hipertensas treinadas não são responsivas às alterações dos níveis de ADMA, enquanto aquelas do grupo normotenso são.

Pressão arterial e estado redox

A redução da biodisponibilidade de NO é um dos fatores mais importantes envolvidos na disfunção endotelial, condição peculiar das DCV e desencadeada pelo aumento do estresse oxidativo (PARAVACINI E TOUYZ, 2006; VAN CRAENENBROECK et al, 2014). Em nosso estudo, a concentração de MDA, produto final da peroxidação lipídica, foi mensurada para avaliar o status oxidativo. Nossos resultados mostram que o grupo HT apresenta valores basais significativamente superiores (16%) aos encontrados no grupo NT. De forma similar, Armas-Padilha et al (2007) haviam encontrado resultado semelhante na comparação entre adultos normotensos e hipertensos de ambos os sexos. Por outro lado, o treinamento físico não foi capaz de promover qualquer alteração na concentração de MDA, apesar da redução de pressão arterial nas voluntárias hipertensas. Diante desses resultados é possível excluir o papel do MDA nos efeitos benéficos do exercício físico sobre os valores de pressão arterial. No entanto, os elevados níveis desse biomarcador nas voluntárias hipertensas indicam uma possível associação

entre estresse oxidativo e a gênese da hipertensão arterial em mulheres após a menopausa. Nesse contexto, diversos trabalhos tem mostrado associação positiva entre níveis de MDA e espessura da parede vascular de carótida (SIGNORELLI et al., 2001) bem como associação entre pré-eclampsia e MDA (PATIL, KODLIWADMATH, KODLIWADMATH, 2007; UOTILA et al., 1993). Passamos assim a analisar as concentrações plasmáticas de dois biomarcadores pró-inflamatórios, leptina e IL-1 β .

Com relação à leptina, alguns autores relataram concentrações elevadas de leptina em sujeitos hipertensos, contudo, após ajustes no IMC, esta significância é perdida (SUTER et al., 1998). Além disso, dois estudos observaram esta associação somente em homens (CANATAN et al., 1997; SHEU, LEE, CHEN, 1999). Portanto, tanto o gênero quanto o grau de obesidade parecem influenciar diretamente a relação existente entre leptina e pressão arterial. Sabe-se que a leptina é um importante ativador do sistema simpático e que concentrações elevadas em indivíduos obesos tem sido associadas à maior prevalência de hipertensão nessa população (HALL et al., 2010). No entanto, o papel da leptina na gênese e/ou desenvolvimento da hipertensão arterial em mulheres após a menopausa ainda é controverso. Alguns estudos relatam aumento, nenhuma alteração ou até mesmo uma diminuição da leptina nesta faixa etária (HADJI et al., 2000; HAFFNER et al., 2000; KHOKHAR, SIDHU, KAUR, 2010). Além disso, recente meta-análise, concluiu que a concentração de leptina em mulheres na pós-menopausa associa-se positivamente com o IMC (ZHOU et al., 2013). Nossos achados mostram claramente que os efeitos benéficos do exercício físico não estão relacionados à concentração de leptina e nem a presença de hipertensão arterial nas voluntárias, pois não existe associação entre MDA e leptina, excluindo assim a participação dessa adipocina no controle da pressão arterial nessa população. Além disso, a concentração basal de leptina não foi diferente entre as voluntárias normotensas e hipertensas.

Por outro lado, alguns trabalhos têm mostrado que a associação da restrição calórica a qualquer tipo de protocolo de treinamento físico, seja ele aeróbio ou resistido, reduz os níveis de leptina (GIANNOPOULOU et al., 2005; REED, DE SOUZA, WILLIAMS, 2010; BEAVERS et al., 2013; LORIA-COHEN et al., 2013). Ainda nesse sentido, foi demonstrado que o treinamento físico sem perda de peso não reduz certos marcadores inflamatórios como a leptina, PCR e IL-6 em mulheres eutróficas ou obesas (DEVRIES et al., 2008). Portanto, intervenções que promovem

maior perda de peso, sobretudo em indivíduos obesos, parecem ser mais efetivas na redução da concentração de leptina e assim interferir no positivamente no controle da pressão arterial.

Poucos estudos avaliaram especificamente o biomarcador IL-1 β em mulheres na pós-menopausa. Evidências apontam para um efeito negativo da menopausa sobre esta interleucina pró-inflamatória (PACIFICI et al., 1991; PACIFICI et al., 1993; CIOFFI et al., 2002). Nossos resultados evidenciam que as concentrações plasmática da IL-1 β foram similares entre as voluntárias normotensas e hipertensas, com valores variando de 0,30 a 0,43 pg/mL. De fato, Zhao et al (2004) evidenciaram que a secreção de IL-1 β pelas células mononucleares isoladas de pacientes NT e HT não difere entre si. Assim, os níveis elevados de MDA encontrados nas voluntárias hipertensas não se relacionam a esse biomarcador pró-inflamatório. Além disso, o programa de treinamento físico não acarretou qualquer alteração nessa interleucina, excluindo possivelmente sua contribuição nos efeitos benéficos do treinamento físico sobre o sistema cardiovascular, especialmente no controle da pressão arterial. Confirmando nossos achados, trabalho prévio verificou que as mulheres na pós-menopausa tardia (tempo pós-menopausa > 5 anos) apresentam valores semelhantes deste marcador ao período pré-menopausa, com valores próximo de 0,40 pg/mL (YASUI et al., 2007), bem como outro trabalho ao analisar mulheres na pós-menopausa e com sobrepeso, não observou redução na concentração de IL-1 β em resposta a 13 semanas de exercício aeróbio em intensidade moderada (IZZICUPO et al., 2013). Stewart et al (2007), após 12 semanas de treinamento concorrente, analisaram as concentrações de IL-1 β em quatro grupos: jovens fisicamente inativos, jovens fisicamente ativos, idosos fisicamente inativos e idosos fisicamente ativos, de ambos os sexos. Tais autores também não observaram alterações em resposta ao treinamento físico e, interessantemente, nenhuma diferença foi observada na concentração basal de IL-1 β entre os grupos.

O exercício físico apresenta-se como um potente estímulo na ativação de vias oxidantes, levando ao aumento na produção de EROS. Entretanto, este aumento temporário do estresse oxidativo parece ser o gatilho necessário para geração de adaptações positivas e protetoras decorrentes da prática regular de exercícios físicos (POWERS, NELSON, HUDSON, 2011; DE MORAES et al, 2008; CLAUDINO et al, 2010; POLIDORI et al, 2000). Assim, nossos resultados

demonstram que as 24 sessões de exercício aeróbio foram eficazes em aumentar a atividade plasmática da SOD em ambos os grupos, entretanto a magnitude de aumento foi significativamente maior no grupo HT. De fato, tem sido sistematicamente demonstrado pelo nosso laboratório, tanto em modelos animais e em humanos, que o treinamento físico é um estímulo importante para melhora no sistema de defesa antioxidante (DE MORAES et al, 2008; CLAUDINO et al, 2010, SPONTON et al., 2014). Este resultado é relevante, pois, o ânion superóxido possui grande afinidade pelo NO, cuja combinação resulta na formação do peroxinitrito (ONOO^-), molécula altamente instável e nociva, que reduz a ação do NO no controle do tônus vascular. A SOD é a enzima responsável pela dismutação do ânion superóxido em oxigênio e peróxido de hidrogênio, impedindo a inativação do NO (FERREIRA E MATSUBARA, 1997). Assim, a maior atividade da SOD em resposta ao treinamento físico mostra que a intensidade empregada foi efetiva em promover melhora do sistema antioxidante o que poderia favorecer maior biodisponibilidade de NO para as células, especialmente no grupo HT. Este resultado, portanto, ofereceria maior proteção a essa população, podendo evitar complicações da hipertensão arterial (infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico) bem como prevenir as doenças tromboembólicas e metabólicas como a aterosclerose.

Biomarcador endócrino: cortisol

Diversos estudos mostram a ação do cortisol, o mais importante hormônio glicocorticoide em seres humanos, em provocar elevação de pressão arterial (MANTERO E BOSCARO, 1992; MITCHELL E WEBB, 2002; WHITWORTH et al., 2005). Os mecanismos pelos quais o cortisol eleva a pressão arterial são vários e ativam complexas vias de sinalização entre elas: homeostase do sódio, ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona e ativação do sistema simpático (TAM et al., 1997, KELLY et al., 1998; WEN et al., 1999; WHITWORTH et al., 2002). Além disso, alguns trabalhos mostram que o cortisol poderia reduzir a produção de NO, o que levaria à sua menor biodisponibilidade (KELLY et al., 2007; ONG E WHITWORTH, 2011). Em seres humanos, a relação cortisol e pressão arterial tem sido direcionada essencialmente em homens (WILLIAMSON et al., 2005) e poucos trabalhos avaliaram mulheres após a menopausa. Assim, tem sido apontada maior atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal como um dos elos entre o climatério e o aumento do risco cardiovascular (CAGNACCI et al, 2011). Nosso trabalho mostra

que os níveis de cortisol foram similares entre mulheres normotensas e hipertensas e nenhuma alteração deste glicocorticoide foi observada em resposta ao TFA. Ainda não há um consenso na literatura sobre os efeitos crônicos do exercício físico nos níveis de cortisol (jejum), tendo em vista a escassez de estudos que realizaram este tipo de abordagem. Alguns autores sugerem uma adaptação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em resposta a estímulos estressores crônicos, como é o caso do exercício físico, o que levaria a uma resposta hormonal atenuada frente à mesma carga de trabalho (WITTERT et al, 1997; KANT et al, 1995). Portanto, nossos resultados revelam que a redução da pressão arterial também não esteve associada a este parâmetro que foi mensurado em uma coleta, sem estímulos prévios.

8 CONCLUSÕES

A partir destes resultados, conclui-se que os efeitos benéficos de 24 sessões de exercício físico aeróbio sobre a pressão arterial são mediados pela ativação da via NO/GMPc e aumento da atividade da enzima antioxidante SOD em mulheres hipertensas após a menopausa, sem alteração nas concentrações de MDA, cortisol, leptina e IL-1 β , demonstrando que as funções endoteliais estão preservadas nessa população.

Nas mulheres normotensas os possíveis efeitos preventivos do TFA foram detectados através da redução da concentração de ADMA, elevação do segundo mensageiro GMPc e atividade da enzima antioxidante SOD, sem alteração nas concentrações de MDA, cortisol, leptina e IL-1 β .

Esses achados conjuntamente mostram que os efeitos benéficos do exercício físico relacionam-se com a ativação de vias de sinalização similares, contudo, os efeitos fisiológicos apresentam-se mais visíveis em mulheres com a doença já instalada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbenhardt C, McTiernan A, Alfano CM, et al. Effects of individual and combined dietary weight loss and exercise interventions in postmenopausal women on adiponectin and leptin levels. **J Intern Med.** v.274, n.2, p.163-75. Aug. 2013.

American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – Update. **Circulation.** v.121, p. e46-e215. 2010.

Armas-Padilla MC, Armas-Hernández MJ, Sosa-Canache B, et al. Nitric oxide and malondialdehyde in human hypertension. **Am J Ther.** v.14, n.2, p.172-6, 2007.

Arsenault BJ, Côté M, Cartier A, et al. Effect of exercise training on cardiometabolic risk markers among sedentary, but metabolically healthy overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure. **Atherosclerosis.** v.207, n.2, p.530-3. Dec. 2009.

Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. **Clin Chim Acta.** v.411, n(11-12), p.785-93. Jun. 2010.

Beavers KM, Ambrosius WT, Nicklas BJ, et al. Independent and combined effects of physical activity and weight loss on inflammatory biomarkers in overweight and obese older adults. **J Am Geriatr Soc.** v.61, n.7, p.1089-94. Jul. 2013.

Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. **J Hypertens.** v.24, n.5, p.789-801. May. 2006.

Beneke R. Methodological aspects of maximal lactate steady state-implications for performance testing. **Eur J Appl Physiol.** v.89, n.1, p.95-9. Mar. 2003.

Böger RH, Cooke JP, Vallance P. ADMA: an emerging cardiovascular risk factor. **Vasc Med.** v. 10 Suppl 1, p. S1-2. Jul. 2005.

Borg G. Borg's Perceived Exertion and Pain Scales. Champaign (IL): **Human Kinetics**; 1998.

Bowling MR, Xing D, Kapadia A, et al. Estrogen effects on vascular inflammation are age dependent: role of estrogen receptors. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** v.34, n.7, p.1477-85. Jul 2014.

Brinkley TE, Fenty -Stewart NM, Park JY, et al. Plasma nitrate/nitrite levels are unchanged after long-term aerobic exercise training in older adults. **Nitric Oxide.** v.21, n.3-4, p.234-8. Nov-Dec. 2009.

Brosnihan KB, Li P, Ganten D, et al. Estrogen protects transgenic hypertensive rats by shifting the vasoconstrictor-vasodilator balance of RAS. **Am J Physiol.** v.273 (6 Pt 2):R1908-15.1997.

Burger HG, Duley EC, Hopper JL, et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a populationbased cohort of women. **J Clin Endocrinol Metab.** v.84, n.11, p.4025-4030. Nov. 1999.

Cagnacci A, Cannoletta M, Caretto S, et al. Increased cortisol level: a possible link between climacteric symptoms and cardiovascular risk factors. **Menopause.** v.18, n.3, p. 273-8. Mar.2011.

Canatan H, Bakan I, Akbulut M, et al. Comparative analysis of plasma leptin levels in both genders of patients with essential hypertension and healthy subjects. **Endocr Res.** v.30, n.1, p.95-105. Feb. 2004.

Church TS, Earnest CP, Skinner JS, et al. Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. **JAMA.** v.297, n.19, p.281-91. May. 2007.

Cioffi M, Esposito K, Vietri MT, et al. Cytokine pattern in postmenopause. **Maturitas.** v.41, n.3, p.187-92. Mar. 2002.

Claudino MA, Franco-Penteado CF, Priviero FB, et al. Upregulation of gp91phox subunit of NAD(P)H oxidase contributes to erectile dysfunction caused by long-term nitric oxide inhibition in rats: reversion by regular physical training. **Urology.** v.75, n.4, p.961-7. Apr. 2010.

Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. **Nat Med.** v.17, n.11, p.1402-9. Nov. 2011.

Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** v.20, n.9, p.2032-7. Sep. 2000.

Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. **Hypertension.** v.46, n.4, p.667-75. Oct. 2005.

Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **J Am Heart Assoc.** v.2, n.1, p.e004473. Feb. 2013.

Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, et al; Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. **Climacteric.** v.15, n.5, p.419-29. Oct. 2012.

De Meirelles LR, Mendes-Ribeiro AC, Mendes MA, et al. Chronic exercise reduces platelet activation in hypertension: upregulation of the L-arginine-nitric oxide pathway. **Scand J Med Sci Sports.** v.19, n.1, p.67-74. Feb. 2009.

De Moraes C, Davel AP, Rossoni LV, et al. Exercise training improves relaxation response and SOD-1 expression in aortic and mesenteric rings from high caloric diet-fed rats. **BMC Physiol.** v.8. May. 2008.

Deuschle M, Gotthardt U, Schweiger U, et al. With aging in humans the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system increases and its diurnal amplitude flattens. **Life Sci.** v. 61, n.22, p.2239-46.1997.

Devries MC, Hamadeh MJ, Glover AW, et al. Endurance training without weight loss lowers systemic, but not muscle, oxidative stress with no effect on inflammation in lean and obese women. **Free Radic Biol Med.** v.45, n.4, p.503-11. Aug. 2008.

Di Carlo C, Tommaselli GA, Sammartino A, et al. Serum leptin levels and body composition in postmenopausal women: effects of hormone therapy. **Menopause.** v.11, n.4, p.466-73. Jul-Aug. 2004.

Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, et al; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. **Med Sci Sports Exerc.** v.41, n.7, p.1532. Jul. 2009.

Engel PC, Jones JB. Causes and elimination of erratic blanks in enzymatic metabolite assays involving the use of NAD⁺ in alkaline hydrazine buffers: improved conditions for the assay of L-glutamate, L-lactate, and other metabolites. **Anal Biochem.** v.88, n.2, p.475-84. Aug.1978.

Esposti RD, Sponton CH, Malagrino PA, et al. Influence of eNOS gene polymorphism on cardiometabolic parameters in response to physical training in postmenopausal women. **Braz J Med Biol Res.** v.44, n.9, p.855-63. Sep. 2011.

Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.** v.14, n.1, p.12-7. Feb. 2007.

Fernandes CE, Freitas FM, Finotti MCF, et al. Guideline sobre climatério. Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. 2007. Disponível em: www.sbrh.org.br/guidelines. Acesso em: 20 mai, 2013.

Fernandes RA, Christofaro DG, Casonatto J, et al. Prevalence of dyslipidemia in individuals physically active during childhood, adolescence and adult age. **Arq Bras Cardiol.** v.97, n.4, p.317-23. Oct. 2011.

Ferreira ALA, Matsubara LS. Radicais livre: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Rev Ass Med Brasil**, Brasil. v. 43, n.1, p.61-68, 1997.

Fisman EZ, Tenenbaum A, Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. **Curr Hypertens Rep.** v.4, n.6, p.464-70. Dec. 2002.

Franceschelli S, Ferrone A, Pesce M, et al. Biological functional relevance of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in cardiovascular disease. **Int J Mol Sci.** v.14, n.12, p.24412-21. Dec. 2013.

Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. v.27, n. 288, p.373-6. Nov. 1980.

Geraci TS, Geraci SA. Considerations in women with hypertension. **South Med J**. v.106, n.7, p.434-8, Jul. 2013.

Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nat Rev Immunol**. v.11, n.9, p.607-15. Aug. 2011.

Giannopoulou I, Fernhall B, Carhart R, et al. Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. **Metabolism**. v.54, n.7, p.866-75. Jul. 2005.

Green DJ, Eijssvogels T, Bouts YM, et al. Exercise training and artery function in humans: non-response and its relationship to cardiovascular risk factors. **J Appl Physiol**. pii: jap.00354. 2014 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24947027.

Guyton AC, Hall,JE. Hormônios adrenocorticais. In:_____. Tratado de Fisiologia Médica. 11th ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.944-960, 2006.

Guyton AC, Hall,JE. A circulação. In:_____. Tratado de Fisiologia Médica. 11th ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.944-960, 2006.

Hadji P, Görke K, Hars O, et al. The influence of hormone replacement therapy (HRT) on serum leptin concentration in postmenopausal women. **Maturitas**. v.37, n.2, p.105-11. Dec. 2000.

Haffner SM, Mykkänen L, Stern MP. Leptin concentrations in women in the San Antonio Heart Study: effect of menopausal status and postmenopausal hormone replacement therapy. **Am J Epidemiol**. v.146, n.7, p.581-5. Oct. 1997.

Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. **J Biol Chem**. v.285, n.23, p.17271-6. Jun. 2010.

Harwood HJ Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. **Neuropharmacology**. v.63, n.1, p.57-75. Jul.2012.

Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. **Circ J**. v.73, n.3. Mar. 2009.

Hirata Y, Ishii M, Matsuoka H, et al. Plasma concentrations of alpha-human atrial natriuretic polypeptide and cyclic GMP in patients with heart disease. **Am Heart J**. v.113, n.6, p.1463-9. Jun. 1987.

Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. **Proc Natl Acad Sci U S A**. v.84, n.24, p. 9265-9. Dec. 1987.

Izzicupo P, D'Amico MA, Bascelli A, et al. Walking training affects dehydroepiandrosterone sulfate and inflammation independent of changes in spontaneous physical activity. **Menopause**. V.20, n.4, p.455-63. Apr. 2013.

Jurca R, Church TS, Morss GM, et al. Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women. **Am Heart J**. v.147, n.5, p.e21. May. 2004.

Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**. v.14, n.6, p.837-43. Dec. 2007.

Kant GJ, Eggleston T, Landman-Roberts L, Kenion CC, Driver GC, Meyerhoff JL. Habituation to repeated stress is stressor specific. **Pharmacol Biochem Behav**. v.22, n.4, p.631-4. Apr.1985.

Kawanishi N, Yano H, Mizokami T, et al. Exercise training attenuates hepatic inflammation, fibrosis and macrophage infiltration during diet induced-obesity in mice. **Brain Behav Immun**. v.26, n.6, p.931-41. Aug. 2012.

Kelly JJ, Mangos G, Williamson PM, et al. Cortisol and hypertension. **Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl**. v.25, p.S51-6. Nov.1998.

Kelly JJ, Tam SH, Williamson PM, et al. Decreased threshold for the nitric oxide donor glyceryl trinitrate in cortisol-induced hypertension in humans. **Clin Exp Pharmacol Physiol**. v.34, n.12, p.1317-8. Dec. 2007.

Keyhani S, Scobie JV, Hebert PL, et al. Gender disparities in blood pressure control and cardiovascular care in a national sample of ambulatory care visits. **Hypertension**. v.51, n.4, p.1149-55. Apr. 2008.

Khokhar KK, Sidhu S, Kaur G. Correlation between leptin level and hypertension in normal and obese pre- and postmenopausal women. **Eur J Endocrinol**. v.163, n.6, p.873-8. Dec. 2010.

Kim JK, Alley D, Seeman T, et al. Recent changes in cardiovascular risk factors among women and men. **J Womens Health (Larchmt)**. v.15, n.6, p. 734-46. Jul-Aug. 2006.

Kim OY, Chae JS, Paik JK, et al. Effects of aging and menopause on serum interleukin-6 levels and peripheral blood mononuclear cell cytokine production in healthy nonobese women. **Age (Dordr)**. v.34, n.2, p.415-25. Apr. 2012.

Knowlton AA, Lee AR. Estrogen and the cardiovascular system. **Pharmacol Ther**. v.135, n.1, p.54-70. Jul. 2012.

Kullo IJ, Khaleghi M, Hensrud DD. Markers of inflammation are inversely associated with VO2 max in asymptomatic men. **J Appl Physiol**. v.102, n.4, p.1374-9. Apr. 2007.

Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. **Trends Immunol.** v. 35, n.6, p.262-9. Jun. 2014.

Landmesser U, Harrison DG. Oxidant stress as a marker for cardiovascular events: Ox marks the spot. **Circulation.** v.104, n.22, p.2638-40. Nov. 2001.

Lavoie ME, Rabasa-Lhoret R, Doucet E, et al. Association between physical activity energy expenditure and inflammatory markers in sedentary overweight and obese women. **Int J Obes (Lond).** v.34, n.9, p.1387-95, 2010.

Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. **Lancet.** V.371, n.9623, p.1513-8. May. 2008.

Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al; Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. **Lancet.** v.380, n.9838, p.219-29. Jul. 2012.

Leibowitz A, Schiffrin EL. Immune mechanisms in hypertension. **Curr Hypertens Rep.** v.13, n.6, p.465-72. Dec. 2011.

Li H, Horke S, Förstermann U. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention. **Trends Pharmacol Sci.** v.34, v.6, p.313-9. Jun. 2013.

Lima R, Wofford M, Reckelhoff JF. Hypertension in postmenopausal women. **Curr Hypertens Rep.** v.14, n.3, Jun. 2012.

Loria-Kohen V, Fernández-Fernández C, Bermejo LM, et al. Effect of different exercise modalities plus a hypocaloric diet on inflammation markers in overweight patients: a randomised trial. **Clin Nutr.** v.32, n.4, p.511-8. Aug. 2013.

Maeda S, Tanabe T, Otsuki T, et al. Moderate regular exercise increases basal production of nitric oxide in elderly women. **Hypertens Res.** v.27, n.12, p.947-53. Dec. 2004.

Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. **Sports Med.** v.44, n.2, p.211-21. Feb. 2014.

Manson JE. Current recommendations: what is the clinician to do? **Fertil Steril.** v.101, n.4, p. 916-921. Apr. 2014.

Mantero F, Boscaro M. Glucocorticoid-dependent hypertension. **J Steroid Biochem Mol Biol.** v.43, n.5, p.409-13. Oct.1992.

Maric-Bilkan C, Gilbert EL, Ryan MJ. Impact of ovarian function on cardiovascular health in women: focus on hypertension. **Int J Womens Health.** v.6, p.131-9. Jan. 2014.

Mattu HS, Randeva HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. **J Endocrinol.** v.216, n.1, p.T-17-36. Jan. 2013.

Metzger IF, Sertorio JT, Tanus-Santos JE. Relationship between systemic nitric oxide metabolites and cyclic GMP in healthy male volunteers. **Acta Physiol (Oxf).** v.188, n.2, p.123-7. Oct. 2006.

Mian MO, Paradis P, Schiffrin EL. Innate immunity in hypertension. **Curr Hypertens Rep.** v.16, n.2, p.413-9. Feb. 2014.

Mitchell BM, Webb RC. Impaired vasodilation and nitric oxide synthase activity in glucocorticoid-induced hypertension. **Biol Res Nurs.** v.4, n.1, p.16-21. Jul. 2002.

Moreau KL, Stauffer BL, Kohrt WM, et al. Essential role of estrogen for improvements in vascular endothelial function with endurance exercise in postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab.** v.98, n.11, p.4507-15, 2013.

Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti CL, et al. Evaluation of clinical and inflammatory markers of subclinical carotid atherosclerosis in postmenopausal women. **Menopause.** 2014 Feb 10. PubMed PMID: 24518151.

Ong SL, Whitworth JA. How do glucocorticoids cause hypertension: role of nitric oxide deficiency, oxidative stress, and eicosanoids. **Endocrinol Metab Clin North Am.** V.40, n.2, p.393-407, ix. Jun. 2011.

Pacifici R, Brown C, Puscheck E, et al. Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. **Proc Natl Acad Sci U S A.** v.88, n.12, p.5134-8, 1991.

Pacifici R, Vannice JL, Rifas L, et al. Monocytic secretion of interleukin-1 receptor antagonist in normal and osteoporotic women: effects of menopause and estrogen/progesterone therapy. **J Clin Endocrinol Metab.** v.77, n.5, p.1135-41, 1993.

Paravicini TM, Touyz RM. Redox signaling in hypertension. **Cardiovasc Res.** v.71, n.2, p.247-58. Jul. 2006.

Patil SB, Kodliwadmth MV, Kodliwadmth SM. Role of lipid peroxidation and enzymatic antioxidants in pregnancy-induced hypertension. **Clin Exp Obstet Gynecol.** v.34, n.4, p.239-41. 2007.

Paz-Filho G, Mastronardi C, Franco CB, et al. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. **Arq Bras Endocrinol Metabol.** V.56, n.9, p.597-607. Dec. 2012.

Perry CD, Alekel DL, Ritland LM, et al. Centrally located body fat is related to inflammatory markers in healthy postmenopausal women. **Menopause.** v.15 (4 Pt 1), p.619-27. Jul-Aug. 2008.

Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, et al; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. **Med Sci Sports Exerc.** v.36, n.3, p.533-53. Mar. 2004.

Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. **J Appl Physiol.** v.98, n.4, p.1154-52. Apr. 2005.

Polidori MC, Mecocci P, Cherubini A, et al. Physical activity and oxidative stress during aging. **Int J Sports Med.** v.21, n.3, p.154-7. Apr. 2000.

Powers SK, Nelson WB, Hudson MB. Exercise-induced oxidative stress in humans: cause and consequences. **Free Radic Biol Med.** v.51, n.5, p.942-50. Sep. 2011.

Puddu P, Puddu GM, Cravero E, et al. The molecular sources of reactive oxygen species in hypertension. **Blood Press.** v.17, n.2, p.70-7. 2008.

Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. **Hypertension.** EUA, v.43, n.5, p. 918-23. May. 2004.

Reed JL, De Souza MJ, Williams NI. Effects of exercise combined with caloric restriction on inflammatory cytokines. **Appl Physiol Nutr Metab.** v.35, n.5, p.573-82. Oct. 2010.

Roque FR, Hernanz R, Salaices M, et al. Exercise training and cardiometabolic diseases: focus on the vascular system. **Curr Hypertens Rep.** v.15, n.3, p.204-14. Jun. 2013.

Savoia C, Schiffrin EL. Inflammation in hypertension. **Curr Opin Nephrol Hypertens.** v.15, n.2, p. 152-8. Mar. 2006.

Seeman TE, Singer B, Wilkinson CW, et al. Gender differences in age-related changes in HPA axis reactivity. **Psychoneuroendocrinology.** V.26, n.3, p.225-40. Apr. 2001.

Schmitt ACB, Cardoso, MRA, Aldrighi JM. Tendências da mortalidade em mulheres brasileiras no climatério. Rev Bras Cres **Desenvolv Hum.** v.18, p.11-5. 2008.

Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. **Circ Res.** v.97, n.5, p.53-9. Aug. 2005.

Schulze F, Maas R, Freese R, et al. Determination of a reference value for N(G), N(G)-dimethyl-L-arginine in 500 subjects. **Eur J Clin Invest.** v.35, n.10, p.622-6. Oct. 2005.

Schiffrin EL. The immune system: role in hypertension. **Can J Cardiol.** v.29, n.5, p.543-8. May. 2013.

Shelley JM, Green A, Smith AM, et al. Relationship of endogenous sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. **Ann Epidemiol.** v.8, n.1, p.39-45. Jan. 1998.

Sheu WH, Lee WJ, Chen YT. High plasma leptin concentrations in hypertensive men but not in hypertensive women. **J Hypertens.** v.17, n.9, p.1289-85, 1999.

Shimbo D, Wang L, Lamonte MJ, et al. The effect of hormone therapy on mean blood pressure and visit-to-visit blood pressure variability in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative randomized controlled trials. **J Hypertens.** [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24991872, 2014.

Signorelli SS, Neri S, Sciacchitano S, et al. Duration of menopause and behavior of malondialdehyde, lipids, lipoproteins and carotid wall artery intima-media thickness. **Maturitas.** v.39, n.1, p.39-42. Jul. 2001.

Signorelli SS, Neri S, Sciacchitano S, et al. Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. **Maturitas.** v.53, n.1, p.77-82. Jan. 2006.

Silva FOC, Macedo DV. Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: uma visão geral. **Rev bras de cineantrop e des hum.** v.13, n.4, p.320-28. 2011.

Simkin-Silverman L, Wing RR, Hansen DH, et al. Prevention of cardiovascular risk factor elevations in healthy premenopausal women. **Prev Med. EUA,** v.24, n.5, p.509-17, Sep. 1995.

Sociedade Brasileira de Cardiologia e Associação Brasileiro do Climatério. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH). **Arq Bras Cardiol.** v.91(1 supl.1), p.1-23, 2008.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Revista da sociedade brasileira hipertensão. v. 217, n.1, 2010.

Souza HC, Tezini GC. Autonomic Cardiovascular Damage during Post-menopause: the Role of Physical Training. **Aging Dis.** v.4, n.6, p.320-8. Sep. 2013.

Sponton CH, Rezende TM, Mallagrino PA, et al. Women with TT genotype for eNOS gene are more responsive in lowering blood pressure in response to exercise. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.** v.17, n.6, p.676-81. Dec. 2010.

Sponton CH, Esposti R, Rodovalho CM, 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. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** v. 306, n.12, p.H1679-91. Jun. 2014.

Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, et al. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology.**v.55, n.6, p.1738-45. Jun. 2012.

Sung KC, Suh JY, Kim BS, et al. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. **Am J Hypertens.** v.16, n.6, p.429-33. Jun. 2003.

Suter PM, Locher R, Häslar E, et al. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? **Am J Hypertens.** v.11, (11 Pt 1), p. 1305-11. Nov. 1998.

Stehr MD, von Lengerke T. Preventing weight gain through exercise and physical activity in the elderly: a systematic review. **Maturitas.** v.72, n.1, p.13-22. May. 2012.

Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW, et al. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. **Med Sci Sports Exerc.** v.39, n.10, p.1714-9. Oct. 2007.

Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, et al. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. **Prog Cardiovasc Dis.** v.56, n.4, p.441-7. Jan-Feb. 2014.

Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. **Atheroscler Suppl.** v.4, n.4, p. 41-51. Dec. 2003.

Tam SH, Kelly JJ, Williamson PM, et al. Reflex sympathetic function in cortisol-induced hypertension in humans. **Clin Exp Hypertens.** v.19, n.4, p.479-93. May.1997.

Tanahashi K, Akazawa N, Miyaki A, et al. Aerobic exercise training decreases plasma asymmetric dimethylarginine concentrations with increase in arterial compliance in postmenopausal women. **Am J Hypertens.** v.27, n.3, p.415-21. Mar. 2014.

Tanahashi K, Akazawa N, Miyaki A, et al. Plasma ADMA concentrations associate with aerobic fitness in postmenopausal women. **Life Sci.** v. pii: S0024-3205(14)00474-3. May. 2014.

Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. **Physiol Rev.** v.93, n.1, p.359-404. Jan. 2013.

Tezini GC, Silveira LC, Villa-Clé PG Jr, et al. The effect of aerobic physical training on cardiac autonomic control of rats submitted to ovariectomy. **Menopause.** v.16, n.1, p.110-6. Jan-Feb. 2009.

Thijssen DH, Maiorana AJ, O'Driscoll G, et al. Impact of inactivity and exercise on the vasculature in humans. **Eur J Appl Physiol.** v.108, n.5, p.845-75. Mar. 2010.

Touyz RM, Schiffrin EL. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. **Histochem Cell Biol.** v.122, n.4, p.339-52. Oct. 2004.

Uotila JT, Tuimala RJ, Aarnio TM, et al. Findings on lipid peroxidation and antioxidant function in hypertensive complications of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* v.100, n.3, p.270-6. Mar.1993.

Valassi E, Biller BM, Klibanski A, et al. Adipokines and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. **Neuroendocrinology.** V.95, n.3, p. 187-206. Nov. 2012.

Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. **J Clin Endocrinol Metab.** v.81, n.7, p.2468-73. Jul. 1996.

Van Craenenbroeck AH, Van Craenenbroeck EM, Kouidi E, Vrints CJ, Couttenye MM, Conraads VM. Vascular Effects of Exercise Training in CKD: Current Evidence and Pathophysiological Mechanisms. **Clin J Am Soc Nephrol.** pii: CJN.13031213. May. 2014.

Varughese AG, Nimkevych O, Uwaifo GI. Hypercortisolism in obesity-associated hypertension. **Curr Hypertens Rep.** v.16, n.7, p.443. Jul. 2014

Vrachnis N, Zygouris D, Iliodromiti Z, et al. Probing the impact of sex steroids and menopause-related sex steroid deprivation on modulation of immune senescence. **Maturitas.** V.78, n.3, p.174-178. Jul. 2014.

Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. **Exerc Immunol Rev.** v.17, p.6-63. 2011.

Walsh NP, Gleeson M, Pyne DB, et al. Position statement. Part two: Maintaining immune health. **Exerc Immunol Rev.** v.17, p.64-103. 2011.

Walther C, Gielen S, Hambrecht R. The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans. **Exerc Sport Sci Rev.** v.32, n.4, p.129-34. Oct. 2004.

Wannamethee SG, Tchernova J, Whincup P, et al. Plasma leptin: associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. **Atherosclerosis.** v.191, n.2, p.418-26. Apr. 2007.

Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. **JAMA.** v.289, n.20, p. 2673-84. May. 2003.

Weismiller DG. Menopause. **Prim Care.** v.36, n.1, p. 199-226. Mar. 2009.

Wen C, Fraser T, Li M, et al. Haemodynamic mechanisms of corticotropin (ACTH)-induced hypertension in the rat. **J Hypertens.** v.17(12 Pt 1), p.1715-23. Dec.1999.

Whitworth JA, Schyvens CG, Zhang Y, et al. The nitric oxide system in glucocorticoid-induced hypertension. **J Hypertens.** v.20, n.6, p.1035-43. Jun. 2002.

Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G, et al. Cardiovascular consequences

of cortisol excess. **Vasc Health Risk Manag.** v.1, n.4, p.291-9. 2005.

Williamson PM, Kohlhaugen JL, Mangos GJ, et al. Acute effects of hydrocortisone on plasma nitrate/nitrite activity and forearm vasodilator responsiveness in normal human subjects. **Clin Exp Pharmacol Physiol.** v.32, n.3, p.162-6. Mar. 2005.

Wittert GA, Livesey JH, Espiner EA, et al. Adaptation of the hypothalamopituitary adrenal axis to chronic exercise stress in humans. **Med Sci Sports Exerc.** v.28, n.8, p.1015-9. Aug. 1996.

Yasui T, Maegawa M, Tomita J, et al. Changes in serum cytokine concentrations during the menopausal transition. **Maturitas.** v.56, n.4, p.396-403. Apr. 2007.

Zago AS, Zanesco A. Óxido nítrico, doenças cardiovasculares e exercício físico. **Arq Bras Cardiol.** v.87, n.6, p.264-270. 2006.

Zanesco A, Antunes E. Effects of exercise training on the cardiovascular system: pharmacological approaches. **Pharmacol Ther.** v.114, n.3, p.307-17. Jun. 2007.

Zanesco A, Zaros PR. Physical exercise and menopause. **Rev Bras Ginecol Obstet.** v.31, n.5, p.254-61. May. 2009.

Zaros PR, Pires CE, Bacci M Jr, et al. Effect of 6-months of physical exercise on the nitrate/nitrite levels in hypertensive postmenopausal women. **BMC Womens Health.** v.9, Jun. 2009.

Zhao S, Li Q, Liu L, et al. Simvastatin reduces interleukin-1beta secretion by peripheral blood mononuclear cells in patients with essential hypertension. **Clin Chim Acta.** v.344, n(1-2), p. 195-200. Jun. 2004.

Zhou X, Chai Y, Chen K, et al. A meta-analysis of reference values of leptin concentration in healthy postmenopausal women. **PLoS One.** v.8, n.8, p.e72734. Aug. 2013.