

1 INTRODUÇÃO

A menopausa é um evento que acontece na vida da mulher, caracterizado pela última menstruação espontânea. Esse evento decorre de alterações nos níveis dos hormônios sexuais femininos, como a diminuição dos níveis circulantes de estrogênio e progesterona, concomitante à elevação dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) (FONSECA, BAGNOLI, HALBE & PINOTTI, 2001). Essas alterações hormonais promovem uma série de modificações fisiológicas que culminam com a predisposição ao surgimento ou agravamento de diversas doenças, como as de ordem cardiovascular e metabólica (ROSSI, GRIMALDI, ORIGLIANI, FANTINI, COPPI & MODENA, 2002). Dentre as modificações da menopausa, o enfoque deste estudo foi a despeito da insulina e suas influências sobre a resposta cardiovascular e autonômica.

Após a menopausa, a sensibilidade à insulina diminui (FENG, HONG, WILKER, LI, ZHANG, JIN, LIU, ZANG & XU, 2008), predispondo ao aparecimento da intolerância à glicose e do diabetes tipo 2 (STONE, O'DEA, HERBERT, DRAGICEVIC, GILES, CUMSTON & BEST, 2001). Entretanto, nos estágios iniciais, a resistência à insulina é compensada pelo aumento da secreção de insulina, o que garante uma glicemia normal. Além do aumento da resistência à insulina, após a menopausa os níveis de pressão arterial também costumam se elevar, o que justifica o aumento da prevalência de hipertensão nesse período da vida da mulher (POEHLMAN, TOTH, ADES & ROSEN, 1997). Assim, alguns autores sugerem que a elevação da pressão arterial pode estar relacionada à presença da resistência à insulina e da hiperinsulinemia compensatória.

De fato, além de sua ação sobre a captação de glicose, a insulina também possui uma série de outras ações, sendo que muitas delas estão relacionadas à função neural e cardiovascular. Estudos anteriores do nosso grupo (BISQUOLO, CARDOSO, ORTEGA, GUSMAO, TINUCCI, NEGRAO, WAJCHENBERG, MION & FORJAZ, 2005; FORJAZ, RAMIRES, TINUCCI, ORTEGA, SALOMAO, IGNES, WAJCHENBERG, NEGRAO & MION, 1999) e de outros (BERNE, FAGIUS, POLLARE & HJEMDAHL, 1992; HAUSBERG, MARK, HOFFMAN, SINKEY & ANDERSON, 1995; LEMBO, NAPOLI, CAPALDO, RENDINA, IACCARINO, VOLPE, TRIMARCO & SACCA, 1992; MUNTZEL, MALENA & DRUEKE, 2001; SCOTT,

GREENWOOD, VACCA, STOKER, GILBEY & MARY, 2002; VOLLENWEIDER, RANDIN, TAPPY, JEQUIER, NICOD & SCHERRER, 1994; VOLLENWEIDER, TAPPY, RANDIN, SCHNEITER, JEQUIER, NICOD & SCHERRER, 1993) demonstraram que a infusão aguda de insulina, durante o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico, promove aumento da atividade nervosa simpática periférica. Além disso, a infusão de insulina também provoca aumento da reabsorção renal de sódio (GRUNFELD, GIMENEZ, BALZARETTI, RABINOVICH, ROMO & SIMSOLO, 1995). Essas duas ações podem levar a uma sobrecarga cardíaca por aumentar a pressão arterial e a frequência cardíaca (LI, 2005).

É importante ressaltar, no entanto, que apesar dos efeitos pressores da infusão de insulina (aumento da atividade simpática e da reabsorção renal de sódio), nem sempre a hiperinsulinemia aguda resulta em elevação da pressão arterial sistólica e, normalmente, a pressão arterial diastólica não se altera (BERGHOLM, WESTERBACKA, VEHKAVAARA, SEPPALA-LINDROOS, GOTO & YKI-JARVINEN, 2001; VOLLENWEIDER et al., 1994; VOLLENWEIDER et al., 1993). Isso pode ser explicado pelo fato da insulina também apresentar um efeito vasodilatador direto, de modo que, durante sua infusão, o fluxo sanguíneo muscular aumenta e a resistência vascular diminui (BISQUOLO et al., 2005; FORJAZ et al., 1999).

Dessa forma, pode-se dizer que a insulina desencadeia ações pressoras (aumento da atividade nervosa simpática e da reabsorção renal de sódio) e depressoras (vasodilatação), de modo que as respostas cardiovasculares (pressão arterial e frequência cardíaca) durante a hiperinsulinemia aguda dependem do balanço entre essas ações.

É interessante observar, no entanto, que a magnitude dessas ações pressoras e depressoras da insulina dependem da sensibilidade do organismo à ação desse hormônio no metabolismo de carboidratos. Nesse sentido, está bem demonstrado que indivíduos mais sensíveis à insulina apresentam maior resposta vasodilatadora durante a infusão deste hormônio (RHEAUME, WAIB, LACOURCIERE, NADEAU & CLEROUX, 2002; SCHERRER, RANDIN, VOLLENWEIDER, VOLLENWEIDER & NICOD, 1994; VOLLENWEIDER et al., 1994) que os indivíduos mais resistentes. Por outro lado, o efeito da sensibilidade à insulina sobre o aumento da atividade nervosa simpática durante a hiperinsulinemia aguda é

controverso. Alguns autores (VOLLENWEIDER et al., 1994), comparando a atividade nervosa simpática entre indivíduos resistentes (obesos) e sensíveis (magros) a insulina, observaram maior aumento dessa atividade nos indivíduos mais resistentes. Porém, em indivíduos saudáveis com diferentes níveis de resistência à insulina, os indivíduos mais sensíveis apresentaram maior aumento da atividade nervosa simpática (BISQUOLO et al., 2005). Assim, o efeito da insulina sobre a pressão arterial depende do balanço entre as ações pressoras e depressoras, que é influenciado pela sensibilidade do organismo à ação da insulina.

Dessa forma, retomando a questão do climatério, a maior prevalência de resistência à insulina, hiperinsulinemia e as alterações cardiovasculares observadas nesse período da vida, especialmente após a menopausa, sugerem uma associação entre esses fenômenos. Assim, a investigação das respostas fisiológicas à hiperinsulinemia aguda em mulheres pós-menopausadas pode contribuir para o esclarecimento dessas relações.

Algumas condutas terapêuticas, principalmente a terapia hormonal, vêm sendo aplicadas às mulheres na pós-menopausa com o intuito de contrapor os efeitos da ausência do estrogênio. Tem sido demonstrado que o uso de estrogênio exógeno pode promover aumento da sensibilidade à insulina (O'SULLIVAN & HO, 1995), porém os dados existentes ainda são conflitantes, pois esse efeito parece depender do tipo, da dose e da via de administração do hormônio (FONSECA et al., 2001). Nesse sentido, alguns autores (GOODROW, L'HOMMEDIEU, GANNON & SITES, 2006) observaram que a administração oral de estrogênio (0,625 mg) associado ao acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg) diminui a sensibilidade à insulina. No entanto, outros autores (SPENCER, GODSLAND, COOPER, ROSS, WHITEHEAD & STEVENSON, 2000) sugeriram que essa diminuição podia se dever à associação da progesterona ao estrogênio. De fato, isoladamente, o estrogênio parece manter ou aumentar a sensibilidade à insulina. Alguns autores (SONG, ARIKAWA, GALIPEAU, YEH, BATTELL, YUEN & MCNEILL, 2005) demonstraram que o tratamento crônico com 17 beta-estradiol (0,5 mg) impediu a elevação da resistência à insulina em ratas ooforectomizadas e outros (GAO, BRYZGALOVA, HEDMAN, KHAN, EFENDIC, GUSTAFSSON & DAHLMAN-WRIGHT, 2006) demonstraram que a administração estrogênica em $100 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ aumentou a

sensibilidade à insulina em camundongos fêmeas. Em humanos (COLACURCI, ZARCONE, MOLLO, RUSSO, PASSARO, DE SETA & DE FRANCISCIS, 1998) verificaram que a administração isolada do estrogênio reduziu os níveis plasmáticos de insulina sem alterar a curva de glicose no teste de tolerância oral à glicose, o que indica que o estrogênio aumentou a sensibilidade à insulina. No entanto, outros autores verificaram que o estrogênio pode manter (O'SULLIVAN & HO, 1995) ou mesmo reduzir (KIMMERLE, HEINEMANN, HEISE, BENDER, WEYER, HIRSCHBERGER & BERGER, 1999) a sensibilidade à insulina. Portanto, pode ser que a terapia estrogênica tenha efeitos favoráveis sobre a sensibilidade à insulina na pós-menopausa, mas os dados ainda são conflitantes e merecedores de maiores investigações.

Além da terapia hormonal, o treinamento físico regular tem sido amplamente recomendado para a manutenção da saúde em todas as faixas etárias e, especialmente, na pós-menopausa. O treinamento físico tem se mostrado eficaz em aumentar a sensibilidade à insulina, sobretudo em indivíduos mais resistentes à ação deste hormônio (SATO, NAGASAKI, NAKAI & FUSHIMI, 2003). Estudos longitudinais têm verificado que o treinamento físico aumenta a sensibilidade à insulina em diferentes populações: homens e mulheres, jovens e idosos saudáveis (COX, CORTRIGHT, DOHM & HOUMARD, 1999); indivíduos com resistência à insulina e glicemia normal, como filhos de diabéticos e obesos (BOGARDUS, RAVUSSIN, ROBBINS, WOLFE, HORTON & SIMS, 1984; DESPRES, POULIOT, MOORJANI, NADEAU, TREMBLAY, LUPIEN, THERIAULT & BOUCHARD, 1991; PERSEGHIN, PRICE, PETERSEN, RODEN, CLINE, GEROW, ROTHMAN & SHULMAN, 1996); e em indivíduos portadores de diabetes melito do tipo 2 (KROTKIEWSKI, LONNROTH, MANDROUKAS, WROBLEWSKI, REBUFFE-SCRIBE, HOLM, SMITH & BJORNTORP, 1985). Entretanto, em mulheres na pós-menopausa, pelo nosso conhecimento, apenas dois estudos (ASIKAINEN, MIILUNPALO, KUKKONEN-HARJULA, NENONEN, PASANEN, RINNE, UUSI-RASI, OJA & VUORI, 2003; STEFANICK, MACKEY, SHEEHAN, ELLSWORTH, HASKELL & WOOD, 1998) controlados e devidamente aleatorizados foram realizados e, apenas um deles (ASIKAINEN et al., 2003) demonstrou melhora nos níveis circulantes de glicose após o treinamento físico, sem alteração dos níveis

plasmáticos de insulina. Vale ressaltar, no entanto, que nesse estudo, a sensibilidade à insulina foi avaliada pela insulinemia de jejum, que é um método indireto com algumas limitações e baixa correlação com a ação insulínica in vivo (OLEFSKY, FARQUHAR & REAVEN, 1973). Desse modo, esse resultado precisa ser investigado com técnicas mais precisas, como o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico.

Diante do exposto, é possível que nas mulheres na pós-menopausa, que normalmente apresentam resistência à insulina e, provavelmente, respostas cardiovasculares e autonômicas alteradas frente à hiperinsulinemia aguda, condutas como a terapia estrogênica e o treinamento físico aeróbico, que são frequentemente recomendadas para essa população, podem alterar a sensibilidade à insulina, modificando também as respostas cardiovasculares e autonômicas da hiperinsulinemia aguda. Então, tal problemática motivou-nos a hipotetizar que tanto o treinamento físico quanto a terapia hormonal oral de estrogênio aumentariam a sensibilidade à insulina e, conseqüentemente, modificariam as respostas hemodinâmicas e autonômicas da hiperinsulinemia aguda. Além disso, hipotetizamos ainda que a associação da terapia hormonal oral de estrogênio com o treinamento físico aeróbico promoveria um efeito sinérgico sobre a sensibilidade à insulina e, também, sobre as respostas hemodinâmicas e autonômicas da hiperinsulinemia aguda. Pelo nosso conhecimento, essas hipóteses ainda não haviam sido testadas e, portanto, compuseram o objetivo deste estudo, que fez parte de um estudo temático maior que investigou o efeito da terapia estrogênica e do treinamento físico sobre diversas variáveis, além das incluídas nesse projeto, sendo elas: as características do climatério (hormônios, sintomas, avaliação das mamas e integridade óssea), variáveis cardiovasculares (pressão arterial de 24 horas e parâmetros marcadores de risco cardíaco), variáveis metabólicas (sensibilidade à insulina e perfil lipídico) e função autonômica (atividade nervosa simpática), avaliadas em condições basais e sob estimulação.

2 OBJETIVOS

2.1 Gerais:

Os objetivos gerais do presente estudo foram:

a) Avaliar as respostas cardiovasculares e autonômicas à hiperinsulinemia aguda em mulheres hysterectomizadas, saudáveis e na pós-menopausa.

b) Avaliar e comparar os efeitos isolados e associados do treinamento físico aeróbico e da terapia hormonal oral de estrogênio sobre a sensibilidade à insulina e as respostas cardiovasculares e autonômicas à infusão aguda de insulina em mulheres hysterectomizadas, saudáveis e na pós-menopausa.

2.2 Específicos:

Os objetivos específicos do presente estudo foram:

a) Avaliar, em mulheres hysterectomizadas, saudáveis e na pós-menopausa, o efeito da hiperinsulinemia aguda sobre:

- A pressão arterial e a frequência cardíaca;
- O fluxo sanguíneo do antebraço;
- A concentração plasmática de adrenalina e noradrenalina;
- A modulação autonômica cardíaca e periférica;

b) Avaliar e comparar os efeitos isolados e associados do treinamento físico aeróbico e da terapia hormonal oral de estrogênio sobre:

- A sensibilidade à insulina;
- Os parâmetros hemodinâmicos (frequência cardíaca, pressão arterial e fluxo sanguíneo do antebraço) e suas respostas frente à hiperinsulinemia aguda;
- Os parâmetros autonômicos (modulação simpática e parassimpática cardíaca e níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina) e suas respostas frente à hiperinsulinemia aguda;

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Menopausa

A menopausa é um evento único que ocorre na vida da mulher, sendo caracterizada pela última menstruação. Ela surge durante o período do climatério, que é composto por quatro etapas: pré-menopausa, peri-menopausa, menopausa e pós-menopausa (FONSECA et al., 2001). Esse período se caracteriza pela redução dos níveis de hormônios sexuais femininos (estrogênio < 40 pg/ml) e aumento dos níveis de hormônios folículo estimulante (FSH > 35 μ m/ml) e luteinizante (LH > 25 μ m/ml).

Inúmeras modificações endócrinas, físicas e emocionais se associam à pós-menopausa. Dentre essas mudanças, destacam-se o aparecimento ou o agravamento de diversos fatores de risco cardiovascular, de modo que nesse período, frequentemente, observa-se aumento na incidência de obesidade, hipertensão, diabetes e dislipidemias (CARR, 2003). Esses fatores, isoladamente ou mesmo em associação, predispõem a mulher ao desenvolvimento da doença coronariana (CARR, 2003). Essas consequências da menopausa causam grande preocupação do ponto de vista de saúde pública, pois resultam no aumento da morbidade e mortalidade cardíacas nesse período da vida da mulher (WENGER, SHAW & VACCARINO, 2008).

3.1.1 Efeito do hipoestrogenismo no metabolismo de carboidratos

Em relação ao metabolismo de carboidratos, muito se discute sobre o real efeito da menopausa na redução da sensibilidade à ação da insulina. Estudos com animais demonstram que a ooforectomia induz resistência à insulina. De fato, alguns autores (KUMAGAI, HOLMANG & BJORNTORP, 1993) demonstraram que ratas ooforectomizadas apresentaram menor captação de glicose e, conseqüentemente, menor síntese de glicogênio que ratas com ovários intactos. De forma semelhante, tem sido demonstrado (PUAH & BAILEY, 1985) que camundongos fêmeas ao serem submetidas à ooforectomia também apresentaram diminuição da captação muscular de glicose. E, por fim, outros autores (RINCON, HOLMANG, WAHLSTROM,

LONNROTH, BJORNTORP, ZIERATH & WALLBERG-HENRIKSSON, 1996) também demonstraram que ratas ooforectomizadas exibiam diminuição na captação de glicose e menor expressão da síntese de glicogênio muscular. Assim, esses estudos indicam que o hipoestrogenismo está associado à maior resistência insulínica em animais submetidos à ooforectomia.

Em contrapartida, o efeito do hipoestrogenismo no metabolismo de carboidratos em humanos ainda é um assunto controverso. Num estudo multicêntrico com 9097 mulheres chinesas (FENG et al., 2008) foi verificado que o período da pós-menopausa estava associado com maior resistência à insulina. Porém, alguns autores (TOTH, SITES, ELTABBAKH & POEHLMAN, 2000), examinando mulheres na perimenopausa (aproximadamente dois a três anos antes da menopausa) e mulheres na pós-menopausa (aproximadamente dois anos após a menopausa) verificaram, através do clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico, que ambos os grupos apresentavam níveis semelhantes de sensibilidade à insulina, inclusive quando essa sensibilidade havia sido corrigida pelo tecido livre de gordura, e concluíram que a transição da menopausa, propriamente dita, não altera a sensibilidade à insulina.

Apesar da controvérsia, se é ou não a transição da menopausa que leva à resistência à insulina, o fato é que com o passar dos anos de pós-menopausa, há aumento dessa resistência. Esse aumento pode ser atribuído, em parte, a um efeito direto da ausência do estrogênio alterando a via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3 quinase) de sinalização da insulina (WANG, YANG, ZHANG, DING, LI, ZHU, ZHENG & YE, 2008), ou a um efeito indireto da ausência desse hormônio promovendo alterações em outros sistemas e vias metabólicas, como as modificações do metabolismo lipídico, que se observam após a menopausa e serão discutidas a seguir.

Diante do exposto, é possível concluir que após a menopausa a resistência à insulina aumenta, seja por conta das alterações diretas da ausência do estrogênio sobre o metabolismo de carboidratos, ou indiretas, através das modificações no metabolismo lipídico.

3.1.2 Efeito do hipoestrogenismo no metabolismo lipídico

Com a cessação da função ovariana, o estrogênio pode ser sintetizado a partir de precursores deste hormônio, através da atividade da enzima aromatase (DOUGLAS, 2003). Esta enzima está ancorada em diversos sítios do organismo feminino, como, por exemplo: nos fibroblastos da pele, no tecido ósseo, no cérebro e, sobretudo, nos adipócitos (DOUGLAS, 2003). Assim, é razoável pensar que o acúmulo de gordura corporal pode ser um facilitador da neogênese de estradiol. De fato, ao verificar o hormônio folículo estimulante (FSH) em mulheres obesas e na pós-menopausa, que em geral deveria estar alto por um mecanismo de retroalimentação negativa (feedback negativo) em razão da falência ovariana de estrogênio, percebe-se que o nível deste hormônio, ou seja do FSH, está reduzido quando comparado com mulheres pós-menopausadas magras (DOUGLAS, 2003), o que fortalece a hipótese de que o tecido adiposo favoreça a neogênese de estradiol, inibindo o hormônio folículo estimulante nestas mulheres.

Além de ser precursor do estrogênio, o tecido gorduroso também pode influenciar a ação biológica desse hormônio, favorecendo a maior expressão de receptores de estrogênios. Neste sentido, alguns autores (MEZA-MUNOZ, FAJARDO, PEREZ-LUQUE & MALACARA, 2006) verificaram que os receptores de estrogênio alfa e beta diminuem com o hipoestrogenismo, porém a presença de obesidade na pós-menopausa está associada a uma menor diminuição dos dois receptores.

Outra observação importante, diz respeito à distribuição de gordura corpórea com características andróide, comumente percebida no período da pós-menopausa. Alguns autores (TOTH, SITES, POEHLMAN & TCHERNOF, 2002) verificaram que a quantidade de gordura corporal total, avaliada através da técnica de absorimetria de raio-X de dupla energia (DEXA) e a distribuição de gordura abdominal, avaliada pela tomografia computadorizada, aumentam nos anos iniciais do período de pós-menopausa. Além disso, também foi verificado que a ausência do estrogênio promove, principalmente, aumento na área da adiposidade visceral e não na subcutânea (TCHERNOF, DESMEULES, RICHARD, LABERGE, DARIS, MAILLOUX, RHEAUME & DUPONT, 2004). No entanto, ao contrário da redistribuição de gordura corporal que é um achado comprovado, o efeito da

menopausa na atividade lipolítica é controverso. Alguns autores (TCHERNOF et al., 2004) verificaram que o aumento da adiposidade visceral foi acompanhado pelo aumento da atividade da lipase lipoproteica periférica e da lipólise. Contrariamente, outros autores (TOTH et al., 2002) verificaram que a concentração plasmática de glicerol era semelhante entre mulheres na pré-menopausa e nos anos iniciais da pós-menopausa, sugerindo que a taxa de lipólise não se altera com a menopausa. Essa não alteração da atividade lipolítica contrapõe também outros estudos anteriores (JENSEN, MARTIN, CRYER & ROUST, 1994), que verificaram, em tempos mais tardios da pós-menopausa, que a atividade da lipólise estava aumentada. Então, é possível que o tempo de pós-menopausa possa explicar, portanto, a diferença observada, de modo que, com o passar dos anos a atividade lipolítica decresça após a menopausa.

Dessa forma, os anos de pós-menopausa normalmente se acompanham de alterações no metabolismo lipídico, que se caracterizam por aumento do tecido adiposo, principalmente na região abdominal e com predominância da adiposidade visceral, além de, possivelmente, diminuição da atividade lipolítica. É sabido que esse tipo de padrão lipídico se associa ao aumento da liberação de ácidos graxos livres (AGL), resultando no aumento da concentração plasmática de AGL (DELARUE & MAGNAN, 2007). Além disso, a obesidade visceral encontrada na pós-menopausa também se relaciona ao aumento da secreção de adiponectinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina 6 (IL6), entre outros (HUTLEY & PRINS, 2005). Todos esses fatores parecem ser capazes de aumentar a resistência à insulina. Em especial, o aumento de AGL plasmático já está bem definido como capaz de inibir a via de sinalização da insulina por sua ação sobre os substratos dos receptores de insulina 1 e 2, bem como sobre a PI3 quinase (DELARUE & MAGNAN, 2007). A via de ação dos demais fatores ainda é controversa. Logo, a pós-menopausa pode se associar ao aumento da resistência à insulina devido às alterações lipídicas decorrentes da falta de estrogênio.

3.1.3 Efeito do hipoestrogenismo na pressão arterial e na frequência cardíaca

A hipertensão arterial atinge um terço da população norte-americana (CHOBANIAN, BAKRIS, BLACK, CUSHMAN, GREEN, IZZO, JONES, MATERSON,

OPARIL, WRIGHT & ROCCELLA, 2003b) e, na ausência de um levantamento com abrangência nacional, inquéritos regionalizados em nosso país apontam para uma prevalência semelhante à norte-americana, variando de 22 a 44% (FREITAS, RESENDE DE CARVALHO, MARQUES NEVES, VELUDO, SILVA PARREIRA, MARAFIOTTI GONCALVES, ARENALES DE LIMA & BULGARELLI BESTETTI, 2001). Quando não tratada, ou mesmo tratada inadequadamente, a hipertensão arterial está fortemente relacionada ao aumento no risco de acidente vascular encefálico e de doenças cardíacas, renais e oftalmológicas (CARDIOLOGIA & NEFROLOGIA, 2006). Dessa forma, a hipertensão arterial caracteriza-se como uma doença de alta malignidade e de grande prevalência.

A prevalência da hipertensão arterial eleva-se, dramaticamente, após a menopausa (POEHLMAN et al., 1997). Embora a pressão arterial, na pré-menopausa, seja menor nas mulheres que em homens, na pós-menopausa os níveis da pressão arterial se assemelham, ou mesmo, ultrapassam àqueles observados no sexo masculino (KANDEL, HJORTLAND, MCNAMARA & GORDON, 1976). De fato, um estudo transversal (AMIGONI, MORELLI, PARAZZINI & CHATENAUD, 2000), avaliando 22.919 mulheres, foi verificado que a pós-menopausa estava associada com a elevação da pressão arterial. Esse resultado foi posteriormente repetido com um número ainda maior de mulheres (45.204) e os autores perceberam que a elevação da pressão arterial na pós-menopausa se associava também a outros fatores, como, por exemplo: ao baixo nível educacional, baixa condição física e ao sobrepeso (ITALIA, 2006).

Em função das limitações da avaliação transversal, empregada nos estudos anteriores, levanta-se a dúvida se a transição da menopausa, por si só, promove elevação dos níveis da pressão arterial ou se essa elevação se deve, simplesmente, ao avançar da idade. Nesse sentido, alguns autores (TAKAHASHI, MIURA, MORI-ABE, KAWAGOE, TAKATA, OHMACHI & KURACHI, 2005) verificaram que a elevação da pressão arterial em consequência do passar dos anos é potencializada na ausência do estrogênio. Além disso, outros autores (IZUMI, MATSUMOTO, OZAWA, KASAMAKI, SHINNO, OHTA, JUMABAY, NAKAYAMA, YOKOYAMA, SHIMABUKURO, KAWAMURA, CHENG, MA & MAHMUT, 2007) verificaram que, para determinar o aumento da pressão arterial, mais importante do

que a transição da menopausa são, na verdade, o tempo pós-menopáusico e a idade em que ocorreu a menopausa, pois ambas as circunstâncias se associam, fortemente, com a elevação da pressão arterial observada neste período da vida da mulher.

Vários são os mecanismos propostos para a elevação da pressão arterial em consequência do hipoestrogenismo gonadal. Dentre eles, destacam-se a elevação da sensibilidade ao sal, da atividade nervosa simpática e da disfunção endotelial, além da elevação da resistência à insulina.

Quanto à sensibilidade ao sal, alguns autores (SCHULMAN, ARANDA, RAIJ, VERONESI, ARANDA & MARTIN, 2006) verificaram que as mulheres no período da pós-menopausa eram mais sensíveis do que àquelas no período pré-menopáusico. Além disso, esses mesmos autores (SCHULMAN et al., 2006) verificaram, ainda, que existia relação inversa entre a sensibilidade ao sal e os níveis circulantes de estrogênio. Assim, o aumento da sensibilidade ao sal, aumentando a captação renal de sódio, pode levar ao aumento da pressão arterial, que se observa no período de transição da menopausa.

Os mecanismos de aumento da rigidez arterial, da atividade nervosa simpática e da disfunção endotelial serão discutidos com mais detalhes a seguir.

3.1.4 Efeito do hipoestrogenismo na função autonômica

Diversos estudos (LIU, KUO & YANG, 2003; NEVES, SILVA DE SA, GALLO, CATAI, MARTINS, CRESCENCIO, PERPETUO & SILVA, 2007) demonstram que mulheres com idade inferior aos 50 anos, quando comparadas com homens de mesma idade, apresentam predomínio da modulação cardíaca vagal e redução da modulação cardíaca simpática. Entretanto, esta diferença desaparece em estágios cronológicos mais avançados da vida humana. Diante desta problemática, aventa-se a questão de que o hipoestrogenismo possa exercer modificações na função autonômica. No estudo conduzido por LIU et al. (2003), pôde-se verificar que mulheres na pré-menopausa apresentavam um predomínio parassimpático da função autonômica cardíaca em relação àquelas na pós-menopausa. Esse predomínio foi constatado, pois as mulheres no período pós-menopáusico apresentavam diminuição do componente de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca, que é um

indicativo da modulação nervosa parassimpática cardíaca e, também, aumento do componente de baixa frequência e da razão entre os componentes de baixa e alta frequências que, conjuntamente, são indicativos da modulação simpática cardíaca.

Se, por um lado, a modulação autonômica cardíaca é alterada com a transição da menopausa, por outro, a modificação ou inalteração da atividade nervosa simpática periférica nessa fase da vida permanece controversa. Alguns autores (MOREAU, DONATO, TANAKA, JONES, GATES & SEALS, 2003) verificaram que a atividade nervosa simpática muscular era 95% maior no grupo de mulheres na pós-menopausa quando comparado com o grupo de mulheres na pré-menopausa. Porém, outros (NARKIEWICZ, VAN DE BORNE, MONTANO, HERING, KARA & SOMERS, 2006) verificaram que a atividade nervosa simpática muscular aumentava com o avançar dos anos, mas a transição da menopausa não influenciava, nem positiva nem negativamente, esse comportamento. Mas, mesmo que a transição da menopausa, por si só, não aumente a atividade nervosa simpática muscular, o período da pós-menopausa caracteriza-se, marcadamente, por maior atividade nervosa simpática muscular, cardíaca e sistêmica, sendo essa última verificada pelo aumento dos níveis plasmáticos de catecolaminas nessa fase da vida (STANOSZ & KULIGOWSKI, 1995).

O efeito da falta de estrogênio sobre a atividade autonômica pode se relacionar, pelo menos em parte, ao efeito do hipoestrogenismo sobre o controle barorreflexo cardiovascular. Alguns autores (EL-MAS & ABDEL-RAHMAN, 1998) verificaram, em ratas ooforectomizadas, que a habilidade do barorreflexo em modular a frequência cardíaca e, conseqüentemente, a pressão arterial, estava diminuída quando comparada com o grupo de ratas não ooforectomizadas, ou ainda, com o de ratas ooforectomizadas suplementadas com estrogênio.

Diante do exposto, é possível concluir que o período da pós-menopausa está associado com alterações autonômicas importantes: diminuição da atividade vagal; aumento da atividade nervosa simpática sistêmica, cardíaca e periférica; e diminuição da sensibilidade barorreflexa.

Todas essas alterações podem explicar, em parte, o aumento da pressão arterial nessa fase da vida da mulher.

3.1.5 Efeitos do hipoestrogenismo nos vasos

Diversas evidências apontam para a possível influência dos hormônios sexuais femininos no sistema vascular, sugerindo que a privação estrogênica, observada ao longo do climatério, sobretudo no período da pós-menopausa, prejudica a saúde cardiovascular por alterar a rigidez e a função dos vasos, predispondo ao surgimento de doenças vasculares. De fato, o estrogênio apresenta grande afinidade pelos vasos sanguíneos, de tal modo que as mulheres podem ser consideradas “hemodinamicamente mais jovens” do que os homens de mesma idade, mas essas diferenças permanecem apenas até a menopausa, pois após esse momento o perfil hemodinâmico feminino passa a se aproximar do masculino (GORDON, KANNEL, HJORTLAND & MCNAMARA, 1978).

Alguns autores (TAKAHASHI et al., 2005; ZAYDUN, TOMIYAMA, HASHIMOTO, ARAI, KOJI, YAMBE, MOTOBE, HORI & YAMASHINA, 2006) verificaram que o hipoestrogenismo, em longo prazo, estava associado ao aumento da velocidade da onda de pulso tornozelo-braço, que é um indicativo de que a rigidez arterial estava aumentada. Além disso, o aumento desta rigidez ocorre mesmo quando a velocidade da onda de pulso tornozelo-braço foi corrigida pelos clássicos fatores de risco cardiovascular e, sobretudo, pela idade (ZAYDUN et al., 2006).

Quando os vasos estão em foco, pode se discutir os efeitos do estrogênio sobre a formação da placa de ateroma e sobre a função vasomotora. De fato, a presença de doença aterosclerótica, ou seja, a presença das placas de ateroma é mais comum em mulheres na pós-menopausa que na pré-menopausa (GORDON et al., 1978). Quanto à função vascular, tem sido demonstrado que a vasodilatação dependente (MAJMUDAR, ROBSON & FORD, 2000) e independente (MUGGE, RIEDEL, BARTON, KUHN & LICHTLEN, 1993) do endotélio estão diminuídas nas

mulheres na pós-menopausa. De fato, o hipoestrogenismo pode ter efeitos diretos e indiretos que levam a essas duas disfunções vasculares.

Parte dos efeitos indiretos do hipoestrogenismo na formação da placa de ateroma se deve à influência da ausência desse hormônio sobre os níveis plasmáticos de lipídeos. É sabido que níveis fisiológicos circulantes de estrogênio podem promover diminuição dos níveis plasmáticos de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e da lipoproteína (a) – [Lp(a)], além de aumentar as lipoproteínas de alta densidade (HDL). Essas alterações lipídicas diminuem a probabilidade de formação da placa aterogênica e, assim, contribuem para a saúde vascular. Assim, a ausência do estrogênio pode levar a um perfil lipídico pró-aterogênico.

Outro efeito indireto, reconhecidamente importante, para a integridade do vaso, diz respeito à ação antioxidante do estrogênio. Estudos (ESPELAND, MARCOVINA, MILLER, WOOD, WASILAUSKAS, SHERWIN, SCHROTT & BUSH, 1998) demonstram que o hipoestrogenismo está associado a uma maior velocidade de oxidação das LDLs. Vale lembrar que essas lipoproteínas, quando oxidadas, facilitam a formação da placa de ateroma (HOLVOET, HARRIS, TRACY, VERHAMME, NEWMAN, RUBIN, SIMONSICK, COLBERT & KRITCHEVSKY, 2003) e estimulam a produção do inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1), modulador do sistema fibrinolítico endógeno e, portanto, facilitam a agregação plaquetária (GEBARA, MITTLEMAN, SUTHERLAND, LIPINSKA, MATHENEY, XU, WELTY, WILSON, LEVY, MULLER & ET AL., 1995). Assim, o hipoestrogenismo pode conferir modificações importantes nas lipoproteínas de baixa densidade, sobretudo, aumentando sua oxidação e, portanto, prejudicando indiretamente a saúde vascular.

Os efeitos vasculares diretos do hipoestrogenismo são, em verdade, repercussões da falta deste hormônio sobre seus receptores. Os receptores de estrogênio são encontrados nas células musculares lisas e no endotélio das artérias (LUZ, LAURINDO & CHAGAS, 2005). Apresentam-se como isoformas de receptores de estrogênio alfa e beta, que são considerados homólogos e, assim como todos os receptores de hormônios esteróides, alteram a expressão gênica quando ativados. Apesar disso, vale lembrar que a ação genômica (tardia) não é a única desse

hormônio, uma vez que o estrogênio também pode modular o vaso de forma mais rápida através de sua ação não-genômica.

Agudamente (efeito não-genômico), os estrogênios promovem vasodilatação através de efeitos independentes ou dependentes do endotélio. Assim, o estrogênio age sobre os canais de íons de cálcio e sobre o óxido nítrico. Nos canais de íons de cálcio, observa-se que concentrações excessivas de estrogênio atuam inibindo o influxo de cálcio extracelular para dentro das células musculares lisas, por modificarem a membrana ou nos próprios canais de cálcio do tipo L (MUGGE et al., 1993). Em níveis fisiológicos, o estrogênio estimula a abertura dos canais de potássio ativados pelo cálcio, promovendo o relaxamento das células musculares lisas e, conseqüentemente, levando a dilatação do vaso. A outra ação não-genômica do estrogênio está relacionada à liberação rápida de óxido nítrico sem, no entanto, alterar a expressão gênica dessa molécula. Isso pôde ser comprovado através do estudo (CAULIN-GLASER, GARCIA-CARDENA, SARREL, SESSA & BENDER, 1997) em que verificaram que a atividade da enzima óxido nítrico sintase era inibida por antagonistas específicos dos receptores de estrogênio.

Os efeitos mais tardios ou genômicos do estrogênio residem na expressão de importantes enzimas vasodilatadoras, como, por exemplo: a prostaciclina sintase e a óxido nítrico sintase (LUZ, LAURINDO & CHAGAS, 2005).

Todas as alterações vasculares citadas para o hipoestrogenismo convergem no sentido aumentar o risco de aterosclerose e de disfunção endotelial em mulheres na pós-menopausa. Vale ressaltar que a disfunção endotelial pode contribuir para modificações cardiovasculares, como o aumento da pressão arterial, que se observa nessa fase da vida.

3.1.6 Efeito integrado do hipoestrogenismo

Diante do exposto, observa-se que a pós-menopausa se acompanha da diminuição na sensibilidade à insulina no metabolismo de carboidratos, que pode ser gerada por um efeito direto da ausência do estrogênio sobre a via de sinalização da insulina, inibindo o IRS1 e IRS2, e a PI3 quinase, ou mesmo, pela alteração no metabolismo lipídico provocado pela ausência desse hormônio. Assim, o quadro de resistência à insulina, que se instala após a menopausa, caracteriza-se pela redução

da ação da insulina sobre o metabolismo de carboidratos, e tem como consequência a elevação compensatória dos níveis plasmáticos deste hormônio, configurando um estado hiperinsulinêmico.

Além da resistência à insulina, outras alterações fisiológicas também são verificadas após a menopausa. Existem evidências de que a deficiência do estrogênio pode provocar disfunção vascular, aumento da rigidez arterial, aumento da atividade nervosa simpática e aumento da reabsorção renal de sódio (POEHLMAN et al., 1997; SCHULMAN et al., 2006; TAKAHASHI et al., 2005). Todas essas alterações podem explicar o aumento dos níveis da pressão arterial, que se observa após a menopausa.

Assim, o hipoestrogenismo parece se acompanhar de várias alterações, entre as quais se destacam: aumento da resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória; aumento da atividade nervosa simpática; disfunção endotelial, e elevação da pressão arterial. Tem sido sugerido que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória possam ser fatores de ligação entre todas essas alterações, o que será discutido a seguir.

3.2 Respostas fisiológicas à hiperinsulinemia aguda

Como dito anteriormente, o quadro de resistência à insulina se acompanha, pelo menos em seus estágios iniciais, do aumento da secreção de insulina, gerando uma hiperinsulinemia, que tenta compensar a ação deficiente desse hormônio.

Além das ações metabólicas bem conhecidas da insulina, como: aumento da captação de glicose, glicogênese hepática e muscular, lipogênese hepática e nos adipócitos, e anabolismo protéico (MUNIYAPPA, MONTAGNANI, KOH & QUON, 2007), a insulina possui outras ações sistêmicas importantes, que podem ser exacerbadas quando a hiperinsulinemia está presente.

De modo geral, sob condição de euglicemia, a infusão aguda de insulina pode reduzir (BARON, BRECHTEL-HOOK, JOHNSON & HARDIN, 1993), manter (BARON & BRECHTEL, 1993; VOLLENWEIDER et al., 1993; WESTERBACKA, WILKINSON, COCKCROFT, UTRIAINEN, VEHKAVAARA & YKI-JARVINEN, 1999) ou aumentar a pressão arterial (BERNE et al., 1992). Além disso, essa infusão

aumenta significativamente a frequência cardíaca e o débito cardíaco e, além disso, pode diminuir a resistência periférica. Contudo, a queda na resistência vascular sistêmica é modesta (15%) quando comparada com a redução da resistência vascular dos membros (40%), sugerindo um efeito diferenciado e específico de insulina em dilatar a vasculatura do músculo esquelético (BARON & BRECHTEL, 1993).

Em relação ao efeito vasomotor da insulina, alguns autores (BISQUOLO et al., 2005; FORJAZ et al., 1999) verificaram que a infusão aguda desse hormônio provoca aumento do fluxo sanguíneo muscular devido à ação vasodilatadora direta da insulina sobre o endotélio dos vasos sanguíneos. Essa ação decorre da estimulação da via PI3-quinase de sinalização de insulina, que dentre outras funções acaba por estimular a óxido-nítrico sintase, aumentando a geração de óxido-nítrico e promovendo vasodilatação (SCHERRER et al., 1994; VAN VEEN & CHANG, 1997). Cabe ressaltar, no entanto, que a ligação da insulina ao seu receptor também estimula a sinalização desse hormônio pela via da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK), que tem um efeito oposto à via anterior, reduzindo o estímulo da óxido-nítrico sintase e estimulando a liberação de endotelina 1 (ET-1). Em condições normais de sensibilidade à insulina, a via da PI3-quinase é mais potente e a infusão de insulina resulta em vasodilatação. Porém, no quadro de resistência à insulina, a principal via afetada é a PI3-quinase, de modo que, nessa condição, o efeito vasodilatador da insulina se reduz ou, simplesmente, pode não acontecer (MUNIYAPPA et al., 2007). Essa relação entre a via de sinalização do efeito vasodilatador e a resistência à insulina explica o fato do aumento do fluxo sanguíneo com a infusão de insulina ser maior em indivíduos mais sensíveis à ação desse hormônio do que nos resistentes, o que já foi verificado em vários estudos (RHEAUME et al., 2002; SCHERRER et al., 1994; VOLLENWEIDER et al., 1994).

Além da ação vasoativa da insulina, sabe-se que a infusão aguda desse hormônio em doses crescentes produz uma diminuição dose-dependente da excreção renal de sódio (GANS, VD TOORN, BILO, NAUTA, HEINE & DONKER, 1991). Esse efeito pode ser explicado por uma ação direta da insulina sobre o túbulo renal, que resulta em aumento da reabsorção de sódio (DEFRONZO, COOKE, ANDRES, FALOONA & DAVIS, 1975; GANS et al., 1991; GRUNFELD et al., 1995).

O sítio tubular desse efeito anti-natriurético da insulina ainda está indefinido, de modo que alguns autores (TREVISAN, FIORETTO, SEMPLICINI, OPOCHER, MANTERO, ROCCO, REMUZZI, MOROCUTTI, ZANETTE, DONADON & ET AL., 1990) relatam que esse fenômeno ocorre na porção proximal do túbulo renal, enquanto outros (SKOTT, HOTHER-NIELSEN, BRUUN, GIESE, NIELSEN, BECK-NIELSEN & PARVING, 1989; STENVINKEL, BOLINDER & ALVESTRAND, 1992) sugerem a porção distal. Vale lembrar que é nessa última porção dos néfrons que se verifica a maior densidade de receptores de insulina (RABKIN, RYAN & DUCKWORTH, 1984). Além disso, a insulina estimula a ação da enzima sódio-potássio-ATPase (MOORE, 1983) que também é mais abundante na porção distal do túbulo renal e correlaciona-se com a capacidade reabsortiva desse segmento tubular (KATZ, 1982). Apesar desse efeito de diminuição da excreção renal de sódio, a hiperinsulinemia prolongada durante o clampeamento euglicêmico, em indivíduos saudáveis, não resulta em retenção de sódio, pois a diminuição da excreção é compensada pela diminuição proximal da reabsorção tubular de sódio e pelo aumento do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular. Assim, é pouco provável que a insulina desempenhe uma ação renal importante que possa modular, agudamente, a pressão arterial.

Outro aspecto importante que pode explicar as ações cardiovasculares da hiperinsulinemia aguda diz respeito à ação desse hormônio aumentando a atividade nervosa simpática. Tem sido extensamente demonstrado que a hiperinsulinemia aguda provoca aumento da concentração plasmática de noradrenalina (LEMBO et al., 1992), aumento da atividade nervosa simpática muscular (LEMBO et al., 1992; VOLLENWEIDER et al., 1994), e altera a modulação autonômica cardíaca, em favor de um maior predomínio simpático. Em nossa experiência (BISQUOLO et al., 2005; FORJAZ et al., 1999), verificamos, em homens saudáveis, que a hiperinsulinemia aguda durante o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico promoveu aumento da atividade nervosa simpática muscular, medida diretamente pela técnica de microneurografia. Esse efeito estimulador simpático parece ser decorrente da ação da insulina sobre o centro vasomotor hipotalâmico (MUNTZEL, MALENA & DRUEKE, 2001). De fato, durante o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico, o aumento da atividade nervosa simpática muscular tem um atraso temporal em relação ao aumento da concentração plasmática de insulina, o que pode refletir o tempo mínimo

necessário para que a insulina ultrapasse a barreira hemáto-encefálica e desencadeie os eventos de ativação e inativação celulares que levam ao aumento da atividade nervosa simpática (ANDERSON, HOFFMAN, BALON, SINKEY & MARK, 1991). Alguns autores (VAN HOUTEN, NANCE, GAUTHIER & POSNER, 1983) verificaram, em ratas, que o sítio de ligação específico da insulina no sistema nervoso central localiza-se no hipotálamo, e estudos com injeção intraventricular de insulina (PRICHER, FREEMAN & BROOKS, 2008) demonstram que o *turnover* de catecolaminas, no sistema nervoso central, aumenta com essa injeção. Recentemente, foi verificado que a injeção intraventricular de insulina aumenta o ganho barorreflexo e a atividade nervosa simpática (PRICHER, FREEMAN & BROOKS, 2008).

O aumento da atividade nervosa simpática pode ser responsável pelas respostas cardiovasculares decorrentes da hiperinsulinemia aguda. Assim, o aumento da atividade nervosa simpática para o coração pode ser responsável pelo aumento da frequência cardíaca e do débito cardíaco durante a hiperinsulinemia aguda. Além disso, o aumento da atividade nervosa simpática para a periferia pode contrapor o efeito vasodilatador direto da insulina. Nesse sentido, em indivíduos com simpatectomia regional, verificou-se que o estímulo vasodilatador dependente do endotélio, ocorria mais rapidamente no membro desnervado que no membro innervado. Em modelos animais, o sistema colinérgico parece influir nas ações vasoativas da insulina (LEVESQUE, SANTURE, PITRE, NADEAU & BACHELARD, 2006). Porém, em humanos, essa ação colinérgica, mediada pela insulina, não se reproduz (RANDIN, VOLLENWEIDER, TAPPY, JEQUIER, NICOD & SCHERRER, 1994).

Outro aspecto importante refere-se à própria sensibilidade do indivíduo à ação da insulina. Vários estudos (RHEAUME et al., 2002; SCHERRER et al., 1994; VOLLENWEIDER et al., 1994) realizados com indivíduos sensíveis e resistentes à insulina, verificaram que o maior efeito estimulador simpático da insulina ocorre, sobretudo, nos indivíduos mais sensíveis à insulina, sugerindo, desse modo, que o indivíduo mais sensível à insulina no metabolismo de carboidratos é, também, mais sensível à ação estimuladora simpática deste hormônio.

Diante do exposto, é possível dizer que a insulina possui ações metabólicas, neurais e cardiovasculares, cuja magnitude é influenciada pelo grau de resistência à insulina. Entretanto, a interrelação desses fatores ainda precisa ser mais bem estudada e, pelo nosso conhecimento, essa problemática ainda não foi investigada em mulheres pós-menopausadas.

3.3 Terapia Hormonal

A terapia hormonal é um recurso medicamentoso que objetiva abrandar, reverter ou mesmo controlar as alterações advindas após a menopausa (FONSECA et al., 2001). No entanto, o êxito dessa terapia depende da administração individualizada do hormônio, ou seja, devem ser consideradas as características da paciente para a adequação das características do hormônio, no que diz respeito ao seu tipo, sua via de administração e o esquema terapêutico adotado (FONSECA et al., 2001).

Em relação ao tipo, existe uma grande diversidade de hormônios que podem ser utilizados na terapia hormonal, porém os hormônios com maiores características naturais são preferidos em razão de serem biologicamente menos ativos e promoverem, conseqüentemente, menores efeitos colaterais (BAGNOLI, J.S., F.C. & PINOTTI, 2001). Os hormônios normalmente empregados são os estrogênios e as progesteronas, que podem ser administrados de forma isolada ou combinada (BAGNOLI et al., 2001).

Outro aspecto de grande relevância é a via de administração dos hormônios. As principais vias de administração são: oral e não oral (adesivos ou gel, implante subcutâneo, injetável, spray nasal e vaginal). Apesar das diferenças de efeito da via de administração do estrogênio, a via oral é a conduta mais utilizada, devido ao baixo custo financeiro (FONSECA et al., 2001).

Quanto aos esquemas terapêuticos, os mais empregados são:

- a) Contínuo simples: quando se utiliza apenas um hormônio, estrogênio ou progesterona de forma contínua;
- b) Combinado contínuo: quando se empregam doses fixas de progesterona e estrogênio associadas;

c) Cíclico simples: administra-se de forma cíclica apenas um hormônio, estrogênio ou progesterona;

d) Combinado cíclico contínuo: quando se utiliza estrogênio de forma contínua e progesterona de forma cíclica;

e) Combinado cíclico sequencial: administração do estrogênio durante 21 a 25 dias e nos últimos 10 a 12 dias associa-se progesterona, simulando a fisiologia menstrual.

Dentre esses esquemas terapêuticos, o contínuo simples e o cíclico simples com os estrogênios são os mais utilizados (FONSECA et al., 2001).

Outro aspecto de grande relevância diz respeito à dose do hormônio empregado. Alguns autores (ZHAN, KEIMIG, XU, PETERSON, DING, WANG & YANG, 2008) estudando o efeito da administração do 17β -estradiol em diferentes doses (0,42; 4,2 e 18,8 $\mu\text{g/d}$) verificaram que somente nas altas dosagens (4,2 e 18,8 $\mu\text{g/d}$) é que o risco das comorbidades renal e cardiovascular estão aumentados.

A terapia hormonal está indicada para tratar, sobretudo, os sintomas climatéricos e auxiliar no controle da perda de densidade mineral óssea (PANAY & FENTON, 2009; UTIAN, ARCHER, BACHMANN, GALLAGHER, GRODSTEIN, HEIMAN, HENDERSON, HODIS, KARAS, LOBO, MANSON, REID, SCHMIDT & STUENKEL, 2008). Entretanto, na década de 90, diversos estudos apontavam para a terapia estrogênica como uma conduta possível para a prevenção primária e secundária de doenças que acometem o sistema cardiovascular em mulheres pós-menopausadas, reduzindo o risco de acidente vascular cerebral e de infarto do miocárdio (RUSA, ALKAYED, CRAIN, TRAYSTMAN, KIMES, LONDON, KLAUS & HURN, 1999) pelo fato da terapia estrogênica melhorar o perfil metabólico e cardiovascular (PICKAR, WILD, WALSH, HIRVONEN & LOBO, 1998).

Apesar dessa suposição ter sido aceita por décadas, estudos amplos e controlados publicados de 1998 a 2002, conhecidos como HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) (HULLEY, GRADY, BUSH, FURBERG, HERRINGTON, RIGGS & VITTINGHOFF, 1998), ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis) (HERRINGTON, REBOUSSIN, BROSNIHAN, SHARP, SHUMAKER, SNYDER, FURBERG, KOWALCHUK, STUCKEY, ROGERS, GIVENS & WATERS, 2000) e WHI (Women's Health Initiative) (ROSSOUW, ANDERSON, PRENTICE,

LACROIX, KOOPERBERG, STEFANICK, JACKSON, BERESFORD, HOWARD, JOHNSON, KOTCHEN & OCKENE, 2002) não evidenciaram o suposto benefício cardiovascular da terapia hormonal.

O estudo HERS (HULLEY et al., 1998) foi um estudo duplo-cego, aleatorizado e prospectivo que avaliou pacientes coronariopatas, com média etária de 66,7 anos, durante 4,1 anos. Um grupo (1380 mulheres) utilizou o esquema combinado contínuo (estrogênio conjugado equino 0,625mg/dia associado ao acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg/dia) e o outro (1383 mulheres) recebeu placebo. Os resultados mostraram 172 infartos do miocárdio e mortes por eventos coronarianos no grupo tratado e 176 no placebo, sem nenhuma diferença entre eles. A partir do primeiro ano constatou-se aumento de eventos cardiovasculares, sobretudo, nos primeiros quatro meses, no grupo tratado. Os autores concluíram que o uso combinado de estrogênio (conjugado equino) e progesterona (acetato de medroxiprogesterona) não reduz o risco em mulheres após a menopausa com coronariopatia estabelecida. No entanto, recomendavam, na ocasião, que mulheres em uso da terapia hormonal por longo período não deveriam interromper o tratamento.

Em agosto de 2000, foi publicado o segundo grande estudo que contribuiu para um novo paradigma acerca da terapia hormonal e foi intitulado como ERA (HERRINGTON et al., 2000). Este estudo avaliou prospectivamente 309 mulheres com coronariopatia estabelecida divididas em três grupos: 1) usuárias de estrogênio isolado; 2) de estrogênio associado ao acetato de medroxiprogesterona e 3) usuárias de placebo. Após 3,2 anos, 248 mulheres foram submetidas à cinecoronariografia e os resultados revelaram que nenhum dos grupos apresentou impacto favorável sobre a progressão da doença, independentemente da severidade da lesão, idade da paciente ou qualquer outra característica. Essas conclusões foram coincidentes com as do HERS (HULLEY et al., 1998), ou seja, a terapia hormonal não protege as mulheres com coronariopatia estabelecida, quando se utiliza estrogênio conjugado equino e acetato de medroxiprogesterona, ambos por via oral.

Contrapondo os achados do HERS (HULLEY et al., 1998) e do ERA (HERRINGTON et al., 2000), num estudo de coorte (SHLIPAK, ANGEJA, GO, FREDERICK, CANTO & GRADY, 2001), retrospectivo, com base nos dados do

National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-3) avaliaram 114724 mulheres com idade superior a 55 anos e infarto do miocárdio. Os autores mostraram que a terapia hormonal estava associada com a redução da mortalidade pós-infarto do miocárdio. Os resultados deste estudo de prevenção secundária sugeriam que a terapia hormonal para este grupo de pacientes não devia ser contra-indicada, mas sim mais bem estudada.

É imperioso ressaltar que até aquele momento tanto o HERS (HULLEY et al., 1998) quanto o ERA (HERRINGTON et al., 2000) não contra-indicavam a terapia hormonal em relação à prevenção primária e atribuíam ao estudo Women's Health Initiative (WHI) (ROSSOUW et al., 2002), com prazo para ser concluído em 2005, a definição da problemática em questão. No entanto, em meados de 2002 o WHI foi interrompido.

Indubitavelmente o WHI foi o estudo de maior repercussão na mídia. Esse estudo foi publicado pelo Journal of American Medical Association (ROSSOUW et al., 2002) e patrocinado pelo National Institute of Health (NIH) dos Estados Unidos. De grande importância, o WHI foi um estudo multicêntrico que incluiu mais de 27000 mulheres americanas pós-menopáusicas, com o objetivo primário de avaliar, em estudo duplo-cego comparativo controlado com placebo, os efeitos da terapia hormonal sobre o risco de infarto do miocárdio e de câncer de mama de forma prospectiva e aleatorizada. Alguns objetivos secundários também foram considerados como, por exemplo: acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, câncer colo-retal e fratura de quadril. As pacientes do estudo foram divididas em dois grupos, sendo: Grupo 1. Pacientes hysterectomizadas - Comparação com placebo dos efeitos da administração isolada por via oral de estrogênios conjugados equinos, nas doses de 0,625 mg/dia e Grupo 2. Pacientes não hysterectomizadas - Comparação com placebo dos efeitos do regime combinado contínuo (administração concomitante e diária de estrogênios e progesteronas) por via oral de estrogênio conjugado equino associado à acetato de medroxiprogesterona nas respectivas doses de 0,625 e 2,5 mg/dia. Os resultados encontrados apontaram para o aumento na incidência de eventos tromboembólicos, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e câncer de mama com o uso dessa terapia. Por outro lado, demonstraram também que havia diminuição do risco de fraturas do quadril e de câncer colo retal.

Porém, alguns especialistas consideram que a terapia com o valerato de estradiol, hormônio diferente daquele utilizado nos estudos HERS (HULLEY et al., 1998), ERA (HERRINGTON et al., 2000) e WHI (ROSSOUW et al., 2002), possa ter efeitos cardioprotetores por conta de sua ação favorável sobre diversos parâmetros de risco cardiovascular em estudos experimentais e in vitro ((FEMS), 2003; GRODSTEIN, MANSON, COLDITZ, WILLETT, SPEIZER & STAMPFER, 2000; SOCIETIES, 2003). Além disso, estudos prospectivos controlados com casuística pequena têm indicado redução da mortalidade cardiovascular em mulheres na pós-menopausa (de 35 a 50% de redução de risco após ajustes para outros fatores) com o uso específico desse hormônio, seja para início de uso recente seja para uso em longo prazo em mulheres saudáveis (GRODSTEIN et al., 2000).

Baseado no paradoxo que se estabeleceu acerca do efeito da terapia hormonal sobre a saúde cardiovascular torna-se importante retomar a discussão do tipo de hormonioterapia empregado nesses estudos, sobretudo por conta da farmacocinética desses hormônios. Em linhas gerais, sabe-se que entre os diversos agentes estrogênicos utilizados, por via oral, assinalam-se os estrogênios conjugados, o estradiol e o valerato de estradiol e que, comparativamente, o estrogênio conjugado se difere do estradiol e do valerato de estradiol.

Brevemente, em sua forma conjugada, os estrogênios constituem uma combinação solúvel em água que funciona como um reservatório biologicamente ativo. Eles são obtidos de fontes naturais, como a urina de égua grávida, contendo, além de estrona, estradiol e seus respectivos sulfatos, e também, outros sulfatos de estrogênios equinos, que possuem anel B insaturado (equilina e equilenina). Após a absorção, a equilina e a equilenina são convertidas, respectivamente, em 17 β -dihidroequilina e 17 β -dihidroequilenina e, à semelhança do que ocorre com os estrogênios endógenos da mulher, há equilíbrio entre equilina e equilenina e seus respectivos sulfatos. Além disso, parte do estrogênio é absorvida sob a forma de sulfato e, o restante, é hidrolisado no trato digestório, sendo novamente sulfatado após a absorção. Sabe-se que as formas sulfatadas de estrona, equilina e equilenina, assim como os seus metabólitos 17 β -dihidro, por ligarem-se à albumina, circulam em concentrações superiores às dos estrogênios não conjugados e que a concentração máxima de sulfato de equilina ocorre quatro horas após a ingestão,

enquanto o pico de equilina e de estrona sobrevém depois de decorridas quatro a seis horas. Além disso, a concentração de equilina, que é rapidamente convertida em 17 β -dihidroequilina (metabólito bem mais potente), é cerca de 15 a 30 vezes maior do que a de equilina. Portanto, o efeito biológico dos estrogênios conjugados depende, basicamente, dos níveis de estradiol, de 17 β -dihidroequilina de 17 β -dihidroequilina na célula-alvo. Por outro lado, diferentemente do estrogênio conjugado, o estradiol é absorvido com rapidez e metabolizado na mucosa intestinal e no fígado, através da circulação entero-hepática. É assim transformado em estrona e sulfato de estrona. As concentrações séricas de estrona são, aproximadamente, três a seis vezes maiores do que as de estradiol e, além disso, sabe-se que o sulfato de estrona, por ter vida média prolongada (acima de sete horas), apresenta níveis séricos relativamente elevados e funcionaria como um reservatório de estrogênios inativos. Há, pois, equilíbrio reversível entre estrona, estradiol e sulfato de estrona, os quais são interconvertidos pelas enzimas 17 β -estradiol-desidrogenase, sulfotransferase e arilsulfatase. A intensidade dessas interconversões, que se processa no fígado e também no endométrio, é regulada por suas respectivas concentrações séricas e pela progesterona. E, por fim, quando o estradiol é administrado sob a forma de valerato, é logo hidrolisado em estrona, apresentando assim idêntico efeito farmacocinético ao estradiol.

Assim, apesar dos inúmeros estudos sobre o assunto, as condutas clínicas não se modificaram de forma específica durante o período dessa tese. Desse modo, os consensos das diversas entidades especializadas (PANAY & FENTON, 2009; UTIAN et al., 2008), recomendam o uso de terapia hormonal na menopausa, principalmente para o tratamento dos sintomas e para a prevenção de osteoporose, permanecendo a relação risco-benefício cardiovascular ainda a ser estabelecida.

Na sequência, serão discutidos os possíveis efeitos dessa terapia nas diversas variáveis abordadas nesta tese.

3.3.1 Efeitos metabólicos da terapia hormonal

Uma vez que a ausência do estrogênio pode causar uma série de alterações nos parâmetros marcadores de risco cardiovascular, é possível supor que a suplementação exógena desse hormônio possa ter efeitos sobre esses importantes

marcadores de risco, sobretudo àqueles ligados ao aumento da resistência à insulina.

Alguns autores relatam que a suplementação exógena de estrogênio parece normalizar a sensibilidade à insulina, que diminui no período da pós-menopausa (PALIN, KUMAR, STURDEE & BARNETT, 2001).

Pela via transdérmica, alguns autores (BRUSSAARD, GEVERS LEUVEN, FROLICH, KLUFT & KRANS, 1997) demonstraram que, em mulheres diabéticas, a administração de 17 β -estradiol (2mg/dia) associada à dietoterapia ou a hipoglicemiantes orais promove um melhor controle glicêmico do que essas condutas isoladas (dietoterapia ou hipoglicemiante oral). Em contrapartida, esta mesma terapia na dosagem de 1mg/dia parece não alterar o controle glicêmico ou mesmo os níveis plasmáticos de insulina (BRUSSAARD et al., 1997).

Pela via oral, os efeitos do estrogênio ainda são conflitantes. Num estudo prospectivo de 12 meses (MANWARING, MORFIS, DIAMOND & HOWES, 2000), conduzido com mulheres diabéticas tratadas nos seis meses iniciais com placebo e nos seis meses seguintes com hormônioterapia, sendo dois meses de estrogênio conjugado equino (0,625 mg/dia) e quatro meses com esse hormônio associado à medroxiprogesterona (2,5 mg/dia), pôde-se constatar que, nos dois meses iniciais do tratamento ativo (estrogênio conjugado equino) houve redução significativa da hemoglobina glicada, mas, após a associação à medroxiprogesterona esse efeito foi revertido. Porém, num estudo mais amplo e aleatorizado, denominado como PEPI (Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial, 1995), os pesquisadores utilizaram a mesma formulação medicamentosa do estudo anterior (estrogênio conjugado equino 0,625 mg/dia associado à medroxiprogesterona 2,5 mg/dia) por um período maior (três anos) e verificaram que os níveis plasmáticos de insulina e glicose em jejum reduziram 16,1% e 0,122 mmol/L, respectivamente. Entretanto, após uma sobrecarga oral de glicose (75 g de carboidratos), esse efeito se perdia.

Avaliando a sensibilidade à insulina, Wagner et al. (WAGNER, MARTINO, JAYO, ANTHONY, CLARKSON & CEFALU, 1996), administrando estrogênio por via oral (estrogênio conjugado equino - 0,625 mg/dia) a macacas, verificaram que a

sensibilidade à insulina estava aumentada quando comparada com o grupo controle, ou mesmo com o grupo que associou medroxiprogesterona (2,5 mg/dia) ao estrogênio. No mesmo sentido, outros pesquisadores (SPENCER et al., 2000) verificaram, em mulheres, que doses mais baixas de terapia hormonal podem promover aumento da sensibilidade à insulina, sendo este aumento mais evidente com a administração isolada de estrogênio do que associado à progesterona. Assim, quando se objetiva aumentar a sensibilidade à insulina, parece que as administrações de estrogênio pela via oral em menores doses são preferenciais.

Indiretamente, a terapia hormonal pode alterar a sensibilidade à insulina por conta da sua atuação no perfil lipídico. De fato, a suplementação exógena de estrogênio promove redistribuição de gordura corporal, favorecendo um depósito de gorduras com características mais ginecoidais (MUNOZ, DERSTINE & GOWER, 2002). Além disso, a administração oral de estrogênio reduz os níveis de colesterol total, LDL colesterol e triglicérides, aumentando concomitantemente, o HDL colesterol em mulheres pós-menopausadas (PICKAR et al., 1998). Todavia, nem todas as terapias hormonais exercem o mesmo efeito. Segundo Walsh et al. (WALSH, SCHIFF, ROSNER, GREENBERG, RAVNIKAR & SACKS, 1991), a administração transdérmica de 17 β -estradiol não exerce efeito algum sobre os níveis de HDL e LDL colesterol, sugerindo que o efeito hepático do estrogênio, absorvido pelo intestino, é de suma importância para as modificações nos níveis das lipoproteínas plasmáticas. Contudo, enquanto a estrogenioterapia isolada promove esses efeitos sobre o metabolismo das lipoproteínas plasmáticas, a associação de progesterona parece reverter esse efeito lipoprotetor em alguns estudos (DALLONGEVILLE, MARECAUX, ISOREZ, ZYLBERGEBERG, FRUCHART & AMOUYEL, 1995), mas não em outros (PEPI) (Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial, 1995).

Outro aspecto importante refere-se ao efeito do estrogênio na concentração plasmática de AGL. JENSEN et al. (1994), avaliando a taxa de aparecimento do palmitato (ácido graxo livre de 14 carbonos) em mulheres pós-menopáusicas com e sem suplementação exógena de estrogênio por via oral,

verificaram que o fluxo global de palmitato foi maior (10-20%, $p < 0,05$) no grupo tratado com hormônio. Assim, esses autores puderam concluir que a deficiência estrogênica está associada com um aumento da concentração plasmática de AGL e que a suplementação exógena do estrogênio diminui a atividade lipolítica e, conseqüentemente, reduz o aparecimento da taxa de AGL circulante.

Diante do exposto, é possível concluir que a terapia estrogênica exerce importantes alterações no metabolismo de carboidratos e lipídico, podendo levar ao aumento da sensibilidade à insulina. Contudo, esses efeitos parecem depender das características da terapêutica hormonal, ou seja, do tipo de hormônio, da dose empregada e da via de administração utilizada. Assim, é possível que a formulação medicamentosa proposta neste estudo, tanto de forma direta quanto indireta, eleve a sensibilidade à insulina de mulheres na pós-menopausa, o que, pelo nosso conhecimento, ainda não foi investigado.

3.3.2 Efeito da terapia hormonal na pressão arterial e na frequência cardíaca

O efeito da terapia hormonal de estrogênio sobre a pressão arterial é controverso. Alguns estudos (DE MEERSMAN, ZION, GIARDINA, WEIR, LIEBERMAN & DOWNEY, 1998) sugerem que o estrogênio pode ter um efeito hipotensor, enquanto que outros (KAMALI, MULLER, LANG & CLAPP, 2000; VONGPATANASIN, TUNCEL, MANSOUR, ARBIQUE & VICTOR, 2001) não observaram efeito sobre a pressão arterial, e outros (VAN ITTERSUM, VAN BAAL, KENEMANS, MIJATOVIC, DONKER, VAN DER MOOREN & STEHOUWER, 1998) ainda verificam aumento da mesma. Essa controvérsia pode estar vinculada ao tipo, dose ou via de administração da terapia hormonal.

Tem sido sugerido que a administração de estrogênio, por via oral, e associado à progesterona não reduz a pressão arterial, o que pode ser determinante para a ausência de efeito hipotensor desse recurso medicamentoso (VONGPATANASIN et al., 2001). No estudo PEPI (Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial, 1995), entretanto, foram utilizados cinco esquemas orais de tratamento, dos quais dois envolviam apenas o estrogênio e três incluíam

progesteronas, houve aumento semelhante das pressões arteriais (sistólica e diastólica) em todos os grupos. Esses resultados sugeriram que a elevação da pressão arterial poderia estar vinculada ao esquema terapêutico. De fato, os estrogênios, quando administrados oralmente, passam pelo fígado antes de atingirem a circulação, sendo excretados pela urina e pela bile (FONSECA et al., 2001). Nessa primeira passagem hepática, o estrogênio estimula o fígado a produzir o angiotensinogênio (FONSECA et al., 2001), que pode ser o responsável pela elevação da pressão arterial. Por outro lado, alguns estudos (VONGPATANASIN et al., 2001), mesmo com a administração oral de estrogênio, não observaram aumento da pressão arterial. Em contrapartida, os estudos com o uso da terapia estrogênica administrada pela via transdérmica demonstram, consistentemente, redução da pressão arterial (VONGPATANASIN et al., 2001).

Assim como na pressão arterial, o efeito da terapia estrogênica na frequência cardíaca também é controverso. Neves et al. (NEVES et al., 2007), estudando três situações experimentais (mulheres jovens, mulheres na pós-menopausa sob uso da terapia estrogênica e mulheres na pós-menopausa com privação de estrogênios), verificaram que a terapia estrogênica conjugada equina (0,625 mg/dL) não modificou a frequência cardíaca. Entretanto, Vongpatanasin et al. (VONGPATANASIN et al., 2001) verificaram redução da frequência cardíaca com o estrogênio, no entanto, essa redução foi mais evidente com a administração do estrogênio pela via transdérmica do que pela via oral.

Diante do exposto, é possível concluir que os efeitos hemodinâmicos do estrogênio, tanto na pressão arterial quanto na frequência cardíaca, ainda não estão plenamente estabelecidos. Logo, é possível que diferentes formulações de estrogênio possam exercer diferentes efeitos hemodinâmicos e, portanto, conferir diferentes riscos ou benefícios para a mulher pós-menopausada.

3.3.3 Efeitos neurais da terapia hormonal

Os efeitos neurais da terapia estrogênica são complexos e também, por vezes, controversos.

Em ratas ooforectomizadas, a administração aguda de estrogênio potencializa a ação colinérgica central sobre o reflexo barorreceptor sino-aórtico,

diminuindo o tônus simpático (SALEH, CRIBB & CONNELL, 2003). Entretanto, em mulheres na pós-menopausa, VONGPATANASIN et al. (2001) verificaram que a administração aguda de estrogênio, por via oral ou transdérmica, não alterou a atividade nervosa simpática avaliada diretamente pela medida de microneurografia.

Cronicamente, entretanto, a atividade nervosa simpática, em humanos, parece ser influenciada pela terapia hormonal. Alguns autores (SUDHIR, ELSEER, JENNINGS & KOMESAROFF, 1997) verificaram que a suplementação oral de estrogênio com valerato de estradiol (2 mg/dia), em mulheres na peri-menopausa, diminuiu o spillover sistêmico de noradrenalina. Além disso, VONGPATANASIN et al. (2001), avaliando o tráfico da atividade nervosa simpática em mulheres na pós-menopausa, verificaram que a administração transdérmica de estrogênio reduziu a atividade nervosa simpática, porém o mesmo não foi observado após a suplementação oral.

Além dessas ações, parece que o estrogênio também influencia a modulação autonômica cardíaca. Alguns autores (ROSANO, PATRIZI, LEONARDO, PONIKOWSKI, COLLINS, SARREL & CHIERCHIA, 1997), estudando mulheres na pós-menopausa, verificaram que a administração estrogênica pela via transdérmica promoveu, em termos absolutos, aumento de ambos os componentes da variabilidade do intervalo RR (baixa e alta frequência), além disso, o quociente entre esses componentes reduziu com a terapêutica hormonal. Assim, pode-se concluir que o predomínio da modulação simpática cardíaca pode ser, pelo menos em parte, atenuado com a administração estrogênica. Corroborando com isso, Neves et al. (NEVES et al., 2007) verificaram que o estrogênio, também quando administrado pela via oral, atenuou a modulação autonômica simpática cardíaca, contribuindo para um maior predomínio da modulação parassimpática.

Assim, considerando-se todos esses aspectos, é possível concluir que a terapia estrogênica pode reduzir a atividade nervosa simpática, porém as características da terapêutica hormonal também podem influenciar nessas respostas.

3.3.4 Efeitos vasculares da terapia hormonal

Estudos em animais (EGAMI, TANAKA, NOZAKI, KOERA, OKUMA & NAKANO, 2005) sugerem que a terapia estrogênica pode melhorar a vasodilatação

dependente do endotélio, que está diminuída na pós-menopausa. De fato, os níveis de nitrito (metabólito do óxido nítrico) elevavam-se 50% após um ano de terapia estrogênica isolada, porém, com a formulação combinada da terapia (estrogênio associado à progesterona) nenhuma alteração foi percebida. Assim, esses resultados indicam que a atividade da enzima óxido nítrico sintase é influenciada, especificamente, pelo estrogênio (IMTHURN, ROSSELLI, JAEGER, KELLER & DUBEY, 1997).

De fato, tem sido sugerido que a terapia estrogênica pode alterar a liberação do óxido nítrico em resposta a agentes vasodilatadores dependente do endotélio (GILLIGAN, BADAR, PANZA, QUYYUMI & CANNON, 1994). Lieberman et al. (LIEBERMAN, GERHARD, UEHATA, WALSH, SELWYN, GANZ, YEUNG & CREAGER, 1994) relataram aumento do fluxo sanguíneo em resposta à hiperemia reativa após nove semanas de terapia estrogênica em mulheres na pós-menopausa. Em contrapartida, alguns estudos (GILLIGAN, BADAR, PANZA, QUYYUMI & CANNON, 1995) não encontraram nenhuma alteração em resposta vasodilatadora à infusão de acetilcolina com o uso crônico da terapia hormonal. Vale lembrar que as respostas vasodilatadoras à acetilcolina não são exclusivamente mediadas pela via do óxido nítrico, pois envolvem a liberação de bradicinina ou outros mediadores (BAHIA, DE AGUIAR, VILLELA, BOTTINO & BOUSKELA, 2006), de modo que a interpretação desse resultado precisa ser cautelosa.

Em paralelo a essas ações vasculares, são observadas outras ações neurais, metabólicas, anti-inflamatórias e anti-oxidativas com a terapia estrogênica que, sabidamente, interferem na saúde vascular (DOUGLAS, 2003).

3.3.5 Efeito Integrado da Terapia Hormonal

Diante do exposto, observa-se que a suplementação exógena do estrogênio, sobretudo em baixas doses, pode aumentar a sensibilidade à insulina no metabolismo de carboidratos, através de uma ação direta na via da PI3-quinase, ou indiretamente, pelas ações no metabolismo lipídico, melhorando a redistribuição de gordura corporal, diminuindo a atividade lipolítica, a concentração plasmática de LDL colesterol e aumentando a de HDL colesterol. Essas alterações antagonizam o quadro de resistência à insulina, que pode ser desencadeado com a menopausa.

Além das ações metabólicas, tem sido demonstrado que a utilização de estrogênios, como tratamento substitutivo no período da pós-menopausa, em baixas doses e por via oral, pode promover, embora nem sempre seja evidenciada, diminuição da atividade nervosa simpática periférica e cardíaca, aumento do fluxo sanguíneo e diminuição da frequência cardíaca, podendo ou não afetar a pressão arterial. Devido à possível relação entre a resistência à insulina, hiperinsulinemia e os parâmetros acima, parte da ação da terapia hormonal pode se associar ao seu efeito sobre a resistência à insulina. Além disso, é possível que a terapia hormonal modifique as respostas fisiológicas à hiperinsulinemia aguda, discutida anteriormente.

3.4 Treinamento Físico Aeróbico

3.4.1 Caracterização do treinamento aeróbico

O treinamento físico aeróbico é o tipo de exercício que produz sabidamente maior benefício cardiovascular e, por esse motivo, tem sido cada vez mais recomendado para indivíduos mais idosos, incluindo as mulheres na pós-menopausa, nas quais o risco cardiovascular está aumentado (ROSSI et al., 2002). Segundo o Colégio Americano de Medicina Esportiva (ACSM, 2007), esses exercícios são caracterizados por atividades realizadas com movimentos cíclicos, envolvendo grandes grupos musculares (acima de 1/6 da massa muscular total), com intensidade leve a moderada (50 a 80% do consumo máximo de oxigênio) e com duração prolongada (20 a 60 minutos).

3.4.2 Efeito do treinamento aeróbico sobre o metabolismo de carboidrato

Notadamente, a realização crônica do exercício aeróbico resulta em adaptações que favorecem as ações da insulina. Nesse contexto, dados epidemiológicos demonstram que indivíduos que gastam mais de 2000 kcal/semana em atividades físicas apresentam risco 32% menor de se tornarem diabéticos do que aqueles que gastam menos de 500 kcal/semana (HELMRICH, RAGLAND, LEUNG & PAFFENBARGER, 1991). Além disso, quanto maior a participação em atividades físicas semanais, sobretudo as vigorosas, maior será a sensibilidade à insulina

(MAYER-DAVIS, D'AGOSTINO, KARTER, HAFFNER, REWERS, SAAD & BERGMAN, 1998).

Corroborando com esses achados, estudos observacionais demonstram que atletas e indivíduos ativos têm maior sensibilidade à insulina que seus pares sedentários (HARDIN, AZZARELLI, EDWARDS, WIGGLESWORTH, MAIANU, BRECHTEL, JOHNSON, BARON & GARVEY, 1995; LEBLANC, TREMBLAY, RICHARD & NADEAU, 1983; SATO, HAYAMIZU, YAMAMOTO, OHKUWA, YAMANOUCHI & SAKAMOTO, 1986). De fato, há algum tempo foi sugerido existir uma relação inversa entre o consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) e a resistência à insulina (SATO et al., 1986), de modo que indivíduos com melhor aptidão física têm menor resistência à insulina. Ademais, os estudos experimentais demonstram, amplamente, que o treinamento aeróbico aumenta a sensibilidade à insulina, sendo seu efeito evidenciado em diferentes populações, como: homens e mulheres, jovens e idosos saudáveis (COX et al., 1999); indivíduos com resistência à insulina e glicemia normal, como filhos de diabéticos e obesos (BOGARDUS et al., 1984; DESPRES et al., 1991; PERSEGHIN et al., 1996); e em indivíduos portadores de diabetes melito do tipo 2 (KROTKIEWSKI et al., 1985).

Dessa forma, os dados acima demonstram claramente que o treinamento aeróbico melhora a sensibilidade à insulina e o controle glicêmico em diferentes populações, agindo na prevenção e no tratamento do diabete melito. Entretanto, pelo nosso conhecimento apenas dois estudos controlados e devidamente aleatorizados, investigaram essa problemática em mulheres na pós-menopausa (ASIKAINEN et al., 2003; STEFANICK et al., 1998). Num deles, ASIKANEN et al. (2003) demonstraram que 60 minutos de caminhada em 65% do VO_{2pico} , realizadas cinco vezes na semana por 15 semanas, foram efetivos para reduzir os níveis plasmáticos de glicose, sem alterar os níveis séricos de insulina, o que sugere um aumento da sensibilidade à insulina. Além disso, nesse mesmo estudo, os autores verificaram que em intensidade inferiores (45-55% do VO_{2pico}) não houve alteração, nem na glicemia, nem na insulinemia de jejum. O segundo estudo que se propôs a investigar a sensibilidade à insulina de mulheres na pós-menopausa (STEFANICK et al., 1998) conduziu um treinamento físico capaz de tornar mulheres inicialmente sedentárias, aptas a percorrerem 16 km/semana. A intensidade desse estudo foi prescrita pela

percepção de esforço subjetivo, com a recomendação de que elas se exercitassem vigorosamente, porém conseguindo conversar simultaneamente à realização do exercício. Ao final de um ano de acompanhamento, esse estudo não verificou nenhuma alteração na glicemia, tampouco na insulinemia plasmática de jejum. Cabe ressaltar que, em todos os estudos, a coleta sanguínea de glicose e insulina após jejum de 12 horas foi utilizada para analisar a sensibilidade à insulina. Assim, é possível que, por causa da metodologia empregada, a análise não tenha sido sensível o suficiente para perceber modificações ainda mais significantes, visto que eram mulheres saudáveis e com nível de sensibilidade à insulina normal. Portanto, uma metodologia mais precisa, como é o caso da técnica de clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico, seria mais adequada e, por esse motivo, foi a técnica empregada nesta tese.

Como já sugerem os estudos com mulheres pós-menopausadas, apresentados anteriormente, para a obtenção de maiores efeitos do treinamento aeróbico, é necessário conhecer as características do treinamento, ou seja, a intensidade, duração e frequência que promovem maior efeito sensibilizador da insulina.

Em relação à intensidade do treinamento físico, alguns autores (LYNCH, HELMRICH, LAKKA, KAPLAN, COHEN, SALONEN & SALONEN, 1996) verificaram que a intensidade maior ou igual a 5,5 METs diminui a incidência de diabetes. Além disso, estudos experimentais (WILLEMS, BROZINICK, TORGAN, CORTEZ & IVY, 1991) verificaram que exercícios vigorosos são mais efetivos para aumentar a sensibilidade à insulina que os de intensidade leve. Dessa forma, em relação à intensidade, exercícios mais intensos parecem trazer maiores efeitos. Entretanto, em humanos, exercícios de intensidade moderada também apresentam efeitos positivos na sensibilidade à insulina, principalmente nos indivíduos com idades mais avançadas (COX et al., 1999).

Outra característica bastante importante para otimizar a sensibilidade à insulina é a duração da sessão do exercício. Nesse sentido, alguns estudos (KROTKIEWSKI et al., 1985; UUSITUPA, 1996) verificaram que o treinamento com exercícios de longa duração promove redução na hemoglobina glicada e que, a partir

de 20 minutos, essa redução passa a ser associada a um aumento da sensibilidade à insulina (BOGARDUS et al., 1984; KROTKIEWSKI et al., 1985).

Além das características citadas acima, a frequência semanal com que são realizadas as sessões do treinamento também pode ser um fator importante para o sucesso dessa terapia. Nesse sentido, os efeitos benéficos já são observados com frequência de três sessões por semana (ACSM, 2007) e não existem estudos comparando diferentes frequências.

Assim, os exercícios aeróbicos de intensidade moderada, longa duração e frequência de três sessões semanais parecem aumentar a sensibilidade à insulina e, portanto, essas características foram utilizadas no treinamento empregado nesta tese.

Os mecanismos responsáveis pelo aumento da sensibilidade à insulina através do treinamento físico regular ainda não estão bem esclarecidos. Alguns autores (HARDIN et al., 1995) têm demonstrado que o indivíduo treinado apresenta um aumento do fluxo sanguíneo muscular induzido pela insulina maior que o indivíduo destreinado, o que possibilitaria um maior fornecimento de insulina e glicose para a musculatura. Além disso, tem sido relatado que a agregação da insulina ao seu receptor está aumentada após o treinamento físico (SANTOS, MONDON, REAVEN & AZHAR, 1989). Com relação ao processo de sinalização da ação da insulina, muitas dúvidas existem e os dados obtidos são conflitantes. Alguns autores (CHIBALIN, YU, RYDER, SONG, GALUSKA, KROOK, WALLBERG-HENRIKSSON & ZIERATH, 2000) observaram aumento da atividade do receptor de insulina, da IRS1, da PI3-quinase e da Akt após o treinamento físico, enquanto que outros (CHRIST, HUNT, HANCOCK, GARCIA-MACEDO, MANDARINO & IVY, 2002) não observaram nenhuma dessas modificações. Quanto aos transportadores de glicose, a maioria dos estudos verificavam aumento expressivo na expressão gênica e no número de GLUT 4 acoplados à membrana celular do músculo esquelético após o treinamento físico (CHRIST et al., 2002; COX et al., 1999; GOODYEAR, HIRSHMAN, VALYOU & HORTON, 1992), sendo esse o mecanismo mais comprovado para explicar o aumento da sensibilidade à insulina após o treinamento físico. Além do número de transportadores, a atividade dos transportadores também é aumentada pelo treinamento (GOODYEAR et al., 1992). Outro aspecto importante

é que o treinamento físico aumenta o metabolismo não oxidativo da glicose pelo aumento da atividade da enzima glicogênio sintase (PERSEGHIN et al., 1996). Estudo mais recente (ZARINS, WALLIS, FAGHIHNIA, JOHNSON, FATTOR, HORNING & BROOKS, 2009) tem sugerido que o treinamento físico propicia o aumento do metabolismo oxidativo de glicose e isso também pode contribuir para o aumento da sensibilidade à insulina.

3.4.3 Efeito do treinamento aeróbico sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca

O treinamento aeróbico é, classicamente, recomendado para auxiliar no controle e atenuar os níveis de pressão arterial.

Vários estudos observaram redução da pressão arterial após o treinamento aeróbico em pacientes hipertensos. A meta-análise mais recente sobre esse assunto (FAGARD, 2005) verificou quedas médias de 3,0/2,4 mmHg para as pressões arteriais sistólica/diastólica, respectivamente. Cabe ressaltar que a redução foi maior nos hipertensos (-6,9/-4,9 mmHg) que nos normotensos (-1,9/-1,6 mmHg). De fato, num estudo anterior de nosso laboratório (SOUZA, 2003), verificamos que quatro meses de treinamento aeróbico realizado em cicloergômetro, três vezes na semana, com intensidade entre 50% e 70% do consumo pico de oxigênio (VO_{2pico}), promoveu queda da pressão arterial clínica em indivíduos normotensos, hipertensos do avental branco e hipertensos sustentados, havendo correlação positiva entre a queda da pressão arterial obtida com o treinamento e os valores iniciais desta pressão.

Os efeitos do treinamento físico aeróbico sobre a pressão arterial já estão bem demonstrados em várias populações e são bastante propícios para mulheres na pós-menopausa, pois se contrapõem à possível elevação da pressão arterial nessa fase da vida da mulher. Na revisão mais recente sobre o assunto (ASIKAINEN, KUKKONEN-HARJULA & MIILUNPALO, 2004) encontra-se 28 estudos e todos são unânimes em afirmar que o treinamento aeróbico melhora o condicionamento cardiorrespiratório e reduz os níveis de pressão arterial em mulheres na pós-menopausa.

Apesar de os resultados na literatura convergirem no sentido de que o treinamento físico reduz a pressão arterial, cabe ressaltar que aproximadamente 25% dos pacientes não apresentam redução da pressão arterial com o treinamento aeróbico. Alguns autores (HAGBERG, FERRELL, DENGEL & WILUND, 1999) têm sugerido que essa resposta diferenciada é influenciada por características genéticas, e polimorfismos ligados ao sistema renina-angiotensina-aldosterona parecem exercer um papel importante.

Além das características da população, as características do treinamento também podem influenciar, maximizando a queda da pressão arterial. Porém, a influência destes fatores ainda precisa ser mais bem estudada. Numa recente revisão realizada pelo nosso grupo sobre o assunto (LOPARDO & FORJAZ, 2007) verificou-se que treinamentos com intensidades menos vigorosas, com maior duração e maior frequência apresentam maior efeito hipotensor. Além disso, o programa recomendado pelas V Diretrizes Brasileira de Hipertensão Arterial (CARDIOLOGIA & NEFROLOGIA, 2006) para o treinamento físico aeróbico em hipertensos é que ele seja conduzido de três a cinco vezes na semana, com baixa a moderada intensidade (50 a 70% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$) e longa duração (30 a 60 minutos).

Em suma, o treinamento aeróbico de baixa intensidade, longa duração e realizado três vezes na semana, reduz a pressão arterial de indivíduos hipertensos e normotensos em relação direta com o nível inicial da pressão arterial. Em mulheres na pós-menopausa, esses resultados também foram evidenciados.

Outro aspecto importante refere-se ao efeito do treinamento aeróbico sobre a frequência cardíaca. Sabe-se, classicamente, que a redução da frequência cardíaca é uma das adaptações verificadas após um período de treinamento físico aeróbico (CORNELISSEN, VERHEYDEN, AUBERT & FAGARD, 2009). De fato, esse treinamento cria um desequilíbrio entre a atividade tônica dos neurônios aceleradores simpáticos e depressores parassimpático do coração, em favor de uma maior dominância vagal (DICKHUTH, LEHMANN, AUCH-SCHWELK, MEINERTZ & KEUL, 1987). Esse efeito pode ser mediado por um aumento da atividade nervosa parassimpática (DICKHUTH et al., 1987), ou também, por uma redução na atividade nervosa simpática cardíaca (DICKHUTH et al., 1987). Além disso, o treinamento aeróbico pode reduzir o ritmo intrínseco de descarga do nódulo sino-atrial (NEGRAO,

MOREIRA, SANTOS, FARAH & KRIEGER, 1992). Assim, todas essas adaptações são responsáveis pela bradicardia de repouso verificada, frequentemente, em atletas treinados aerobicamente, ou em indivíduos sedentários que participam de um treinamento aeróbico.

Ainda no que diz respeito à bradicardia induzida pelo treinamento aeróbico, é importante ressaltar que essa adaptação cardíaca se acompanha, em geral, por aumento da câmara cardíaca, que resulta da hipertrofia cardíaca de caráter excêntrico (DICKHUTH et al., 1987). Assim, pode-se dizer que a bradicardia está associada a um aumento no volume de ejeção. De fato, verifica-se maior volume sistólico em atletas de elite do que em seus pares sedentários (DICKHUTH et al., 1987).

Diante do exposto, é possível concluir que o treinamento aeróbico promove importantes adaptações estruturais e funcionais cardíacas.

3.4.4 Efeitos neurais do treinamento aeróbico

O efeito do treinamento aeróbico sobre a função autonômica de mulheres na pós-menopausa foi pouco estudado. Em geral, tem sido relatado que o treinamento aeróbico atenua a atividade nervosa simpática. Indiretamente, a redução sistêmica da atividade nervosa simpática em decorrência do treinamento aeróbico foi verificada a partir da redução dos níveis plasmáticos de catecolaminas circulantes (DUNCAN, FARR, UPTON, HAGAN, OGLESBY & BLAIR, 1985). Entretanto, diretamente, esta redução pôde ser percebida pela diminuição da atividade nervosa simpática para a musculatura lisa dos vasos nos leitos renal (NEGRAO, IRIGOYEN, MOREIRA, BRUM, FREIRE & KRIEGER, 1993) e muscular (GRASSI, SERAVALLE, MANCIA & ZANCHETTI, 1994). Ademais, a modulação autonômica cardíaca também se altera após um período de treinamento aeróbico no sentido de reduzir o predomínio simpático e aumentar o predomínio parassimpático (PORTIER, LOUISY, LAUDE, BERTHELOT & GUEZENNEC, 2001). Da mesma forma, a modulação simpática vasomotora, também reduz (PORTIER et al., 2001).

Em mulheres pós-menopausadas, os estudos são mais escassos, mas demonstraram resultados no mesmo sentido. Alguns autores (JURCA, CHURCH, MORSS, JORDAN & EARNEST, 2004) verificaram que o treinamento aeróbico foi

capaz de atenuar a modulação simpática cardíaca e aumentar a modulação parassimpática. Esses mesmos autores verificaram que essas respostas independem do uso de terapia hormonal estrogênica. Como o controle neural cardíaco é, pelo menos em parte, comandado pelo barorreflexo, é importante discutir o efeito do treinamento aeróbico no controle dos barorreceptores. Em animais de experimentação, está bem evidenciado que o treinamento aeróbico aumenta a sensibilidade barorreflexa (SOUZA, FLUES, PAULINI, MOSTARDA, RODRIGUES, SOUZA, IRIGOYEN & DE ANGELIS, 2007). Em homens, esse efeito também tem sido evidenciado (LATERZA, DE MATOS, TROMBETTA, BRAGA, ROVEDA, ALVES, KRIEGER, NEGRAO & RONDON, 2007). Da mesma forma, em mulheres de meia idade, a sensibilidade do barorreflexo espontâneo, avaliada pela técnica de análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica, está aumentada após um período de treinamento físico aeróbico e, esse aumento, independe da presença ou ausência da pós-menopausa (MYSLIVECEK, BROWN & WOLFE, 2002). Em contrapartida, ainda é incerto o efeito do treinamento aeróbico na atividade nervosa simpática periférica de mulheres pós-menopausadas, uma vez que, pelo nosso conhecimento, essa problemática ainda não foi investigada.

Diante do exposto, é possível concluir que o treinamento físico contribui, marcadamente para atenuação da atividade nervosa simpática sistêmica e regionalizada. Além disso, promove importantes modificações na modulação autonômica cardíaca e na sensibilidade barorreflexa. Porém, todos esses efeitos precisam ser mais bem investigados em mulheres na pós-menopausa.

3.4.5 Efeitos do treinamento aeróbico sobre a função vasomotora

A realização crônica do exercício aeróbico tem efeitos importantes sobre a vasodilatação dependente e independente do endotélio.

Considerando-se a vasodilatação endotélio dependente, tem sido sugerido que o treinamento aeróbico aumenta a produção de óxido nítrico endotelial. Alguns autores (MAEDA, MIYAUCHI, KAKIYAMA, SUGAWARA, IEMITSU, IRUKAYAMA-TOMOBE, MURAKAMI, KUMAGAI, KUNO & MATSUDA, 2001) verificaram que, em indivíduos jovens e saudáveis, um programa de treinamento físico conduzido por oito semanas, numa frequência de três a quatro vezes por semana, em intensidade

equivalente à 70% do VO_2max elevou os níveis plasmáticos de nitrito e nitrato, que são os produtos finais e estáveis da degradação de óxido nítrico. Além disso, os mesmos autores verificaram que após um período de destreinamento físico ocorria redução do VO_2max , e que essa redução se acompanhava da redução dos níveis plasmáticos de nitrito e nitrato. Esse estudo demonstrou que o treinamento aeróbico é capaz de aumentar a produção de óxido nítrico. Ademais, outros autores (CLARKSON, MONTGOMERY, MULLEN, DONALD, POWE, BULL, JUBB, WORLD & DEANFIELD, 1999) verificaram que a hiperemia reativa é potencializada após um período de dez semanas de treinamento aeróbico.

Em relação à vasodilatação independente do endotélio, tem sido verificado (RINDER, SPINA & EHSANI, 2000) que a administração de nitroglicerina promovia a mesma resposta entre idosos treinados e sedentários. Porém, sabe-se que o treinamento aeróbico é capaz de estimular a guanilato ciclase, que ativa a guanilato ciclase solúvel (GCs) estimulando a sua atividade catalítica, levando à formação de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) que, por sua vez, diminui os níveis intracelulares de Ca^{2+} , levando à vasodilatação (MONCADA, PALMER & HIGGS, 1988). Assim, o efeito do treinamento aeróbico sobre a vasodilatação endotélio-independente ainda é um assunto merecedor de maiores investigações.

O treinamento físico também exerce outros efeitos vasculares, dos quais destaca-se a redução da rigidez arterial de mulheres na pós-menopausa. Alguns autores (SUGAWARA, OTSUKI, TANABE, HAYASHI, MAEDA & MATSUDA, 2006) verificaram que a realização crônica do exercício aeróbico promoveu diminuição significativa da rigidez arterial carotídea, e essa ocorre independentemente de outros fatores como: rigidez arterial pré-treinamento físico, estatura, índice de massa corporal, frequência cardíaca e pressão arterial.

Pelo exposto, é possível dizer que o treinamento aeróbico pode exercer importantes ações vasculares, que antagonizam àquelas normalmente observadas após a menopausa.

3.4.6 Efeito integrado do treinamento aeróbico

Diante do exposto, verifica-se que o treinamento aeróbico aumenta a sensibilidade à insulina de forma direta e indireta. Diretamente, o treinamento

aeróbico promove melhora na via de sinalização da insulina e, indiretamente, ele pode: a) aumentar a vasodilatação dependente do endotélio; b) contribuir para uma melhor redistribuição de gordura corporal; c) melhorar o perfil lipídico; d) diminuir a concentração plasmática de AGL, entre outros.

Além disso, o treinamento aeróbico diminui a atividade nervosa simpática, melhora a função endotelial, diminui a frequência cardíaca e a pressão arterial. Embora esses efeitos tenham sido observados em outras populações, eles provavelmente, se reproduzem nas mulheres pós-menopausadas.

Parte dos efeitos neurais e cardiovasculares do treinamento aeróbico podem se relacionar à diminuição da resistência à insulina. Além disso, essas alterações promovidas pelo treinamento aeróbico em condições basais podem se refletir em alterações nas respostas fisiológicas à hiperinsulinemia aguda.

3.5 Considerações

A pós-menopausa se caracteriza pelo aumento da resistência à insulina e da modificação desfavorável de vários fatores fisiológicos, como: diminuição da atividade vagal, aumento da atividade simpática, diminuição da sensibilidade do barorreflexo, redução da função endotelial, aumento da frequência cardíaca e aumento da pressão arterial. Parte dessas alterações pode estar vinculada à hiperinsulinemia que acompanha a resistência à insulina, visto que a infusão aguda desse hormônio leva ao aumento da atividade nervosa simpática, redução da atividade nervosa parassimpática, aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica, apesar de aumentar a vasodilatação e manter ou reduzir a pressão arterial diastólica. Entretanto, algumas dessas ações da insulina, principalmente o aumento da vasodilatação, pode estar prejudicada na presença da resistência à ação desse hormônio.

Duas condutas comumente utilizadas na mulher pós-menopáusica são a terapia hormonal e treinamento aeróbico. A primeira é normalmente feita pela via oral, em doses baixas e, embora com efeito controverso, pode reduzir a resistência à insulina, a pressão arterial, a frequência cardíaca, e atenuar a atividade nervosa simpática, podendo ainda melhorar a função endotelial. Da mesma forma, o treinamento aeróbico, normalmente realizado com intensidade moderada e longa

duração, têm mostrado efeitos importantes nessas variáveis, resultando na redução da resistência à insulina, da pressão arterial, da frequência cardíaca e da atividade nervosa simpática e no aumento da atividade nervosa parassimpática, da função endotelial e do controle barorreflexo. Dessa forma, é possível que essas duas condutas tenham efeitos benéficos e aditivos em mulheres na pós-menopausa. Esses efeitos podem se dever a ações aditivas sobre a resistência à insulina e podem ser observados em situações basais, mas também podem influenciar as respostas fisiológicas à hiperinsulinemia aguda.

Esses temas, pelo nosso conhecimento, ainda não foram suficientemente investigados e, portanto, caracterizam os objetivos da presente tese. Em outras palavras, a proposta deste estudo é a de investigar: a) as respostas fisiológicas à hiperinsulinemia aguda em mulheres na pós-menopausa; e b) avaliar o efeito isolado e combinado do treinamento aeróbico e da terapia hormonal nessas respostas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Processo de seleção da casuística estudada

A amostra do estudo foi selecionada dentre as mulheres histerectomizadas atendidas pelo ambulatório de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Este protocolo fez parte de um estudo temático maior, que foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ANEXO I).

Todas as voluntárias, antes de iniciarem os experimentos, foram esclarecidas, em uma entrevista, a respeito de todos os procedimentos experimentais, riscos e benefícios envolvidos no estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO II).

Para o processo de seleção da casuística, foram realizados anúncios em jornais (Folha de São Paulo, Diário de São Paulo, Estado de São Paulo, Jornal do Bairro - região do Butantã) e rádios (CBN, Bandeirantes e USP). Além disso, também houve afixação de cartazes em pontos de ônibus do Campus Universitário da

Universidade de São Paulo, na Companhia do Metropolitano de São Paulo (metrô) e na Companhia Paulista de Trens Metropolitanos (CPTM).

Diante de toda essa exposição, foram contatadas mais de 500 mulheres com história de histerectomia e idade entre 45 e 60 anos. Dessas, aproximadamente 350 mulheres foram avaliadas para verificar a possibilidade de inclusão no estudo. Porém, em grande parte delas encontrou-se algum diagnóstico clínico ou laboratorial que motivou a descontinuidade dessas mulheres do processo de inclusão. Assim, 61 mulheres assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e foram devidamente alocadas no estudo.

Dentre as 61 voluntárias alocadas, 20 apresentaram condições que levaram aos insucessos do protocolo experimental, sendo: 16 por não conseguirmos acesso venoso satisfatório ou haver dificuldade de refluxo sanguíneo para a coleta, uma (01) por retirada do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, uma (01) por não suportar as ondas de calor que a importunaram durante a sessão experimental, (01) uma por violação do protocolo de pesquisa estipulado (se negou a participar do treinamento físico) e uma (01) por apresentar arritmias cardíacas complexas no momento da sessão experimental. Assim, 41 voluntárias se submeteram aos procedimentos experimentais na fase inicial do estudo, o que permitiu responder o primeiro objetivo desta tese de doutorado.

Na continuidade do estudo, outras sete (07) voluntárias foram excluídas, sendo: três (03) por violação de protocolo (01 por desistência do treinamento físico e 02 por interrupção da terapia medicamentosa), uma (01) por fixar residência na Bahia e uma (01) por desenvolver bronquite asmática durante o período de investigação. Além disso, tivemos dificuldade de punção venosa em mais três voluntárias que outrora, ou seja, no momento da avaliação inicial, não tivemos dificuldades. Desse modo, 31 voluntárias completaram a fase inicial e final do estudo, o que permitiu responder o segundo objetivo desta tese.

A distribuição das voluntárias em cada grupo de investigação foi realizada por meio de um recurso eletrônico aleatório e duplo cego. Desse modo, das 31 voluntárias que concluíram o estudo, sete foram alocadas no grupo que recebeu placebo e permaneceu sem realizar exercício físico (PLA-CO, n=07); seis receberam terapia estrogênica por via oral e também permaneceram no grupo que não realizou

exercício físico (TH-CO, n=06); dez voluntárias foram alocadas no grupo que recebeu placebo e realizou treinamento físico aeróbico supervisionado (PLA-TF, n=10) e; oito receberam terapia estrogênica por via oral e também realizaram treinamento físico aeróbico supervisionado (TH-TF, n=08).

4.2 Exames Preliminares

4.2.1 Avaliação de menopausa

A presença da menopausa foi avaliada através de abordagem indireta (sintomatologia) e de abordagem direta (dosagens hormonais). A abordagem indireta foi realizada pelo Índice Menopausal de Kupperman (ANEXO III), que consistiu de um questionário subjetivo de sintomas climatéricos, como, por exemplo: sintomas vasomotores (fogachos), parestesia, insônia, nervosismo, melancolia, vertigem, fraqueza, artralgia, cefaleia, palpitação e formigamento. Contudo, como o climatério nem sempre é sintomático, as voluntárias que não apresentaram sintomas também foram incluídas no estudo, desde que houvesse o diagnóstico de menopausa na avaliação hormonal, ou seja, os níveis plasmáticos dos hormônios folículo estimulante (FSH) e Luteinizante (LH) deveriam ser superiores a 35 $\mu\text{m/ml}$ e 25 $\mu\text{m/ml}$, respectivamente, e os níveis plasmáticos do estradiol abaixo de 40 $\mu\text{m/ml}$. O encargo do diagnóstico de menopausa ficou sob a responsabilidade das médicas Profa. Dra. Angela Maggio da Fonseca e Eliana Labes, ambas do Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.2.2 Avaliação de obesidade

O peso e a estatura foram medidos numa balança (Welmy) e foi calculado o índice de massa corporal (IMC) pelo quociente entre o peso (kg) e o quadrado da estatura (m^2). Não foram incluídas no estudo as mulheres com IMC superior a 30 kg/m^2 .

4.2.3 Avaliação cardiovascular

A condição cardiovascular foi avaliada através de um exame clínico e pela realização de um eletrocardiograma de repouso e exercício. Não foram incluídas no estudo as mulheres que apresentam alterações indicativas de problemas cardíacos.

4.2.4 Avaliação da intolerância à glicose

Foi realizada uma coleta de sangue após jejum de 12 horas, e aquelas que apresentaram intolerância à glicose, segundo o critério da Organização Mundial de Saúde, que consiste de glicemia de jejum superior a 110 mg/dL, não foram incluídas no estudo.

4.2.5 Avaliação de hipercolesterolemia

Juntamente com a coleta de sangue para glicemia foi coletada uma amostra de sangue para dosagens de triglicérides, colesterol total e frações. Não foram incluídas no estudo as mulheres que apresentaram níveis de colesterol total acima de 239mg/dL, seguindo-se os critérios do National Cholesterol Education Program (Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III), 2001) e da IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SPOSITO, CARAMELLI, FONSECA & BERTOLAMI, 2007).

4.2.6 Avaliação de hipertensão arterial

As voluntárias tiveram suas pressões arteriais medidas por três vezes, após cinco minutos de repouso na posição sentada, em duas visitas ao consultório médico, como sugerem o Joint of the National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (CHOBANIAN, BAKRIS, BLACK, CUSHMAN, GREEN, IZZO, JONES, MATERSON, OPARIL, WRIGHT & ROCCELLA, 2003a) e a V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (CARDIOLOGIA & NEFROLOGIA, 2006). A pressão arterial foi verificada pelo método oscilométrico, utilizando-se um monitor de pressão arterial não invasivo (DIXTAL, modelo 2710) posicionado no braço

dominante da voluntária. Somente foram incluídas no estudo as voluntárias normotensas na admissão, ou seja, aquelas que apresentaram valores médios de pressão arterial, das seis medidas realizadas, inferiores a 140 mmHg para a pressão arterial sistólica e 90 mmHg para a pressão arterial diastólica.

4.2.7 Avaliação da potência aeróbia máxima

A potência aeróbia máxima foi avaliada por um teste ergoespiométrico máximo, realizado em cicloergômetro (Corival Cycle), empregando-se o protocolo escalonado com incremento de 30W a cada 3 minutos até que fosse configurada a exaustão física da voluntária. Essa exaustão foi caracterizada pela impossibilidade da voluntária manter, no cicloergômetro, uma velocidade superior a 50 rotações por minuto.

Essa avaliação foi precedida pela realização de um eletrocardiograma de repouso (Cardio Perfect) com o registro das 12 derivações padrão (D1, D2, D3, aVL, aVR, aVF, V1, V2, V3, V4, V5 e V6).

Durante o esforço físico, a frequência cardíaca e o eletrocardiograma foram continuamente monitorados e registrados ao final de cada estágio. As pressões arteriais sistólica e diastólica foram medidas pelo método auscultatório, através de um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio imediatamente antes do registro da frequência cardíaca. Os gases expirados foram coletados e analisados a cada ciclo respiratório pelo analisador de gases computadorizado da Medical Graphics Corporation (CPX/D) durante todo o protocolo de teste. A potência aeróbia pico foi avaliada pelo consumo de oxigênio medido no final do exercício ($\text{VO}_{2\text{pico}}$) e calculado em médias de 30 segundos.

A determinação dos limiares ventilatórios seguiu às recomendações de Bhambhani e Singh (BHAMBHANI & SINGH, 1985). O limiar anaeróbio foi determinado pela perda de linearidade de incremento da razão de troca respiratória ($\text{RER}=\text{VCO}_2/\text{VO}_2$), pela primeira perda da linearidade do incremento da ventilação (VE), pela menor pressão expirada final de oxigênio (PetO_2) e pelo menor equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2), enquanto que o ponto de compensação respiratória foi determinado pela segunda perda da linearidade do incremento da ventilação (VE) e da frequência respiratória (FR), pelo menor

equivalente respiratório de dióxido de carbono (VE/VCO_2) e pela maior pressão expirada final de dióxido de carbono ($P_{et}CO_2$). A identificação desses limiares ventilatórios foi realizada, de forma cega e isolada por três avaliadores experientes. Somente foram aceitos os limiares coincidentes pela análise de, pelo menos, dois avaliadores.

A avaliação eletrocardiográfica durante o teste foi efetuada pelos médicos Profa. Dra. Taís Tinucci e Luiz Augusto Riani Costa, ambos do Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.

5 MEDIDAS

5.1 Pressão Arterial

Durante as sessões experimentais, a pressão arterial foi medida por duas técnicas distintas. A pressão arterial foi avaliada de forma intermitente durante todo o experimento por um monitor de pressão arterial não-invasivo (Dixtal, modelo 2710) posicionado na perna da voluntária. Por conta de um maior número de bifurcações arteriais, bem como ao maior número de reflexões da onda de pressão arterial na perna, que se adicionam à onda gerada pelo coração, a pressão arterial sistólica nesse local é cerca de 30 mmHg mais elevada que àquela medida no braço, mas o valor da pressão arterial diastólica não difere (MCARDLE, KATCH & KATCH, 1996). Como o objetivo do estudo foi avaliar a resposta da pressão arterial e não o seu valor absoluto, o local da medida da pressão arterial não afetou o resultado.

A pressão arterial também foi medida, em alguns momentos, de forma contínua a cada batimento cardíaco pelo método pletismográfico (Ohmeda Finapress) com o manguito posicionado na falange média do dedo médio, correspondente ao braço em que foi realizada a coleta sanguínea. A onda da pressão arterial obtida foi digitalizada e registrada em microcomputador através do programa WINDAQ (DI 720), numa frequência de amostragem de 500 Hz.

5.2 Frequência Cardíaca

Durante as sessões experimentais, a frequência cardíaca foi medida de modo intermitente por um monitor automático (Dixtal 2710). Simultaneamente, durante todo o experimento, o eletrocardiograma foi monitorado e, em momentos específicos descritos no protocolo experimental, a onda eletrocardiográfica foi digitalizada e registrada em microcomputador pelo programa WINDAQ (DI 720), com uma frequência de amostragem de 500 Hz.

5.3 Respiração

Os movimentos respiratórios foram monitorados por uma cinta respiratória Piezoelétrica (Pneumotrace 2, UFI), que ficou posicionada no tórax da voluntária. O sinal respiratório obtido por essa fita foi amplificado, digitalizado e registrado em microcomputador através do programa WINDAQ (DI-720), com uma frequência de amostragem de 500 Hz.

5.4 Modulação Autonômica do Sistema Cardiovascular

As modulações simpáticas e parassimpáticas do sistema cardiovascular foram avaliadas pela análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial, seguindo-se as orientações do *Task Force* sobre o assunto (Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Nesse método, as ondas eletrocardiográficas, da pressão arterial e da respiração, que foram gravadas pelo sistema WINDAQ (DI 720) numa frequência de 500 Hz por canal, foram analisadas pelo programa PRE.EXE (Programa de Cálculo do Sinal da Variabilidade - versão 3.2), que forneceu os valores de intervalo RR, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e respiração a cada ciclo cardíaco. Adicionalmente, a variabilidade dessas variáveis foi analisada no domínio da frequência pelo método de análise Auto Regressiva (AR), utilizando-se o software LA (Programa de Análise Linear - versão 8.3). Resumidamente, em seguimentos estacionários das séries temporais, os parâmetros autorregressivos foram estimados pelo recurso de Levingson-Durbin e a ordem do modelo foi escolhida pelo critério de

Akaike. Esse procedimento permitiu o cálculo do poder espectral total e a quantificação da frequência central, bem como do poder de cada componente relevante do espectro, tanto em unidades absolutas quanto normalizadas (un). O processo de normalização de cada banda de frequência foi realizado dividindo-se o valor de cada banda - baixa frequência (BF= 0,04 – 0,15 Hz) ou de alta frequência (AF= 0,15 – 0,5 Hz) - pelo valor total do espectro subtraído do valor da banda de muito baixa frequência (MBF= <0,04Hz). O resultado foi, então, multiplicado por 100. Todos os programas utilizados foram desenvolvidos pelo engenheiro Prof. Dr. Alberto Porta da Universidade de Milão, Itália. Para a interpretação dos resultados, todos os parâmetros acima foram avaliados em conjunto, porém, de forma geral, a banda de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca em valores normalizados foi considerada como representativa, principalmente, da modulação simpática. Por outro lado, a banda de alta frequência, avaliada em valores normalizados, foi considerada como representativa da modulação parassimpática. Cabe ressaltar, no entanto, que as modulações simpáticas e parassimpáticas, representadas pelas bandas de baixa e a de alta frequências, respectivamente, somente foram consideradas quando houve coerência significativa entre a variabilidade da frequência cardíaca e da respiração na banda de alta frequência, mas não na de baixa frequência. O balanço simpato-vagal foi avaliado pela razão entre as bandas de baixa e alta frequências (Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

5.5 Fluxo Sanguíneo do Antebraço

O fluxo sanguíneo do antebraço foi medido pela técnica da pletismografia de oclusão venosa a ar (SIGGAARD-ANDERSEN, 1970).

Resumidamente, o braço da voluntária foi mantido acima do nível do coração e dois manguitos foram posicionados, um no punho e outro no braço. Um manguito de látex preenchido com ar até uma pressão de quatro centímetros de água foi colocado no antebraço. Para se determinar o fluxo sanguíneo, inflou-se o manguito do punho até que fosse atingida uma pressão equivalente a 200 mmHg, a qual interrompeu a circulação sanguínea para a mão. Por outro lado, o manguito do

braço foi inflado numa pressão equivalente à pressão sub-diastólica (40 a 60 mmHg) e desinflado em intervalos de 7 a 8 segundos. Esse procedimento provocou a oclusão do retorno venoso, sem interromper a entrada arterial de sangue no antebraço, ocasionando dilatação nessa região, que provocou aumento na pressão interna no manguito de látex, que foi registrado no polígrafo (GOULD RS3000). O fluxo sanguíneo do antebraço foi calculado através da velocidade de incremento da pressão no manguito de látex. No início e no final do experimento, o equipamento foi calibrado com a infusão de 0,5 ou 1,0 ml de ar no manguito de látex. O volume do braço envolvido pelo manguito de látex foi estimado através da comparação do volume de ar necessário para produzir uma pressão de quatro centímetros de água no manguito posicionado no braço da voluntária e num braço fantasma de volume conhecido.

A pressão arterial média foi medida a cada minuto durante a medição do fluxo sanguíneo do antebraço, de modo que, o índice de condutância vascular do antebraço foi calculado pelo quociente do fluxo sanguíneo local com a pressão arterial média.

Fórmula:

$$i\text{-CVA} = \text{FSA}/\text{PAM}$$

i-CVA = índice de condutância vascular do antebraço; FSA = fluxo sanguíneo do antebraço; PAM = pressão arterial média.

5.6 Dosagem de Catecolaminas Plasmáticas

A adrenalina e a noradrenalina foram dosadas utilizando-se o sistema HPLC com detecção eletroquímica (0,5 volts) (HPLC-ED). O sistema de HPLC consistiu de uma bomba modelo LC-10Advp e um detector amperométrico L-ECD-6A (Shimadzu) e um injetor Rheodyne com "loop" com capacidade de 100 µL. Os cromatogramas foram registrados e integrados pelo próprio Software HPLCvp (Shimadzu). Acoplado a esse sistema foi utilizada uma coluna de fase reversa Shim-pack CLC-ODS (M), C18, 5 (4,6 x 250 mm) (Shimadzu), com pré-coluna RP 18 Licrospher 100, 5 µm (4 x 4 mm) (Brownlee). A coluna foi equilibrada e eluída

isocraticamente com tampão fosfato dibásico de sódio 20 mM, pH 2,64, contendo ácido cítrico 20 mM, metanol 10% e 556 mg/L de ácido heptânico sulfônico, com um fluxo de 0,8 mL/minuto. O método foi adaptado para a realização da dosagem no plasma. Os cálculos foram feitos a partir da fórmula que se segue:

Fórmula:

$$\text{pgA/mL} = \frac{\text{PsA/PsDHBA} \times \text{quantidade do padrão} \times \text{fator de diluição}}{\text{PstA/PstDHBA}}$$

Em que: A= amina; Ps= área do pico da amina na amostra; PstA= área do pico da amina no padrão; PsDHBA= área do pico de DHBA (dihidroxibenzilamina) na amostra; e PstDHBA= área do pico de DHBA no padrão. DHBA é o padrão interno de extração, usado para cálculo de recuperação nos tempos de retenção esperado.

Todos os padrões foram provenientes da Sigma (Sigma Chemical, USA) e as dosagens foram realizadas pelo Laboratório de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP) coordenado pela Profa. Dra. Dulce Casarini.

5.7 Outras Dosagens Sanguíneas

Para a determinação quantitativa do nível de glicose no soro, foi utilizado o método de referência enzimática com hexoquinase por kit comercial GLUL 0-991 (Roche®, Basiléia-Suiça).

Para a determinação do perfil lipídico (triglicérides, colesterol e frações) foi utilizado método enzimático colorimétrico com reagentes de separação para triglicérides e isolamento das frações do colesterol, respectivamente, por kits comerciais GPO/PAP e CHOD/PAP (Roche®, Basiléia-Suiça).

Para determinação do perfil hormonal sérico, todas as dosagens (insulina, estrogênio, hormônio luteinizante e folículo estimulante) foram realizadas por ensaio imunofluorimétrico (IFME), em aparelho Auto DELFIA, calibrado por método gravimétrico e espectrofotométrico, utilizando kits hLH Spec, hFSH Spec, AutoDELFIA estradiol, Auto DELFIA insulina (Wallac Oy, Turku – Finlândia).

6. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.1 Terapia Hormonal (TH) ou Placebo (PLA)

Para as voluntárias alocadas no grupo TH, foi administrada a medicação do estudo contendo valerato estradiol (comercializado como Primogyna®), na dose de um (01) miligrama, uma drágea ao dia de forma contínua por via oral, durante um período de 6 meses. Para as mulheres do grupo PLA, foi administrado placebo (lactose em pó - 40mg, amido de milho - 102 mg, celulose microcristalina - 5mg e magnésio - 3mg), uma drágea ao dia, também por via oral, de forma contínua e durante 6 meses. Vale ressaltar que as características físicas do placebo eram idênticas às características físicas do valerato de estradiol, bem como o processo de embalagem de cada um dos medicamentos empregados no estudo. A administração dessas drogas foi realizada de forma aleatória e dupla cega.

A dose da medicação que foi utilizada no estudo está em conformidade com os documentos aprovados pelo Ministério da Saúde para comercialização no mercado brasileiro. Da mesma forma, as características farmacológicas do placebo estão em conformidade com as exigências das autoridades sanitárias.

Para cada mulher recrutada, foi atribuído um número de alocação de acordo com uma lista de aleatorização previamente elaborada eletronicamente. A partir da visita de alocação, e a cada visita subsequente, as voluntárias recebiam, gratuitamente, dois frascos contendo cada um, 28 drágeas da medicação do estudo (valerato de estradiol 1 mg) ou placebo. Ao receber o medicamento, a voluntária assumia o compromisso de utilizá-los apenas para fins do estudo. Todos os frascos vazios ou contendo drágeas não utilizadas eram devolvidos ao investigador na visita subsequente, o que foi condição para que dois novos frascos fossem fornecidos à voluntária.

Para a suspensão dos medicamentos empregados no estudo (TH ou PLA), os critérios previamente estabelecidos foram:

- Ocorrência de qualquer efeito adverso;
- Perda de seguimento do estudo;

- Pacientes que passassem a apresentar contra-indicações ao uso de hormônios sexuais;

As condutas clínicas relacionadas à TH foram de responsabilidade da Profa. Dra. Angela Maggio da Fonseca do serviço de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

6.2 Treinamento Físico (TF) ou Controle (CO)

Durante o estudo, as voluntárias alocadas no grupo TF se submeteram ao treinamento físico com frequência de três sessões semanais. Cada sessão foi composta de cinco minutos de aquecimento em cicloergômetro, 20 a 50 minutos de exercício aeróbico em cicloergômetro (iniciando com 20 minutos e, progressivamente, aumentando a duração da sessão de treinamento aeróbico para 50 minutos num intervalo de, aproximadamente, um mês de treinamento), cinco minutos de recuperação, 15 minutos de exercícios de resistência muscular localizada e 10 minutos de alongamento ou relaxamento muscular. A intensidade inicial do treinamento foi determinada pela frequência cardíaca correspondente ao limiar anaeróbio (LA) no teste máximo e progrediu gradualmente até atingir a frequência cardíaca correspondente com o ponto de compensação respiratória (PCR), o que ocorreu até o terceiro mês de treinamento. Para tanto, a progressão da potência e a duração do treinamento foram, continuamente, ajustadas para evitar a diminuição da frequência cardíaca e da percepção subjetiva de esforço (escala de Borg), que foram avaliadas em todas as sessões de treinamento. As sessões de treinamento foram supervisionadas pelo aluno de doutorado Crivaldo Gomes Cardoso Junior durante os seis meses de acompanhamento e sua coordenação foi de responsabilidade da Profa. Dra. Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo. A aderência ao treinamento físico foi verificada através da frequência nas aulas supervisionadas. Todas as voluntárias eram orientadas a manter frequência superior a 80% e, caso esse critério não fosse cumprido, a voluntária seria excluída do estudo. As mulheres alocadas no grupo CO foram instruídas a não modificarem sua prática de atividade física no período do estudo e participaram de outras atividades sociais, como, por exemplo: festas em datas comemorativas e palestras, com o intuito de manter o vínculo com os pesquisadores.

6.3 Clampeamento Euglicêmico e Hiperinsulinêmico

Com as voluntárias deitadas numa maca, foram introduzidos cateteres nas veias cubitais direita e esquerda, sendo o primeiro para a infusão de glicose e insulina e o segundo para a coleta sanguínea. Os catéteres foram mantidos patentes por uma infusão contínua de solução fisiológica 0,9%. No início do clampeamento, foi realizada uma primeira infusão variável de insulina (NOVOLIN-R regular humana monocomponente) por dez minutos, seguindo-se o protocolo DeFronzo et al. (DEFRONZO, TOBIN & ANDRES, 1979) e, em seguida, foi feita uma infusão contínua de insulina ($50,7 \text{ mU} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$) por 110 minutos. Esse procedimento visava elevar e manter os níveis plasmáticos de insulina em $100 \text{ } \mu\text{U/ml}$.

Para se manter a glicemia constante e semelhante ao basal, iniciou-se uma infusão variável de glicose numa concentração de 50% diluída em solução fisiológica 0.9% a partir do quarto minuto de clampeamento, e essa infusão foi ajustada conforme a necessidade, através das fórmulas sugeridas por DeFronzo et al. (DEFRONZO, TOBIN & ANDRES, 1979), que preconizam que *“a elevação ou diminuição da taxa de infusão de glicose deve ocorrer quando o valor da glicemia se distanciar do valor basal”*. Esse ajuste ocorreu utilizando-se os resultados das dosagens de glicemia capilar realizadas a cada cinco minutos (monitor de glicemia capilar - Accutrend).

A taxa de metabolização da glicose (M) foi calculada pela fórmula de Defronzo et al. (DEFRONZO, TOBIN & ANDRES, 1979), em que:

Fórmula:

$$M = \text{TIG} - \text{SC}$$

Onde: M=taxa de metabolização da glicose do período considerado; TIG=taxa média de infusão de glicose para o intervalo considerado; SC=fator de correção para mudanças espaciais no período de tempo considerado para a análise.

O índice de sensibilidade à insulina (M/I) foi calculado pelo quociente entre o M e o nível de insulina plasmática do período considerado.

O clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico foi realizado por uma equipe altamente treinada para essa função e formada por médicos (Prof. Dr. Décio

Mion Jr., Profa. Dra. Taís Tinucci e Profa. Dra. Sandra Baliero Abrahão), enfermeiros (Dr. Josiane Lima de Gusmão) e auxiliares (Profa. Dra. Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz e o aluno de doutorado Crivaldo Gomes Cardoso Junior). Cabe ressaltar que esse procedimento é realizado por essa equipe há vários anos (desde 1994) e já gerou trabalhos anteriores (BISQUOLO et al., 2005; FORJAZ et al., 1999).

7 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

7.1 Delineamento Geral do Estudo

O delineamento geral do estudo está apresentado na FIGURA 1.

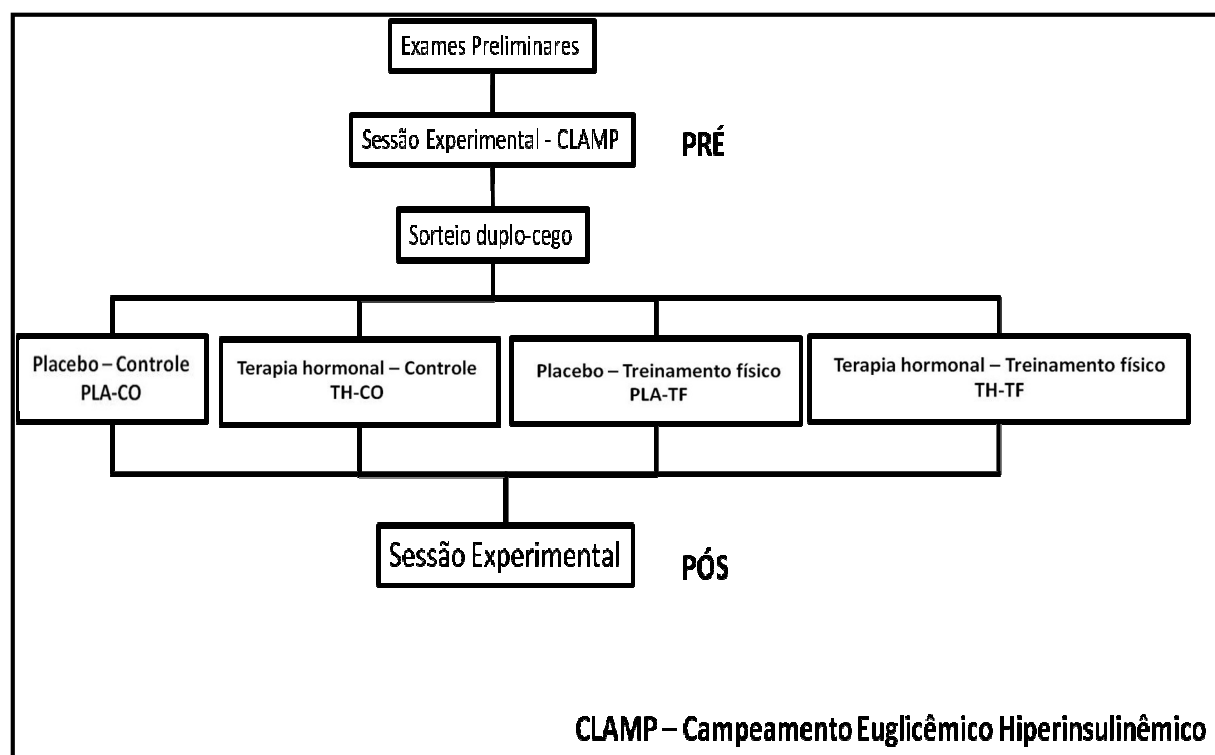


FIGURA 1 – Delineamento geral do estudo.

Inicialmente, as voluntárias selecionadas se submeteram aos exames preliminares descritos anteriormente (item 4.2) e não foram incluídas aquelas que não se enquadraram nos critérios do estudo. Na sequência, todas as voluntárias incluídas foram encaminhadas para a realização da sessão experimental, que objetivou analisar a resposta fisiológica à infusão aguda de insulina e será descrita a seguir. A análise dessa primeira etapa permitiu responder o primeiro objetivo

elencado nessa tese. Após a realização dessa sessão, foi efetuada de maneira aleatória e duplo-cega a alocação das voluntárias nos quatro grupos: PLA-CO (placebo + controle), TH-CO (terapia hormonal estrogênica + controle), PLA-TF (placebo + treinamento físico), TH-TF (terapia hormonal estrogênica + treinamento físico). Durante o estudo, todas as voluntárias foram acompanhadas a cada dois meses em consultas clínicas. Além disso, as voluntárias que compuseram os grupos PLA-TF e TH-TF participaram do protocolo de treinamento físico conforme descrito no item 6.2.

Após seis meses de estudo, todas as voluntárias foram reavaliadas. Nessa reavaliação foram repetidos os exames preliminares (item 4.2) e a sessão experimental de infusão aguda de insulina, descrita a seguir. A comparação das sessões experimentais realizadas nos quatro grupos no início e no final do estudo respondeu o segundo objetivo dessa tese.

7.2 Sessão Experimental de Clampeamento Euglicêmico e Hiperinsulinêmico

O desenho da sessão experimental está apresentado na FIGURA 2.

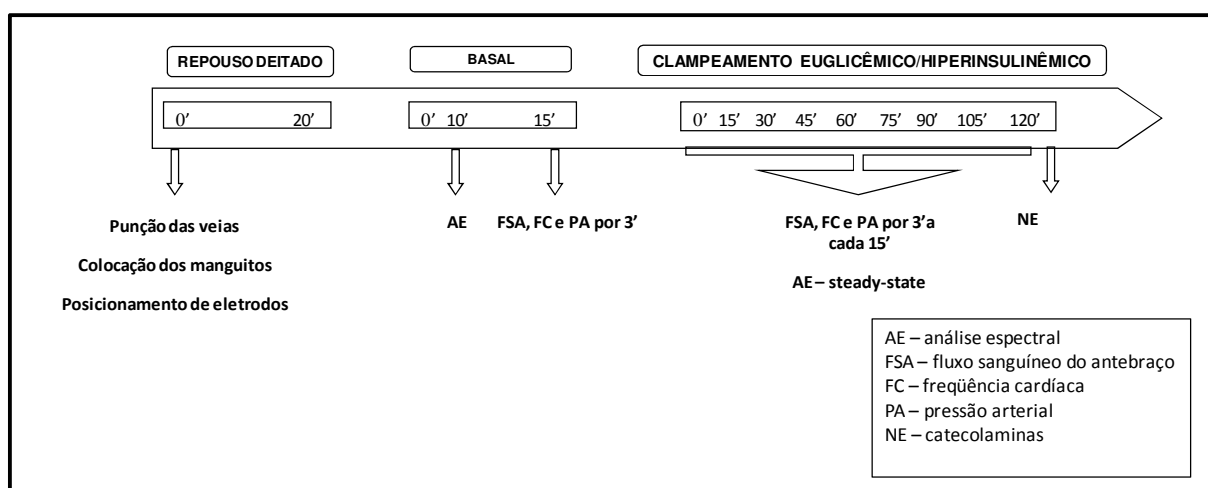


FIGURA 2 – Desenho da sessão experimental.

Em todas as sessões experimentais, as voluntárias chegaram ao laboratório pela manhã após jejum de doze horas, precedido por três dias de dieta irrestrita com uma ingestão mínima de 250g de carboidratos/dia e de ingestão de,

aproximadamente, dois litros de água no dia anterior ao experimento. Nenhum tipo de exercício físico foi realizado nas 48 horas precedentes ao experimento.

Na sessão experimental, a voluntária deitou na maca para que fossem iniciados os procedimentos preliminares do clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico (punção das veias), da pletismografia (colocação dos manguitos), da medida da pressão arterial (colocação dos manguitos na perna e no dedo médio), da frequência cardíaca (posicionamento dos eletrodos) e colocação da cinta respiratória. Aguardou-se, então, um período de repouso de, pelo menos, 20 minutos para garantir a estabilização das variáveis fisiológicas e, em seguida, foram realizados 15 minutos de registro basal. Nesse período, do zero aos dez minutos foram registradas as ondas: eletrocardiográfica, da pressão arterial e respiratória. Esses registros serviram para a análise do comportamento autonômico através da ferramenta da análise espectral descrita no item 5.4. Em seguida, realizou-se, por três minutos, a medida contínua do fluxo sanguíneo e da pressão arterial, esta última de forma intermitente (minuto a minuto), conforme descrito no item 5.1. No final do período basal, foram realizadas, ainda em triplicata, coletas de sangue para avaliação do valor de glicemia e insulina basais. Na última coleta, o sangue também foi analisado para dosagens de catecolaminas plasmáticas.

Na sequência, foi iniciada a infusão de insulina através da técnica de clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico (item 6.3). Durante esse procedimento, o fluxo sanguíneo do antebraço foi medido por três minutos a cada quinze minutos, e a pressão arterial oscilométrica juntamente com a frequência cardíaca, foram medidas durante as avaliações do fluxo sanguíneo a cada minuto. Quando o nível de glicemia alcançou estabilidade, ficando próximo dos valores basais ($\pm 10\%$) e a taxa de infusão de glicose permanecendo praticamente constante, foram registradas, por dez minutos, as ondas de frequência cardíaca, pressão arterial e respiração para a posterior análise da modulação autonômica. Esse procedimento foi realizado entre 70 e 105 minutos de infusão para todas as voluntárias. Além disso, durante o clampeamento, as coletas de sangue para avaliar a glicemia e insulinemia foram realizadas a cada cinco minutos e, em especial, na última coleta, ou seja, aos 120 minutos do clampeamento, o sangue foi coletado para as dosagens de hematócrito, hemoglobina e catecolaminas plasmáticas.

Após a finalização da infusão de insulina, a infusão de glicose foi mantida por pelo menos 30 minutos ou até que os valores de glicemia se estabilizassem.

8 ANÁLISE DOS DADOS

No período BASAL das duas sessões experimentais (pré e pós-intervenção), os valores das pressões arteriais, frequência cardíaca, fluxo sanguíneo do antebraço e índice de condutância vascular do antebraço foram calculados pela média das medidas realizadas.

Durante o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico de ambas as sessões experimentais (pré e pós-intervenção), essas variáveis foram analisadas a cada 15 minutos pela média das medidas realizadas. Além disso, essa análise prosseguiu de acordo com os objetivos desta tese.

Para responder o primeiro objetivo desta tese:

I. Foi calculada a média dos valores obtidos dos 60 aos 105 minutos de infusão, o qual é considerado apropriado para se avaliar a condição de equilíbrio e, portanto, para se realizar as observações fisiológicas sobre as respostas metabólicas, hemodinâmicas e autonômicas à hiperinsulinemia aguda.

Para responder o segundo objetivo desta tese:

II. Foi estabelecido para cada voluntária um período de equilíbrio, no qual os seguintes critérios foram rigorosamente respeitados:

- a) O período selecionado foi de pelo menos 20 minutos;
- b) O período considerado iniciou após os 20 minutos iniciais do clampeamento;
- c) A glicemia estava próxima ao basal, admitindo-se variação de, no máximo, 10% do valor basal;
- d) A taxa de infusão de glicose estava praticamente constante;
- e) O período estabelecido na fase final do estudo (POS) coincidia, se não no todo pelo menos em parte, com o período selecionado na fase inicial do estudo (PRE);

9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para atender os pressupostos da análise estatística de dados paramétricos, o tratamento estatístico foi precedido da análise descritiva dos dados

numéricos, que considerou medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (variância, valor máximo e mínimo, desvio e erro padrão). Essa análise foi realizada através do pacote estatístico SPSS (versão 13.0).

Após a descrição dos dados, foi testada a normalidade dos mesmos, bem como a identificação de casos extremos. A normalidade foi realizada através das observações gráficas (normal Q-Q plot, histograma, stem-and-leaf e box-plot) e numéricas pelo teste de normalidade Shapiro-Wilk com $p > 0,05$. Para os dados em que, inicialmente, apresentavam comportamento com distribuição não normal, realizou-se uma transformação matemática para atingir a normalidade do mesmo. A identificação dos casos extremos foi feita através da construção gráfica do “box-plot”.

Para atender o primeiro objetivo, proposto nesta tese, a comparação entre os dados, observados na fase pré, do período basal e durante a infusão de insulina, foi feita utilizando o teste t student para amostras repetidas e foi aceito como significativo o índice de $p < 0,05$.

Para atender o segundo objetivo, proposto nesta tese, a comparação entre os dados foi feita pela análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas e não repetidas. A descrição detalhada da análise de variância durante o tratamento estatístico em cada comparação efetuada nesta tese foi descrita na apresentação dos resultados.

Quando a análise de variância detectou significância, a mesma foi localizada empregando-se o teste de contraste (post-hoc de Newman-Keuls). Foi considerado como significativo o índice de $p < 0,05$.

Em todas as circunstâncias, os dados foram apresentados como média e erro padrão da média.

10 RESULTADOS

10.1 Resposta ao primeiro objetivo do estudo

10.1.1 Efeito da hiperinsulinemia aguda sobre as respostas metabólicas, hemodinâmicas e neurais de mulheres histerctomizadas, saudáveis e na pós-menopausa.

Para responder ao primeiro objetivo desta tese, foram analisados e já publicados (ANEXO IV), os dados referentes às respostas observadas no clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico inicial de 26 mulheres envolvidas no estudo.

As características antropométricas, metabólicas e cardiovasculares das 26 voluntárias avaliadas no momento da alocação no estudo, estão apresentadas na TABELA 1.

TABELA 1 – Características antropométricas, metabólicas, hemodinâmicas e hormonais de 26 mulheres histerectomizadas, saudáveis e na pós-menopausa.

Antropométricas	
Idade (anos)	51±1
Peso (kg)	61,3±1,6
IMC (kg/m ²)	24,8±0,5
Metabólicas	
Glicemia de jejum (mg/dL)	85±1
Insulina de jejum (μU/ml)	4,4±0,5
Colesterol total (mg/dL)	208±5
HDL (mg/dL)	61±3
LDL (mg/dL)	126±5
Triglicérides (mg/dL)	105±9
Hemodinâmicas de repouso	
PAS (mmHg)	119±2
PAD (mmHg)	76±2
Estado Pós-Menopáusico	
E ₂ (pg/ml)	< 40
LH (μU/ml)	41±3
FSH (μU/ml)	86±6

IMC= índice de massa corporal; HDL= lipoproteína de alta densidade; LDL= lipoproteína de baixa densidade; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; E₂= estradiol; LH= hormônio luteinizante, FSH= hormônio folículo estimulante.

Conforme pode ser verificado na TABELA 1, as características antropométricas, metabólicas, hemodinâmicas e o estado pós-menopáusico estão de acordo com os critérios de inclusão do estudo.

Os níveis plasmáticos de glicose e insulina, antes e durante o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico, bem como a taxa de infusão de glicose durante o clampeamento estão apresentadas na FIGURA 3.

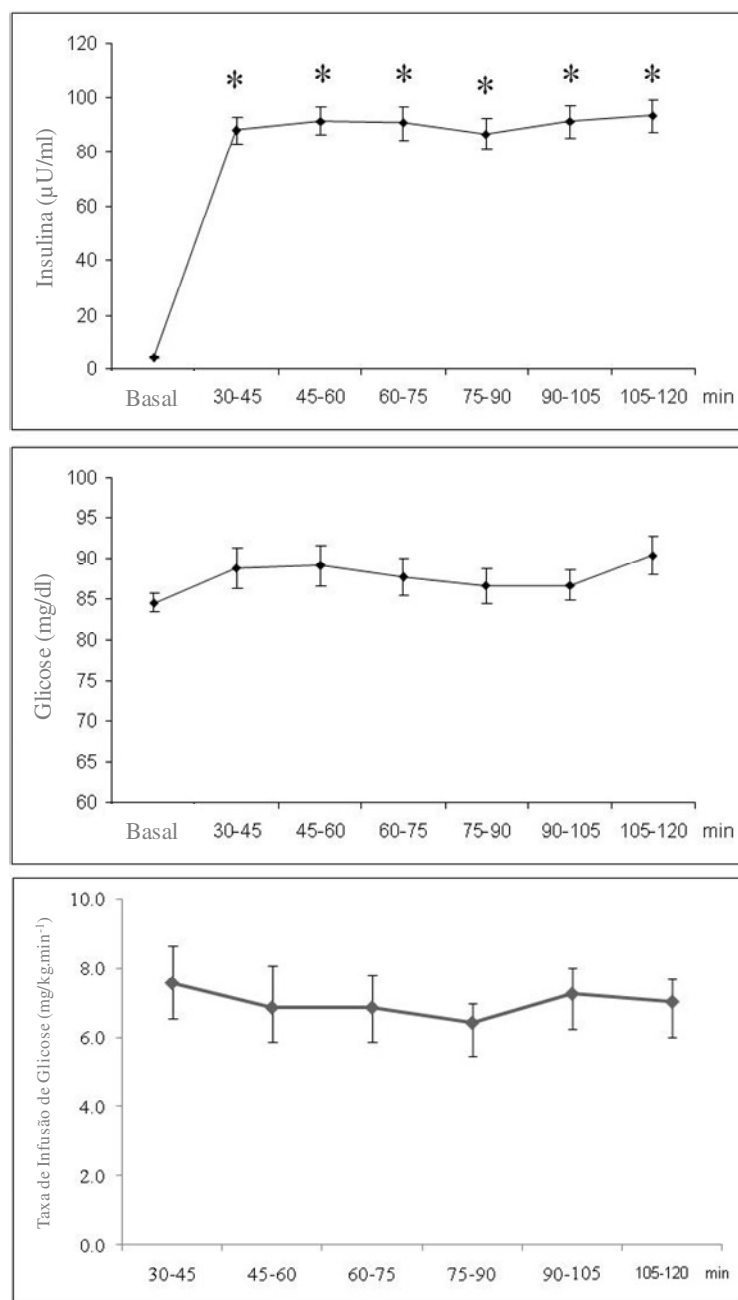


FIGURA 3 – Taxa de infusão de glicose e concentrações plasmáticas de glicose e insulina, medidos antes e durante o clampeamento euglicêmico-hiperinsulinêmico. * = diferente do basal, ($p > 0,05$).

Conforme pode ser verificado, o nível plasmático de glicose durante a sessão experimental de clampeamento (87 ± 2 mg/dl) foi semelhante àquele verificado no período basal (85 ± 1 mg/dl). Assim, verifica-se que o clampeamento foi, efetivamente, euglicêmico. O êxito do clampeamento foi conseguido com uma

infusão de glicose, cuja taxa média ao longo do clampeamento foi de $7,0 \pm 0,1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Os níveis plasmáticos de insulina elevaram-se de forma significativa ($p=0,00$), pois partiram de um valor basal de $4 \pm 1 \text{ } \mu\text{U/ml}$ e atingiram um valor médio, dos 60 aos 105 minutos de clampeamento, de $89 \pm 6 \text{ } \mu\text{U/ml}$.

A taxa de metabolização da glicose e a sensibilidade à insulina foram de $6,8 \pm 0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e $0,0697 \pm 0,0053 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}/\mu\text{U.ml}^{-1}$, respectivamente.

As respostas hemodinâmicas e neurais à hiperinsulinemia aguda estão apresentadas na TABELA 2 e na FIGURA 4.

TABELA 2 – Respostas hemodinâmicas e neurais à hiperinsulinemia aguda das 26 mulheres histerectomizadas, saudáveis e na pós-menopausa.

Variáveis	Basal	Insulina	Valor de p
Catecolaminas plasmáticas			
Adrenalina (pg/ml)	87±11	131±20	0,02
Noradrenalina (pg/ml)	29±3	49±9	0,03
Variabilidade do intervalo R-R			
Intervalo R-R (s)	0,910±0,037	0,872±0,030	0,03
VT _{R-R} (ms ²)	1542±287	1221±284	0,06
BF _{R-R} (ms ²)	282±50	258±50	0,51
AF _{R-R} (ms ²)	378±114	158±39	0,06
BF _{R-R} (un)	41±4	54±5	0,01
AF _{R-R} (un)	47±4	36±4	0,01
BF/AF _{R-R}	1,1±0,2	2,3±0,5	0,01
Variabilidade da PA			
VT _{PAS} (mmHg ²)	33±7	31±8	0,89
BF _{PAS} (mmHg ²)	4±1	8±2	0,10
VT _{PAD} (mmHg ²)	9±2	9±2	0,70
BF _{PAD} (mmHg ²)	2±1	2±0	0,61
Hemodinâmicas			
PAS (mmHg)	143±3	148±4	0,02
PAM (mmHg)	92±2	97±3	0,02
PAD (mmHg)	77±2	78±2	0,27
FC (bpm)	64±2	68±2	0,00
FSA (ml.min ⁻¹ .100ml ⁻¹)	2,1±0,2	2,8±0,3	0,00
i-CVA (ml.min ⁻¹ .100ml ⁻¹ /mmHg)	0,022±0,002	0,029±0,02	0,00

R-R= intervalo entre as ondas eletrocardiográficas R; VT= variância total; BF= componente de baixa frequência; AF= componente de alta frequência; PAS= pressão arterial sistólica; PAM= pressão arterial média; PAD= pressão arterial diastólica; FC= frequência cardíaca; FSA= fluxo sanguíneo do antebraço; i-CVA= índice de condutância vascular do antebraço.

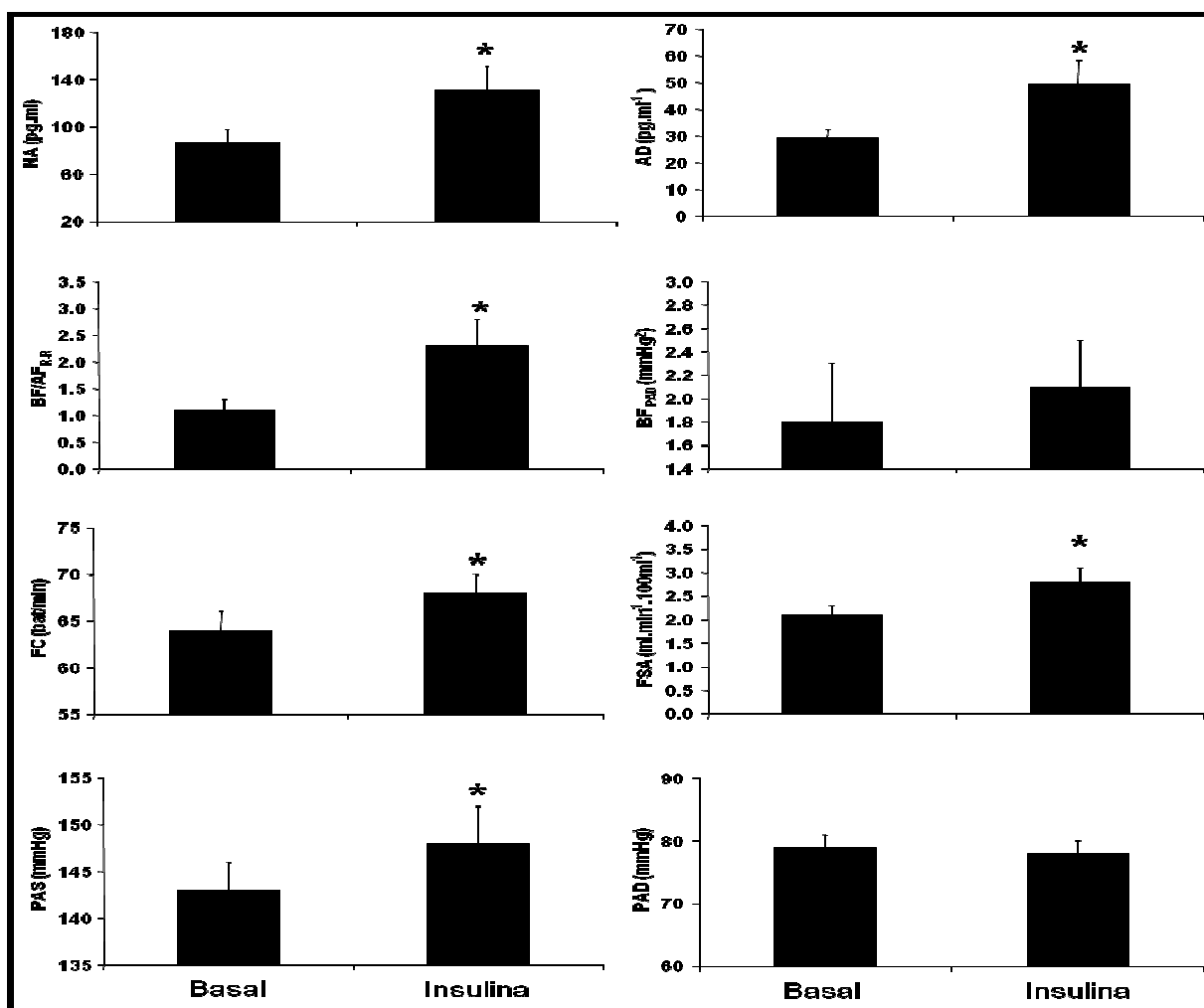


FIGURA 4 – Noradrenalina (NA) e adrenalina (AD) plasmáticas; razão entre as bandas de baixa e alta frequências (BF/AF_{R-R}); componente de baixa frequência da pressão arterial diastólica (BF_{PAD}); frequência cardíaca (FC); fluxo sanguíneo do antebraço (FSA); pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) medidos antes (Basal) e durante (Insulina) a hiperinsulinemia aguda conseguida através da técnica de clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico; * = diferença significativa do basal (p<0,05).

Conforme pode ser verificado, os níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina elevaram-se significativamente com a infusão de insulina. Além disso, o intervalo R-R e o componente de alta frequência da variabilidade deste intervalo reduziram significativamente, enquanto houve aumento significativo no componente

de baixa frequência e na razão entre os componentes de baixa e alta frequências dos valores da variabilidade do intervalo RR. Contrariamente, tanto a variância total quanto os componentes de baixa frequência da variabilidade das pressões arteriais sistólica e diastólica não se alteraram com a hiperinsulinemia.

Do ponto de vista hemodinâmico, a frequência cardíaca, a pressão arterial sistólica, o fluxo sanguíneo do antebraço e a condutância vascular do antebraço elevaram-se significativamente com a hiperinsulinemia ($P < 0,05$).

10.2 Resposta ao segundo objetivo do estudo

10.2.1 Efeitos da terapia hormonal oral de estrogênio e do treinamento aeróbico sobre a sensibilidade à insulina e as respostas cardiovasculares e autonômicas à infusão aguda de insulina em mulheres histerectomizadas, saudáveis e na pós-menopausa.

Para responder ao segundo objetivo desta tese, foram analisados os dados de 31 mulheres que finalizaram o estudo.

As características iniciais dos quatro grupos estudados, no momento da alocação no estudo, foram comparadas por uma análise de variância de um fator, denominado GRUPO, para medidas não repetidas, e estão apresentadas nas TABELAS 3 a 7.

TABELA 3 – Características sintomatológicas avaliadas no momento da alocação no estudo, referente aos grupos: PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

Sintomatologia	PLA-CO (n=07)	TH-CO (n=06)	PLA-TF (n=10)	TH-TF (n=08)
Vasomotor	7,4±2,0	6,0±2,0	8,8±1,2	5,5±1,8
Parestesia	1,4±0,8	2,3±0,6	2,6±0,8	1,3±0,8
Insônia	2,3±1,0	3,3±1,0	2,2±0,7	2,8±1,0
Nervosismo	2,3±0,9	3,3±1,1	2,4±0,8	4,0±0,8
Melancolia	1,0±0,4	1,3±0,5	1,1±0,4	1,0±0,5
Vertigem	1,1±0,4	0,7±0,5	0,6±0,3	0,6±0,4
Fraqueza	1,1±0,5	0,3±0,2	1,0±0,4	0,3±0,2
Artramialgia	1,3±0,5	1,2±0,5	1,3±0,4	0,9±0,5
Cefaleia	1,4±0,5	0,7±0,3	1,0±0,3	1,5±0,5
Palpitação	0,7±0,4	0,7±0,2	0,4±0,2	0,3±0,2
Formigamento	1,0±0,3	0,5±0,2	1,2±0,4	0,5±0,4
i-Kupperman	21,1±4,8	20,3±4,7	22,6±4,5	18,5±4,3

i-Kupperman = índice menopausal de Kupperman.

Como se verifica na TABELA 3, não houve diferença significativa na sintomatologia entre os grupos ($p>0,05$).

TABELA 4 – Perfil hormonal avaliado no momento da alocação no estudo dos grupos: PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

	PLA-CO (n=07)	TH-CO (n=06)	PLA-TF (n=10)	TH-TF (n=08)
FSH (μ U/ml)	82,2±10,6	74,0±15,0	76,8±9,9	70,1±8,6
LH (μ U/ml)	37,9±6,4	36,0±6,1	34,7±5,5	33,9±4,7

FSH=hormônio folículo estimulante; LH=hormônio luteinizante.

Como é possível verificar na TABELA 4, todas as voluntárias apresentaram níveis hormonais condizentes com aqueles verificados no período da pós-menopausa. É importante ressaltar ainda, que o nível estrogênico dessas mulheres, embora não tenha sido demonstrado na tabela acima, foi coerente com o esperado na pós-menopausa, em que o valor de referência considerado foi de 40 $\mu\text{U/ml}$. O motivo de não se demonstrar o nível estrogênico na tabela acima se deve ao fato de que o “kit” de dosagem empregado no estudo tinha sensibilidade de análise de, no mínimo 13 $\mu\text{U/ml}$, de modo que abaixo desse valor, o resultado apurado era demonstrado como inferior a 13 $\mu\text{U/ml}$. Assim, é importante relatar que 61% das voluntárias apresentaram valores abaixo de 13 $\mu\text{U/ml}$ e que as outras 39%, apesar de apresentarem níveis estrogênicos superiores a 13 $\mu\text{U/ml}$, não atingiram 40 $\mu\text{U/ml}$, que foi o nível de corte utilizado nesta tese. Das voluntárias que apresentaram níveis estrogênicos abaixo de 13 $\mu\text{U/ml}$, 32% foram alocadas no grupo PLA-CO, 26% no grupo TH-CO, 26% no grupo PLA-TF e 16% no grupo TH-TF, não havendo diferença significativa nesta distribuição entre os grupos, de acordo com o teste estatístico do qui-quadrado. Dessa forma, os níveis hormonais (estrogênio, hormônio luteinizante e hormônio folículo estimulante) foram semelhantes entre os grupos no início do estudo.

TABELA 5 – Características antropométricas, metabólicas e cardiovasculares de repouso, avaliadas no momento da alocação no estudo, dos grupos PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

	PLA-CO (n=07)	TH-CO (n=06)	PLA-TF (n=10)	TH-TF (n=08)
Idade (anos)	50±1	53±2	50±1	52±1
Dados Antropométricos				
Peso (kg)	61±6	67±5	66±3	66±3
Estatura (m)	1,54±0,03	1,59±0,02	1,59±0,02	1,57±0,02
IMC (kg/m ²)	25,9±1,0	26,6±1,4	26,3±0,9	26,7±1,0
Metabolismo de Lípidos				
Colesterol Total (mg/dL)	219±7	215±8	205±10	209±10
LDL (mg/dL)	126±9	137±7	129±8	128±8
HDL (mg/dL)	72±9	53±4	54±4	62±5
VLDL (mg/dL)	19±4	25±5	22±3	19±3
TG (mg/dL)	101±19	122±25	111±16	96±16
Metabolismo de Carboidratos				
Glicemia de Jejum (mg/dL)	86±1	89±2	84±2	80±3
Insulina de Jejum (μU/ml)	4,2±0,8	4,7±1,2	5,4±1,5	5,3±1,3
Cardiovasculares repouso				
FC (bpm)	68±2	65±2	71±3	68±3
PAS _{BRAÇO} (mmHg)	121±4	122±4	119±2	117±5
PAD _{BRAÇO} (mmHg)	78±2	70±2	79±2	75±3

IMC= índice de massa corporal; LDL= lipoproteínas de baixa densidade; HDL= lipoproteínas de alta densidade; VLDL= lipoproteínas de densidade muito baixa; TG= triglicerídeos; FC= frequência cardíaca; PAS= pressão arterial sistólica medida no braço; PAD=pressão arterial diastólica medida no braço.

Conforme pode ser verificado, todas as características antropométricas, metabólicas e cardiovasculares de repouso estavam de acordo com os critérios de inclusão e foram semelhantes entre os grupos.

TABELA 6 – Características basais dos parâmetros cardiovasculares e autonômicas avaliados no momento da alocação no estudo dos grupos PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

	PLA-CO	TH-CO	PLA-TF	TH-TF
Cardiovasculares	(n = 07)	(n = 06)	(n = 10)	(n = 08)
PAS _{PERNA} (mmHg)	143±2	147±5	141±4	143±7
PAM _{PERNA} (mmHg)	90±3	92±4	97±3	90±3
PAD _{PERNA} (mmHg)	75±3	75±3	81±4	75±2
FC (bpm)	67±3	63±6	63±2	62±3
i-CVA (U)	2,6±0,4	2,6±0,5	1,7±0,2	1,6±0,2
FSA (ml.min ⁻¹ .100ml ⁻¹)	2,3±0,3	2,4±0,5	1,7±0,2	1,4±0,2
Catecolaminas	(n = 04)	(n = 05)	(n = 08)	(n = 08)
AD (pg/ml)	30,3±10,7	27,0±6,1	27,0±5,6	24,3±3,3
NA (pg/ml)	65,3±6,5	93,1±7,4	91,2±56,5	89,4±23,7
Mod. Cardíaca	(n = 06)	(n = 05)	(n = 08)	(n = 05)
Intervalo R-R (s)	0,930±0,045	0,975±0,106	0,955±0,022	0,943±0,047
LnVT (ms ²)	7,13±0,35	7,40±0,80	7,31±0,16	7,02±0,34
LnBF (ms ²)	5,71±0,56	5,57±0,95	5,69±0,22	5,13±0,55
LnAF (ms ²)	5,19±0,42	6,9±0,73	5,63±0,34	5,57±0,33
BF (un)	52±7	31±6	46±5	32±8
AF (un)	33±4	49±6	44±5	51±10
LnBF/AF	0,47±0,26	-0,52±0,32	0,06±0,22	-0,47±0,51

PAS_{PERNA} = pressão arterial sistólica medida na perna; PAM_{PERNA} = pressão arterial média medida na perna; PAD_{PERNA} = pressão arterial diastólica medida na perna; FC = frequência cardíaca; i-CVA = índice de condutância vascular do antebraço; FSA = fluxo sanguíneo do antebraço; AD= nível plasmático de adrenalina; NA= nível plasmático de noradrenalina; R-R= intervalo entre as ondas eletrocardiográficas R; VT= variância total; BF= componente de baixa frequência; AF= componente de alta frequência; Ln= logaritmo natural.

Como se observa na TABELA 6, os dados basais das variáveis cardiovasculares e autonômicas medidas no início do estudo foram semelhantes entre os grupos (P>0,05).

TABELA 7 – Aptidão cardiorrespiratória avaliada no momento da alocação no estudo dos grupos: PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

	PLA-CO (n=07)	TH-CO (n=06)	PLA-TF (n=10)	TH-TF (n=08)
Características Cardiovasculares				
VO ₂ pico (ml.min ⁻¹)	1217±82	1075±115	1390±85	1329±102
VO ₂ pico (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	19,6±1,1	16,0±1,1	20,7±0,7	19,9±1,4

VO₂pico= consumo pico de oxigênio; VO₂/kg= consumo pico de oxigênio corrigido para o peso corporal.

Como se observa na TABELA 7, os quatro grupos apresentaram aptidão cardiorrespiratória inicial semelhante.

10.2.2 Adesão e efetividade das intervenções.

Para atestar a adesão das voluntárias às terapias medicamentosas, conforme descrito no item 6.1, a cada visita ao médico as voluntárias deveriam devolver todos os frascos vazios ou contendo drágeas não utilizadas. Ressaltamos que todas as voluntárias deste estudo cumpriram esse critério, de modo a se verificar o uso adequado da medicação.

Para demonstrar a efetividade da terapêutica medicamentosa empregada no estudo, apresentamos na TABELA 8 e FIGURA 8, os níveis dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) verificados antes e após seis meses de intervenção em cada grupo.

TABELA 8 – Níveis dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) verificados antes (PRÉ) e após (PÓS) seis meses de intervenção nos grupos: PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

	PLA-CO (n=07)	TH-CO (n=06)	PLA-TF (n=10)	TH-TF (n=08)
FSH (μ U/ml)				
PRÉ	82 $\pm$ 11	74 $\pm$ 15	77 $\pm$ 10	70 $\pm$ 9
PÓS	80 $\pm$ 12	54 $\pm$ 16	74 $\pm$ 13	48 $\pm$ 10
LH (μ U/ml)				
PRÉ	38 $\pm$ 6	36 $\pm$ 6	35 $\pm$ 6	34 $\pm$ 5
PÓS	35 $\pm$ 5	29 $\pm$ 7	33 $\pm$ 5	32 $\pm$ 7

FSH – nível plasmático do hormônio folículo estimulante; LH= nível plasmático do hormônio luteinizante.

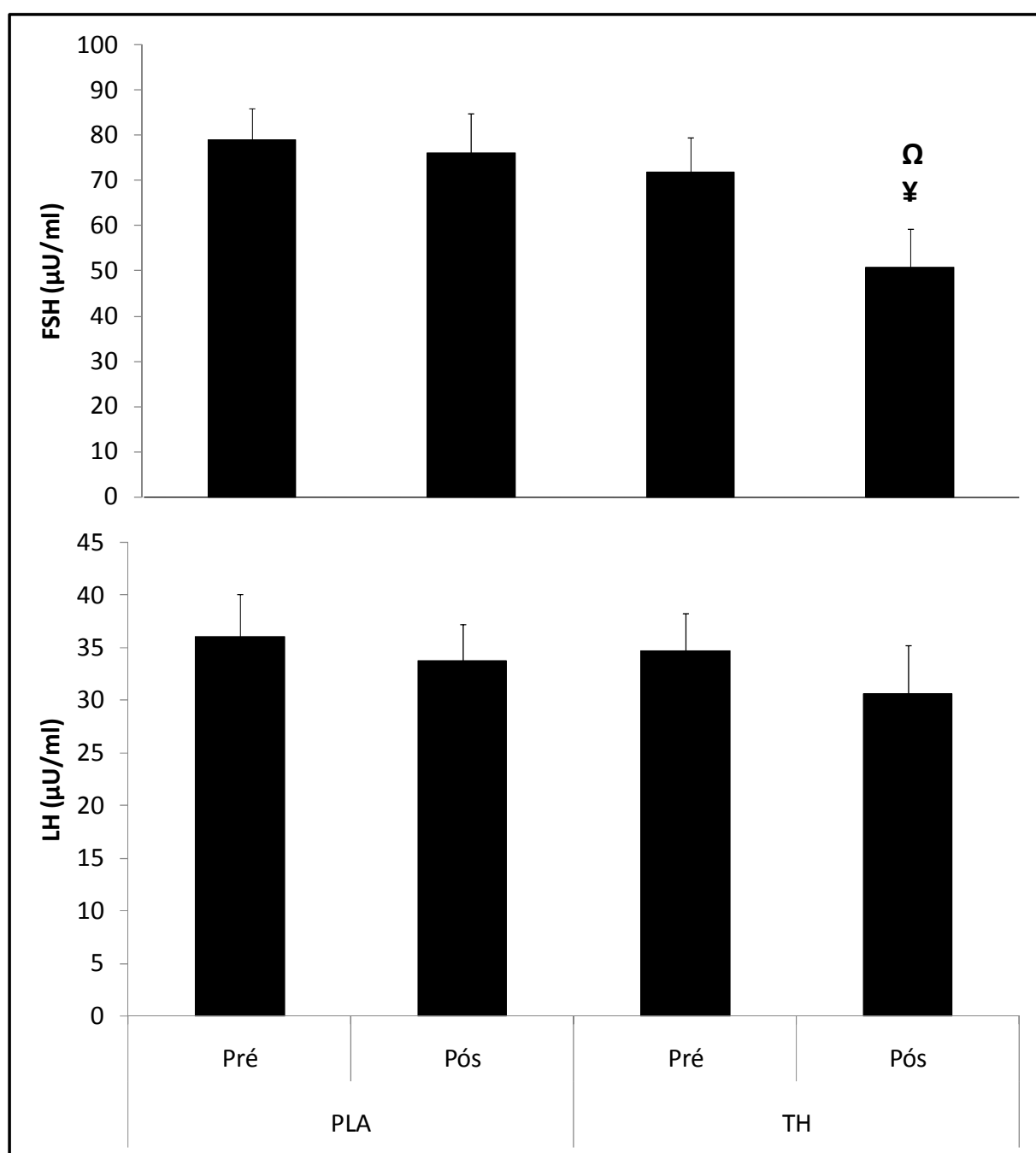


FIGURA 5 – Hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) medidos antes (PRÉ) e após (PÓS) seis meses de intervenção nos grupos que receberam placebo (PLA) e terapia hormonal (TH). Dados combinados dos grupos controle e treinamento físico; ¥= diferença significativa da fase pré-intervenção; Ω= diferença significativa do grupo placebo, ($p < 0,05$).

Os dados hormonais foram avaliados pela análise de variância de três fatores, tendo como fatores não repetidos: a terapia (placebo e terapia hormonal) e a condição (controle e treinamento físico); e como fator repetido: a fase do estudo (pré e pós-intervenção). Verificou-se interação significativa nos fatores terapia e fase para o hormônio folículo estimulante ($P=0,00$), ou seja, independentemente da condição das voluntárias (controle ou treinamento físico), a terapêutica hormonal diminuiu o nível plasmático do hormônio folículo estimulante. Nenhuma alteração foi observada nos níveis do hormônio luteinizante ($P=0,64$). Cabe ressaltar ainda que 25% e 75% das voluntárias que fizeram uso de placebo (PLA-CO e PLA-TF) tiveram, respectivamente, redução e manutenção dos níveis plasmáticos de estrogênio. Entretanto, todas as voluntárias que fizeram uso da terapia estrogênica aumentaram seus níveis de estrogênio, atingindo nível médio após seis meses de 50 ± 7 e 65 ± 17 $\mu\text{U/ml}$ para os grupos TH-CO e TH-TF, respectivamente. Esses níveis não diferiram entre si segundo o teste t para medidas não repetidas.

Para averiguar a aderência ao treinamento físico, a frequência às sessões de treinamento foi anotada. Assim, a aderência nos grupos PLA-TF e TH-TF foram de $90\pm 3\%$ e $94\pm 3\%$, respectivamente. Esses percentuais não diferiram entre si, segundo o teste t para medidas não repetidas.

A efetividade do treinamento aeróbico foi verificada através da avaliação do efeito deste treinamento na potência e capacidade aeróbicas, o que está demonstrado na TABELA 9 e na FIGURA 6.

TABELA 9 – Consumo de oxigênio avaliado no pico do exercício (Pico), no limiar anaeróbio (LA) e no ponto de compensação respiratória (PCR) antes (PRÉ) a após (PÓS) seis meses de intervenção nos grupos PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

		PLA-CO (n=07)	TH-CO (n=06)	PLA-TF (n=10)	TH-TF (n=07)
Pico ml.kg ⁻¹ min ⁻¹	PRÉ	19,6±1,1	16,0±1,1	20,7±0,7	19,7±1,6
	PÓS	20,0±0,8	18,6±1,7	26,1±1,3	24,0±2,3
LA ml.kg ⁻¹ min ⁻¹	PRÉ	11,0±0,7	8,6±0,7	11,0±0,5	12,4±1,4
	PÓS	9,3±1,4	9,0±0,6	13,2±1,1	14,5±1,4
PCR ml.kg ⁻¹ min ⁻¹	PRÉ	16,2±0,8	14,2±0,9	16,6±1,1	16,6±1,3
	PÓS	16,2±0,9	15,2±1,2	21,4±1,3	20,7±2,0

Conforme pode ser verificado na FIGURA 6, a análise de variância de três fatores detectou interação significativa nos fatores condição e fase ($p<0,05$). Assim, para o consumo de oxigênio (VO_2) expresso em unidades relativas ao peso corporal ($ml.kg^{-1}.min^{-1}$) no três momentos (LA, PCR e Pico), independentemente da terapia utilizada (placebo ou terapia hormonal), o treinamento físico promoveu aumento no consumo de oxigênio, tanto em condições submáximas de esforço, verificadas através das medidas realizadas no limiar anaeróbio e no ponto de compensação respiratória, quanto em condições pico de esforço.

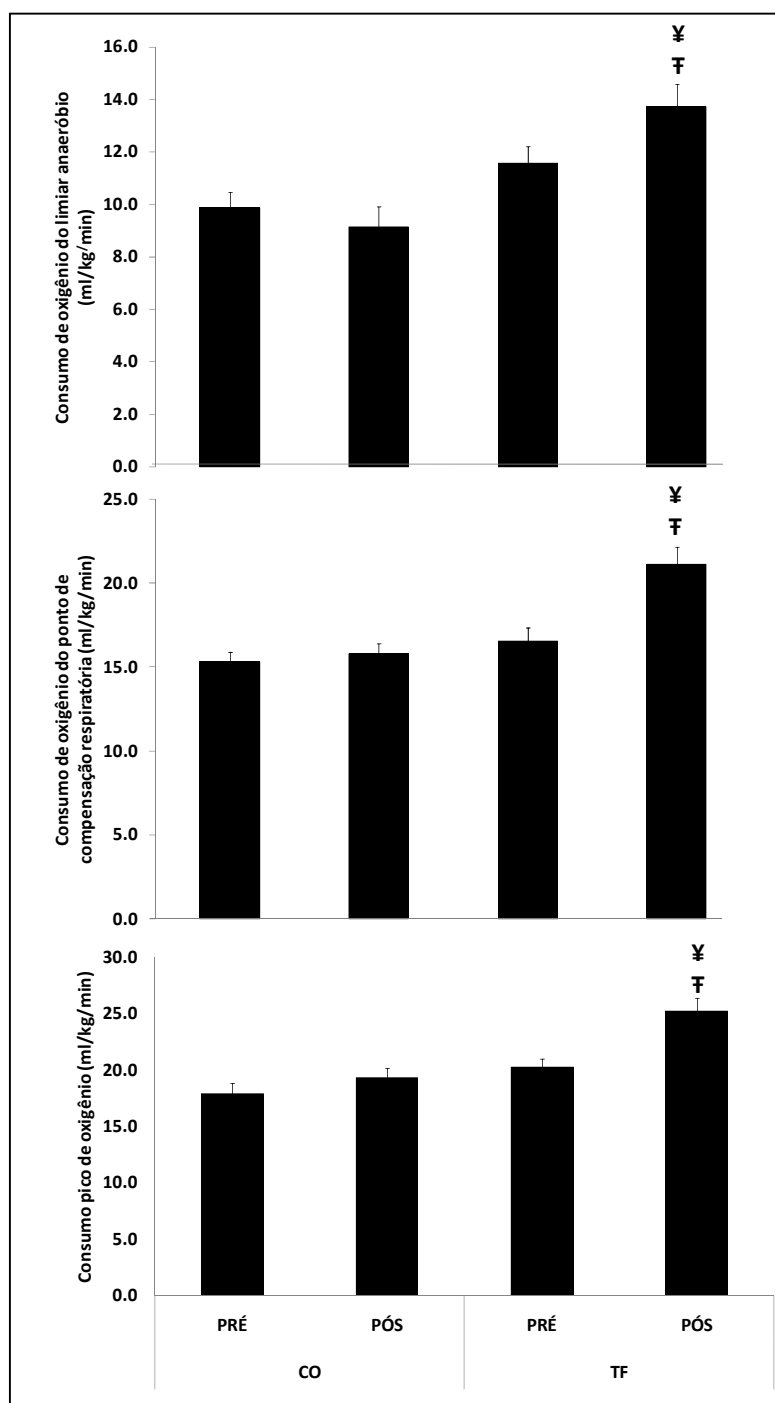


FIGURA 6 – Consumo de oxigênio medido em condições submáximas de esforço (limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória) e durante o pico de esforço dos grupos controle (CO) e treinamento físico (TF), referente aos testes realizados antes (PRÉ) e após (PÓS) seis meses de intervenção. Dados combinados dos grupos placebo e terapia hormonal; F= diferença significativa do grupo controle (CO); ¥= diferença significativa da fase pré-intervenção, (p<0,05).

10.2.3 Efeito das intervenções sobre os fatores de risco cardiovascular

10.2.3.1 Massa corpórea

O peso, a estatura e o índice de massa corporal, medidos antes e após seis meses de intervenção, estão apresentados na TABELA 10.

TABELA 10 – Características antropométricas avaliadas antes (PRÉ) e após (PÓS) seis meses de intervenção nos grupos PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

		PLA-CO	TH-CO	PLA-TF	TH-TF
Peso (kg)	PRÉ	61,0±2,1	67,3±5,1	66,4±2,7	65,9±3,0
	PÓS	63,2±2,1	67,0±5,9	67,0±3,0	67,7±3,6
Estatura (m)	PRÉ	1,54±0,03	1,59±0,02	1,59±0,02	1,57±0,02
	PÓS	1,53±0,03	1,59±0,02	1,58±0,02	1,57±0,02
IMC (kg/m ²)	PRÉ	25,9±1,0	26,6±1,4	26,3±0,9	26,7±1,0
	PÓS	27,1±1,6	26,9±1,4	26,7±1,1	27,3±1,2

IMC= índice de massa corporal.

Para os dados antropométricos, a análise de variância de três fatores, tendo como fatores principais e não repetidos: a condição (controle e treinamento físico) e a terapia (placebo ou terapia hormonal); e como fator repetido: a fase (pré e pós intervenção) detectou diferença significativa para as variáveis peso e índice de massa corporal no fator fase, ou seja, independentemente da condição (controle ou treinamento físico) e da terapia medicamentosa (placebo ou terapia hormonal), o peso ($p=0,020$) e o índice de massa corporal ($p=0,019$) aumentaram após seis meses de intervenção em $0,9\pm0,4$ kg e $0,5\pm0,2$ kg/m², respectivamente (FIGURA 7). Como esperado, a estatura foi semelhante entre os grupos e não se modificou com as intervenções.

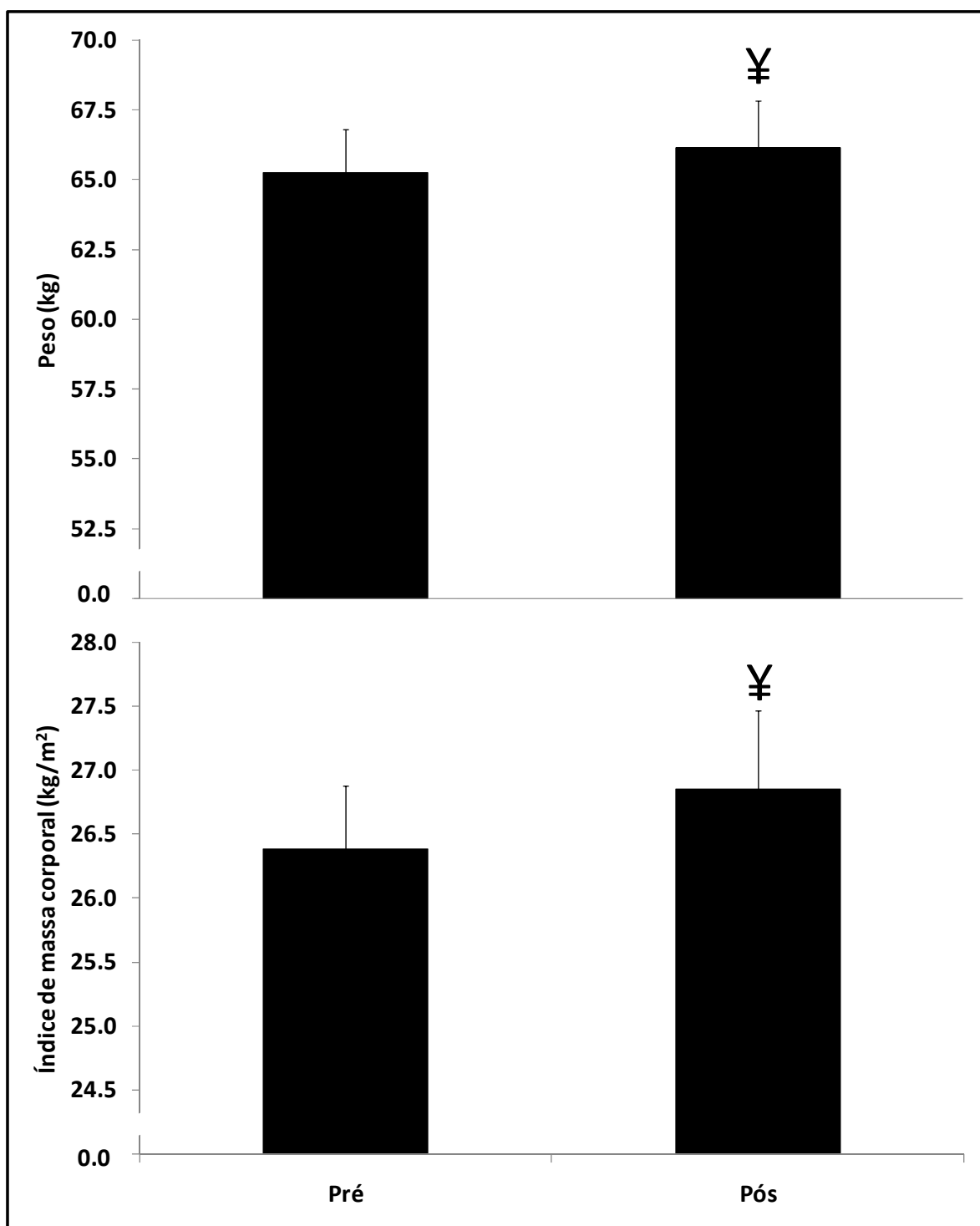


FIGURA 7 – Valores de peso e de índice de massa corporal verificados antes (PRÉ) e após (PÓS) seis meses de intervenção. Dados combinados dos grupos controle e treinamento físico, placebo e terapia hormonal; ¥= diferença significativa da fase pré-intervenção, ($p < 0,05$).

10.2.3.2 Lípides sanguíneos.

Os níveis de colesterol total e suas subfrações, assim como os níveis dos triglicerídeos, estão apresentados na TABELA 11.

TABELA 11 – Níveis plasmáticos dos lípides sanguíneos avaliados antes (PRÉ) e após (PÓS) seis meses de intervenção nos grupos PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

		PLA-CO	TH-CO	PLA-TF	TH-TF
CT(mg/dl)	PRÉ	219±7	212±9	205±10	209±10
	PÓS	213±15	209±15	199±11	196±9
HDL (mg/dl)	PRÉ	72±9	52±5	54±4	62±5
	PÓS	76±13	62±4	57±5	65±6
LDL (mg/dl)	PRÉ	126±9	137±9	129±8	128±8
	PÓS	117±15	122±14	121±9	109±8
VLDL (mg/dl)	PRÉ	19±4	24±6	22±3	19±3
	PÓS	20±4	25±4	20±3	22±4
LDL/HDL (mg/dl)	PRÉ	2,0±0,4	2,7±0,3	2,5±0,2	2,2±0,3
	PÓS	1,9±0,4	2,0±0,2	2,2±0,2	1,8±0,3
TG (mg/dl)	PRÉ	101±19	119±31	111±16	96±16
	PÓS	99±22	127±19	103±12	111±23

CT= colesterol total; HDL= lipoproteínas de alta densidade; LDL= lipoproteínas de baixa densidade; VLDL= lipoproteínas de densidade muito baixas; TG= triglicerídeos.

Nenhuma alteração significativa foi verificada para os níveis plasmáticos de colesterol total ($p= 0,598$), tampouco para os níveis plasmáticos das lipoproteínas de densidade muito baixa ($p= 0,454$) nem para os níveis de triglicerídeos ($p= 0,603$).

Entretanto, quando foram avaliadas as lipoproteínas de baixa (LDL) e alta (HDL) densidades, a análise de variância de três fatores detectou efeito significativo no fator principal “fase”. Assim, independentemente da condição (controle ou treinamento físico) e da terapia empregada (placebo ou terapia hormonal), houve aumento nos níveis plasmáticos de HDL colesterol ($+5\pm 2$ mg/dL, $p= 0,006$) e redução nos níveis plasmáticos de LDL colesterol (-12 ± 4 mg/dL, $p= 0,002$). No entanto, no cálculo do índice de Castelli II, determinado pelo quociente entre os níveis plasmáticos de LDL e HDL, foi verificado interação significativa entre os fatores terapia e fase ($p=0,024$), de modo que as voluntárias que fizeram uso de terapia hormonal, independentemente da condição (controle ou treinamento físico) reduziram a razão entre os níveis plasmáticos de LDL e HDL, conforme demonstrado na FIGURA 8.

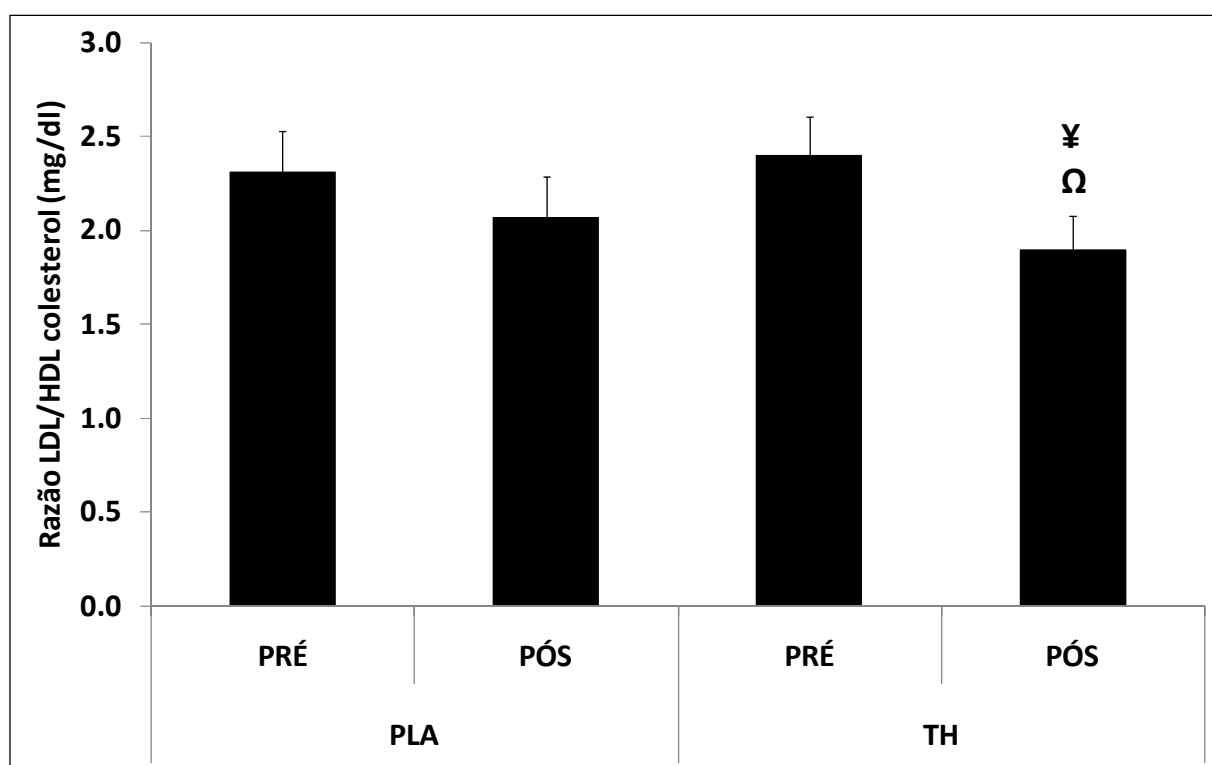


FIGURA 8 – Razão entre os níveis das lipoproteínas plasmáticas de baixa (LDL) e alta (HDL) densidades, avaliados antes (PRÉ) e após (PÓS) seis meses de intervenção nos grupos placebo (PLA) e terapia hormonal (TH). Dados combinados dos grupos controle e treinamento físico; Ω= diferença significativa do grupo PLA; ¥= diferença significativa da fase pré-intervenção; ($p<0,05$).

10.2.3.3 Metabolismo de carboidratos.

Os parâmetros do metabolismo de carboidratos de cada grupo investigado, antes e após seis meses de intervenção, estão apresentados na TABELA 12.

TABELA 12 – Níveis plasmáticos de glicose e insulina avaliados sob a condição de jejum de 12 horas, antes (PRÉ) e após (PÓS) seis meses de intervenção nos grupos PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

	PLA-CO	TH-CO	PLA-TF	TH-TF
Glicose Jejum (mg/dl)	(n= 7)	(n= 6)	(n= 10)	(n= 8)
PRÉ	86±1	89±2	84±2	80±3
PÓS	84±2	83±1	86±2	83±3
Insulina jejum (μU/ml)	(n= 4)	(n= 3)	(n= 8)	(n= 4)
PRÉ	4,2±0,8	4,7±1,2	5,4±1,5	5,3±1,4
PÓS	3,9±0,5	5,4±1,5	4,9±0,4	3,9±0,5

A análise de variância de três fatores detectou significância entre os fatores condição e fase para a glicemia de jejum ($p= 0,007$). Assim, independentemente da terapia empregada (placebo ou terapia hormonal), as voluntárias do grupo controle tinham glicemia inicial superior às do grupo treinamento físico. Entretanto, essa diferença deixou de existir na fase pós-intervenção (FIGURA 9). Nenhuma diferença significativa foi encontrada para os níveis de insulina plasmática ($p>0,05$).

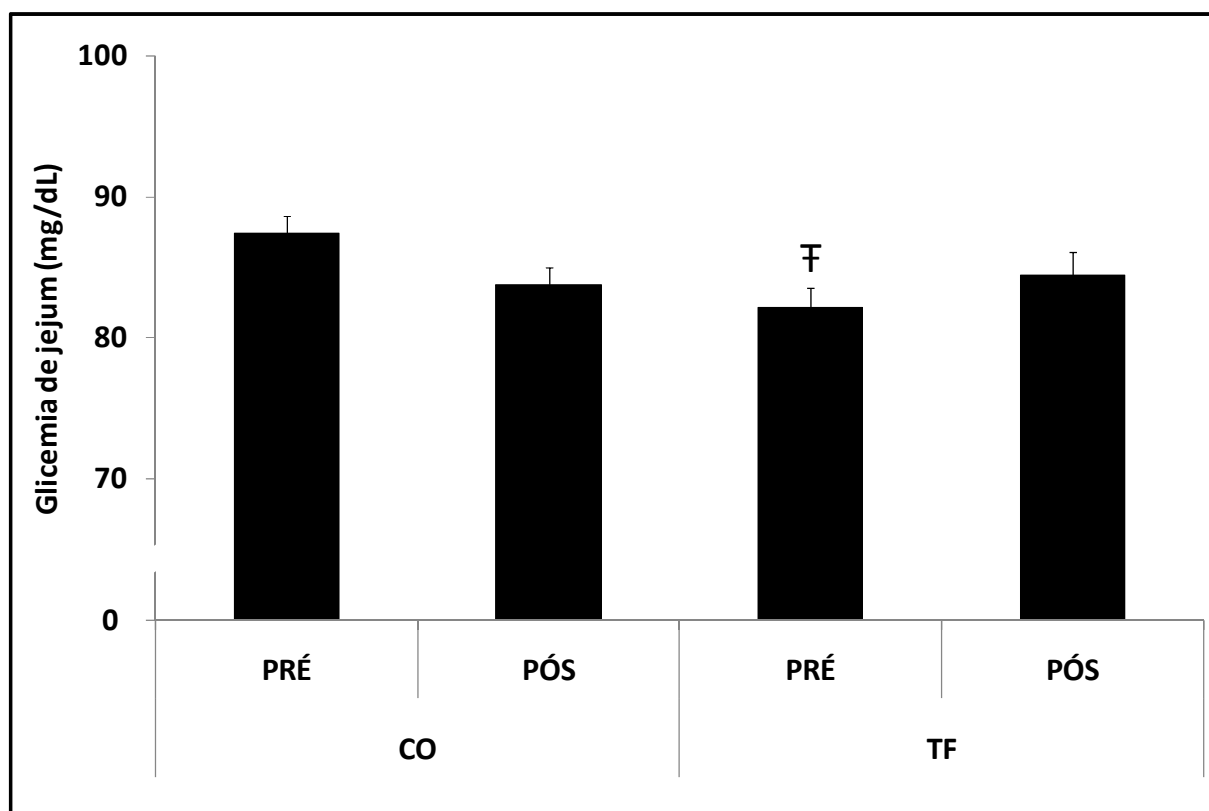


FIGURA 9 – Níveis de glicemia de jejum (mg/dL), antes (PRÉ) e após (PÓS) seis meses de intervenção, do grupo controle (CO) e do grupo treinamento físico (TF); ‡= diferença significativa do grupo controle, ($p < 0,05$).

10.2.3.4 Parâmetros hemodinâmicos

As pressões arteriais sistólica, média e diastólica, a frequência cardíaca, o fluxo sanguíneo do antebraço e o índice de condutância vascular do antebraço, medidos em repouso antes e após seis meses de intervenção, estão apresentados na TABELA 13.

TABELA 13 – Pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), fluxo sanguíneo do antebraço (FSA) e índice de condutância vascular do antebraço (i-CVA), medidos em condições basais, antes (PRÉ) e após (PÓS) seis meses de intervenção, nos grupos PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

		PLA-CO	TH-CO	PLA-TF	TH-TF
PAS (mmHg)	PRÉ	143±2	147±5	141±4	143±7
	PÓS	143±4	147±4	149±4	144±6
PAM (mmHg)	PRÉ	90±3	92±4	97±3	90±3
	PÓS	91±3	94±3	98±4	89±2
PAD (mmHg)	PRÉ	75±3	75±3	81±4	75±2
	PÓS	76±3	75±2	80±4	72±2
FC (bpm)	PRÉ	67±3	63±6	63±2	62±3
	PÓS	64±2	59±4	63±2	60±4
i-CVA (U)	PRÉ	2,6±0,4	2,6±0,5	1,7±0,2	1,6±0,2
	PÓS	2,4±0,5	2,2±0,3	1,8±0,3	2,1±0,3
FSA (ml.min ⁻¹ .100ml ⁻¹)	PRÉ	2,3±0,3	2,4±0,5	1,7±0,2	1,4±0,2
	PÓS	2,2±0,4	2,1±0,2	1,7±0,2	1,9±0,3

A análise de variância de três fatores, tendo como fatores principais e não repetidos: a terapia (placebo e terapia hormonal) e a condição (controle e treinamento físico); e como fator principal e repetido: a fase (pré e pós-intervenção) não detectou nenhuma diferença significativa nas variáveis de pressão arterial (sistólica, média e diastólica) e frequência cardíaca. Entretanto, detectou significância no fator condição nos dados referentes ao índice de condutância vascular do antebraço ($p= 0,020$) e fluxo sanguíneo do antebraço ($p= 0,036$). Então, conforme

pode ser verificado na FIGURA 10, independentemente da terapia empregada e da fase do estudo, as voluntárias do grupo controle apresentaram índice de condutância vascular do antebraço e fluxo sanguíneo do antebraço significativamente aumentados em comparação com as voluntárias do grupo treinamento físico ($p < 0,05$).

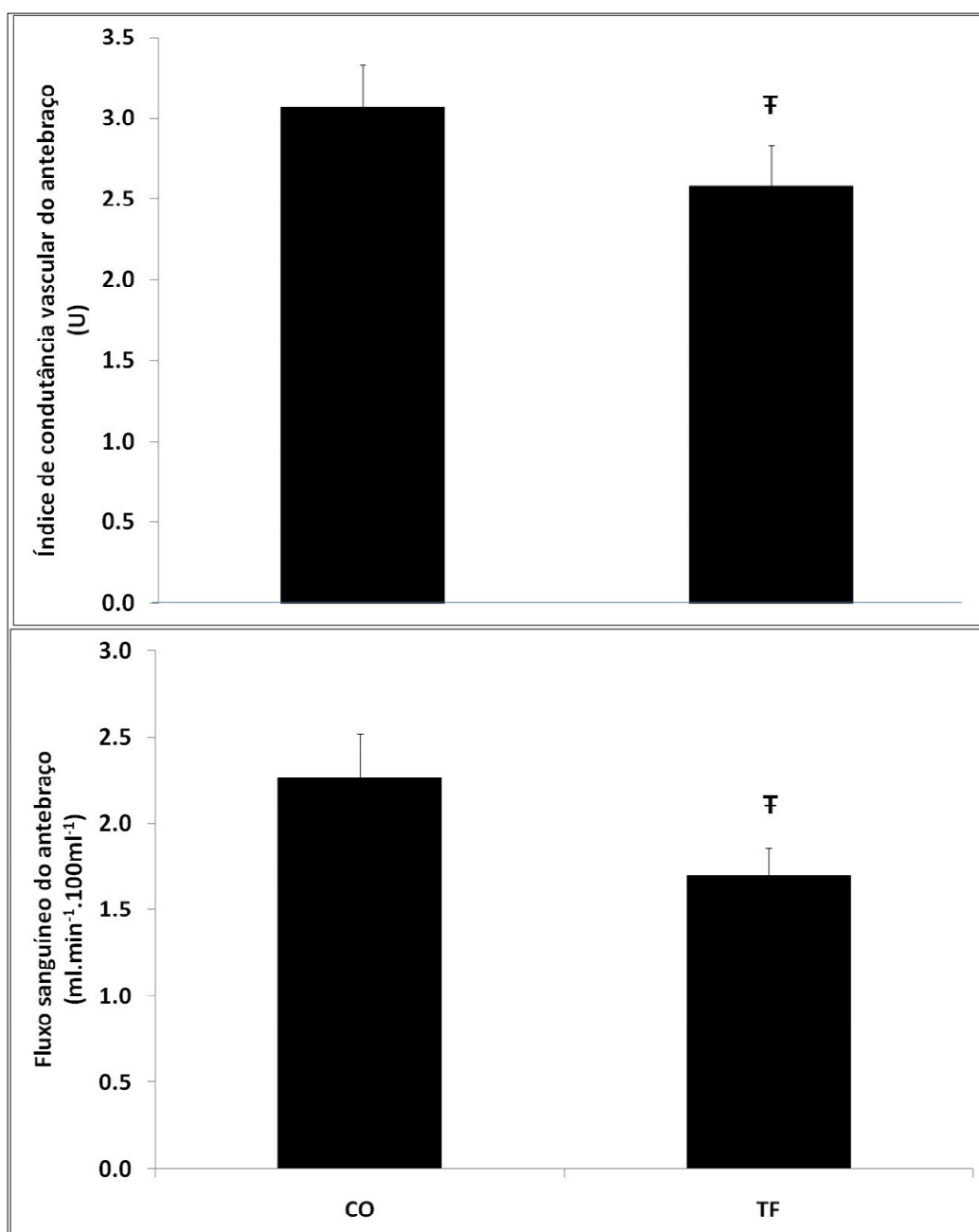


FIGURA 10 – Índice de condutância vascular do antebraço e fluxo sanguíneo do antebraço medidos no grupo controle (CO) e no grupo treinamento físico (TF). Dados combinados do grupo terapia (placebo e terapia hormonal) e da fase (pré e pós-intervenção). †= diferença significativa do grupo controle, ($p < 0,05$).

10.2.3.5 Parâmetros autonômicos

Os dados referentes aos níveis plasmáticos de catecolaminas e aos índices de modulação autonômica cardíaca, avaliados antes e após seis meses de intervenção, estão apresentados na TABELA 14.

TABELA 14 – Níveis de catecolaminas plasmáticas e índice da modulação autonômica cardíaca, medidos antes (PRÉ) e após (PÓS) seis meses de intervenção, nos grupos PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

		PLA-CO	TH-CO	PLA-TF	TH-TF
		(n = 03)	(n = 04)	(n = 07)	(n = 06)
Catecolaminas					
AD (pg/ml)	PRÉ	35±15	31±6	25±6	22±4
	PÓS	38±12	30±12	36±21	35±6
LnNA (pg/ml)	PRÉ	60±4	89±8	100±65	108±25
	PÓS	215±82	117±57	151±63	84±34
Mod. Cardíaca		(n = 05)	(n = 05)	(n = 07)	(n = 05)
Intervalo R-R (s)	PRÉ	0,897±0,039	0,975±0,106	0,962±0,025	0,943±0,047
	PÓS	0,923±0,032	0,990±0,068	0,960±0,045	0,969±0,050
LnVT (s ²)	PRÉ	7,18±0,42	7,40±0,80	7,32±0,19	7,02±0,34
	PÓS	7,49±0,51	7,71±0,64	7,42±0,29	7,26±0,35
BF (s ²)	PRÉ	818,4±492,6	1663,1±1486,8	363,2±64,2	343,4±228,2
	PÓS	634,0±242,5	1067,3±574,9	383,7±80,1	276,9±103,3
AF (s ²)	PRÉ	308,0±137,1	1306,9±963,9	410,1±101,6	309,9±65,7
	PÓS	443,3±175,2	1181,3±580,7	349,5±117,2	433,4±164,8
BF (un)	PRÉ	51±8	31±6	46±5	32±8
	PÓS	35±8	43±6	50±4	36±7
AF (un)	PRÉ	30±4	49±6	44±5	51±10
	PÓS	42±11	43±9	41±4	57±9
BF/AF	PRÉ	2,12±0,77	0,74±0,24	1,25±0,30	1,14±0,69
	PÓS	1,34±0,53	1,21±0,29	1,35±0,22	0,84±0,34

AD= nível plasmático de adrenalina; NA= nível plasmático de noradrenalina; R-R= intervalo entre as ondas eletrocardiográficas R; VT= variância total; BF= componente de baixa frequência; AF= componente de alta frequência; Ln= logaritmo natural.

Conforme pode ser verificado na TABELA 14, a análise de variância de três fatores, tendo como fatores principais e não repetidos: a terapia (placebo e terapia

hormonal oral de estrogênio) e a condição (controle e treinamento físico); e como fator principal e repetido: a fase (pré e pós-intervenção) não detectou nenhuma diferença significância entre os fatores ($p > 0,05$).

10.2.4 Efetividade do clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico

Para verificar a efetividade do clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico realizado na fase inicial do estudo, foram avaliados os níveis de glicose e insulina medidos antes e no momento do equilíbrio das variáveis metabólicas durante o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico, em cada grupo investigado (TABELA 15).

TABELA 15 – Níveis de glicose e insulina, medidos na fase inicial do estudo, antes (BASAL) e durante (INSULINA) o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico nos grupos PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

		PLA-CO	TH-CO	PLA-TF	TH-TF
GLICOSE (mg/dl)	BASAL	86±1	89±2	84±2	80±3
	INSULINA	85±3	90±3	82±3	84±3
INSULINA (μU/ml)	BASAL	4±1	7±3	5±1	5±1
	INSULINA	78±7	88±8	105±11	89±5

A análise de variância de dois fatores para medidas repetidas, tendo como fator principal e não repetido: o grupo (PLA-CO= placebo e controle; TH-CO= terapia hormonal e controle; PLA-TF= placebo e treinamento físico; e TH-TF= terapia hormonal e treinamento físico); e como fator principal e repetido: o estágio (basal e infusão de insulina) não detectou diferenças significantes na glicemia ($p=0,342$), mas detectou efeito no fator estágio para o nível de insulina plasmática. Assim, como pode ser visto na FIGURA 11, independentemente do grupo, todas as mulheres apresentaram aumento no nível de insulina plasmática durante o clampeamento ($P=0,000$).

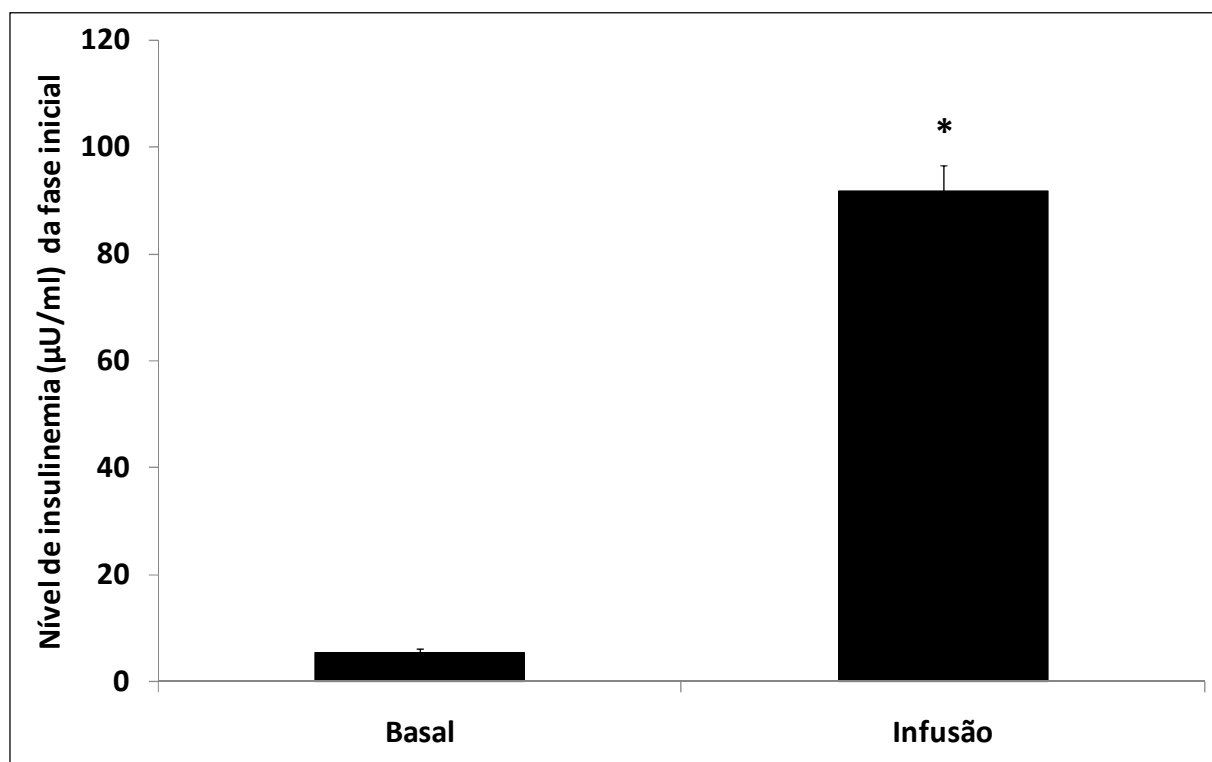


FIGURA 11 – Nível de insulina avaliado antes (BASAL) e durante (INSULINA) o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico da fase inicial do estudo. * = diferença significante do basal; ($p < 0,05$).

Na sequência, para verificar a efetividade do clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico realizado na fase final do estudo, avaliou-se, novamente, os níveis de glicose e insulina medidos antes e no momento do equilíbrio das variáveis metabólicas do clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico realizado aos seis meses em cada grupo investigado (TABELA 16).

TABELA 16 – Níveis de glicose e insulina, medidos na fase final do estudo, antes (BASAL) e durante (INSULINA) o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico nos grupos PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

		PLA-CO	TH-CO	PLA-TF	TH-TF
GLICOSE (mg/dl)	BASAL	84±2	83±1	86±2	83±3
	INSULINA	77±4	86±2	84±2	86±4
INSULINA (μU/ml)	BASAL	4±1	5±1	5±1	4±1
	INSULINA	84±17	98±8	115±11	101±16

Da mesma forma que relatado para a fase inicial do estudo, a análise de variância de dois fatores para medidas repetidas, novamente, detectou efeito no fator estágio para o nível de insulina plasmática. Assim, independentemente do grupo, todas as mulheres continuaram apresentando aumento no nível de insulina plasmática durante o clampeamento ($P=0,000$). E, analogamente à fase inicial, nenhuma alteração significativa foi percebida para os níveis de glicemia nesta fase ($P=0,164$).

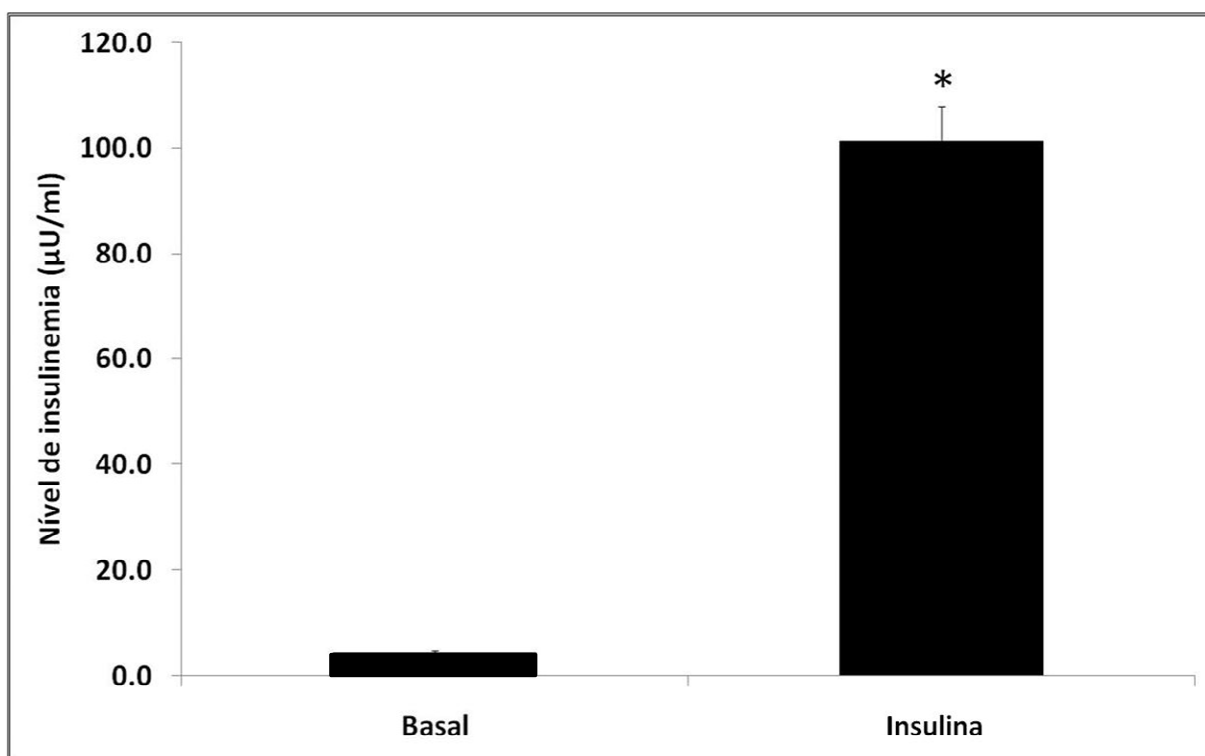


FIGURA 12 – Nível de insulina avaliado antes (BASAL) e durante (INSULINA) o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico da fase final do estudo. *= diferença significativa do basal; ($p < 0,05$).

10.2.5 Efeito das intervenções sobre a sensibilidade à insulina

Para avaliar se os estímulos hiperinsulinêmico e euglicêmico foram semelhantes nas duas fases do estudo, realizou-se o cálculo da diferença dos níveis de glicemia e insulina plasmáticas, medidos durante o clampeamento e os níveis medidos antes do referido clampeamento (basal). O resultado desta diferença foi denominado de variação.

A variação dos níveis plasmáticos de glicose e insulina durante o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico, as taxas de infusão e metabolização da glicose e a sensibilidade à insulina, medidos antes e após seis meses de intervenção em cada grupo estudado, estão demonstrados na TABELA 17.

TABELA 17 – Variação dos níveis plasmáticos de glicose e de insulina, taxa de infusão de glicose (Taxa), taxa de metabolização de glicose (M) e índice de sensibilidade à insulina (M/I), medidos antes (PRÉ) e após (PÓS) seis meses de intervenção nos grupos PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

		PLA-CO (n= 07)	TH-CO (n= 06)	PLA-TF (n= 10)	TH-TF (n= 08)
Δ Glicose (mg/dl)	PRÉ	-1 $\pm$ 3	+1 $\pm$ 2	-2 $\pm$ 2	+4 $\pm$ 2
	PÓS	-7 $\pm$ 3	+2 $\pm$ 3	-2 $\pm$ 3	+3 $\pm$ 4
Δ Insulina (μ U/ml)•	PRÉ	+66 $\pm$ 5	+80 $\pm$ 8	+108 $\pm$ 8	+86 $\pm$ 7
	PÓS	+78 $\pm$ 22	+89 $\pm$ 13	+108 $\pm$ 10	+105 $\pm$ 17
Taxa (mg.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	PRÉ	7,9 $\pm$ 2,0	6,2 $\pm$ 1,7	5,5 $\pm$ 0,6	6,3 $\pm$ 1,1
	PÓS	5,5 $\pm$ 0,9	5,3 $\pm$ 1,1	7,7 $\pm$ 0,9	7,6 $\pm$ 0,6
M (mg.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	PRÉ	7,6 $\pm$ 1,8	6,8 $\pm$ 1,6	5,4 $\pm$ 0,7	5,4 $\pm$ 1,0
	PÓS	5,5 $\pm$ 0,9	5,3 $\pm$ 1,0	8,5 $\pm$ 0,9	8,1 $\pm$ 0,5
M/I (mg.kg ⁻¹ .min ⁻¹ / μ U.ml ⁻¹)x100•	PRÉ	7,7 $\pm$ 1,8	7,3 $\pm$ 1,1	4,1 $\pm$ 0,4	6,2 $\pm$ 1,1
	PÓS	7,3 $\pm$ 2,6	5,7 $\pm$ 0,8	8,5 $\pm$ 1,3	9,2 $\pm$ 2,0

• (PLA-CO n=03; TH-CO n=03; PLA-TF n=08; TH-TF n= 04)

Para averiguar o efeito das intervenções sobre a sensibilidade à insulina foi empregada a análise de variância de três fatores, tendo como fatores principais e não repetidos: a terapia (placebo ou terapia hormonal) e a condição (controle ou treinamento físico); e como fator principal e repetido: a fase (pré e pós-intervenção). Esta análise não detectou nenhuma diferença significativa para as variações dos níveis de glicose e insulina, tampouco para a taxa de infusão de glicose. Porém, a análise detectou interação significativa entre os fatores condição e fase para os dados referentes à taxa de metabolização da glicose ($p= 0,000$) e, também, para a taxa de metabolização de glicose corrigida pelo nível plasmático de insulina ($p= 0,035$). Assim, independentemente da terapia (placebo ou terapia hormonal), as voluntárias do grupo controle reduziram a taxa de metabolização de glicose, enquanto as do grupo treinamento aeróbico aumentam após seis meses de

intervenção. Além disso, independentemente da terapia (placebo ou terapia hormonal oral de estrogênio), a sensibilidade à insulina aumentou somente no grupo treinado (FIGURA 13).

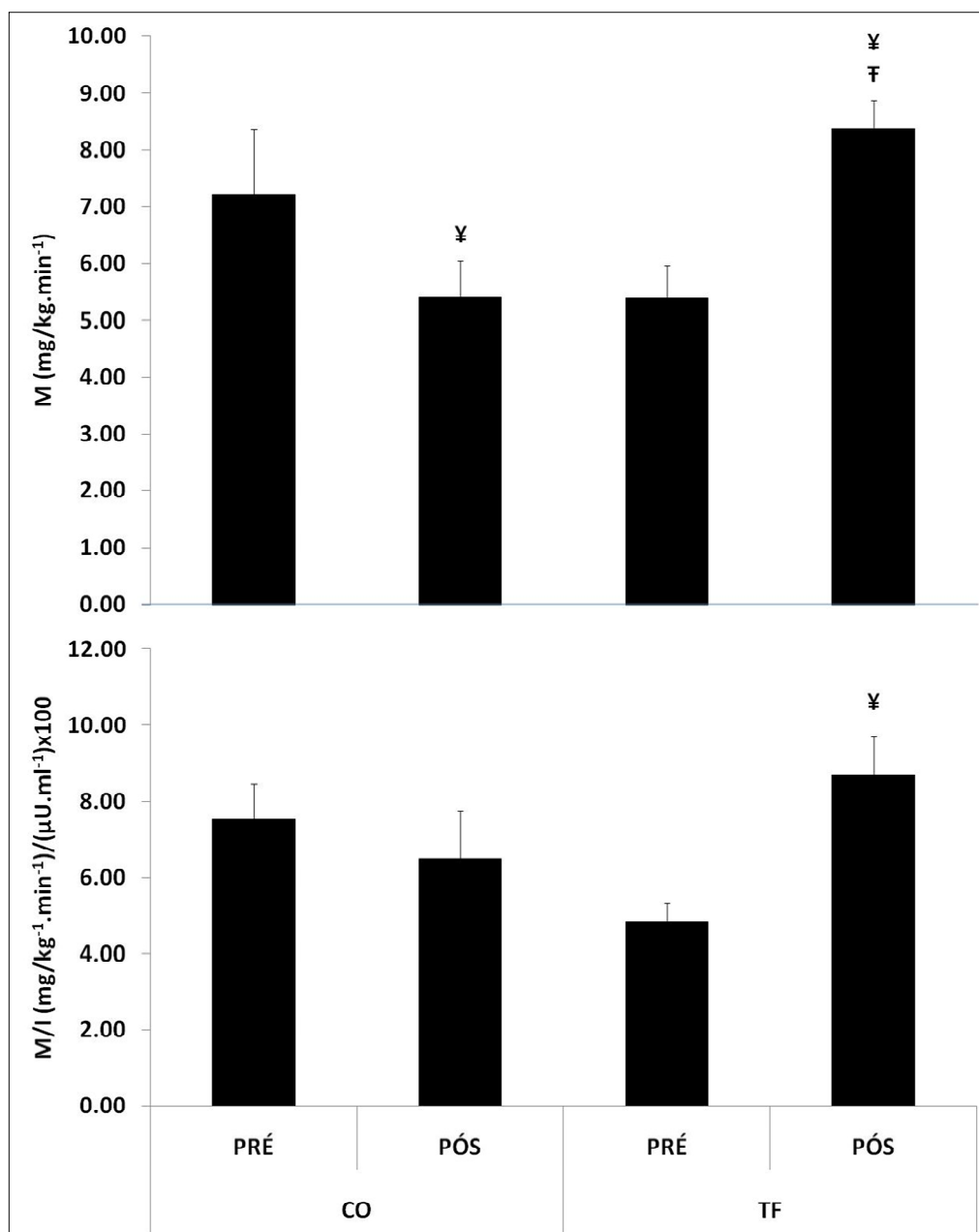


FIGURA 13 – Taxa de metabolização de glicose (M) e sensibilidade à insulina (M/I) dos grupos controle (CO) e treinamento físico (TF), medidas antes (PRÉ) e após (PÓS) seis meses de intervenção. Dados combinado dos grupos placebo e terapia hormonal. ¥= diferença significativa da fase pré-intervenção; £= diferença significativa do grupo controle, (p<0,05).

10.2.6 Efeito das intervenções sobre as respostas hemodinâmicas e autonômicas à hiperinsulinemia aguda.

10.2.6.1 Efeito do clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico sobre as respostas hemodinâmicas e autonômicas, avaliadas no início do estudo.

Os parâmetros hemodinâmicos e autonômicos medidos na fase inicial do estudo, antes e durante o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico nos quatro grupos investigados, estão apresentados nas TABELAS 18 e 19 e analisados na FIGURAS 14 e 15, respectivamente.

TABELA 18 – Pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), fluxo sanguíneo do antebraço (FSA) e índice de condutância vascular do antebraço (i-CVA), avaliados na fase inicial do estudo, antes (BASAL) e durante (INSULINA) o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico nos grupos PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

		PLA-CO (n= 06)	TH-CO (n= 06)	PLA-TF (n= 09)	TH-TF (n= 07)
PAS (mmHg)	BASAL	143±2	147±5	142±4	143±7
	INSULINA	152±8	151±6	152±5	144±10
PAM (mmHg)	BASAL	90±3	92±4	97±3	90±3
	INSULINA	100±7	93±4	102±4	88±4
PAD (mmHg)	BASAL	75±3	75±3	80±3	75±2
	INSULINA	81±5	76±4	84±3	73±4
FC (bpm)	BASAL	67±3	63±6	63±2	62±3
	INSULINA	73±4	63±4	68±2	65±4
FSA (ml.min ⁻¹ .100ml ⁻¹)	BASAL	2,3±0,3	2,4±0,5	2,0±0,3	1,4±0,2
	INSULINA	4,0±0,6	3,0±0,5	2,7±0,5	2,2±0,2
i-CVA (U)	BASAL	2,6±0,4	2,6±0,5	2,1±0,4	1,6±0,2
	INSULINA	4,1±0,7	3,3±0,5	2,6±0,5	2,5±0,2

Para testar se o efeito da hiperinsulinemia aguda foi semelhante entre os quatro grupos investigados, na fase inicial do estudo, foi realizada a análise de variância de dois fatores, tendo como fator principal e não repetido: o grupo (PLA-CO – placebo e controle; TH-CO- terapia hormonal e controle; PLA-TF – placebo e treinamento físico; TH-TF – terapia hormonal e treinamento físico); e como fator principal repetido: o estágio (basal e infusão de insulina). Conforme pode ser verificado na FIGURA 14, essa análise detectou efeito significativo no fator estágio para as variáveis de pressão arterial sistólica ($P= 0,024$), frequência cardíaca ($P= 0,000$), fluxo sanguíneo do antebraço ($P= 0,000$) e índice de condutância vascular do antebraço ($P= 0,000$), ou seja, independentemente do grupo em que foram alocadas, todas as voluntárias do estudo aumentaram a pressão arterial sistólica, a frequência cardíaca, o fluxo sanguíneo do antebraço e o índice de condutância vascular do antebraço. Nenhuma alteração significativa foi percebida para as pressões arteriais média ($P= 0,198$) e diastólica ($P=0,296$).

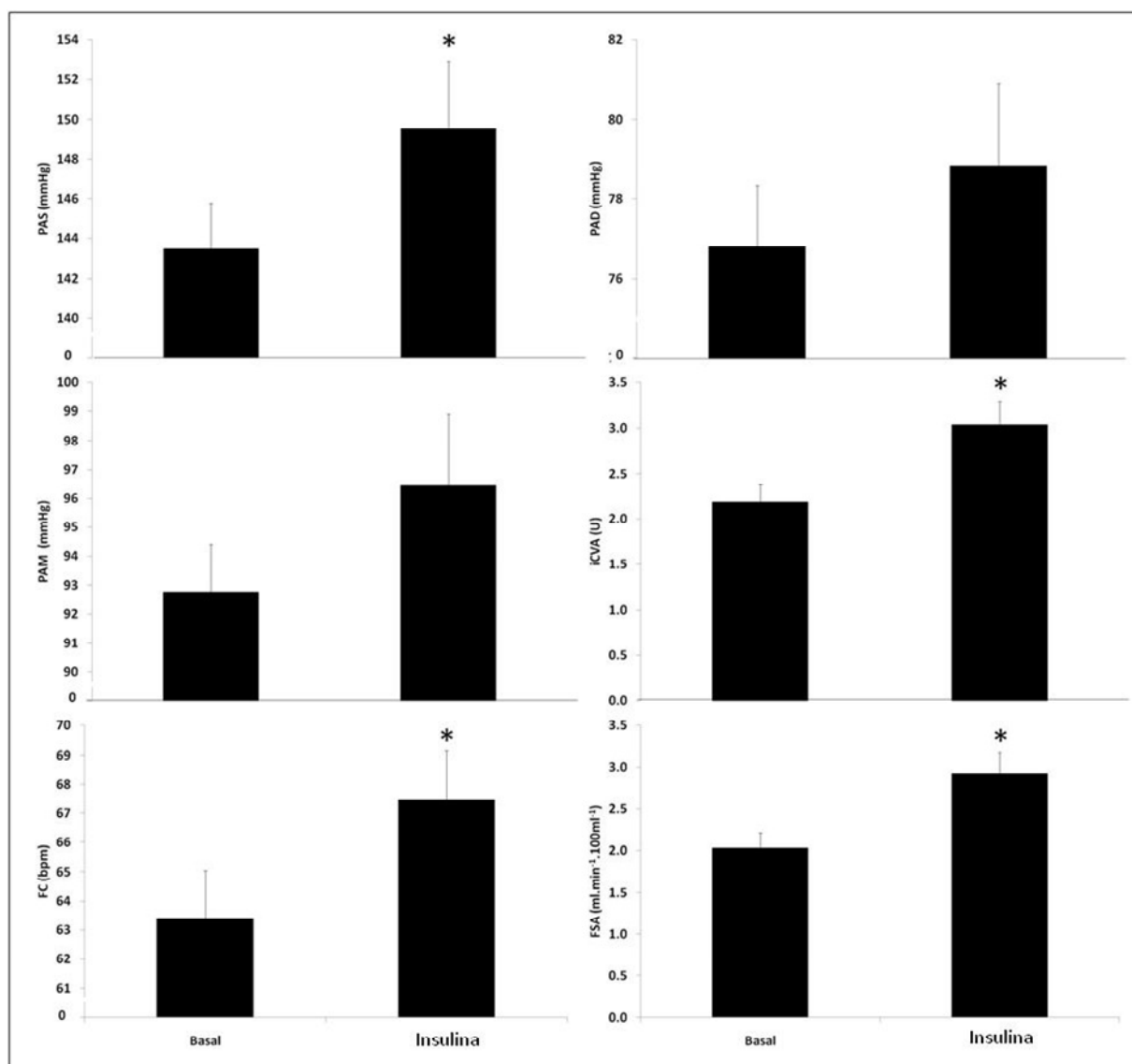


FIGURA 14 – Respostas hemodinâmicas, medidas na fase inicial do estudo, antes (BASAL) e durante (INSULINA) o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico. PAS=pressão arterial sistólica; PAM= pressão arterial média; PAD= pressão arterial diastólica; FC= frequência cardíaca; i-CVA= índice de condutância vascular do antebraço; FSA= fluxo sanguíneo do antebraço; *= diferença significativa do basal, (p<0,05).

TABELA 19 – Níveis plasmáticos de catecolaminas e índice de modulação autonômica cardíaca, avaliados na fase inicial do estudo, antes (BASAL) e durante (INSULINA) o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico nos grupos PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

		PLA-CO	TH-CO	PLA-TF	TH-TF
		(n= 04)	(n= 05)	(n= 08)	(n= 08)
Catecolaminas					
AD (pg/ml)	BASAL	29,8±8,3	21,5±3,3	25,1±5,7	24,3±3,3
	INSULINA	52,6±20,1	30,4±6,0	31,2±8,8	78,5±22,0
NA (pg/ml)	BASAL	65,3±6,5	93,1±7,4	91,2±56,6	89,4±22,2
	INSULINA	93,2±20,6	55,0±15,9	130,8±65,0	183,2±50,2
Mod. Cardíaca		(n= 05)	(n= 05)	(n= 08)	(n= 05)
Intervalo R-R (s)	BASAL	0,936±0,055	0,975±0,106	0,955±0,022	0,943±0,047
	INSULINA	0,867±0,057	0,961±0,074	0,880±0,021	0,922±0,062
VT (s ²)	BASAL	1277±523	5468±4163	1611±180	1454±602
	INSULINA	1083±430	6015±4296	1276±267	855±90
LnBF (s ²)	BASAL	5,47±0,62	5,57±0,95	5,69±0,22	5,13±0,55
	INSULINA	4,95±0,33	6,31±0,85	5,80±0,13	5,02±0,27
LnAF (s ²)	BASAL	4,90±0,38	6,09±0,73	5,63±0,34	5,57±0,33
	INSULINA	4,63±0,24	5,96±1,06	5,33±0,20	5,53±0,39
BF (un)	BASAL	52±8	31±6	46±5	32±8
	INSULINA	52±10	49±8	60±5	45±10
AF (un)	BASAL	33±5	49±6	44±5	51±10
	INSULINA	40±9	37±8	31±6	49±11
BF/AF	BASAL	2,07±0,78	0,74±0,24	1,24±0,26	1,14±0,69
	INSULINA	2,19±1,12	1,87±0,78	3,32±1,34	1,57±0,83

AD= nível plasmático de adrenalina; NA= nível plasmático de noradrenalina; R-R= intervalo entre as ondas eletrocardiográficas R; VT= variância total; BF= componente de baixa frequência; AF= componente de alta frequência; Ln= logaritmo natural.

Ao testar o efeito da hiperinsulinemia aguda sobre os dados autonômicos (FIGURA 15), empregou-se o mesmo tratamento estatístico que foi aplicado para a

análise dos dados hemodinâmicos. Assim, a análise de variância de dois fatores detectou efeito significativo no fator estágio nas variáveis: adrenalina, noradrenalina, intervalo RR, banda de baixa frequência normalizada, da variabilidade do intervalo RR, e razão entre as bandas de baixa e alta frequência da variabilidade do intervalo RR ($p < 0,05$). Na FIGURA 15, verifica-se que os níveis plasmáticos de adrenalina ($p = 0,019$) e noradrenalina ($p = 0,03$) aumentaram durante a infusão de insulina, independentemente do grupo.

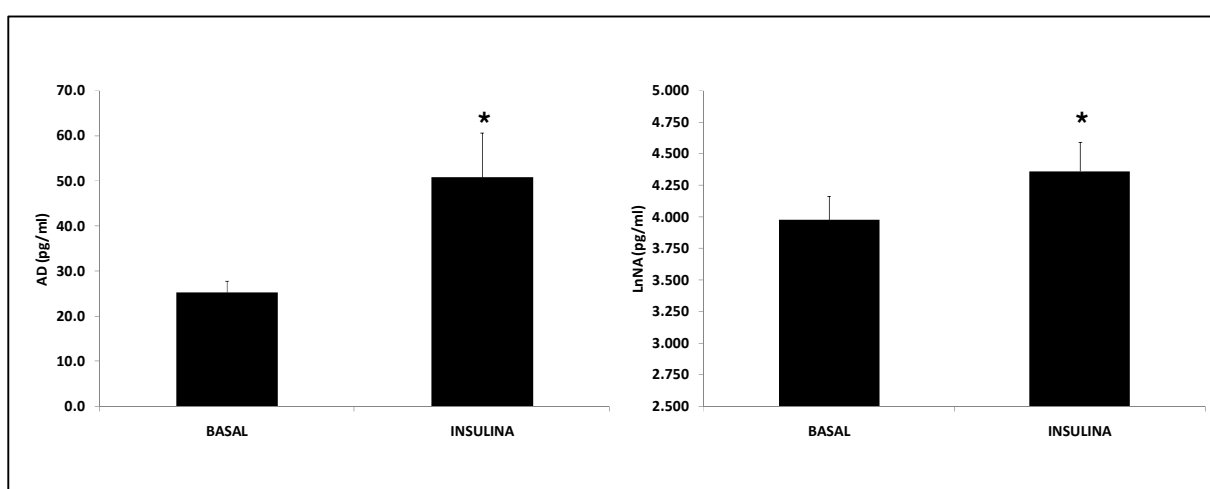


FIGURA 15 – Respostas de adrenalina (AD) e noradrenalina (NA) plasmáticas à hiperinsulinemia aguda, medidas na fase inicial do estudo, antes (BASAL) e durante (INSULINA) o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico; * = diferença significativa do basal, ($p < 0,05$).

Na FIGURA 16, verifica-se que houve redução no intervalo entre as ondas R do eletrocardiograma ($p = 0,001$), e aumento na banda de baixa frequência normalizada ($p = 0,000$) e na razão entre as bandas de baixa e alta frequências deste intervalo ($p = 0,036$), independentemente do grupo.

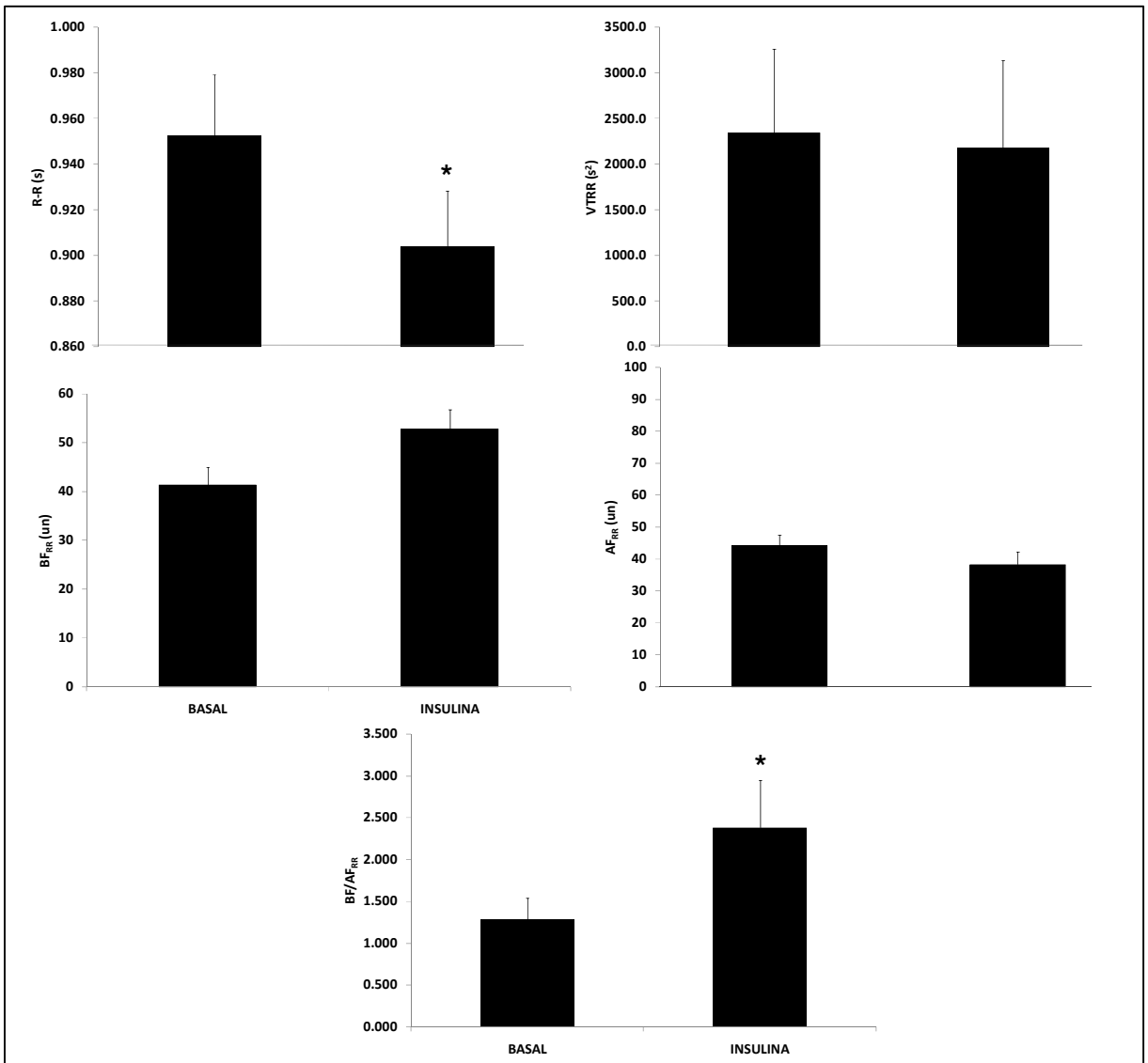


FIGURA 16 – Respostas da modulação autonômica cardíaca à hiperinsulinemia aguda, medidas na fase inicial do estudo, antes (BASAL) e durante (INSULINA) o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico; R-R= intervalo entre as ondas R do eletrocardiograma; VT= variância total; BF banda de baixa frequência; AF= banda de alta frequência; *= diferença significativa do basal, (p<0,05).

10.2.6.2 Efeitos da terapia hormonal oral de estrogênio e do treinamento aeróbico sobre as respostas hemodinâmicas e autonômicas à hiperinsulinemia aguda.

Para analisar o efeito das intervenções propostas (terapia hormonal oral de estrogênio, treinamento aeróbico e a associação dessas condutas) sobre as respostas hemodinâmicas e autonômicas à hiperinsulinemia aguda, calculou-se a

diferença entre os valores obtidos durante o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico (INSULINA) com àqueles verificados no período precedente ao clampeamento (BASAL). A resultante dessa análise representou o efeito da hiperinsulinemia e foi chamada de variação.

A variação das pressões arteriais sistólica, média e diastólica, frequência cardíaca, fluxo sanguíneo do antebraço e o índice de condutância vascular do antebraço, medidas antes e após seis meses de intervenção, estão apresentadas na TABELA 20.

TABELA 20 – Variações (Δ) das pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), fluxo sanguíneo do antebraço (FSA) e índice de condutância vascular do antebraço (i-CVA) à hiperinsulinemia, avaliadas antes (PRÉ) e após (PÓS) seis meses de intervenção nos grupos PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

		PLA-CO (n= 06)	TH-CO (n= 06)	PLA-TF (n= 09)	TH-TF (n= 07)
Δ PAS (mmHg)	PRÉ	+9 $\pm$ 7	+3 $\pm$ 4	+9 $\pm$ 9	+0 $\pm$ 4
	PÓS	+6 $\pm$ 5	+10 $\pm$ 5	+9 $\pm$ 9	-1 $\pm$ 2
Δ PAM (mmHg)	PRÉ	+10 $\pm$ 6	+1 $\pm$ 3	+4 $\pm$ 3	-2 $\pm$ 4
	PÓS	+8 $\pm$ 3	+6 $\pm$ 5	+5 $\pm$ 2	+4 $\pm$ 2
Δ PAD (mmHg)	PRÉ	+6 $\pm$ 3	+0 $\pm$ 3	+3 $\pm$ 2	-2 $\pm$ 2
	PÓS	+5 $\pm$ 2	+7 $\pm$ 2	+3 $\pm$ 2	+1 $\pm$ 2
Δ FC (bpm)	PRÉ	+6 $\pm$ 2	+1 $\pm$ 2	+4 $\pm$ 1	+3 $\pm$ 1
	PÓS	+4 $\pm$ 1	+5 $\pm$ 2	+1 $\pm$ 2	+4 $\pm$ 2
Δ FSA (ml.min ⁻¹ .100ml ⁻¹)	PRÉ	+1,67 $\pm$ 0,49	+0,59 $\pm$ 0,36	+0,60 $\pm$ 0,28	+0,80 $\pm$ 0,17
	PÓS	+0,36 $\pm$ 0,59	+0,87 $\pm$ 0,20	+0,77 $\pm$ 0,17	+0,91 $\pm$ 0,29
Δ i-CVA (U)	PRÉ	+1,46 $\pm$ 0,55	+0,62 $\pm$ 0,48	+0,58 $\pm$ 0,28	+0,95 $\pm$ 0,16
	PÓS	+0,20 $\pm$ 0,56	+0,76 $\pm$ 0,17	+0,65 $\pm$ 0,15	+0,86 $\pm$ 0,32

Para avaliar o efeito das intervenções sobre as respostas hemodinâmicas à hiperinsulinemia, empregou-se a análise de variância de três fatores, tendo como fatores principais e não repetidos: a terapia (placebo ou terapia hormonal) e a condição (controle ou treinamento físico); e como fator principal e repetido: a fase (pré e pós-intervenção). Nenhum efeito significativo foi verificado para as variações de pressão arterial (sistólica, média e diastólica). Entretanto, a análise detectou interação entre os fatores terapia e fase para a resposta da frequência cardíaca ($p=0,004$). Assim, em conformidade com a FIGURA 17, independentemente da condição (controle ou treinamento físico), no início do estudo, as voluntárias do grupo terapia hormonal apresentavam menor variação da frequência cardíaca no clampeamento do que as voluntárias do grupo placebo ($p=0,004$). Entretanto, após seis meses, esta

variação da frequência cardíaca com a hiperinsulinemia aumentou significativamente neste grupo ($p < 0,05$).

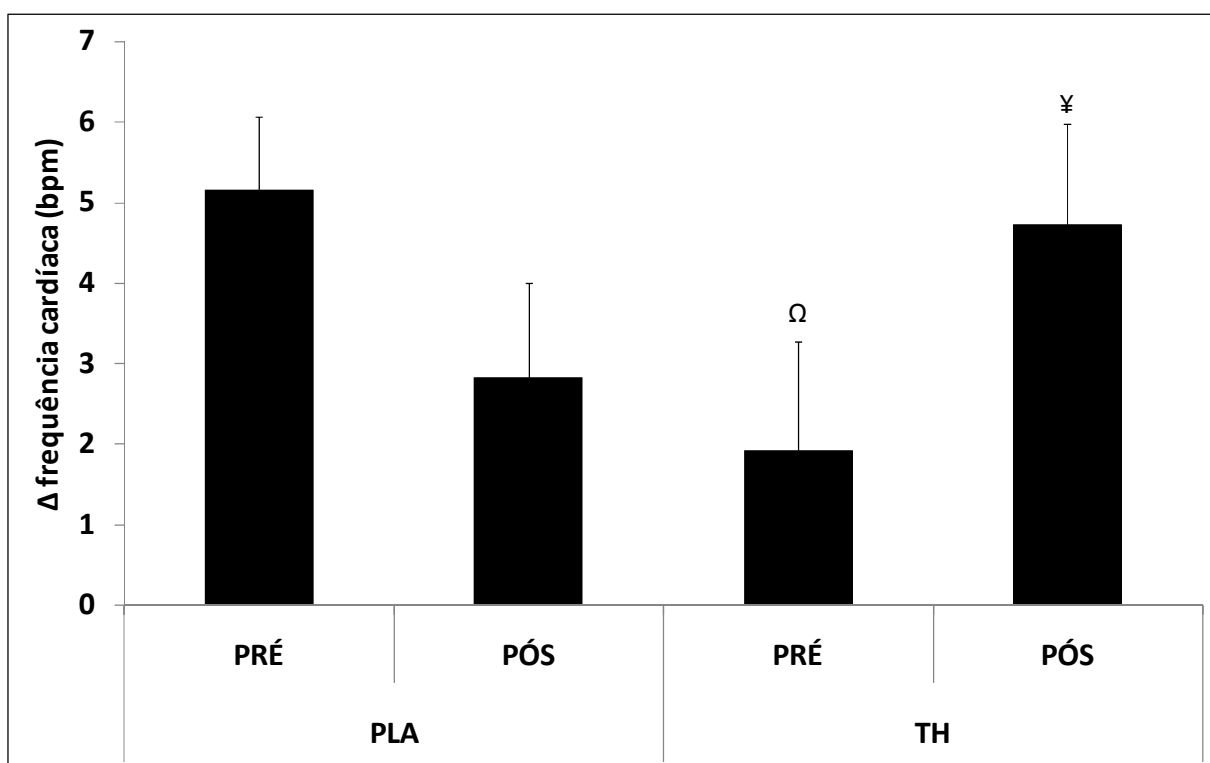


FIGURA 17 – Variação da frequência cardíaca ao clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico, avaliada antes (PRÉ) e após (PÓS) seis meses de intervenção. Dados combinados dos grupos controle e treinamento físico. Ω= diferença significativa do grupo placebo; ¥= diferença significativa da fase pré-intervenção, ($p > 0,05$).

Em relação à variação do fluxo sanguíneo do antebraço, houve interação significativa ($p = 0,036$) entre os fatores principais da análise de variância de três fatores (terapia, condição e fase). No entanto, apesar da significância, o teste de contraste empregado (post hoc de Newlman Keuls) não localizou a diferença significativa. Assim, numa análise complementar, a resposta do fluxo sanguíneo da fase pré-intervenção foi subtraída da resposta verificada na fase pós-intervenção, de modo que a resultante desta análise representou o efeito real das intervenções (efeito líquido das intervenções) ao clampeamento e foi chamada de variação líquida (Δ líquido). Neste momento, o tratamento estatístico empregado passou a ser a

análise de variância de dois fatores, tendo como fatores principais e não repetidos: a terapia (placebo e terapia hormonal) e a condição (controle e treinamento físico). Então, conforme pode ser verificado na FIGURA 18, a variação líquida verificada no grupo PLA-CO foi significativamente inferior à observada nos demais grupos investigados ($p=0,034$).

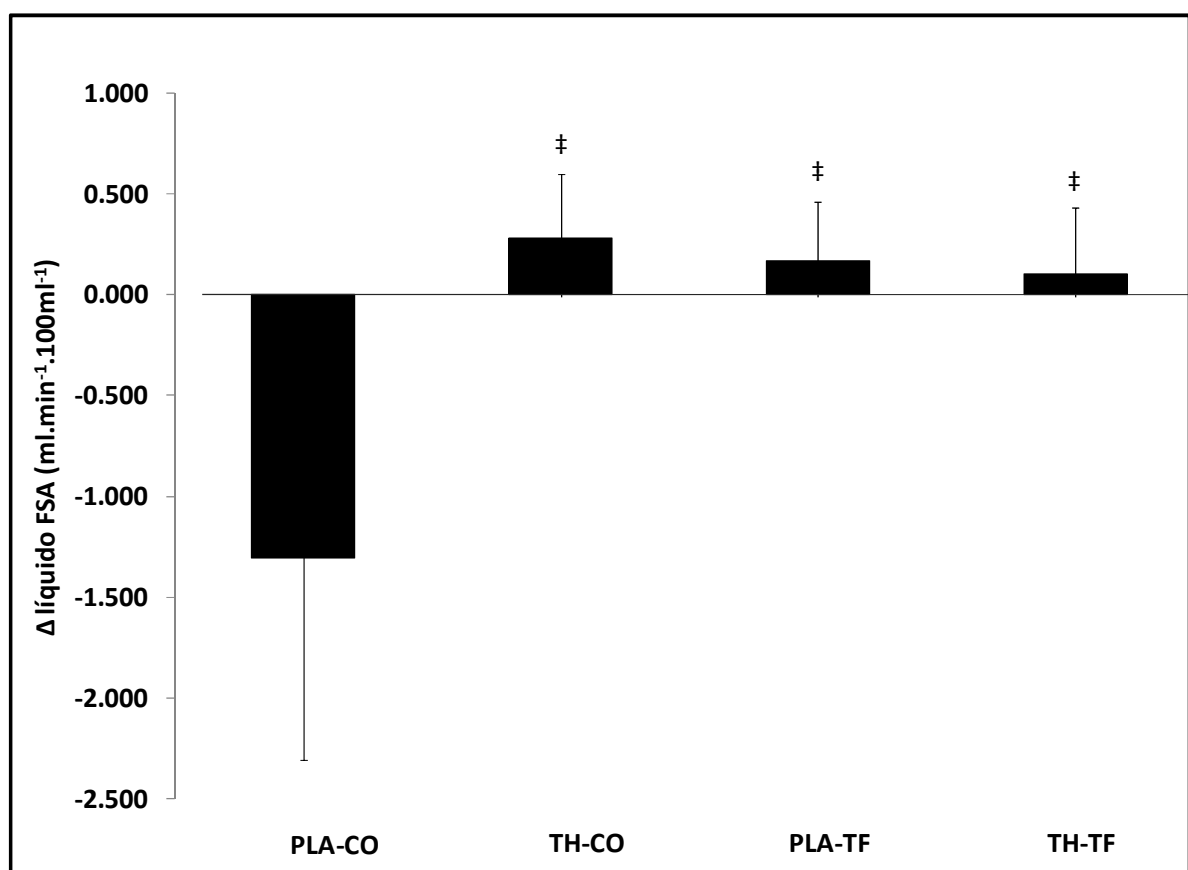


FIGURA 18 – Variação líquida do fluxo sanguíneo do antebraço (FSA) ao clampeamento (diferença da variação avaliada pós e pré-intervenção) nos grupos PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico). ‡= diferença significativa do grupo PLA-CO, ($p<0,05$).

Nenhuma diferença significativa foi detectada para a variação do índice de condutância vascular do antebraço ($p<0,05$).

O efeito da hiperinsulinemia sobre a variação dos níveis plasmáticos de catecolaminas e índices da modulação autonômica cardíaca, avaliados antes e após seis meses de intervenção, estão apresentados na TABELA 21 e na FIGURA 19.

TABELA 21 – Variação dos níveis plasmáticos de catecolaminas e índices de modulação autonômica cardíaca à hiperinsulinemia, avaliados antes (PRÉ) e após (PÓS) seis meses de intervenção nos grupos PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico).

		PLA-CO	TH-CO	PLA-TF	TH-TF
Catecolaminas					
Δ AD (pg/ml)	PRÉ	+32±19	-4±5	+3±9	+44±18
	PÓS	-6±12	+3±6	-6±14	-18±6
Δ NA (pg/ml)	PRÉ	-48±88	-40±19	+40±27	+118±58
	PÓS	-3±27	70±31	-35±42	+66±69
Mod. Cardíaca					
Δ Intervalo R-R (s)	PRÉ	-0,080±0,023	-0,054±0,025	-0,076±0,013	-0,020±0,029
	PÓS	-0,037±0,021	-0,059±0,021	+0,009±0,018	-0,040±0,055
Δ LnVT (s ²)	PRÉ	-0,30±0,17	+0,04±0,17	-0,32±0,24	-0,29±0,31
	PÓS	-0,14±0,13	-0,35±0,18	-0,07±0,20	-0,31±0,40
Δ LnBF (s ²)	PRÉ	-0,63±0,64	+0,74±0,52	+0,11±0,25	-0,11±0,40
	PÓS	+0,71±0,41	-0,41±0,21	-0,06±0,13	+0,49±0,48
Δ AF (s ²)	PRÉ	-93±63	+1010±851	-138±90	+29±124
	PÓS	+48±51	-221±407	-81±143	-202±177
Δ BF (un)	PRÉ	-2±18	+18±12	+14±3	+13±3
	PÓS	+18±9	+1±4	+8±6	+14±6
Δ AF (un)	PRÉ	7±13	-12±12	-13±4	-2±6
	PÓS	-4±11	-3±13	-5±5	-23±12
Δ BF/AF	PRÉ	-0,12±1,85	+1,14±0,91	+2,08±1,20	+0,44±0,21
	PÓS	+0,76±0,48	-0,09±0,27	+0,71±0,45	+1,21±0,81

AD= nível plasmático de adrenalina; NA= nível plasmático de noradrenalina; R-R= intervalo entre as ondas eletrocardiográficas R; VT= variância total; BF= componente de baixa frequência; AF= componente de alta frequência; Ln= logaritmo natural.

Da mesma forma que mencionado para os dados hemodinâmicos, para avaliar o efeito das intervenções sobre a variação dos parâmetros autonômicos à

hiperinsulinemia, empregou-se a análise de variância de três fatores, tendo como fatores principais e não repetidos: a terapia (placebo ou terapia hormonal) e a condição (controle ou treinamento físico); e como fator principal e repetido: a fase (pré e pós-intervenção).

Para os níveis plasmáticos de catecolaminas, a análise de três fatores detectou interação significativa entre os seus fatores principais (terapia, condição e fase) para a variação dos níveis de adrenalina ($p=0,031$). Assim, conforme pode ser verificado na FIGURA 19, após seis meses de intervenção, houve redução na variação da adrenalina plasmática ao clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico somente nas voluntárias do grupo em que houve a associação da terapia hormonal e do treinamento físico.

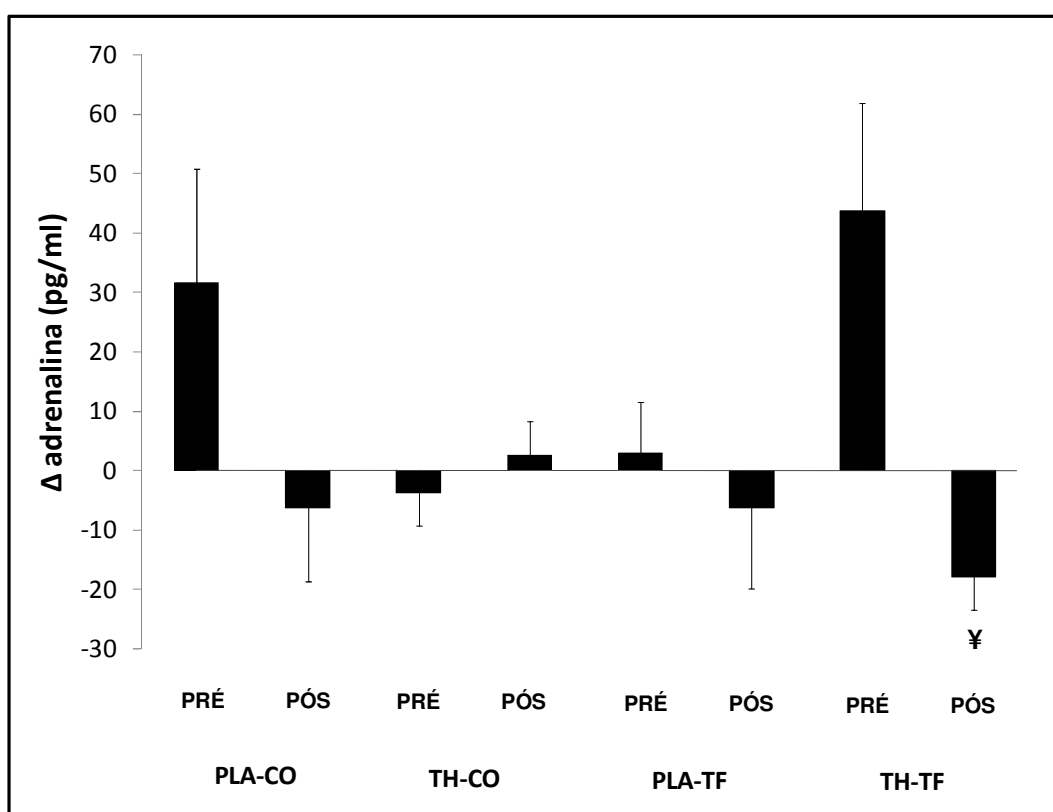


FIGURA 19 – Variação dos níveis plasmáticos de adrenalina ao clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico medida antes (PRÉ) e após (PÓS) seis meses de intervenção nos grupos: PLA-CO (placebo e controle); TH-CO (terapia hormonal e controle); PLA-TF (placebo e treinamento físico); TH-TF (terapia hormonal e treinamento físico). ¥= diferença significativa da fase pré-intervenção, ($p<0,05$).

Em relação aos níveis plasmáticos de noradrenalina, a análise de variância de três fatores detectou interação significativa entre os fatores principais terapia e fase ($p= 0,045$). No entanto, apesar da diferença estatística, o teste de contraste (post hoc de Newlman's Keuls) não conseguiu localizar essa diferença. Assim, numa análise complementar, a variação dos níveis plasmáticos de noradrenalina, observado na fase pré-intervenção foi subtraída da variação verificada na fase pós-intervenção, de modo que a resultante desta análise representou o efeito real (líquido) das intervenções, ou seja, a variação líquida. Sendo assim, o tratamento estatístico empregado passou a ser a análise de variância de dois fatores, tendo como fatores principais e não repetidos: a terapia (placebo e terapia hormonal) e a condição (controle e treinamento físico). Esta análise detectou significância no fator condição ($p= 0,045$), de modo que as voluntárias que se submeteram ao treinamento físico, independentemente da terapia (placebo ou terapia hormonal) diminuíram a variação líquida da noradrenalina ao clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico (FIGURA 20).

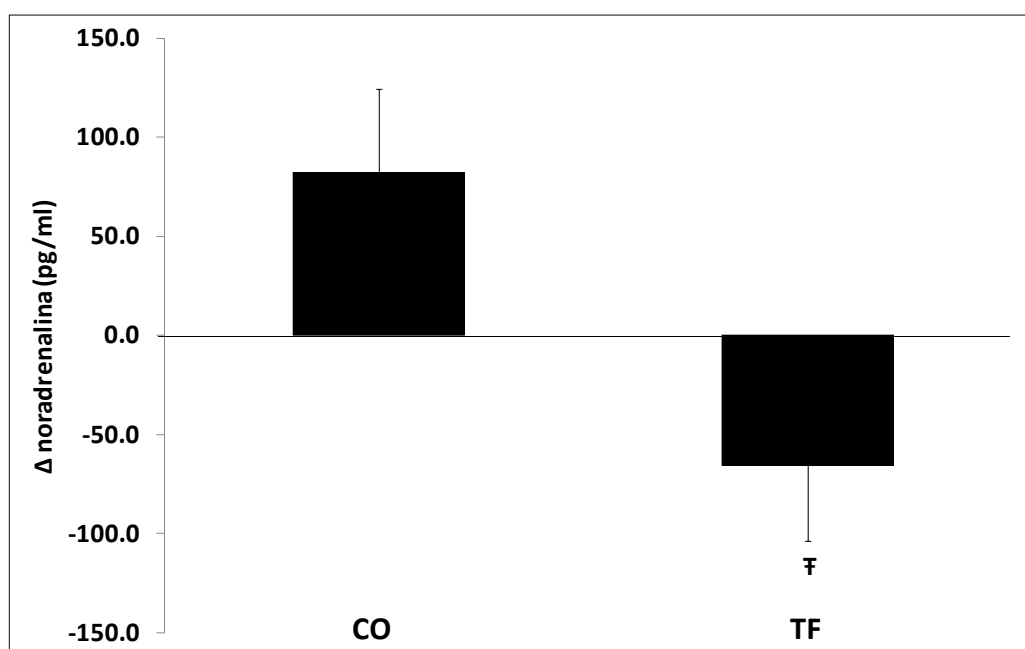


FIGURA 20 – Resposta líquida (pós-pré) dos níveis plasmáticos de noradrenalina ao clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico medidos nos grupos controle (CO) e treinamento físico (TF). Dados combinados dos grupos placebo e terapia hormonal. F= diferença significativa do grupo controle, ($p<0,05$).

Para a modulação autonômica cardíaca, a análise de três fatores detectou interação significativa entre os fatores terapia e fase para a variação do intervalo entre as ondas R do eletrocardiograma ($p= 0,031$). Assim, em conformidade com a FIGURA 21, independentemente da condição (controle ou treinamento físico), as voluntárias que receberam placebo, após seis meses de intervenção, reduziram a variação do intervalo RR ao clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico em comparação com as voluntárias que receberam terapia hormonal.

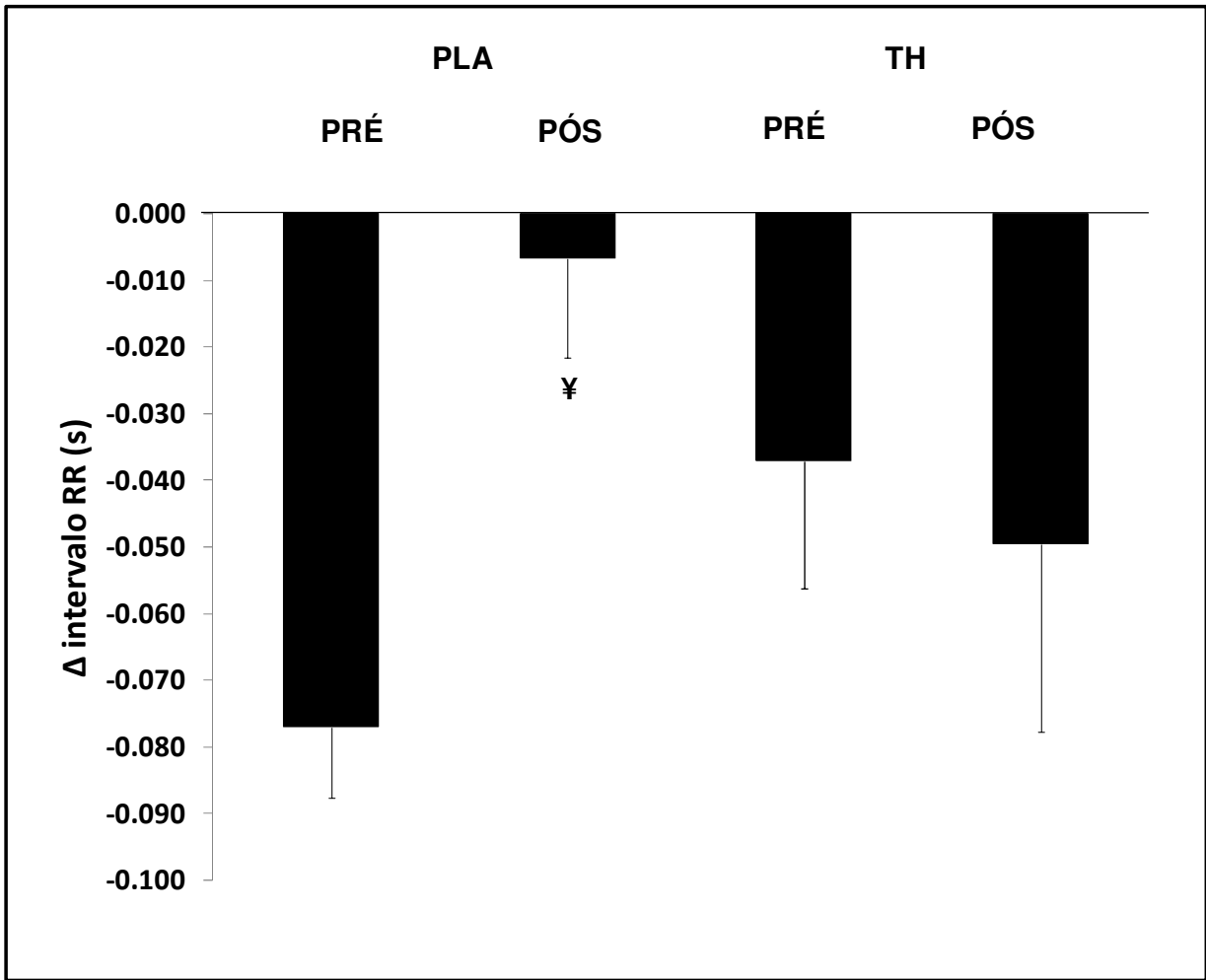


FIGURA 21 – Variação do intervalo RR observado durante o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico dos grupos placebo (PLA) e terapia hormonal (TH), medidas antes (PRÉ) e após (PÓS) seis meses de intervenção. Dados combinados dos grupos controle e treinamento físico. ¥= diferença significativa da fase pré-intervenção, ($p<0,05$).

A análise de variância também detectou interação significativa entre os seus fatores principais (terapia, condição e fase) para a variação da banda de baixa frequência normalizada da variabilidade do intervalo RR ($p=0,027$) e entre os fatores terapia e fase para variação da banda de alta frequência normalizada da variabilidade do intervalo RR ($p=0,051$). No entanto, em ambas as circunstâncias o teste de contraste empregado (post hoc de Newman Keuls) não foi sensível o suficiente para identificar as diferenças, mesmo quando a análise de variância foi reduzida para somente dois fatores ($p>0,05$), avaliando-se a variação líquida. Assim, nenhuma diferença significativa foi verificada para as bandas de baixa e alta frequências, observadas em valores absolutos ou mesmo em unidades normalizadas, tampouco para a razão entre essas bandas ($P>0,05$).

11 DISCUSSÃO

O período da pós-menopausa é a fase em que ocorrem grandes modificações no organismo da mulher que repercutem em elevadas prevalências de doenças e morte, sobretudo em função das complicações cardiovasculares (ROSSI et al., 2002). Assim, dentre as modificações que ocorrem durante a pós-menopausa, este estudo objetivou destacar o papel da resistência à insulina e, sobretudo, da hiperinsulinemia compensatória, através de metodologia acurada e numa população saudável. Além disso, esta tese também objetivou testar a hipótese de que a terapia hormonal oral de estrogênio e o treinamento físico, ou ainda a associação de ambas as condutas, pudessem intervir na sensibilidade à insulina ou nas respostas hemodinâmicas e autonômicas à hiperinsulinemia aguda, apresentando efeitos isolados ou aditivos.

11.1 Efeito da hiperinsulinemia aguda sobre as respostas hemodinâmicas e autonômicas

Em relação ao primeiro objetivo desta tese, os principais resultados do estudo foram que, em mulheres histerectomizadas, saudáveis e na pós-menopausa, a hiperinsulinemia aguda promove ativação simpática e vasodilatação, o que resulta no aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica sem, no entanto, modificar a pressão arterial diastólica.

Para esta investigação, a hiperinsulinemia atingida foi semelhante àquela observada após uma dieta rica em carboidratos (85% de carboidratos), aproximadamente $89,3 \pm 5,6 \mu\text{U/ml}$ (SCOTT et al., 2002).

Em relação às respostas autonômicas, a hiperinsulinemia aguda promoveu ativação simpática sistêmica, conforme pôde ser verificado através da elevação dos níveis plasmáticos de noradrenalina. Na modulação autonômica cardíaca, verificada através da análise espectral da variabilidade do intervalo RR, verificou-se diminuição na banda de alta frequência, acompanhada de elevação simultânea na banda de baixa frequência (ambas verificadas em unidades normalizadas) e na razão entre as bandas de baixa e alta frequências; indicando que, na presença da hiperinsulinemia, ocorreu uma mudança na modulação autonômica cardíaca, em favor de um maior predomínio simpático.

Em relação à atividade nervosa simpática periférica (pele ou músculos), vale ressaltar que o presente estudo não a mediu diretamente. Mas, estudos de outrora (ANDERSON et al., 1991; ARAUZ-PACHECO, LENDER, SNELL, HUET, RAMIREZ, BREEN, MORA & RASKIN, 1996; BARON & BRECHTEL, 1993; BERNE et al., 1992; BISQUOLO et al., 2005; FORJAZ et al., 1999; HAUSBERG et al., 1995; VAN GURP, RONGEN, LENDERS, AL NABAWY, TIMMERS & TACK, 2005; VOLLENWEIDER et al., 1994; VOLLENWEIDER et al., 1993) verificaram que a atividade nervosa simpática muscular, medida diretamente através da técnica de microneurografia, aumenta na presença da hiperinsulinemia, enquanto que a atividade nervosa simpática para a pele não se modifica (BERNE et al., 1992). No presente estudo, a modulação simpática vasomotora foi medida indiretamente, pela análise espectral da variabilidade da pressão arterial (Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996) e foi verificado que o componente da banda de baixa frequência em ambas as pressões (sistólica e diastólica) não se modificou, o que sugere, inicialmente, que a modulação simpática vasomotora não tenha sido influenciada pela hiperinsulinemia. Essa controvérsia entre os estudos, ao menos em parte, pode ser explicada pela diferença na metodologia de medida da atividade nervosa simpática periférica, pois a técnica de microneurografia mede o tráfico da

atividade nervosa simpática através de uma fibra nervosa específica (GRASSI et al., 1994), enquanto que a variabilidade da pressão arterial mede a resposta integrada da atividade nervosa simpática periférica com a ação vasomotora (MALLIANI, PAGANI & LOMBARDI, 1994; PAGANI, MONTANO, PORTA, MALLIANI, ABBOUD, BIRKETT & SOMERS, 1997). Assim, é possível que a atividade nervosa simpática periférica tenha aumentado em resposta à hiperinsulinemia, mas, como a insulina também atua diretamente nos vasos, produzindo vasodilatação, a ativação simpática pode ter sido mascarada quando se realizou a análise espectral da variabilidade da pressão arterial. Além disso, evidências demonstram que a atividade nervosa simpática para outros leitos vasculares como a pele (BERNE et al., 1992), por exemplo, não se altera na presença da hiperinsulinemia, o que contribui para que a variabilidade da pressão arterial não se modifique, uma vez que ela reflete a modulação integrada de vários territórios. Os mecanismos responsáveis pela ativação simpática induzidos pela hiperinsulinemia estão fora do escopo desta tese, porém há evidências de que este mecanismo esteja atrelado à ação central da insulina (MUNTZEL, MALENA & DRUEKE, 2001).

A ativação simpática induzida pela insulina tem sido extensivamente relatada em homens jovens e saudáveis a partir de diferentes metodologias (níveis plasmáticos de noradrenalina (ANDERSON et al., 1991; ARAUZ-PACHECO et al., 1996; BARON & BRECHTEL, 1993; BERNE et al., 1992; PAOLISSO, MANZELLA, TAGLIAMONTE, RIZZO, GAMBARDELLA & VARRICCHIO, 1999; VOLLENWEIDER et al., 1994; VOLLENWEIDER et al., 1993), microneurografia (ANDERSON et al., 1991; BERNE et al., 1992; BISQUOLO et al., 2005; FORJAZ et al., 1999; HAUSBERG et al., 1995; VOLLENWEIDER et al., 1994; VOLLENWEIDER et al., 1993), variabilidade da frequência cardíaca (BERGHOLM et al., 2001; PAOLISSO et al., 1999). No entanto, esta é a primeira vez que ela é relatada em mulheres, sobretudo em mulheres na pós-menopausa. Isso, certamente, tem relevância clínica para esta população, uma vez que o período pós-menopáusico é acompanhado por elevação da atividade nervosa simpática (LIU, KUO & YANG, 2003; MOREAU et al., 2003; NARKIEWICZ et al., 2006; VONGPATANASIN et al., 2001) e o presente resultado sugere que uma dieta rica em carboidratos pode aumentar,

expressivamente, os níveis plasmáticos de insulina e, portanto, gerar um aumento adicional da atividade nervosa simpática.

A elevação da frequência cardíaca induzida pela hiperinsulinemia está de acordo com o aumento da atividade nervosa simpática para o coração. Evidências precedentes a esta tese demonstram, tanto em homens jovens (BARON & BRECHTEL, 1993) quanto em mulheres (LIND, FUGMANN, MILLGARD, BERNE & LITHELL, 2002), que o débito cardíaco aumenta com a hiperinsulinemia, de modo que este aumento se deve, ao menos em parte, ao aumento da frequência cardíaca (BARON & BRECHTEL, 1993; BISQUOLO et al., 2005; CARDOSO, SAKAI, PINTO, LABES, DE GUSMAO, ABRAHAO, TINUCCI, MION, DA FONSECA & FORJAZ, 2007; FORJAZ et al., 1999). Assim, como neste estudo houve aumento da frequência cardíaca, é possível supor que este aumento tenha repercutido na elevação do débito cardíaco, e, portanto, deve explicar a elevação verificada na pressão arterial sistólica.

Em paralelo à ativação nervosa simpática, a hiperinsulinemia promoveu aumento no índice de condutância vascular do antebraço, por aumentar o fluxo sanguíneo para este segmento corporal. A vasodilatação induzida pela hiperinsulinemia tem sido amplamente verificada em estudos com homens jovens (ANDERSON et al., 1991; BARON & BRECHTEL, 1993; LIND et al., 2002) e mulheres (LIND et al., 2002). Apesar disso, pelo nosso conhecimento, o único estudo que envolveu mulheres na pós-menopausa e sem terapêutica hormonal associada, não observou nenhuma mudança no fluxo sanguíneo do antebraço durante a hiperinsulinemia aguda (VEHKAVAARA, WESTERBACKA, HAKALA-ALA-PIETILA, VIRKAMAKI, HOVATTA & YKI-JARVINEN, 2000). Possivelmente, a diferença entre os estudos pode ser explicada, ao menos em parte, pelo maior número de voluntárias envolvidas no presente estudo (24 contra 7), ou ainda, pelo maior nível de insulina atingido no presente estudo. De fato, Anderson et al. (ANDERSON et al., 1991) verificaram que a vasodilatação induzida pela insulina é dose-dependente e, além disso, Hauseberg et al. (HAUSERG et al., 1995) verificaram que baixas doses de insulina não promovem vasodilatação. Todavia, vale ressaltar, mais uma vez, que o nível de insulina atingido neste estudo é semelhante àquele atingido após uma dieta rica em carboidratos (SCOTT et al., 2002). O mecanismo responsável pela

vasodilatação induzida pela insulina parece estar relacionado a um efeito direto da insulina sobre a liberação de óxido nítrico (VAN VEEN & CHANG, 1997) e, também, a um maior recrutamento vascular (BARON, TARSHOBY, HOOK, LAZARIDIS, CRONIN, JOHNSON & STEINBERG, 2000). Entretanto, a elevação nos níveis plasmáticos de adrenalina, verificada neste estudo, sugere que, em mulheres na pós-menopausa, a estimulação beta-adrenérgica também esteja envolvida nesta resposta vasodilatadora.

Embora tenha havido aumento no fluxo sanguíneo e no índice de condutância vascular do antebraço, a pressão arterial diastólica não se modificou. É possível supor, neste momento, que as elevações do fluxo sanguíneo e do índice de condutância vascular do antebraço tenham sido compensadas pela vasoconstrição em outros leitos vasculares (HOFFMAN, SINKEY, DOPP & PHILLIPS, 2002), induzida pela elevação da atividade nervosa simpática durante a hiperinsulinemia. Além disso, a manutenção da pressão arterial diastólica durante a hiperinsulinemia está de acordo com a manutenção da banda de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial diastólica.

Tem sido proposto que as ações neurovasculares da insulina estejam associadas ao nível de sensibilidade do organismo à insulina sobre o metabolismo de carboidratos. De fato, indivíduos resistentes à insulina no metabolismo de carboidratos, como os obesos, por exemplo, apresentam menor elevação da atividade nervosa simpática induzida pela hiperinsulinemia (PAOLISSO et al., 1999; VOLLENWEIDER et al., 1994). Em contrapartida, homens jovens e saudáveis, que são mais sensíveis à ação da insulina, apresentam maior elevação da ativação simpática com a hiperinsulinemia (BERGHOLM et al., 2001). Já, para a vasodilatação induzida pela insulina, os indivíduos não obesos apresentam maior aumento do fluxo sanguíneo com a hiperinsulinemia do que seus pares obesos (PAOLISSO et al., 1999; VOLLENWEIDER et al., 1994), de modo que há uma relação direta entre a sensibilidade à insulina e a vasodilatação induzida por este hormônio (BARON & BRECHTEL, 1993).

Conforme discorrido na revisão de literatura desta tese, a relação entre a sensibilidade à insulina e a menopausa é muito complexa. Resumidamente, a transição entre as fases pré e pós-menopausa parece não influenciar a sensibilidade

à insulina dessas mulheres (TOTH et al., 2000; WALTON, GODSLAND, PROUDLER, WYNN & STEVENSON, 1993), porém ao se comparar mulheres na pré-menopausa com mulheres em tempos mais tardios de menopausa, as últimas são frequentemente, mais resistentes à insulina (FENG et al., 2008; TOTH et al., 2000). No presente estudo, o valor médio da taxa de metabolização da glicose (valor de M) foi de $6,8 \pm 0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, o que representa valores semelhantes aos observados em mulheres na pré-menopausa ou imediatamente na pós-menopausa, e maior do que àqueles observados nas mulheres com tempos mais tardios de menopausa (VEHKAVAARA et al., 2000). Vale ressaltar que a variação verificada entre as voluntárias desta tese foi extremamente grande (3,5 a $17,8 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), demonstrando que, mesmo em mulheres saudáveis, a sensibilidade à insulina varia muito. Entretanto, quando esses valores foram comparados com àqueles preditos para cada voluntária, considerando o peso e o índice de massa corporal, verificou-se que apenas três voluntárias apresentaram sensibilidade à insulina inferior ao valor de predição, o que demonstra que a amostra da presente investigação era, realmente, sensível à insulina.

Por fim, é importante ressaltar que, para esta amostra, o valor de M não se correlacionou com o aumento do fluxo sanguíneo, tampouco com a variação dos componentes das bandas de baixa e alta frequências da variabilidade do intervalo R-R. No entanto, existiu uma correlação positiva entre o valor de M e a elevação dos níveis plasmáticos de noradrenalina ($r=0,460$, $P<0,05$), demonstrando que a ativação simpática sistêmica foi maior nas mulheres mais sensíveis à insulina.

11.2 Efeito da terapia hormonal, do treinamento físico e da associação dessas condutas sobre a sensibilidade à insulina e as respostas hemodinâmicas e autonômicas à hiperinsulinemia aguda

Para o segundo objetivo desta tese, os principais achados do estudo foram:

A) Em relação ao risco cardiovascular:

➤ Nem a terapia hormonal, nem o treinamento físico, nem mesmo a associação dessas condutas alterou a composição corporal. No entanto, o peso e o índice de massa corporal aumentaram após seis meses de intervenção de forma semelhante em todos os grupos.

➤ Nem a terapia hormonal, nem o treinamento físico e, tampouco a associação dessas condutas alterou os níveis dos lípides plasmáticos; embora, após seis meses de intervenção, as lipoproteínas de baixa e alta densidades estivessem, respectivamente, reduzidas e aumentadas igualmente em todos os grupos. Entretanto, a terapia hormonal foi capaz de reduzir o índice de Castelli II, determinado pelo quociente entre as lipoproteínas de baixa e alta densidades.

B) Em relação à sensibilidade à insulina:

➤ A terapia hormonal não alterou a taxa de metabolização da glicose, nem positiva, nem negativamente. Entretanto, o treinamento físico aumentou esta taxa, ao passo que o grupo controle a reduziu.

➤ No mesmo sentido, o treinamento físico, independentemente da terapia empregada (placebo ou terapia hormonal), aumentou o índice de sensibilidade à insulina (M/I);

C) Em relação às respostas hemodinâmicas e autonômicas à hiperinsulinemia aguda:

➤ Nem a terapia hormonal, nem o treinamento físico e nem mesmo a associação dessas condutas modificou o aumento da pressão arterial com a infusão aguda de insulina.

➤ A terapia hormonal, independentemente da condição (controle ou treinamento físico), alterou a resposta da frequência cardíaca e do intervalo RR à hiperinsulinemia aguda; visto que o aumento da frequência cardíaca com a hiperinsulinemia aumentou com a terapia hormonal e a redução do intervalo RR diminuiu com o placebo. Entretanto, o aumento da frequência cardíaca com a infusão de insulina antes das intervenções era menor no grupo terapia hormonal;

➤ A terapia hormonal, o treinamento físico e a associação dessas condutas impediram a redução do aumento do fluxo sanguíneo muscular com a hiperinsulinemia observada no grupo placebo controle (PLA-CO);

➤ A associação da terapia hormonal com o treinamento físico, mas não essas condutas isoladas, diminuiu o aumento da adrenalina em resposta à hiperinsulinemia;

- O treinamento físico, independentemente da terapia empregada (placebo ou terapia hormonal), diminuiu o aumento da noradrenalina plasmática à hiperinsulinemia aguda;
- Nem a terapia hormonal, nem o treinamento físico e nem mesmo a associação dessas condutas, modificou a resposta da modulação autonômica cardíaca à hiperinsulinemia aguda;

11.2.1 Casuística

Todas as mulheres incluídas no estudo apresentaram as características determinadas para a inclusão, caracterizando-se como mulheres na pós-menopausa, mas com baixo risco cardiovascular.

É importante observar que a inclusão aleatória dos grupos, resultou em grupos semelhantes em relação às características de sintomatologia, perfil hormonal, variáveis antropométricas, perfil metabólico e perfil cardiovascular, conforme pôde ser verificado nas TABELAS 3 a 5 desta tese. Além disso, as variáveis alvo do estudo, que foram medidas nas sessões experimentais também foram semelhantes nos quatro grupos no início do estudo (TABELA 6). Desta forma, a semelhança inicial garante que as diferenças observadas em respostas às intervenções não se deveram às diferenças iniciais entre os grupos, mas sim às intervenções propriamente ditas.

Da mesma forma, como a aptidão aeróbia dos grupos (TABELA 7) era igual no início do estudo, o estímulo do treinamento também foi igual nos dois grupos que realizaram este treinamento, o que garante que qualquer diferença verificada entre esses dois grupos não se devem às diferenças no protocolo de treinamento físico empregado.

11.2.2 Adesão e efetividade das intervenções

No que diz respeito à adesão das voluntárias às intervenções propostas, esta tese teve grande êxito tanto para a terapia medicamentosa (placebo e terapia hormonal) quanto para a condição (controle e treinamento aeróbico).

Em relação ao uso da terapia hormonal, a adesão à terapia medicamentosa foi completa e a efetividade foi confirmada, pois houve aumento dos níveis plasmáticos de estrogênio e ainda redução dos níveis do hormônio folículo

estimulante no grupo que recebeu a terapia hormonal, o que sugere a inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. A inalteração no nível plasmático do hormônio luteinizante corrobora dados de outros estudos (LEIS & BRAUN, 1981) e pode estar atrelada ao fato de que a terapia estrogênica proposta nesta tese ter sido de baixa dosagem (GENUTH, 2004). Assim, como após a menopausa o nível do hormônio luteinizante torna-se menor do que o nível de hormônio folículo estimulante (GENUTH, 2004) é possível supor que este último seja mais facilmente responsivo a pequenas doses de estrogênio do que o hormônio luteinizante.

Em relação ao treinamento físico, a adesão às sessões foi superior a 90% nos dois grupos que se submeteram a esta condição. Essa adesão está equiparada à observada em outros estudos (GILLET & CASERTA, 1996) e foi conseguida a partir de estratégias de reposição de aulas. A efetividade do treinamento aeróbico foi comprovada através da verificação de aumento na potência e na capacidade aeróbia dessas voluntárias, o que está de acordo com outros estudos (CHURCH, EARNEST, SKINNER & BLAIR, 2007). De fato, o treinamento proposto resultou no aumento de 25% no consumo máximo de oxigênio em seis meses. Porém, apesar de ter sido verificado efeito do treinamento físico na aptidão aeróbia, nenhuma alteração foi verificada na frequência cardíaca de repouso. A ineficiência do treinamento físico em reduzir a frequência cardíaca de repouso pode estar atrelada ao fato de que a medida desta frequência foi feita nos dias de avaliação da potência aeróbia máxima. Assim, a redução da frequência cardíaca de “repouso” pode ter sido mascarada pela ativação do comando central em função de uma avaliação que, na sequência, seria realizada. Sabe-se que a ativação do comando central aumenta o estímulo simpático e reduz o parassimpático, de modo que a resultante desta ação é a elevação da frequência cardíaca (MCARDLE, KATCH & KATCH, 1996). Numa análise complementar, verificou-se que a frequência cardíaca em condições de esforço submáximo na mesma carga absoluta, diminuiu significativamente no grupo que realizou o treinamento físico ($p < 0,05$), o que sugere a possibilidade de que o treinamento físico tenha reduzido a frequência cardíaca basal dessas voluntárias, porém esta frequência não foi medida em condições basais, ou seja, assim que o indivíduo acorda espontaneamente.

11.2.3 Sintomatologia

Em relação à sintomatologia, foi verificado que após seis meses de intervenção, não houve nenhuma alteração em nenhum dos grupos analisados. Assim, é possível imaginar que as intervenções propostas nesta tese foram ineficientes para alterar a sintomatologia climatérica. Porém, as voluntárias alocadas nos diferentes grupos de intervenção apresentaram, no início do estudo, sintomatologia climatérica inferior a 35 pontos e, especificamente, sintomas vasomotores próximos a oito pontos que, segundo os consensos das diversas entidades especializadas (PANAY & FENTON, 2009; UTIAN et al., 2008) caracterizam um desconforto climatérico leve ou moderado, ou seja, a casuística selecionada para esta tese não se tratava de mulheres que apresentavam queixas sintomatológicas contundentes.

É importante ressaltar que apesar de demonstrarem níveis iniciais de sintomatologia climatérica leve ou moderado, numa análise complementar foi possível perceber, através do coeficiente da correlação linear de Pearson, a existência de uma correlação inversa e significativa entre os valores iniciais do Índice Menopausal de Kupperman com a redução deste índice após seis meses de seguimento ($r = -0,655$, $p < 0,05$). Assim, é possível supor que a ausência de efeitos significantes das intervenções propostas nesta tese sobre a sintomatologia climatérica possa ser atribuída ao baixo índice inicial de queixas climatéricas dessas mulheres. De fato, num estudo anterior envolvendo uma amostra maior (ANEXO V), verificamos (MORIYAMA, ONEDA, BERNARDO, CARDOSO, FORJAZ, ABRAHAO, MION, FONSECA & TINUCCI, 2008) que o treinamento físico, empregado nos mesmos moldes do treinamento descrito nesta tese, reduziu os sintomas vasomotores e, independentemente da terapia hormonal, melhorou o índice de qualidade de vida relacionado à saúde nas mulheres pós-menopausadas, sobretudo nos aspectos relacionados ao desempenho físico e à dor corporal.

11.2.4 Fatores de risco cardiovascular

Considerando-se o efeito das intervenções sobre os fatores de risco cardiovascular, verificou-se que, após seis meses de intervenção, houve aumento significativo do peso e do índice de massa corporal ($p > 0,05$). Entretanto, esses

aumentos ocorreram de forma semelhante nos quatro grupos investigados, de modo que eles não podem ser atribuídos a nenhuma das intervenções propostas. Além disso, ele não deve ter influenciado os resultados obtidos nesta tese. O aumento do peso e do índice de massa corporal pode se dever ao fato da dieta das voluntárias não ter sido controlada, embora elas tenham sido instruídas a não modificarem seus hábitos alimentares.

No metabolismo lipídico, foi verificado que a terapia hormonal, independentemente da condição (controle ou treinamento físico), reduziu o índice de Castelli II, determinado pelo quociente entre os níveis plasmáticos das lipoproteínas de baixa e alta densidades. Esse índice é importante, porque representa a capacidade de depuração da lipoproteína de baixa densidade (CASTELLI, ABBOTT & MCNAMARA, 1983). Assim, quanto menor a razão entre essas lipoproteínas, maior é a depuração da lipoproteína de baixa densidade. Esse resultado corrobora com outras investigações clínicas a respeito do uso da terapia hormonal (STEVENSON, 2009), e este efeito parece estar atrelado às características do hormônio empregado, pois há evidências de que o uso da terapia estrogênica pela via oral (STEVENSON, 2009), por conta da primeira passagem hepática, faz com que o estrogênio atue sobre os receptores β -estrogênicos, melhorando o perfil lipídico por meio do incremento no número de receptores hepáticos de lipoproteínas de baixa densidade (STEVENSON, 2009), o que favorece o catabolismo desta lipoproteína. Ademais, a própria inibição dos receptores β -estrogênicos pode resultar na inibição da lipase hepática, implicada no metabolismo da lipoproteína de alta densidade, ocasionando o incremento desta lipoproteína (STEVENSON, 2009).

Em relação à dose, Villa et al. (VILLA, SAGNELLA, PERRI, SURIANO, COSTANTINI, MACRI, RICCIARDI & LANZONE, 2008), comparando o efeito do estradiol micronizado de baixa (1mg) e alta (2 mg) dosagens, verificaram que somente o de alta dosagem promoveu redução na lipoproteína da baixa densidade, aumento na de alta densidade e, também, aumento nos níveis plasmáticos de triglicérides. Assim, é possível supor que a terapia hormonal empregada nesta tese, por ser de baixa dosagem, não tenha apresentado efeito suficientemente grande para reduzir o nível plasmático da lipoproteína de baixa densidade, tampouco aumentar a lipoproteína de alta densidade. Porém, a ação conjunta dos pequenos

efeitos isolados sobre as lipoproteínas de baixa e alta densidades, respectivamente, resultaram na diminuição da razão entre essas lipoproteínas, o que sustenta o efeito significativo do estrogênio, mesmo em baixa dosagem, em acentuar a depuração da lipoproteína de baixa densidade.

A ineficiência do treinamento físico em alterar o perfil lipídico dessas mulheres pode estar atrelada ao nível inicial dos lípides sanguíneos. Sabe-se, baseado em outros estudos (KODAMA, TANAKA, SAITO, SHU, SONE, ONITAKE, SUZUKI, SHIMANO, YAMAMOTO, KONDO, OHASHI, YAMADA & SONE, 2007), que o efeito do treinamento físico sobre o perfil lipídico torna-se mais evidente na população em que os níveis de colesterol total e do índice de massa corporal, são maiores e menores, respectivamente, o que contrapõe o perfil lipídico da casuística estudada nesta tese. Além disso, tem sido amplamente divulgado que o gasto energético total despendido seja fator determinante para a alteração do perfil lipídico (KRAUS, HOUMARD, DUSCHA, KNETZGER, WHARTON, MCCARTNEY, BALES, HENES, SAMSA, OTVOS, KULKARNI & SLENTZ, 2002). Assim, o treinamento físico que combina o alto volume e a alta intensidade pode, mais facilmente, repercutir nas alterações lipídicas, sobretudo em favor de um aumento nas lipoproteínas de alta densidade e redução nas partículas pequenas e densas das lipoproteínas de baixa densidade (KRAUS et al., 2002). Na meta-análise mais recente sobre este tema, Kodama et al. (KODAMA et al., 2007) verificaram que dentre as características do treinamento físico (tipo, duração e intensidade absoluta ou relativa), a que mais influencia a modificação do perfil lipídico é a duração da sessão do treinamento aeróbico. Eles relatam ainda, que para o êxito do treinamento aeróbico, a duração necessária varia de 23 a 74 minutos, sendo que nos indivíduos com colesterol total elevado ou baixo índice de massa corporal, o treinamento físico com a menor duração já apresenta efeitos significantes. Além disso, cada incremento de dez minutos na duração da sessão do treinamento físico corresponde a uma elevação de 1,4 mg/dL nas lipoproteínas de alta densidade, sugerindo que quanto maior a duração, maior é o efeito do treinamento físico sobre o perfil lipídico.

Ao considerarmos somente as características do treinamento físico empregado nesta tese, em que os exercícios foram realizados em cicloergômetros, com intensidade próxima ao segundo limiar ventilatório e com duração de 50

minutos, observaremos que tais características estão ajustadas para o êxito deste treinamento sobre o perfil lipídico. No entanto, ao considerarmos a associação das características do treinamento físico com a população envolvida nesta tese, ou seja, mulheres limítrofes para o sobrepeso (índice de massa corporal entre 24 e 27 kg/m²), apresentando colesterol total abaixo de 240 mg/dL, lipoproteínas de alta e baixa densidades superior e inferior a 50 e 130 mg/dL, respectivamente, e níveis de triglicerídeos inferior a 130 mg/dL, verificaremos que, em função da casuística, o êxito do treinamento físico, possivelmente, seria atingido com uma duração superior à que foi empregada nesta tese.

Em relação ao metabolismo de carboidratos, verificou-se que nenhuma das intervenções propostas nesta tese foi relevante para alterar os níveis de glicemia e insulina plasmáticas de jejum. Além disso, numa análise complementar, adotando-se a mesma metodologia que frequentemente é empregada nos estudos que visam quantificar a resistência à insulina e a função das células β pancreáticas a partir dos valores de glicemia e insulina plasmáticas de jejum, através dos modelos de avaliação da homeostase denominados por HOMA-IR e HOMA- β , respectivamente, foi verificado que as intervenções propostas nesta tese não alteraram esses índices. Esses resultados sugerem que nem a terapia hormonal, nem o treinamento aeróbico modificam o metabolismo de carboidratos em jejum.

Embora o HOMA tenha sido utilizado em outros estudos (ASIKAINEN et al., 2003; STEFANICK et al., 1998), esta metodologia possui importantes limitações, principalmente quando utilizadas numa casuística pequena. Assim, para uma resposta mais efetiva, a sensibilidade à ação da insulina foi verificada nesta tese pela metodologia do clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico, que é consagrada como “padrão ouro” para esse tipo de avaliação (DEFRONZO, TOBIN & ANDRES, 1979).

Inicialmente, para atestar à efetividade dos clampeamentos em ambas as fases deste estudo (pré e pós-intervenção), verificou-se a ocorrência da euglicemia e da hiperinsulinemia durante os procedimentos e a semelhança desses índices nos quatro grupos. O nível hiperinsulinêmico atingido, em todos os grupos e fases (PLA-CO= 78 $\pm$ 7 vs 84 $\pm$ 17; TH-CO= 88 $\pm$ 8 vs 98 $\pm$ 8; PLA-TF= 105 $\pm$ 11 vs 115 $\pm$ 11; TH-TF=

89±5 vs 101±16), foi semelhante àqueles verificados após uma dieta rica em carboidratos (85% de carboidratos) (SCOTT et al., 2002).

Os resultados revelaram que o treinamento físico, independentemente da terapia medicamentosa empregada (placebo ou terapia hormonal), aumentou a sensibilidade à insulina. De fato, o efeito do treinamento em aumentar a sensibilidade à insulina tem sido amplamente verificado em diferentes populações (COX et al., 1999). No entanto, pelo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo em que o treinamento físico induziu aumento na sensibilidade à insulina em mulheres saudáveis, histerectomizadas e na pós-menopausa, sendo este efeito verificado com a técnica do clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico.

Embora não tenha sido o escopo desta tese, tem sido proposto na literatura que os mecanismos pelos quais o treinamento físico aumenta a sensibilidade à insulina estejam relacionados a um efeito indireto do treinamento, aumentando o fluxo sanguíneo muscular, o que favoreceria uma maior agregação da insulina ao seu receptor (SANTOS et al., 1989), ou ainda, a um efeito direto desse treinamento, aprimorando a via molecular da sinalização da ação da insulina, ou seja, devido ao aumento da atividade do receptor de insulina, da IRS1, da PI3-quinase e da Akt (CHIBALIN et al., 2000), da expressão gênica, do número, da velocidade de deslocamento e da maior atividade de transporte de glicose pelo GLUT 4 (CHRIST et al., 2002; COX et al., 1999; GOODYEAR et al., 1992), e, também, pelo aumento do metabolismo oxidativo e não oxidativo da glicose. Nesta tese, verificou-se que o treinamento físico não modificou o fluxo sanguíneo basal do antebraço, entretanto, o aumento do fluxo sanguíneo induzido pela insulina foi ampliado pelo treinamento físico, o que sugere que este possa ser um dos mecanismos envolvidos na resposta de aumento da sensibilidade à insulina após o treinamento. No entanto, cabe ressaltar que a melhora no fluxo sanguíneo foi comum para todas as mulheres que se submeteram às intervenções do treinamento físico ou da terapia estrogênica (TH-CO, PLA-TF e TH-TF), empregados de forma isolada ou em associação, ou seja, o fluxo sanguíneo foi aprimorado, inclusive, nas voluntárias do grupo TH-CO (terapia hormonal e controle), mas este grupo não melhorou a sensibilidade à insulina. Assim, é possível supor o treinamento físico tenha promovido aumento da sensibilidade à insulina, principalmente, por conta das alterações moleculares por ele induzidas. No

entanto, essas vias não foram avaliadas nesta tese e, portanto, motivam-nos a futuras investigações.

A ausência de efeitos do estrogênio em aumentar a sensibilidade à insulina corrobora com outros estudos (ESPELAND, HOGAN, FINEBERG, HOWARD, SCHROTT, WACLAWIW & BUSH, 1998). Sabe-se que, pela via oral, os efeitos do estrogênio são conflitantes. No estudo PEPI (Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial, 1995), a administração do estrogênio conjugado equino 0,625 mg/dia associado à medroxiprogesterona 2,5 mg/dia por um período de três anos não alterou a resposta insulínica à sobrecarga oral de glicose (75 g de carboidratos). Entretanto, WAGNER et al. administraram estrogênio conjugado equino (0,625 mg/dia) e verificaram que a sensibilidade à insulina de macacas estava aumentada quando comparada com o grupo controle, ou mesmo com o grupo que associou medroxiprogesterona (2,5 mg/dia) ao estrogênio. Outros pesquisadores (SPENCER et al., 2000) verificaram, em mulheres, que doses mais baixas de terapia hormonal poderiam promover aumento da sensibilidade à insulina, sendo este aumento mais evidente com a administração isolada de estrogênio. Num recente estudo (HUFFMAN, SLENTZ, JOHNSON, SAMSA, DUSCHA, TANNER, ANNEX, HOUMARD & KRAUS, 2008), verificou-se que o estrogênio (dose não relatada) exacerba o aumento da sensibilidade à insulina induzida pelo treinamento físico. Assim, parece que as administrações de estrogênio pela via oral em menores doses são preferenciais para aumentar a sensibilidade à insulina. No entanto, nesta tese esse suposto efeito do estrogênio de baixa dose em aumentar a sensibilidade à insulina não se revelou, o que pode estar atrelado ao nível inicial de sensibilidade à insulina dessas mulheres, visto que as participantes deste estudo apresentaram níveis reduzidos de resistência à insulina, como já discutido para o primeiro objetivo desta tese.

O comportamento das pressões arteriais sistólica e diastólica de mulheres na pós-menopausa e normotensas tem sido pouco investigado. Nesta tese, verificou-se que nem a terapia hormonal, nem o treinamento físico, nem mesmo a associação dessas condutas, foi eficaz em alterar as pressões arteriais da amostra. Esse

resultado corrobora com resultados frequentemente verificados em outras populações de indivíduos normotensos (CORNELISSEN & FAGARD, 2005; LOBO, 2006).

Especificamente em relação ao treinamento físico aeróbico, uma meta-análise conduzida por Pescatello et al. (PESCATELLO, FRANKLIN, FAGARD, FARQUHAR, KELLEY & RAY, 2004) concluiu que o efeito dessa intervenção torna-se mais evidente quando o nível inicial da pressão arterial é maior. Essa consideração depõe em favor do maior efeito do treinamento físico numa população hipertensa, o que não era o caso da população investigada nesta tese. Sabe-se ainda que o treinamento físico, ao menos em parte, interfere na pressão arterial por meio de seus efeitos sobre os determinantes hemodinâmicos e neurais dessa pressão. Nesse sentido, tem sido demonstrado que o treinamento físico exerce pouca influência sobre o débito cardíaco, de modo que quando a pressão arterial diminui com o treinamento, esse efeito tem se relacionado com a redução significativa na resistência vascular periférica (PESCATELLO et al., 2004). Entretanto, considerando-se o débito cardíaco, pode-se dizer que o principal efeito do treinamento físico se relaciona a seus determinantes, ou seja, atletas, frequentemente, apresentam bradicardia e maior volume sistólico do que seus pares sedentários (CORNELISSEN & FAGARD, 2005). Nesta tese, verificou-se que o treinamento físico não mudou a frequência cardíaca de repouso e o volume sistólico não foi avaliado. Mas vale ressaltar que o treinamento físico empregado nesta tese foi, substancialmente, menos vigoroso do que o treinamento físico frequentemente realizado por atletas.

O treinamento físico aeróbico pode reduzir a frequência cardíaca de repouso por alterar a modulação autonômica cardiovascular (DICKHUTH et al., 1987). Esta tese investigou o efeito das intervenções sobre os níveis plasmáticos de catecolaminas, que representa a ativação simpática sistêmica, e a modulação autonômica cardíaca, e verificou que nem os níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina, tampouco a modulação autonômica cardíaca se modificaram com as intervenções propostas, sugerindo, desse modo, que o balanço autonômico não se modificou com o treinamento aeróbico.

Embora não tenha sido avaliado, tem sido relatado que o treinamento físico de intensidade leve a moderada pode estimular a geração de dopamina renal, que aumenta a natriurese pela ativação do sistema cinina-caliceína (SAKAI, IDEISHI, MIURA, MAEDA, TASHIRO, KOGA, KINOSHITA, SASAGURI, TANAKA, SHINDO & ARAKAWA, 1998), resultando na redução ou manutenção do volume sistólico. Assim, é possível imaginar que a inalteração da frequência cardíaca, por manutenção da modulação simpática cardíaca, adicionada com a manutenção do volume sistólico, resultaram na inalteração do débito cardíaco de repouso e, portanto, na manutenção da pressão arterial sistólica após o treinamento físico.

Em relação à resistência vascular periférica, tem sido proposto que o treinamento físico é capaz de promover angiogênese, caracterizada, sobretudo, pelo aumento do número e da densidade capilar, além de promover modificações funcionais nas arteríolas que resultam no aumento da vasodilatação (AMARAL, ZORN & MICHELINI, 2000). Entretanto, nesta tese, o fluxo sanguíneo e o índice de condutância vascular do antebraço não se modificaram com o treinamento físico. Sabe-se que dentre os diversos mecanismos que favorecem a vasodilatação, a redução do tônus simpático pós-treinamento físico é o mais bem comprovado (LATERZA et al., 2007). Num estudo paralelo a este (dados ainda não publicados) verificamos que o treinamento físico, independente da associação com a terapia hormonal oral de estrogênio, reduziu os impulsos nervosos simpáticos, avaliados pela técnica da microneurografia. Porém, a redução da atividade nervosa simpática induzida pelo treinamento físico parece se relacionar, inversamente, com o nível de atividade nervosa simpática inicial dos indivíduos, de modo que quanto maior a ativação inicial do sistema simpático, maior é a redução dessa atividade pelo treinamento físico. Nesse sentido, hipertensos estágios I e II apresentam diminuição das concentrações de noradrenalina após um período de treinamento físico a 50% do $VO_2\text{max}$, porém o mesmo não foi verificado para a população normotensa (JO, ARITA, BABA, NAKAMURA, UEDA, HANO, UENO, KUCHII, NISHIO & MASUYAMA, 1989). De modo semelhante, nesta tese, não se verificou efeito algum do treinamento físico sobre os níveis plasmáticos de noradrenalina, porém os níveis iniciais deste hormônio nessa população eram baixos.

Tem sido relatado também que o treinamento físico aeróbico melhora a vasodilatação endotélio dependente, o que se deve ao aumento da liberação de fatores relaxantes do endotélio (óxido nítrico, prostaciclina, fator hiperpolarizante do endotélio e prostaglandina E) e redução da ação de agentes vasoconstritores endoteliais (endotelina-1, angiotensina e tromboxano) (ARAKAWA, 1999; KOGA, IDEISHI, MATSUSAKI, TASHIRO, KINOSHITA, IKEDA, TANAKA, SHINDO & ARAKAWA, 1992). Nesta tese, a resposta vasodilatadora à insulina não foi aumentada após o treinamento físico, mas esta conduta impediu a queda observada no grupo que não treinou e fez uso de placebo, demonstrando um efeito do treinamento físico sobre a função endotelial, que vai ao encontro dos dados expostos na literatura.

Em função da casuística estudada, é possível supor que o treinamento físico proposto tenha preservado a atividade nervosa simpática e a função endotelial dessas voluntárias, porque elas eram saudáveis e já apresentavam essas funções em níveis adequados. A não alteração da atividade nervosa simpática e do fluxo sanguíneo explica a inalteração da resistência vascular periférica e, portanto, a não alteração da pressão arterial diastólica após o treinamento físico.

Em relação à ausência de efeitos da terapia estrogênica sobre a pressão arterial, o resultado desta tese corrobora com o editorial publicado na revista *Menopause*, em que Lobo (LOBO, 2006) concluiu que a terapia estrogênica não altera a pressão arterial, nem positiva, nem negativamente. Porém, contraria alguns estudos (SORENSEN, RASMUSSEN, JENSEN & OTTESEN, 2000), que verificaram que a terapia estrogênica reduziu a pressão arterial; ou mesmo os resultados publicados no WHI (VISCOLI, BRASS, KERNAN, SARREL, SUISSA & HORWITZ, 2001), especificamente no braço que investigou somente a ação do estrogênio, em que foi verificada elevação significativa da pressão arterial sistólica com a terapia hormonal e, também, os resultados do estudo PEPI (Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial, 1995), em que também foi encontrada elevação da pressão arterial sistólica em todos os grupos de pacientes, que se submeteram a diferentes formulações estrogênicas.

Diversos aspectos podem explicar as controvérsias em relação a este assunto. As ações antagônicas da terapia estrogênica parecem depender da idade que a mulher pós-menopausada inicia o tratamento medicamentoso. Tem sido proposto (STEINER, HODIS, LOBO, SHOUPE, XIANG & MACK, 2005) que a terapia estrogênica eleva a pressão arterial nas mulheres pós-menopausadas jovens (abaixo de 65 anos), mas reduz a pressão arterial nas mais idosas (acima de 65 anos). Considerando-se a idade, vale lembrar que, nesta tese, as voluntárias apresentaram uma idade média de, aproximadamente, 50 anos, porém, não foi possível avaliar o tempo pós-menopáusico exato dessas mulheres, pois grande parte delas eram somente histerectomizadas e, ao buscar o serviço de Ginecologia Endócrina e Climatério do HCFMUSP já apresentavam a interrupção menstrual em tempo superior a um ano. É possível que não somente a idade, mas, também, o tempo de pós-menopausa possa influenciar na ação do estrogênio sobre a pressão arterial.

Tem sido proposto também que o efeito do estrogênio na pressão arterial depende do balanço entre as ações pressoras e depressoras desencadeadas por ele. Como a pressão arterial é determinada pelo débito cardíaco e pela resistência vascular periférica, torna-se importante avaliar o efeito do estrogênio nessas variáveis. Nesse sentido, o efeito da terapia estrogênica na frequência cardíaca também é controverso. NEVES et al. (2007), estudando três situações experimentais (mulheres jovens, mulheres na pós-menopausa sob uso da terapia estrogênica e mulheres na pós-menopausa com privação de estrogênios), verificaram que a terapia estrogênica conjugada equina (0,625 mg/dL) não modificou a frequência cardíaca. Entretanto, VONGPATANASIN et al. (2001) verificaram redução da frequência cardíaca com o estrogênio, mas essa redução foi mais evidente com a administração do estrogênio pela via transdérmica do que pela via oral. Quando o estrogênio reduz a frequência cardíaca, o mecanismo proposto parece ser em função da ação colinérgica central sobre o reflexo barorreceptor sino-aórtico, diminuindo o tônus simpático (SALEH, CRIBB & CONNELL, 2003). Nesta tese, avaliou-se o nível plasmático de noradrenalina e a modulação autonômica cardíaca e nenhuma alteração foi verificada em ambas as condições de análise. Esses resultados contrapõe os dados de NEVES et al., que verificaram que o estrogênio administrado

pela via oral atenuou a modulação autonômica simpática cardíaca, contribuindo para um maior predomínio da modulação parassimpática.

Em relação aos efeitos do estrogênio sobre a resistência vascular periférica, sabe-se que, quando administrado oralmente, o estrogênio passa pelo fígado antes de atingir a circulação, sendo excretado pela urina e pela bile (FONSECA et al., 2001). Nessa primeira passagem hepática, o estrogênio estimula o fígado a produzir o angiotensinogênio (FONSECA et al., 2001), que pode ser o responsável pela elevação da pressão arterial. No entanto, apesar da maior produção de angiotensinogênio, a atividade da renina plasmática parece não se alterar, de modo que o suposto efeito pressor do aumento do angiotensinogênio pode ser contrabalanceado pela inalteração da atividade da renina plasmática. Além disso, tem sido sugerido que a terapia estrogênica pode alterar a liberação do óxido nítrico em resposta a agentes vasodilatadores dependentes do endotélio (GILLIGAN et al., 1994), aumentando a vasodilatação e reduzindo a resistência vascular periférica. Assim o estrogênio possui ações vasoconstritoras e vasodilatadoras. Nesta tese avaliou-se o fluxo sanguíneo e o índice de condutância vascular do antebraço e ambos não se modificaram com a terapia estrogênica. A manutenção do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, portanto, explicam a não alteração nas pressões arteriais sistólica e diastólica, respectivamente.

Por fim, a ineficiência das intervenções em modificar as respostas hemodinâmicas, possivelmente, se justifica pelo fato de que as voluntárias desta tese eram saudáveis. Assim, como esta tese objetivou investigar o efeito da terapia hormonal e do treinamento físico numa população saudável, em que as variáveis hemodinâmicas estavam em níveis adequados, as condutas empregadas não promoveram alterações significantes.

11.2.5 Efeito das intervenções sobre as respostas hemodinâmicas e autonômicas à hiperinsulinemia aguda

Para iniciar essa discussão, é importante ressaltar que pela análise dos resultados expostos no item 10.2.6.1, é possível observar que a sub-amostra utilizada para avaliar o efeito da terapia hormonal e do treinamento físico apresentava respostas à hiperinsulinemia aguda (aumento da pressão arterial

sistólica e manutenção da pressão arterial diastólica; aumento da frequência cardíaca; aumento dos níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina; aumento do fluxo sanguíneo e do índice de condutância vascular do antebraço; e aumento da razão entre as bandas de baixa e alta frequências) no início do estudo semelhante às observadas com uma amostra maior no primeiro objetivo do estudo, o que demonstra a consistência dos resultados.

Foi verificado, nesta tese, que a elevação dos níveis plasmáticos de adrenalina em resposta à hiperinsulinemia aguda reduziu somente no grupo que fez uso de terapia hormonal e também se submeteu ao treinamento físico (TH-TF). O efeito sinérgico das intervenções, atenuando a resposta da adrenalina à hiperinsulinemia aguda, pode estar relacionado, indiretamente, ao efeito do estrogênio e do treinamento físico sobre a atividade nervosa simpática basal e a atenuação desta resposta frente a um estímulo.

Diversos estudos demonstraram, em outras populações, que o treinamento físico promove redução da atividade nervosa simpática, avaliada por diferentes técnicas, como turnover de noradrenalina (DUNCAN et al., 1985), microneurografia (GOLDSMITH, BLOOMFIELD & ROSENWINKEL, 2000), nível plasmático de catecolaminas (LEAL-CERRO, GIPPINI, AMAYA, LAGE, MATO, DIEGUEZ & CASANUEVA, 2003), variabilidade da frequência cardíaca (EARNEST, LAVIE, BLAIR & CHURCH, 2008). Além disso, ele diminui a ativação simpática perante um estímulo ativador (RAY & HUME, 1998). No entanto, em mulheres na pós-menopausa, os estudos são mais escassos. Num estudo paralelo (dados não publicados) temos verificado redução da atividade nervosa simpática, medida diretamente pela técnica de microneurografia, com o treinamento físico. Além disso, nesta tese verificou-se que a elevação dos níveis plasmáticos de noradrenalina, estimulado pela hiperinsulinemia, foi menor após o treinamento físico. Sabe-se que a noradrenalina é um marcador da atividade nervosa simpática sistêmica e que é responsável pelo estímulo da liberação de adrenalina (MCARDLE, KATCH & KATCH, 1996). Assim, é razoável imaginar que a redução da resposta de noradrenalina plasmática à hiperinsulinemia aguda seja, em parte, responsável pela atenuação da resposta da adrenalina a esta hiperinsulinemia. Em relação à terapia hormonal, nesta tese não se verificou nenhum efeito da terapia estrogênica sobre os níveis

plasmáticos de adrenalina basal. No entanto, é razoável supor que, após seis meses de suplementação exógena, o estrogênio possa ter tido um pequeno efeito, embora não significativo, que possa ter potencializado o efeito do treinamento físico. Assim, a análise conjunta do efeito significativo do treinamento físico, reduzindo a elevação dos níveis plasmáticos de noradrenalina, associado à preservação da resposta dos níveis plasmáticos de noradrenalina com a terapia hormonal, justifica o efeito sinérgico das intervenções (terapia hormonal + treinamento físico) atenuando a elevação da adrenalina plasmática à hiperinsulinemia aguda.

É importante enfatizar que a diminuição da elevação dos níveis plasmáticos de noradrenalina com a infusão de insulina após o treinamento físico indica que as mulheres pós-menopausadas treinadas respondem com menor ativação simpática ao estímulo hiperinsulinêmico. Assim, apesar de não reduzir a atividade nervosa simpática basal neste estudo, o treinamento físico reduziu a atividade nervosa simpática perante o estímulo ativador. Entretanto, este efeito não foi verificado quando a ativação simpática foi analisada pela variabilidade da frequência cardíaca, na qual nem a terapia hormonal, nem o treinamento físico modificaram as respostas à hiperinsulinemia aguda. A diferença entre a resposta obtida com os níveis plasmáticos de noradrenalina e a variabilidade da frequência cardíaca pode se dever ao fato que esses dois índices avaliam características diferentes da atividade nervosa simpática, sendo que o primeiro avalia a atividade nervosa simpática sistêmica e a variabilidade da frequência cardíaca avalia a atividade nervosa simpática para o coração (Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Além disso, a noradrenalina plasmática depende da produção pelo sistema nervoso simpático, mas também depende da depuração noradrenérgica sanguínea, enquanto que a variabilidade da frequência cardíaca avalia, principalmente, a modulação da atividade nervosa simpática (Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Desse modo, embora ambos reflitam a ativação simpática, eles o fazem de maneira distinta.

Considerando-se a frequência cardíaca, foi verificado que o grupo que fez uso da terapia hormonal oral de estrogênio, independentemente da condição (controle ou treinamento físico) apresentou maior elevação da frequência cardíaca induzida pela insulina que o grupo placebo. Por outro lado, o grupo placebo apresentou menor diminuição do intervalo RR com a infusão de insulina que o grupo terapia hormonal. Analisados em conjunto, esses dados sugerem que o uso da terapia hormonal aumentou a resposta taquicardica à hiperinsulinemia aguda. Entretanto, é importante ressaltar que o grupo terapia hormonal apresentou, antes de iniciar a intervenção (fase pré-intervenção), aumento da frequência cardíaca durante a hiperinsulinemia aguda menor que o grupo placebo, de modo que a resposta taquicardica maior após a terapia hormonal pode se dever, exclusivamente, a uma aproximação à média, ou seja, a resposta aumentou porque ela estava diminuída inicialmente. Isso pode se dever, principalmente, pelo fato da amostra do estudo ser pequena. Por outro lado, a menor redução do intervalo RR com a hiperinsulinemia observada no grupo placebo após a intervenção, sem nenhuma diferença nos valores da fase pré-intervenção, sugere que o efeito da terapia em aumentar a resposta taquicardica à hiperinsulinemia aguda seja real e não apenas um retorno à média aritmética.

Neste caso, este efeito pode estar atrelado ao possível efeito do estrogênio sobre a regulação neural da frequência cardíaca. Num estudo anterior (ONEDA, FORJAZ, BERNARDO, ARAUJO, GUSMAO, LABES, ABRAHAO, MION, FONSECA & TINUCCI, 2008), com casuística semelhante a esta, porém com um número maior de voluntárias, foi verificado que o uso de estrogênio reduziu a frequência cardíaca basal. Esses efeitos corroboram outras investigações clínicas (NEVES et al., 2007) que têm proposto que a modulação autonômica cardíaca se altera com a terapia estrogênica em favor de um maior predomínio vagal, diminuindo a frequência cardíaca (NEVES et al., 2007). Nesta tese, nem a frequência cardíaca, nem a modulação autonômica cardíaca reduziram significativamente com o uso do estrogênio. Porém uma pequena queda (não significativa em função do número de voluntárias) pode ter ocorrido. Assim, é possível supor que a frequência cardíaca se elevou mais com a infusão de insulina no grupo que recebeu terapia hormonal por haver uma tendência, neste grupo, desta frequência cardíaca e da modulação

simpática cardíaca partirem de níveis menores no basal. Entretanto, essa resposta precisa ser mais bem investigada num grupo maior de mulheres.

Em relação ao efeito vasodilatador da insulina, os aumentos do fluxo sanguíneo do antebraço e do índice de condutância vascular do antebraço com a infusão de insulina reduziram significativamente após seis meses de intervenção no grupo PLA-CO (placebo e controle), mas essas respostas não se alteraram nos demais grupos, o que sugere que tanto a terapia hormonal quanto o treinamento físico foram relevantes para preservar a vasodilatação induzida pela insulina, sem, no entanto, apresentar efeitos aditivos nesta resposta quando associadas.

Analisando-se o grupo controle, que não treinou, é possível verificar que ele apresentou uma redução da sensibilidade à insulina, verificada pela diminuição na taxa de metabolização de glicose. Essa diminuição pode se relacionar à redução da elevação do fluxo sanguíneo do antebraço com a hiperinsulinemia no grupo CO-PLA, visto que há uma relação inversa entre a sensibilidade à insulina e a vasodilatação induzida por este hormônio (DE JONGH, SERNE, RG & STEHOUWER, 2007). De fato, tanto o efeito da insulina estimulando a captação de glicose, quanto seu efeito vasodilatador são mediados pela via PI3-quinase de sinalização insulínica (MUNIYAPPA et al., 2007). Dessa forma, a diminuição dessas duas respostas com o tempo na mulher pós-menopausada, sugere que esta via está diminuindo sua função ao longo do tempo.

Nos dois grupos que treinaram (PLA-TF e TH-TF), o aumento da sensibilidade à insulina ocorreu em paralelo com o impedimento da redução da resposta vasodilatadora à hiperinsulinemia. Assim, é possível que o treinamento físico tenha impedido a perda da função da via PI3-quinase, pois outros estudos demonstraram que o treinamento físico pode melhorar essa via de sinalização que induz vasodilatação (MUNIYAPPA et al., 2007). No presente estudo, é possível supor que o treinamento físico tenha tido algum efeito nesta via, impedindo a diminuição da vasodilatação induzida pela insulina. Dessa forma, com a melhora da via PI3-quinase e a manutenção do aumento do fluxo sanguíneo muscular com a insulina, a captação de glicose aumentou neste grupo, resultando no aumento da sensibilidade à insulina induzida pelo treinamento físico.

Por fim, no grupo que fez uso da terapia hormonal, sem o treinamento físico (grupo TH-CO), esta terapia também impediu a redução da vasodilatação induzida pela hiperinsulinemia aguda. Este efeito pode ser explicado pelo efeito direto do estrogênio sobre a produção de óxido nítrico (HISAMOTO, OHMICH, KURACHI, HAYAKAWA, KANDA, NISHIO, ADACHI, TASAKA, MIYOSHI, FUJIWARA, TANIGUCHI & MURATA, 2001) que é a via pela qual a insulina desencadeia sua função vasodilatadora, contrapondo a diminuição da via PI3-quinase.

É interessante observar, no entanto, que não houve efeito aditivo da terapia hormonal e do treinamento físico na resposta vasodilatadora à insulina. Isso provavelmente ocorreu pelo fato dos dois estímulos (aumento da PI3-quinase pelo treinamento físico e aumento do óxido nítrico pela terapia hormonal) agirem, em última análise, pela mesma via de estimulação do óxido nítrico.

A análise conjunta dos determinantes pressores e depressores durante a hiperinsulinemia aguda demonstram que apesar de algumas alterações terem sido promovidas pela terapia hormonal e pelo treinamento físico nas respostas dos níveis plasmáticos de catecolaminas e do fluxo sanguíneo à hiperinsulinemia aguda, elas não se refletiram em alterações nas respostas de pressão arterial. Assim, a terapia hormonal impediu a redução da vasodilatação induzida pela insulina, mas não modificou a resposta da pressão arterial sistólica e diastólica. Por outro lado, o treinamento físico impediu a diminuição da vasodilatação induzida pela insulina, e diminuiu o aumento dos níveis plasmáticos de noradrenalina com a hiperinsulinemia, mas também não influenciou a resposta da pressão arterial. Além disso, associação das duas condutas impediu a diminuição da vasodilatação com a hiperinsulinemia e diminuiu o aumento da adrenalina, mas este efeito também não se refletiu em alteração significativa da pressão arterial. De fato, a regulação da pressão arterial é determinada por vários fatores (MCARDLE, KATCH & KATCH, 1996), de modo que a alteração em alguns deles pode não se refletir em modificação significativa da pressão arterial. Como pôde ser verificado, nenhuma das intervenções propostas nesta tese foi capaz de modificar as respostas de pressões arteriais observadas à hiperinsulinemia aguda.

11.3 Dificuldades do estudo

A primeira grande dificuldade desse estudo foi encontrar voluntárias que preenchessem os critérios de inclusão, uma vez que é muito comum nessa faixa etária a presença de comorbidades associadas ao estado pós-menopáusico.

A segunda dificuldade foi realizar as duas sessões experimentais do estudo. Como esse trabalho é uma alça de um projeto temático, que envolve inúmeros exames, houve voluntárias que, ao chegar ao sexto mês de seguimento, se negaram a realizar mais sessões experimentais e acabaram abandonando o estudo.

Além do elevado número de exames a que as voluntárias eram submetidas, o clampeamento é uma metodologia de avaliação invasiva e muito demorada, o que gerou desconforto para as voluntárias e motivou algumas desistências.

O clampeamento é uma técnica bastante difícil de ser realizada e necessita de um bom acesso venoso. Durante o estudo, foi comum a interrupção do exame pela falta de refluxo de sangue. Sendo assim, quando não se conseguia finalizar a sessão experimental, uma nova sessão só poderia ser agendada após o restabelecimento hematológico pleno das voluntárias, o que não ocorre num intervalo inferior a um mês. Porém, esse prolongamento comprometia o protocolo de investigação desta tese.

Em função de problemas técnicos como o transporte de amostras sanguíneas, sobretudo para as dosagens de catecolaminas plasmáticas que eram realizadas no Laboratório de Nefrologia da UNIFESP, perdeu-se algumas amostras sanguíneas, o que prejudicou alguns resultados desta tese.

Para finalizar, a avaliação da modulação autonômica cardíaca e periférica somente foi realizada quando a coleta sanguínea durante o experimento ocorria sem nenhuma intercorrência. Assim, em algumas sessões experimentais, optou-se por não registrar a pressão arterial batimento a batimento, pois a prioridade maior era conservar a segurança do clampeamento através da coleta sanguínea e não expor a voluntária a um eventual risco de hipoglicemia. Assim, a análise da modulação autonômica periférica, bem como da sensibilidade barorreflexa, ficaram comprometidas e não puderam ser realizadas.

11.4 Limitações do estudo

Neste estudo só foi possível avaliar um pequeno número de voluntárias, o que comprometeu a análise de alguns resultados, sobretudo nas análises da modulação autonômica da variabilidade da frequência cardíaca. A amostra final foi pequena, apesar de diversos esforços para aumentar o número de voluntárias investigadas, como por exemplo: anúncios em jornais (Folha de São Paulo, Diário de São Paulo, Estado de São Paulo, Jornal do Bairro - região do Butantã) e rádios (CBN, Bandeirantes e USP); afixação de cartazes em pontos de ônibus do Campus Universitário da Universidade de São Paulo, na Companhia do Metropolitano de São Paulo (metrô) e na Companhia Paulista de Trens Metropolitanos (CPTM). De fato, mais de 500 mulheres com história de histerectomia e idade entre 45 e 60 anos foram recrutadas para o estudo.

Outra limitação refere-se à medida da pressão arterial durante a sessão experimental do clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico que foi realizada na perna. Sabe-se que esta medida aumenta os valores da pressão arterial sistólica em aproximadamente 30 mmHg (MCARDLE, KATCH & KATCH, 1996), o que compromete a comparação dos níveis de pressão arterial sistólica obtidos nesta tese com os níveis observados em outros estudos que realizaram a medida no braço. Além disso, a execução dessa medida parece influenciar os valores de pressão arterial média e, por conseguinte, da condutância vascular do antebraço, uma vez que esta é calculada pelo coeficiente entre o fluxo sanguíneo do antebraço e a pressão arterial média. Por este motivo, a condutância avaliada nesta tese foi denominada como índice de condutância do antebraço. A pressão arterial foi medida na perna devido ao fato de que durante os experimentos, um dos braços estava sendo utilizado para a coleta sanguínea e o outro para a medida do fluxo sanguíneo. Nos estudos anteriores do nosso grupo, a medida da pressão arterial foi realizada no braço contralateral ao braço em que era realizada a medida do fluxo sanguíneo, ou seja, no mesmo braço em que se realizava a coleta sanguínea. No entanto, o número de coletas hemolisadas, sobretudo para dosagem de insulina, foi muito grande, o que nos fez optar pela medida na perna. Apesar dos valores absolutos serem diferentes com a medida realizada na perna, como o objetivo deste estudo foi avaliar a alteração da pressão arterial e, em todos os grupos, a medida foi realizada nas

mesmas condições, o local de medição não deve ter influenciado os resultados encontrados.

Por fim, apesar do processo de aleatorização computadorizada ter sido realizado de forma duplo-cega e do grande esforço realizado para selecionar uma casuística homogênea, verificou-se que para os dados de glicemia e fluxo sanguíneo do antebraço houve diferença entre os grupos do estudo. Porém, para a glicemia, a diferença foi muito pequena, não tendo significância fisiológica. Em relação ao fluxo sanguíneo, a diferença foi observada, independentemente da fase do estudo (pré ou pós-intervenção), de modo que não influenciou no resultado desta tese.

12 CONCLUSÃO

Nesta tese, verificou-se que, em mulheres histerectomizadas, saudáveis e na pós-menopausa, a hiperinsulinemia aguda promoveu ativação simpática, resultando num desvio da modulação autonômica cardíaca em favor de um predomínio simpático, o que resultou na elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica. Por outro lado, a hiperinsulinemia aguda produziu vasodilatação, que contrabalançou a ativação simpática, resultando na manutenção da pressão arterial diastólica.

O uso da terapia hormonal não modificou a sensibilidade à insulina, nem alterou as respostas hemodinâmicas e neurais à hiperinsulinemia aguda, porém impediu a diminuição da resposta vasodilatadora induzida pela insulina, que foi observada em mulheres pós-menopausadas, sedentárias e que não fizeram uso da terapia hormonal.

A realização do treinamento físico aeróbico aumentou a sensibilidade à insulina, diminuindo o aumento da atividade nervosa simpática à hiperinsulinemia e impedindo a redução da vasodilatação induzida pela hiperinsulinemia. No entanto, este treinamento não modificou as respostas de pressão arterial e frequência cardíaca à hiperinsulinemia aguda.

A associação da terapia hormonal ao treinamento físico promoveu efeito aditivo apenas na redução do aumento dos níveis de adrenalina plasmática induzido pela hiperinsulinemia.

REFERÊNCIAS

(FEMS), F. O. N. E. M. S. Conclusions of the 2nd European Consensus Meeting on Menopause. Menopause review, v.8, n.2, p.1-7, 2003

ACSM. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 2007

AMARAL, S. L.; ZORN, T. M.; MICHELINI, L. C. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens, v.18, n.11, p.1563-72, 2000

AMIGONI, S.; MORELLI, P.; PARAZZINI, F.; CHATENAUD, L. Determinants of elevated blood pressure in women around menopause: results from a cross-sectional study in Italy. Maturitas, v.34, n.1, p.25-32, 2000

ANDERSON, E. A.; HOFFMAN, R. P.; BALON, T. W.; SINKEY, C. A.; MARK, A. L. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. J Clin Invest, v.87, n.6, p.2246-52, 1991

ARAKAWA, K. Exercise, a measure to lower blood pressure and reduce other risks. Clin Exp Hypertens, v.21, n.5-6, p.797-803, 1999

ARAUZ-PACHECO, C.; LENDER, D.; SNELL, P. G.; HUET, B.; RAMIREZ, L. C.; BREEN, L.; MORA, P.; RASKIN, P. Relationship between insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and insulin-mediated sympathetic activation in normotensive and hypertensive subjects. Am J Hypertens, v.9, n.12 Pt 1, p.1172-8, 1996

ASIKAINEN, T. M.; KUKKONEN-HARJULA, K.; MIILUNPALO, S. Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomised controlled trials. Sports Med, v.34, n.11, p.753-78, 2004

ASIKAINEN, T. M.; MIILUNPALO, S.; KUKKONEN-HARJULA, K.; NENONEN, A.; PASANEN, M.; RINNE, M.; UUSI-RASI, K.; OJA, P.; VUORI, I. Walking trials in postmenopausal women: effect of low doses of exercise and exercise fractionization on coronary risk factors. Scand J Med Sci Sports, v.13, n.5, p.284-92, 2003

BAGNOLI, V. R.; J.S., A.; F.C., Rosas.; PINOTTI, J. A. Terapia de Reposição Hormonal: Esquemas. In: A. M. Fonseca, H. W. Halbe, *et al* (Ed.). Terapia de reposição Hormonal em situações especiais. São Paulo, 2001. Terapia de Reposição Hormonal: Esquemas

BAHIA, L.; DE AGUIAR, L. G.; VILLELA, N. R.; BOTTINO, D.; BOUSKELA, E. [The endothelium in the metabolic syndrome]. Arq Bras Endocrinol Metabol, v.50, n.2, p.291-303, 2006

BARON, A. D.; BRECHTEL-HOOK, G.; JOHNSON, A.; HARDIN, D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. Hypertension, v.21, n.2, p.129-35, 1993

- BARON, A. D.; BRECHTEL, G. Insulin differentially regulates systemic and skeletal muscle vascular resistance. Am J Physiol, v.265, n.1 Pt 1, p.E61-7, 1993
- BARON, A. D.; TARSHOBY, M.; HOOK, G.; LAZARIDIS, E. N.; CRONIN, J.; JOHNSON, A.; STEINBERG, H. O. Interaction between insulin sensitivity and muscle perfusion on glucose uptake in human skeletal muscle: evidence for capillary recruitment. Diabetes, v.49, n.5, p.768-74, 2000
- BERGHOLM, R.; WESTERBACKA, J.; VEHKAVAARA, S.; SEPPALA-LINDROOS, A.; GOTO, T.; YKI-JARVINEN, H. Insulin sensitivity regulates autonomic control of heart rate variation independent of body weight in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab, v.86, n.3, p.1403-9, 2001
- BERNE, C.; FAGIUS, J.; POLLARE, T.; HJEMDAHL, P. The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinaemia. Evidence from microelectrode nerve recordings in healthy subjects. Diabetologia, v.35, n.9, p.873-9, 1992
- BHAMBHANI, Y.; SINGH, M. Ventilatory thresholds during a graded exercise test. Respiration, v.47, n.2, p.120-8, 1985
- BISQUOLO, V. A.; CARDOSO, C. G., JR.; ORTEGA, K. C.; GUSMAO, J. L.; TINUCCI, T.; NEGRAO, C. E.; WAJCHENBERG, B. L.; MION, D., JR.; FORJAZ, C. L. Previous exercise attenuates muscle sympathetic activity and increases blood flow during acute euglycemic hyperinsulinemia. J Appl Physiol, v.98, n.3, p.866-71, 2005
- BOGARDUS, C.; RAVUSSIN, E.; ROBBINS, D. C.; WOLFE, R. R.; HORTON, E. S.; SIMS, E. A. Effects of physical training and diet therapy on carbohydrate metabolism in patients with glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes, v.33, n.4, p.311-8, 1984
- BRUSSAARD, H. E.; GEVERS LEUVEN, J. A.; FROLICH, M.; KLUFT, C.; KRANS, H. M. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. Diabetologia, v.40, n.7, p.843-9, 1997
- CARDIOLOGIA, S. B. D.; NEFROLOGIA, S. B. D. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. 2006
- CARDOSO, C. G., JR.; SAKAI, D.; PINTO, L. G.; LABES, E.; DE GUSMAO, J. L.; ABRAHAO, S. B.; TINUCCI, T.; MION, D., JR.; DA FONSECA, A. M.; FORJAZ, C. L. Neurovascular and hemodynamic responses to hyperinsulinemia in healthy postmenopausal women. Maturitas, v.58, n.1, p.50-8, 2007
- CARR, M. C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. J Clin Endocrinol Metab, v.88, n.6, p.2404-11, 2003
- CASTELLI, W. P.; ABBOTT, R. D.; MCNAMARA, P. M. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. Circulation, v.67, n.4, p.730-4, 1983

CAULIN-GLASER, T.; GARCIA-CARDENA, G.; SARREL, P.; SESSA, W. C.; BENDER, J. R. 17 beta-estradiol regulation of human endothelial cell basal nitric oxide release, independent of cytosolic Ca²⁺ mobilization. Circ Res, v.81, n.5, p.885-92, 1997

CHIBALIN, A. V.; YU, M.; RYDER, J. W.; SONG, X. M.; GALUSKA, D.; KROOK, A.; WALLBERG-HENRIKSSON, H.; ZIERATH, J. R. Exercise-induced changes in expression and activity of proteins involved in insulin signal transduction in skeletal muscle: differential effects on insulin-receptor substrates 1 and 2. Proc Natl Acad Sci U S A, v.97, n.1, p.38-43, 2000

CHOBANIAN, A. V.; BAKRIS, G. L.; BLACK, H. R.; CUSHMAN, W. C.; GREEN, L. A.; IZZO, J. L., JR.; JONES, D. W.; MATERSON, B. J.; OPARIL, S.; WRIGHT, J. T., JR.; ROCCELLA, E. J. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension, v.42, n.6, p.1206-52, 2003a

_____. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA, v.289, n.19, p.2560-72, 2003b

CHRIST, C. Y.; HUNT, D.; HANCOCK, J.; GARCIA-MACEDO, R.; MANDARINO, L. J.; IVY, J. L. Exercise training improves muscle insulin resistance but not insulin receptor signaling in obese Zucker rats. J Appl Physiol, v.92, n.2, p.736-44, 2002

CHURCH, T. S.; EARNEST, C. P.; SKINNER, J. S.; BLAIR, S. N. 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.2081-91, 2007

CLARKSON, P.; MONTGOMERY, H. E.; MULLEN, M. J.; DONALD, A. E.; POWE, A. J.; BULL, T.; JUBB, M.; WORLD, M.; DEANFIELD, J. E. Exercise training enhances endothelial function in young men. J Am Coll Cardiol, v.33, n.5, p.1379-85, 1999

COLACURCI, N.; ZARCONE, R.; MOLLO, A.; RUSSO, G.; PASSARO, M.; DE SETA, L.; DE FRANCISCIS, P. Effects of hormone replacement therapy on glucose metabolism. Panminerva Med, v.40, n.1, p.18-21, 1998

CORNELISSEN, V. A.; FAGARD, R. H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. Hypertension, v.46, n.4, p.667-75, 2005

CORNELISSEN, V. A.; VERHEYDEN, B.; AUBERT, A. E.; FAGARD, R. H. Effects of aerobic training intensity on resting, exercise and post-exercise blood pressure, heart rate and heart-rate variability. J Hum Hypertens, 2009

COX, J. H.; CORTRIGHT, R. N.; DOHM, G. L.; HOUMARD, J. A. Effect of aging on response to exercise training in humans: skeletal muscle GLUT-4 and insulin sensitivity. J Appl Physiol, v.86, n.6, p.2019-25, 1999

DALLONGEVILLE, J.; MARECAUX, N.; ISOREZ, D.; ZYLBERGBERG, G.; FRUCHART, J. C.; AMOUYEL, P. Multiple coronary heart disease risk factors are associated with menopause and influenced by substitutive hormonal therapy in a cohort of French women. Atherosclerosis, v.118, n.1, p.123-33, 1995

DE JONGH, R. T.; SERNE, E. H.; RG, I. J.; STEHOUWER, C. D. Microvascular function: a potential link between salt sensitivity, insulin resistance and hypertension. J Hypertens, v.25, n.9, p.1887-93, 2007

DE MEERSMAN, R. E.; ZION, A. S.; GIARDINA, E. G.; WEIR, J. P.; LIEBERMAN, J. S.; DOWNEY, J. A. Estrogen replacement, vascular distensibility, and blood pressures in postmenopausal women. Am J Physiol, v.274, n.5 Pt 2, p.H1539-44, 1998

DEFRONZO, R. A.; COOKE, C. R.; ANDRES, R.; FALOONA, G. R.; DAVIS, P. J. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. J Clin Invest, v.55, n.4, p.845-55, 1975

DEFRONZO, R. A.; TOBIN, J. D.; ANDRES, R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol, v.237, n.3, p.E214-23, 1979

DELARUE, J.; MAGNAN, C. Free fatty acids and insulin resistance. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, v.10, n.2, p.142-8, 2007

DESPRES, J. P.; POULIOT, M. C.; MOORJANI, S.; NADEAU, A.; TREMBLAY, A.; LUPIEN, P. J.; THERIAULT, G.; BOUCHARD, C. Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. Am J Physiol, v.261, n.2 Pt 1, p.E159-67, 1991

DICKHUTH, H. H.; LEHMANN, M.; AUCH-SCHWELK, W.; MEINERTZ, T.; KEUL, J. Physical training, vegetative regulation, and cardiac hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol, v.10 Suppl 6, p.S71-8, 1987

DOUGLAS, P. S. Doença das artérias coronárias em mulheres. In: E. Braunwald, D. P. Zipes, *et al* (Ed.). Tratado de Medicina Cardiovascular. São Paulo, v.2, 2003. Doença das artérias coronárias em mulheres, p.2385

DUNCAN, J. J.; FARR, J. E.; UPTON, S. J.; HAGAN, R. D.; OGLESBY, M. E.; BLAIR, S. N. The effects of aerobic exercise on plasma catecholamines and blood pressure in patients with mild essential hypertension. JAMA, v.254, n.18, p.2609-13, 1985

EARNEST, C. P.; LAVIE, C. J.; BLAIR, S. N.; CHURCH, T. S. Heart rate variability characteristics in sedentary postmenopausal women following six months of exercise training: the DREW study. PLoS One, v.3, n.6, p.e2288, 2008

Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA, v.273, n.3, p.199-208, 1995

EGAMI, R.; TANAKA, Y.; NOZAKI, M.; KOERA, K.; OKUMA, A.; NAKANO, H. Chronic treatment with 17beta-estradiol increases susceptibility of smooth muscle cells to nitric oxide. Eur J Pharmacol, v.520, n.1-3, p.142-9, 2005

EL-MAS, M. M.; ABDEL-RAHMAN, A. A. Estrogen enhances baroreflex control of heart rate in conscious ovariectomized rats. Can J Physiol Pharmacol, v.76, n.4, p.381-6, 1998

ESPELAND, M. A.; HOGAN, P. E.; FINEBERG, S. E.; HOWARD, G.; SCHROTT, H.; WACLAWIW, M. A.; BUSH, T. L. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. Diabetes Care, v.21, n.10, p.1589-95, 1998

ESPELAND, M. A.; MARCOVINA, S. M.; MILLER, V.; WOOD, P. D.; WASILAUSKAS, C.; SHERWIN, R.; SCHROTT, H.; BUSH, T. L. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. Circulation, v.97, n.10, p.979-86, 1998

Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, v.285, n.19, p.2486-97, 2001

FAGARD, R. H. Effects of exercise, diet and their combination on blood pressure. J Hum Hypertens, v.19 Suppl 3, p.S20-4, 2005

FENG, Y.; HONG, X.; WILKER, E.; LI, Z.; ZHANG, W.; JIN, D.; LIU, X.; ZANG, T.; XU, X. Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases. Atherosclerosis, v.196, n.2, p.590-7, 2008

FONSECA, A. M.; BAGNOLI, R. V.; HALBE, H. W.; PINOTTI, J. A. Terapia de reposição hormonal em situações especiais. Rio de Janeiro. 2001. 204 p.

FORJAZ, C. L.; RAMIRES, P. R.; TINUCCI, T.; ORTEGA, K. C.; SALOMAO, H. E.; IGNES, E. C.; WAJCHENBERG, B. L.; NEGRAO, C. E.; MION, D., JR. Postexercise responses of muscle sympathetic nerve activity and blood flow to hyperinsulinemia in humans. J Appl Physiol, v.87, n.2, p.824-9, 1999

FREITAS, O. C.; RESENDE DE CARVALHO, F.; MARQUES NEVES, J.; VELUDO, P. K.; SILVA PARREIRA, R.; MARAFIOTTI GONCALVES, R.; ARENALES DE LIMA, S.; BULGARELLI BESTETTI, R. Prevalence of hypertension in the urban population of Catanduva, in the State of Sao Paulo, Brazil. Arq Bras Cardiol, v.77, n.1, p.9-21, 2001

GANS, R. O.; VD TOORN, L.; BILO, H. J.; NAUTA, J. J.; HEINE, R. J.; DONKER, A. J. Renal and cardiovascular effects of exogenous insulin in healthy volunteers. Clin Sci (Lond), v.80, n.3, p.219-25, 1991

GAO, H.; BRYZGALOVA, G.; HEDMAN, E.; KHAN, A.; EFENDIC, S.; GUSTAFSSON, J. A.; DAHLMAN-WRIGHT, K. Long-term administration of estradiol decreases expression of hepatic lipogenic genes and improves insulin sensitivity in ob/ob mice: a possible mechanism is through direct regulation of signal transducer and activator of transcription 3. Mol Endocrinol, v.20, n.6, p.1287-99, 2006

GEBARA, O. C.; MITTLEMAN, M. A.; SUTHERLAND, P.; LIPINSKA, I.; MATHENEY, T.; XU, P.; WELTY, F. K.; WILSON, P. W.; LEVY, D.; MULLER, J. E.; ET AL. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. Circulation, v.91, n.7, p.1952-8, 1995

GENUTH, S. O Sistema Endócrino. In: R. Berne, M. Levy, *et al* (Ed.). Fisiologia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. O Sistema Endócrino

GILLETT, P.; CASERTA, M. Changes in aerobic power, body composition, and exercise adherence in obese, postmenopausal women six months after exercise training. Menopause, v.3, n.3, p.126-132, 1996

GILLIGAN, D. M.; BADAR, D. M.; PANZA, J. A.; QUYYUMI, A. A.; CANNON, R. O., 3RD. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. Circulation, v.90, n.2, p.786-91, 1994

_____. Effects of estrogen replacement therapy on peripheral vasomotor function in postmenopausal women. Am J Cardiol, v.75, n.4, p.264-8, 1995

GOLDSMITH, R. L.; BLOOMFIELD, D. M.; ROSENWINKEL, E. T. Exercise and autonomic function. Coron Artery Dis, v.11, n.2, p.129-35, 2000

GOODROW, G. J.; L'HOMMEDIEU, G. D.; GANNON, B.; SITES, C. K. Predictors of worsening insulin sensitivity in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol, v.194, n.2, p.355-61, 2006

GOODYEAR, L. J.; HIRSHMAN, M. F.; VALYOU, P. M.; HORTON, E. S. Glucose transporter number, function, and subcellular distribution in rat skeletal muscle after exercise training. Diabetes, v.41, n.9, p.1091-9, 1992

GORDON, T.; KANNEL, W. B.; HJORTLAND, M. C.; MCNAMARA, P. M. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Intern Med, v.89, n.2, p.157-61, 1978

GRASSI, G.; SERAVALLE, G.; MANCIA, G.; ZANCHETTI, A. Hemodynamic and neural effects of urapidil and prazosin in essential hypertensives. Blood Press Suppl, v.4, p.13-8, 1994

GRODSTEIN, F.; MANSON, J. E.; COLDITZ, G. A.; WILLETT, W. C.; SPEIZER, F. E.; STAMPFER, M. J. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med, v.133, n.12, p.933-41, 2000

GRUNFELD, B.; GIMENEZ, M.; BALZARETTI, M.; RABINOVICH, L.; ROMO, M.; SIMSOLO, R. Insulin effect on renal sodium reabsorption in adolescent offspring of essential hypertensive parents. Hypertension, v.26, n.6 Pt 2, p.1089-92, 1995

HAGBERG, J. M.; FERRELL, R. E.; DENGEL, D. R.; WILUND, K. R. Exercise training-induced blood pressure and plasma lipid improvements in hypertensives may be genotype dependent. Hypertension, v.34, n.1, p.18-23, 1999

HARDIN, D. S.; AZZARELLI, B.; EDWARDS, J.; WIGGLESWORTH, J.; MAIANU, L.; BRECHTEL, G.; JOHNSON, A.; BARON, A.; GARVEY, W. T. Mechanisms of enhanced insulin sensitivity in endurance-trained athletes: effects on blood flow and differential expression of GLUT 4 in skeletal muscles. J Clin Endocrinol Metab, v.80, n.8, p.2437-46, 1995

HAUSBERG, M.; MARK, A. L.; HOFFMAN, R. P.; SINKEY, C. A.; ANDERSON, E. A. Dissociation of sympathoexcitatory and vasodilator actions of modestly elevated plasma insulin levels. J Hypertens, v.13, n.9, p.1015-21, 1995

Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation, v.93, n.5, p.1043-65, 1996

HELMRICH, S. P.; RAGLAND, D. R.; LEUNG, R. W.; PAFFENBARGER, R. S., JR. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med, v.325, n.3, p.147-52, 1991

HERRINGTON, D. M.; REBOUSSIN, D. M.; BROSNIHAN, K. B.; SHARP, P. C.; SHUMAKER, S. A.; SNYDER, T. E.; FURBERG, C. D.; KOWALCHUK, G. J.; STUCKEY, T. D.; ROGERS, W. J.; GIVENS, D. H.; WATERS, D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. N Engl J Med, v.343, n.8, p.522-9, 2000

HISAMOTO, K.; OHMACHI, M.; KURACHI, H.; HAYAKAWA, J.; KANDA, Y.; NISHIO, Y.; ADACHI, K.; TASAKA, K.; MIYOSHI, E.; FUJIWARA, N.; TANIGUCHI, N.; MURATA, Y. Estrogen induces the Akt-dependent activation of endothelial nitric-oxide synthase in vascular endothelial cells. J Biol Chem, v.276, n.5, p.3459-67, 2001

HOFFMAN, R. P.; SINKEY, C. A.; DOPP, J. M.; PHILLIPS, B. G. Lack of effect of alpha- and beta-adrenergic inhibition on forearm glucose uptake despite differences in forearm blood flow in healthy humans. Metabolism, v.51, n.11, p.1506-13, 2002

HOLVOET, P.; HARRIS, T. B.; TRACY, R. P.; VERHAMME, P.; NEWMAN, A. B.; RUBIN, S. M.; SIMONSICK, E. M.; COLBERT, L. H.; KRITCHEVSKY, S. B. Association of high coronary heart disease risk status with circulating oxidized LDL in the well-functioning elderly: findings from the Health, Aging, and Body Composition study. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.23, n.8, p.1444-8, 2003

HUFFMAN, K. M.; SLENTZ, C. A.; JOHNSON, J. L.; SAMSA, G. P.; DUSCHA, B. D.; TANNER, C. J.; ANNEX, B. H.; HOUMARD, J. A.; KRAUS, W. E. Impact of hormone replacement therapy on exercise training-induced improvements in insulin action in sedentary overweight adults. Metabolism, v.57, n.7, p.888-95, 2008

HULLEY, S.; GRADY, D.; BUSH, T.; FURBERG, C.; HERRINGTON, D.; RIGGS, B.; VITTINGHOFF, E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA, v.280, n.7, p.605-13, 1998

HUTLEY, L.; PRINS, J. B. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. Am J Med Sci, v.330, n.6, p.280-9, 2005

IMTHURN, B.; ROSSELLI, M.; JAEGER, A. W.; KELLER, P. J.; DUBEY, R. K. Differential effects of hormone-replacement therapy on endogenous nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17 beta-estradiol valerate and cyproterone acetate or medroxyprogesterone acetate. J Clin Endocrinol Metab, v.82, n.2, p.388-94, 1997

ITALIA, G. D. S. P. M. Risk factors for high blood pressure in women attending menopause clinics in Italy. Maturitas, v.53, n.1, p.83-8, 2006

IZUMI, Y.; MATSUMOTO, K.; OZAWA, Y.; KASAMAKI, Y.; SHINNO, A.; OHTA, M.; JUMABAY, M.; NAKAYAMA, T.; YOKOYAMA, E.; SHIMABUKURO, H.; KAWAMURA, H.; CHENG, Z.; MA, Y.; MAHMUT, M. Effect of age at menopause on blood pressure in postmenopausal women. Am J Hypertens, v.20, n.10, p.1045-50, 2007

JENSEN, M. D.; MARTIN, M. L.; CRYER, P. E.; ROUST, L. R. Effects of estrogen on free fatty acid metabolism in humans. Am J Physiol, v.266, n.6 Pt 1, p.E914-20, 1994

JO, Y.; ARITA, M.; BABA, A.; NAKAMURA, H.; UEDA, E.; HANO, T.; UENO, Y.; KUCHII, M.; NISHIO, I.; MASUYAMA, Y. Blood pressure and sympathetic activity following responses to aerobic exercise in patients with essential hypertension. Clin Exp Hypertens A, v.11 Suppl 1, p.411-7, 1989

JURCA, R.; CHURCH, T. S.; MORSS, G. M.; JORDAN, A. N.; EARNEST, C. P. Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women. Am Heart J, v.147, n.5, p.e21, 2004

KAMALI, P.; MULLER, T.; LANG, U.; CLAPP, J. F., 3RD. Cardiovascular responses of perimenopausal women to hormonal replacement therapy. Am J Obstet Gynecol, v.182, n.1 Pt 1, p.17-22, 2000

KANNEL, W. B.; HJORTLAND, M. C.; MCNAMARA, P. M.; GORDON, T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. Ann Intern Med, v.85, n.4, p.447-52, 1976

KATZ, A. I. Renal Na-K-ATPase: its role in tubular sodium and potassium transport. Am J Physiol, v.242, n.3, p.F207-19, 1982

KIMMERLE, R.; HEINEMANN, L.; HEISE, T.; BENDER, R.; WEYER, C.; HIRSCHBERGER, S.; BERGER, M. Influence of continuous combined estradiol-norethisterone acetate preparations on insulin sensitivity in postmenopausal nondiabetic women. Menopause, v.6, n.1, p.36-42, 1999

KODAMA, S.; TANAKA, S.; SAITO, K.; SHU, M.; SONE, Y.; ONITAKE, F.; SUZUKI, E.; SHIMANO, H.; YAMAMOTO, S.; KONDO, K.; OHASHI, Y.; YAMADA, N.; SONE, H. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. Arch Intern Med, v.167, n.10, p.999-1008, 2007

KOGA, M.; IDEISHI, M.; MATSUSAKI, M.; TASHIRO, E.; KINOSHITA, A.; IKEDA, M.; TANAKA, H.; SHINDO, M.; ARAKAWA, K. Mild exercise decreases plasma endogenous digitalislike substance in hypertensive individuals. Hypertension, v.19, n.2 Suppl, p.II231-6, 1992

KRAUS, W. E.; HOUMARD, J. A.; DUSCHA, B. D.; KNETZGER, K. J.; WHARTON, M. B.; MCCARTNEY, J. S.; BALES, C. W.; HENES, S.; SAMSA, G. P.; OTVOS, J. D.; KULKARNI, K. R.; SLENTZ, C. A. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. N Engl J Med, v.347, n.19, p.1483-92, 2002

KROTKIEWSKI, M.; LONNROTH, P.; MANDROUKAS, K.; WROBLEWSKI, Z.; REBUFFE-SCRIVE, M.; HOLM, G.; SMITH, U.; BJORNTORP, P. The effects of physical training on insulin secretion and effectiveness and on glucose metabolism in obesity and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia, v.28, n.12, p.881-90, 1985

KUMAGAI, S.; HOLMANG, A.; BJORNTORP, P. The effects of oestrogen and progesterone on insulin sensitivity in female rats. Acta Physiol Scand, v.149, n.1, p.91-7, 1993

LATERZA, M. C.; DE MATOS, L. D.; TROMBETTA, I. C.; BRAGA, A. M.; ROVEDA, F.; ALVES, M. J.; KRIEGER, E. M.; NEGRAO, C. E.; RONDON, M. U. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. Hypertension, v.49, n.6, p.1298-306, 2007

LEAL-CERRO, A.; GIPPINI, A.; AMAYA, M. J.; LAGE, M.; MATO, J. A.; DIEGUEZ, C.; CASANUEVA, F. F. Mechanisms underlying the neuroendocrine response to physical exercise. J Endocrinol Invest, v.26, n.9, p.879-85, 2003

LEBLANC, J.; TREMBLAY, A.; RICHARD, D.; NADEAU, A. Daily variations of plasma glucose and insulin in physically-trained and sedentary subjects. Metabolism, v.32, n.6, p.552-7, 1983

LEIS, D.; BRAUN, S. The effect of oral estrogen therapy on serum FSH and LH levels in young women with hyper-gonadotrophic ovarian failure. Arch Gynecol, v.230, n.3, p.225-30, 1981

LEMBO, G.; NAPOLI, R.; CAPALDO, B.; RENDINA, V.; IACCARINO, G.; VOLPE, M.; TRIMARCO, B.; SACCA, L. Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. J Clin Invest, v.90, n.1, p.24-9, 1992

LEVESQUE, M.; SANTURE, M.; PITRE, M.; NADEAU, A.; BACHELARD, H. Cholinergic involvement in vascular and glucoregulatory actions of insulin in rats. Diabetes, v.55, n.2, p.398-404, 2006

LI, G. W. [Is hypertension closely related to insulin resistance?]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, v.44, n.3, p.163-4, 2005

LIEBERMAN, E. H.; GERHARD, M. D.; UEHATA, A.; WALSH, B. W.; SELWYN, A. P.; GANZ, P.; YEUNG, A. C.; CREAGER, M. A. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. Ann Intern Med, v.121, n.12, p.936-41, 1994

LIND, L.; FUGMANN, A.; MILLGARD, J.; BERNE, C.; LITHELL, H. Insulin-mediated vasodilatation, but not glucose uptake or endothelium-mediated vasodilatation, is enhanced in young females compared with males. Clin Sci (Lond), v.102, n.2, p.241-6, 2002

LIU, C. C.; KUO, T. B.; YANG, C. C. Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. Am J Physiol Heart Circ Physiol, v.285, n.5, p.H2188-93, 2003

LOBO, R. A. What is the effect of estrogen on blood pressure after menopause? Menopause, v.13, n.3, p.331-3, 2006

LOPARDO, L. A.; FORJAZ, C. L. M. Influência da intensidade e do volume do treinamento aeróbico na redução da pressão arterial de hipertensos. Revista Brasileira de Ciência e Movimento, v.15, n.3, p.115-122, 2007

LUZ, P. L.; LAURINDO, F. R. M.; CHAGAS, A. C. P. Endotélio & Doenças Cardiovasculares. São Paulo. 2005. 412 p.

LYNCH, J.; HELMRICH, S. P.; LAKKA, T. A.; KAPLAN, G. A.; COHEN, R. D.; SALONEN, R.; SALONEN, J. T. Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. Arch Intern Med, v.156, n.12, p.1307-14, 1996

MAEDA, S.; MIYAUCHI, T.; KAKIYAMA, T.; SUGAWARA, J.; IEMITSU, M.; IRUKAYAMA-TOMOBE, Y.; MURAKAMI, H.; KUMAGAI, Y.; KUNO, S.; MATSUDA, M. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. Life Sci, v.69, n.9, p.1005-16, 2001

MAJMUDAR, N. G.; ROBSON, S. C.; FORD, G. A. Effects of the menopause, gender, and estrogen replacement therapy on vascular nitric oxide activity. J Clin Endocrinol Metab, v.85, n.4, p.1577-83, 2000

MALLIANI, A.; PAGANI, M.; LOMBARDI, F. Physiology and clinical implications of variability of cardiovascular parameters with focus on heart rate and blood pressure. Am J Cardiol, v.73, n.10, p.3C-9C, 1994

MANWARING, P.; MORFIS, L.; DIAMOND, T.; HOWES, L. G. The effects of hormone replacement therapy on plasma lipids in type II diabetes. Maturitas, v.34, n.3, p.239-47, 2000

MAYER-DAVIS, E. J.; D'AGOSTINO, R., JR.; KARTER, A. J.; HAFFNER, S. M.; REWERS, M. J.; SAAD, M.; BERGMAN, R. N. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. JAMA, v.279, n.9, p.669-74, 1998

MCARDLE, W.; KATCH, F.; KATCH, V. Fisiologia do Exercício - Energia, Nutrição e Desempenho Humano. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1996

MEZA-MUNOZ, D. E.; FAJARDO, M. E.; PEREZ-LUQUE, E. L.; MALACARA, J. M. Factors associated with estrogen receptors-alpha (ER-alpha) and -beta (ER-beta) and progesterone receptor abundance in obese and non obese pre- and post-menopausal women. Steroids, v.71, n.6, p.498-503, 2006

MONCADA, S.; PALMER, R. M.; HIGGS, E. A. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. Hypertension, v.12, n.4, p.365-72, 1988

MOORE, R. D. Effects of insulin upon ion transport. Biochim Biophys Acta, v.737, n.1, p.1-49, 1983

MOREAU, K. L.; DONATO, A. J.; TANAKA, H.; JONES, P. P.; GATES, P. E.; SEALS, D. R. Basal leg blood flow in healthy women is related to age and hormone replacement therapy status. J Physiol, v.547, n.Pt 1, p.309-16, 2003

MORIYAMA, C. K.; ONEDA, B.; BERNARDO, F. R.; CARDOSO, C. G., JR.; FORJAZ, C. L.; ABRAHAO, S. B.; MION, D., JR.; FONSECA, A. M.; TINUCCI, T. A randomized, placebo-controlled trial of the effects of physical exercises and estrogen therapy on health-related quality of life in postmenopausal women. Menopause, v.15, n.4 Pt 1, p.613-8, 2008

- MUGGE, A.; RIEDEL, M.; BARTON, M.; KUHN, M.; LICHTLEN, P. R. Endothelium independent relaxation of human coronary arteries by 17 beta-oestradiol in vitro. Cardiovasc Res, v.27, n.11, p.1939-42, 1993
- MUNIYAPPA, R.; MONTAGNANI, M.; KOH, K. K.; QUON, M. J. Cardiovascular actions of insulin. Endocr Rev, v.28, n.5, p.463-91, 2007
- MUNOZ, J.; DERSTINE, A.; GOWER, B. A. Fat distribution and insulin sensitivity in postmenopausal women: influence of hormone replacement. Obes Res, v.10, n.6, p.424-31, 2002
- MUNTZEL, M. S.; MALENA, H.; DRUEKE, T. Inhibition of nitric oxide synthesis attenuates insulin-mediated sympathetic activation in rats. J Hypertens, v.19, n.9, p.1625-31, 2001
- MYSLIVECEK, P. R.; BROWN, C. A.; WOLFE, L. A. Effects of physical conditioning on cardiac autonomic function in healthy middle-aged women. Can J Appl Physiol, v.27, n.1, p.1-18, 2002
- NARKIEWICZ, K.; VAN DE BORNE, P.; MONTANO, N.; HERING, D.; KARA, T.; SOMERS, V. K. Sympathetic neural outflow and chemoreflex sensitivity are related to spontaneous breathing rate in normal men. Hypertension, v.47, n.1, p.51-5, 2006
- NEGRAO, C. E.; IRIGOYEN, M. C.; MOREIRA, E. D.; BRUM, P. C.; FREIRE, P. M.; KRIEGER, E. M. Effect of exercise training on RSNA, baroreflex control, and blood pressure responsiveness. Am J Physiol, v.265, n.2 Pt 2, p.R365-70, 1993
- NEGRAO, C. E.; MOREIRA, E. D.; SANTOS, M. C.; FARAH, V. M.; KRIEGER, E. M. Vagal function impairment after exercise training. J Appl Physiol, v.72, n.5, p.1749-53, 1992
- NEVES, V. F.; SILVA DE SA, M. F.; GALLO, L., JR.; CATAI, A. M.; MARTINS, L. E.; CRESCENCIO, J. C.; PERPETUO, N. M.; SILVA, E. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. Braz J Med Biol Res, v.40, n.4, p.491-9, 2007
- O'SULLIVAN, A. J.; HO, K. K. A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab, v.80, n.6, p.1783-8, 1995
- OLEFSKY, J.; FARQUHAR, J. W.; REAVEN, G. Relationship between fasting plasma insulin level and resistance to insulin-mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects. Diabetes, v.22, n.7, p.507-13, 1973
- ONEDA, B.; FORJAZ, C. L.; BERNARDO, F. R.; ARAUJO, T. G.; GUSMAO, J. L.; LABES, E.; ABRAHAO, S. B.; MION, D., JR.; FONSECA, A. M.; TINUCCI, T. Low-dose estrogen therapy does not change postexercise hypotension, sympathetic nerve activity reduction, and vasodilation in healthy postmenopausal women. Am J Physiol Heart Circ Physiol, v.295, n.4, p.H1802-8, 2008

PAGANI, M.; MONTANO, N.; PORTA, A.; MALLIANI, A.; ABBOUD, F. M.; BIRKETT, C.; SOMERS, V. K. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. Circulation, v.95, n.6, p.1441-8, 1997

PALIN, S. L.; KUMAR, S.; STURDEE, D. W.; BARNETT, A. H. HRT in women with diabetes--review of the effects on glucose and lipid metabolism. Diabetes Res Clin Pract, v.54, n.2, p.67-77, 2001

PANAY, N.; FENTON, A. IMS Consensus Statements - 'What is their role?'. Climacteric, v.12, n.5, p.365-7, 2009

PAOLISSO, G.; MANZELLA, D.; TAGLIAMONTE, M. R.; RIZZO, M. R.; GAMBARDELLA, A.; VARRICCHIO, M. Effects of different insulin infusion rates on heart rate variability in lean and obese subjects. Metabolism, v.48, n.6, p.755-62, 1999

PERSEGHIN, G.; PRICE, T. B.; PETERSEN, K. F.; RODEN, M.; CLINE, G. W.; GEROW, K.; ROTHMAN, D. L.; SHULMAN, G. I. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. N Engl J Med, v.335, n.18, p.1357-62, 1996

PESCATELLO, L. S.; FRANKLIN, B. A.; FAGARD, R.; FARQUHAR, W. B.; KELLEY, G. A.; RAY, C. A. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. Med Sci Sports Exerc, v.36, n.3, p.533-53, 2004

PICKAR, J. H.; WILD, R. A.; WALSH, B.; HIRVONEN, E.; LOBO, R. A. Effects of different hormone replacement regimens on postmenopausal women with abnormal lipid levels. Menopause Study Group. Climacteric, v.1, n.1, p.26-32, 1998

POEHLMAN, E. T.; TOTH, M. J.; ADES, P. A.; ROSEN, C. J. Menopause-associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor I and blood pressure: a longitudinal study. Eur J Clin Invest, v.27, n.4, p.322-6, 1997

PORTIER, H.; LOUISY, F.; LAUDE, D.; BERTHELOT, M.; GUEZENNEC, C. Y. Intense endurance training on heart rate and blood pressure variability in runners. Med Sci Sports Exerc, v.33, n.7, p.1120-5, 2001

PRICHER, M. P.; FREEMAN, K. L.; BROOKS, V. L. Insulin in the brain increases gain of baroreflex control of heart rate and lumbar sympathetic nerve activity. Hypertension, v.51, n.2, p.514-20, 2008

PUAH, J. A.; BAILEY, C. J. Effect of ovarian hormones on glucose metabolism in mouse soleus muscle. Endocrinology, v.117, n.4, p.1336-40, 1985

RABKIN, R.; RYAN, M. P.; DUCKWORTH, W. C. The renal metabolism of insulin. Diabetologia, v.27, n.3, p.351-7, 1984

- RANDIN, D.; VOLLENWEIDER, P.; TAPPY, L.; JEQUIER, E.; NICOD, P.; SCHERRER, U. Effects of adrenergic and cholinergic blockade on insulin-induced stimulation of calf blood flow in humans. Am J Physiol, v.266, n.3 Pt 2, p.R809-16, 1994
- RAY, C. A.; HUME, K. M. Sympathetic neural adaptations to exercise training in humans: insights from microneurography. Med Sci Sports Exerc, v.30, n.3, p.387-91, 1998
- RHEAUME, C.; WAIB, P. H.; LACOURCIERE, Y.; NADEAU, A.; CLEROUX, J. Effects of mild exercise on insulin sensitivity in hypertensive subjects. Hypertension, v.39, n.5, p.989-95, 2002
- RINCON, J.; HOLMANG, A.; WAHLSTROM, E. O.; LONNROTH, P.; BJORNTORP, P.; ZIERATH, J. R.; WALLBERG-HENRIKSSON, H. Mechanisms behind insulin resistance in rat skeletal muscle after oophorectomy and additional testosterone treatment. Diabetes, v.45, n.5, p.615-21, 1996
- RINDER, M. R.; SPINA, R. J.; EHSANI, A. A. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in older endurance-trained men. J Appl Physiol, v.88, n.2, p.761-6, 2000
- ROSANO, G. M.; PATRIZI, R.; LEONARDO, F.; PONIKOWSKI, P.; COLLINS, P.; SARREL, P. M.; CHIERCHIA, S. L. Effect of estrogen replacement therapy on heart rate variability and heart rate in healthy postmenopausal women. Am J Cardiol, v.80, n.6, p.815-7, 1997
- ROSSI, R.; GRIMALDI, T.; ORIGLIANI, G.; FANTINI, G.; COPPI, F.; MODENA, M. G. Menopause and cardiovascular risk. Pathophysiol Haemost Thromb, v.32, n.5-6, p.325-8, 2002
- ROSSOUW, J. E.; ANDERSON, G. L.; PRENTICE, R. L.; LACROIX, A. Z.; KOOPERBERG, C.; STEFANICK, M. L.; JACKSON, R. D.; BERESFORD, S. A.; HOWARD, B. V.; JOHNSON, K. C.; KOTCHEN, J. M.; OCKENE, J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA, v.288, n.3, p.321-33, 2002
- RUSA, R.; ALKAYED, N. J.; CRAIN, B. J.; TRAYSTMAN, R. J.; KIMES, A. S.; LONDON, E. D.; KLAUS, J. A.; HURN, P. D. 17beta-estradiol reduces stroke injury in estrogen-deficient female animals. Stroke, v.30, n.8, p.1665-70, 1999
- SAKAI, T.; IDEISHI, M.; MIURA, S.; MAEDA, H.; TASHIRO, E.; KOGA, M.; KINOSHITA, A.; SASAGURI, M.; TANAKA, H.; SHINDO, M.; ARAKAWA, K. Mild exercise activates renal dopamine system in mild hypertensives. J Hum Hypertens, v.12, n.6, p.355-62, 1998
- SALEH, T. M.; CRIBB, A. E.; CONNELL, B. J. Role of estrogen in central nuclei mediating stroke-induced changes in autonomic tone. J Stroke Cerebrovasc Dis, v.12, n.4, p.182-95, 2003

SANTOS, R. F.; MONDON, C. E.; REAVEN, G. M.; AZHAR, S. Effects of exercise training on the relationship between insulin binding and insulin-stimulated tyrosine kinase activity in rat skeletal muscle. Metabolism, v.38, n.4, p.376-86, 1989

SATO, Y.; HAYAMIZU, S.; YAMAMOTO, C.; OHKUWA, Y.; YAMANOUCHI, K.; SAKAMOTO, N. Improved insulin sensitivity in carbohydrate and lipid metabolism after physical training. Int J Sports Med, v.7, n.6, p.307-10, 1986

SATO, Y.; NAGASAKI, M.; NAKAI, N.; FUSHIMI, T. Physical exercise improves glucose metabolism in lifestyle-related diseases. Exp Biol Med (Maywood), v.228, n.10, p.1208-12, 2003

SCHERRER, U.; RANDIN, D.; VOLLENWEIDER, P.; VOLLENWEIDER, L.; NICOD, P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. J Clin Invest, v.94, n.6, p.2511-5, 1994

SCHULMAN, I. H.; ARANDA, P.; RAIJ, L.; VERONESI, M.; ARANDA, F. J.; MARTIN, R. Surgical menopause increases salt sensitivity of blood pressure. Hypertension, v.47, n.6, p.1168-74, 2006

SCOTT, E. M.; GREENWOOD, J. P.; VACCA, G.; STOKER, J. B.; GILBEY, S. G.; MARY, D. A. Carbohydrate ingestion, with transient endogenous insulinaemia, produces both sympathetic activation and vasodilatation in normal humans. Clin Sci (Lond), v.102, n.5, p.523-9, 2002

SHLIPAK, M. G.; ANGEJA, B. G.; GO, A. S.; FREDERICK, P. D.; CANTO, J. G.; GRADY, D. Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. Circulation, v.104, n.19, p.2300-4, 2001

SIGGAARD-ANDERSEN, J. Venous occlusion plethysmography on the calf. Evaluation of diagnosis and results in vascular surgery. Dan Med Bull, v.17, p.Suppl I:1-68, 1970

SKOTT, P.; HOTHER-NIELSEN, O.; BRUUN, N. E.; GIESE, J.; NIELSEN, M. D.; BECK-NIELSEN, H.; PARVING, H. H. Effects of insulin on kidney function and sodium excretion in healthy subjects. Diabetologia, v.32, n.9, p.694-9, 1989

SOCIETIES, F. O. N. E. M. Conclusions of the 2nd European Consensus Meeting on Menopause. Menopause review, v.8, n.2, p.1-7, 2003

SONG, D.; ARIKAWA, E.; GALIPEAU, D. M.; YEH, J. N.; BATTELL, M. L.; YUEN, V. G.; MCNEILL, J. H. Chronic estrogen treatment modifies insulin-induced insulin resistance and hypertension in ovariectomized rats. Am J Hypertens, v.18, n.9 Pt 1, p.1189-94, 2005

SORENSEN, M. B.; RASMUSSEN, V.; JENSEN, G.; OTTESEN, B. Temporal changes in clinic and ambulatory blood pressure during cyclic post-menopausal hormone replacement therapy. J Hypertens, v.18, n.10, p.1387-91, 2000

SOUZA, M. O. Efeito do treinamento físico aeróbio nos níveis pressóricos clínicos e de 24 horas de indivíduos hipertensos. 2003. 99. - Escola de Educação Física e Esporte, universidade de São Paulo, São Paulo.

SOUZA, S. B.; FLUES, K.; PAULINI, J.; MOSTARDA, C.; RODRIGUES, B.; SOUZA, L. E.; IRIGOYEN, M. C.; DE ANGELIS, K. Role of exercise training in cardiovascular autonomic dysfunction and mortality in diabetic ovariectomized rats. Hypertension, v.50, n.4, p.786-91, 2007

SPENCER, C. P.; GODSLAND, I. F.; COOPER, A. J.; ROSS, D.; WHITEHEAD, M. I.; STEVENSON, J. C. Effects of oral and transdermal 17beta-estradiol with cyclical oral norethindrone acetate on insulin sensitivity, secretion, and elimination in postmenopausal women. Metabolism, v.49, n.6, p.742-7, 2000

SPOSITO, A. C.; CARAMELLI, B.; FONSECA, F. A. H.; BERTOLAMI, M. C. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.88, n.Supl. 1, 2007

STANOSZ, S.; KULIGOWSKI, D. [Excretion of free catecholamines in urine and water electrolyte balance in women with arterial hypertension during, before and after menopause]. Ginekol Pol, v.66, n.4, p.223-7, 1995

STEFANICK, M. L.; MACKEY, S.; SHEEHAN, M.; ELLSWORTH, N.; HASKELL, W. L.; WOOD, P. D. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. N Engl J Med, v.339, n.1, p.12-20, 1998

STEINER, A. Z.; HODIS, H. N.; LOBO, R. A.; SHOUPE, D.; XIANG, M.; MACK, W. J. Postmenopausal oral estrogen therapy and blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial. Menopause, v.12, n.6, p.728-33, 2005

STENVINKEL, P.; BOLINDER, J.; ALVESTRAND, A. Effects of insulin on renal haemodynamics and the proximal and distal tubular sodium handling in healthy subjects. Diabetologia, v.35, n.11, p.1042-8, 1992

STEVENSON, J. C. Type and route of estrogen administration. Climacteric, v.12 Suppl 1, p.86-90, 2009

STONE, R. M.; O'DEA, K.; HERBERT, K. E.; DRAGICEVIC, G.; GILES, G. G.; CUMPTON, G. N.; BEST, J. D. Insulin resistance as a major determinant of increased coronary heart disease risk in postmenopausal women with Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med, v.18, n.6, p.476-82, 2001

SUDHIR, K.; ELSER, M. D.; JENNINGS, G. L.; KOMESAROFF, P. A. Estrogen supplementation decreases norepinephrine-induced vasoconstriction and total body norepinephrine spillover in perimenopausal women. Hypertension, v.30, n.6, p.1538-43, 1997

SUGAWARA, J.; OTSUKI, T.; TANABE, T.; HAYASHI, K.; MAEDA, S.; MATSUDA, M. Physical activity duration, intensity, and arterial stiffening in postmenopausal women. Am J Hypertens, v.19, n.10, p.1032-6, 2006

TAKAHASHI, K.; MIURA, S.; MORI-ABE, A.; KAWAGOE, J.; TAKATA, K.; OHMICH, M.; KURACHI, H. Impact of menopause on the augmentation of arterial stiffness with aging. Gynecol Obstet Invest, v.60, n.3, p.162-6, 2005

TCHERNOF, A.; DESMEULES, A.; RICHARD, C.; LABERGE, P.; DARIS, M.; MAILLOUX, J.; RHEAUME, C.; DUPONT, P. Ovarian hormone status and abdominal visceral adipose tissue metabolism. J Clin Endocrinol Metab, v.89, n.7, p.3425-30, 2004

TOTH, M. J.; SITES, C. K.; ELTABBAKH, G. H.; POEHLMAN, E. T. Effect of menopausal status on insulin-stimulated glucose disposal: comparison of middle-aged premenopausal and early postmenopausal women. Diabetes Care, v.23, n.6, p.801-6, 2000

TOTH, M. J.; SITES, C. K.; POEHLMAN, E. T.; TCHERNOF, A. Effect of menopausal status on lipolysis: comparison of plasma glycerol levels in middle-aged, premenopausal and early, postmenopausal women. Metabolism, v.51, n.3, p.322-6, 2002

TREVISAN, R.; FIORETTO, P.; SEMPLICINI, A.; OPOCHER, G.; MANTERO, F.; ROCCO, S.; REMUZZI, G.; MOROCUTTI, A.; ZANETTE, G.; DONADON, V.; ET AL. Role of insulin and atrial natriuretic peptide in sodium retention in insulin-treated IDDM patients during isotonic volume expansion. Diabetes, v.39, n.3, p.289-98, 1990

UTIAN, W. H.; ARCHER, D. F.; BACHMANN, G. A.; GALLAGHER, C.; GRODSTEIN, F.; HEIMAN, J. R.; HENDERSON, V. W.; HODIS, H. N.; KARAS, R. H.; LOBO, R. A.; MANSON, J. E.; REID, R. L.; SCHMIDT, P. J.; STUENKEL, C. A. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. Menopause, v.15, n.4 Pt 1, p.584-602, 2008

UUSITUPA, M. I. Early lifestyle intervention in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. Ann Med, v.28, n.5, p.445-9, 1996

VAN GURP, P. J.; RONGEN, G. A.; LENDERS, J. W.; AL NABAWY, A. K.; TIMMERS, H. J.; TACK, C. J. Sustained hyperglycaemia increases muscle blood flow but does not affect sympathetic activity in resting humans. Eur J Appl Physiol, v.93, n.5-6, p.648-54, 2005

VAN HOUTEN, M.; NANCE, D. M.; GAUTHIER, S.; POSNER, B. I. Origin of insulin-receptive nerve terminals in rat median eminence. Endocrinology, v.113, n.4, p.1393-9, 1983

VAN ITTERSUM, F. J.; VAN BAAL, W. M.; KENEMANS, P.; MIJATOVIC, V.; DONKER, A. J.; VAN DER MOOREN, M. J.; STEHOUWER, C. D. Ambulatory--not office-

-blood pressures decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. Am J Hypertens, v.11, n.10, p.1147-52, 1998

VAN VEEN, S.; CHANG, P. C. Prostaglandins and nitric oxide mediate insulin-induced vasodilation in the human forearm. Cardiovasc Res, v.34, n.1, p.223-9, 1997

VEHKAVAARA, S.; WESTERBACKA, J.; HAKALA-ALA-PIETILA, T.; VIRKAMAKI, A.; HOVATTA, O.; YKI-JARVINEN, H. Effect of estrogen replacement therapy on insulin sensitivity of glucose metabolism and preresistance and resistance vessel function in healthy postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab, v.85, n.12, p.4663-70, 2000

VILLA, P.; SAGNELLA, F.; PERRI, C.; SURIANO, R.; COSTANTINI, B.; MACRI, F.; RICCIARDI, L.; LANZONE, A. Low- and standard-estrogen dosage in oral therapy: dose-dependent effects on insulin and lipid metabolism in healthy postmenopausal women. Climacteric, v.11, n.6, p.498-508, 2008

VISCOLI, C. M.; BRASS, L. M.; KERNAN, W. N.; SARREL, P. M.; SUISSA, S.; HORWITZ, R. I. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med, v.345, n.17, p.1243-9, 2001

VOLLENWEIDER, P.; RANDIN, D.; TAPPY, L.; JEQUIER, E.; NICOD, P.; SCHERRER, U. Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans. J Clin Invest, v.93, n.6, p.2365-71, 1994

VOLLENWEIDER, P.; TAPPY, L.; RANDIN, D.; SCHNEITER, P.; JEQUIER, E.; NICOD, P.; SCHERRER, U. Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans. J Clin Invest, v.92, n.1, p.147-54, 1993

VONGPATANASIN, W.; TUNCEL, M.; MANSOUR, Y.; ARBIQUE, D.; VICTOR, R. G. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. Circulation, v.103, n.24, p.2903-8, 2001

WAGNER, J. D.; MARTINO, M. A.; JAYO, M. J.; ANTHONY, M. S.; CLARKSON, T. B.; CEFALU, W. T. The effects of hormone replacement therapy on carbohydrate metabolism and cardiovascular risk factors in surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. Metabolism, v.45, n.10, p.1254-62, 1996

WALSH, B. W.; SCHIFF, I.; ROSNER, B.; GREENBERG, L.; RAVNIKAR, V.; SACKS, F. M. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. N Engl J Med, v.325, n.17, p.1196-204, 1991

WALTON, C.; GODSLAND, I. F.; PROUDLER, A. J.; WYNN, V.; STEVENSON, J. C. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. Eur J Clin Invest, v.23, n.8, p.466-73, 1993

WANG, X.; YANG, Z.; ZHANG, H.; DING, L.; LI, X.; ZHU, C.; ZHENG, Y.; YE, Q. The estrogen receptor-interacting protein HPIP increases estrogen-responsive gene expression through activation of MAPK and AKT. Biochim Biophys Acta, v.1783, n.6, p.1220-8, 2008

WENGER, N. K.; SHAW, L. J.; VACCARINO, V. Coronary heart disease in women: update 2008. Clin Pharmacol Ther, v.83, n.1, p.37-51, 2008

WESTERBACKA, J.; WILKINSON, I.; COCKCROFT, J.; UTRIAINEN, T.; VEHKAVAARA, S.; YKI-JARVINEN, H. Diminished wave reflection in the aorta. A novel physiological action of insulin on large blood vessels. Hypertension, v.33, n.5, p.1118-22, 1999

WILLEMS, M. E.; BROZINICK, J. T., JR.; TORGAN, C. E.; CORTEZ, M. Y.; IVY, J. L. Muscle glucose uptake of obese Zucker rats trained at two different intensities. J Appl Physiol, v.70, n.1, p.36-42, 1991

ZARINS, Z. A.; WALLIS, G. A.; FAGHIHNIA, N.; JOHNSON, M. L.; FATTOR, J. A.; HORNING, M. A.; BROOKS, G. A. Effects of endurance training on cardiorespiratory fitness and substrate partitioning in postmenopausal women. Metabolism, v.58, n.9, p.1338-46, 2009

ZAYDUN, G.; TOMIYAMA, H.; HASHIMOTO, H.; ARAI, T.; KOJI, Y.; YAMBE, M.; MOTOBE, K.; HORI, S.; YAMASHINA, A. Menopause is an independent factor augmenting the age-related increase in arterial stiffness in the early postmenopausal phase. Atherosclerosis, v.184, n.1, p.137-42, 2006

ZHAN, E.; KEIMIG, T.; XU, J.; PETERSON, E.; DING, J.; WANG, F.; YANG, X. P. Dose-dependent cardiac effect of oestrogen replacement in mice post-myocardial infarction. Exp Physiol, v.93, n.8, p.982-93, 2008

ANEXO I - Aprovação do Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

ANEXO II – Termo de consentimento livre e esclarecido.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:..... SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

"Impacto isolado e associado do exercício físico e da terapia de reposição estrogênica em mulheres climatéricas".

PESQUISADOR: Profa Dra Ângela Maggio da Fonseca

CARGO/FUNÇÃO: Professora Associada

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

	SEM RISCO	☐	RISCO MÍNIMO	☐
RISCO MÉDIO	X			
	RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa;

A senhora está sendo convidada a participar de uma pesquisa que irá avaliar os efeitos isolados e combinados do estrogênio, que é o hormônio usado para o tratamento da menopausa, e do exercício físico sobre o coração, os fatores de risco cardiovascular, que aumentam o risco de ataque cardíaco, e a qualidade de vida, que vem a ser como a senhora percebe os benefícios do tratamento sobre o seu dia a dia.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais;

O medicamento que será utilizado é um hormônio chamado valerato de estradiol e é vendido nas farmácias com o nome de PRIMOGYNA. A senhora será acompanhada no ambulatório da ginecologia pelo prazo de 12 meses, que é o tempo previsto para a duração da pesquisa. Nesse período a senhora deverá comparecer a todas as consultas agendadas e deverá fazer os exames recomendados.

A seqüência da pesquisa será a seguinte:

1) Uma consulta inicial com o ginecologista, quando será feito um check up geral. Ele irá examiná-la, avaliará os sintomas da menopausa e medirá sua pressão. Serão feitos exames de sangue para verificar se a senhora é diabética, se tem colesterol e outras gorduras altas no organismo, como estão os seus hormônios, se o seu fígado e os seus rins funcionam adequadamente. Além disso, serão feitos a densitometria óssea para verificar se a senhora tem osteoporose da menopausa, a mamografia para ver se há algum caroço nos seus seios e uma ultra-sonografia para verificar como estão os seus órgãos internos. Todos esses exames são de rotina no tratamento da menopausa;

2) Um teste com uma bicicleta ergométrica (ergoespirométrico) onde a senhora irá pedalar em uma velocidade cada vez maior, até o máximo que a senhora conseguir. Ao final, é normal sentir-se cansada. Esse teste serve para avaliar a sua capacidade física máxima, além de poder detectar algum problema cardíaco. Ele poderá ser interrompido a qualquer momento, bastando avisar que deseja parar. O resultado desse teste será usado para orientar o treinamento físico que algumas das senhoras serão sorteadas para fazer;

3) uma avaliação da sua pressão arterial por 24 horas (MAPA). Nesse exame será colocado um aparelhinho que mede a pressão automaticamente. É semelhante a um walkman, que fica preso a cintura e é ligado a uma bolsa de medir a pressão no braço. Ele é capaz de medir a sua pressão de tempos em tempos, durante o dia e a noite inteiros. Por esse motivo é importante que a senhora mantenha as suas atividades habituais quando estiver com o aparelhinho. Através desse exame será possível verificar o comportamento da sua pressão durante todo um dia. Algumas pessoas queixam-se de dormirem mal com ele;

4) um exame que irá avaliar se a senhora tem tendência para o diabetes (clampeamento euglicêmico). Nesse exame a senhora receberá em uma veia insulina, que é o hormônio que falta aos diabéticos, e soro com glicose pelo período de 2 horas. Enquanto a senhora estiver tomando esse soro serão colhidos alguns exames de sangue para verificar o nível de açúcar. Durante todo o exame será medido o fluxo sanguíneo no outro braço, através de um aparelho igual ao de medir a pressão, que será inflado e desinflado automaticamente de tempos em tempos. Seu braço ficará apoiado em suporte para facilitar as medidas;

5) um exame que irá verificar como o seu sistema nervoso controla a sua circulação (microneurografia). Nesse exame serão colocadas 2 agulhinhas bem fininhas na sua perna, que estará apoiada em uma almofada. Durante esse exame a senhora irá fazer um exercício com a mão, apertando e segurando firme um aparelho semelhante a

uma alça de mala. Esse exercício será feito também apertando e soltando essa alça, seguindo um ritmo predeterminado. Além disso, terá que dizer rapidamente qual a cor da tinta que está escrito o nome das cores em uma folha de papel;

6) um questionário onde responderá a umas perguntas, antes e depois do tratamento com o hormônio e do treinamento físico, para saber se, na sua opinião, o seu dia a dia melhorou ou não.

Todas as senhoras serão sorteadas no início da pesquisa. Esse sorteio servirá para separá-las em 2 grupos: um grupo receberá hormônio e o outro receberá um medicamento sem princípio ativo (placebo). Nem a senhora e nem os médicos saberão a que grupo a senhora irá pertencer durante toda a pesquisa. Isso só será revelado no final.

Da mesma forma, serão sorteadas aquelas que farão ou não o treinamento físico. Aquelas que participarem do grupo de treinamento farão três sessões semanais de exercício e as sorteadas para o outro grupo serão solicitadas a repetir os exames de clampeamento e da microneurografia, após uma única sessão de exercício na bicicleta ergométrica.

Todas as senhoras terão consultas com o ginecologista a cada 2 meses para verificar sua pressão arterial e o seu peso, além do exame ginecológico de rotina. Os exames de sangue e os de rotina da menopausa serão repetidos no 6º mês e no final da pesquisa.

3. Desconfortos e riscos esperados;

Todos os exames desta pesquisa são seguros e bem tolerados. Entretanto, alguns desconfortos podem ocorrer. De maneira geral pode-se esperar:

1) mamografia: os seios serão comprimidos, podendo trazer dor suportável durante o exame;

2) ultra-sonografia e Papanicolau: pode causar algum desconforto, pois serão realizados por via vaginal;

3) medicamento: como todo medicamento, podem ser esperadas algumas reações em algumas das senhoras. Qualquer um dos medicamentos que estarão sendo usados no tratamento poderá provocar tensão nos seios, náuseas, alterações no peso e do desejo sexual, inchaço no corpo e dores de cabeça. Paramente podem ocorrer reações mais sérias que precisarão ser comunicadas ao seu médico logo que forem observadas. São elas, dores fortes na barriga, dor e inchaço de início abrupto na perna, dor ou sensação de aperto no peito, pele e olhos amarelados, hepatite, coceira no corpo, ataques epiléticos, tonturas e desmaios freqüentes;

4) o teste de esforço na bicicleta ergométrica poderá trazer-lhe cansaço, mas somente durante o exame. Em algumas pessoas, que sofrem do coração, mas desconhecem o fato, esse exame poderá detectar o problema, mas também pode provocá-lo. Todos esses exames serem sempre acompanhados por médico para sua completa segurança;

5) o treinamento físico para o grupo sorteado será feito com exercícios adequados à condição física de cada uma das senhoras, sem provocar sobrecargas, não apresentando portanto riscos à saúde;

6) no clampeamento, apesar de rara, pode ocorrer uma queda do açúcar no sangue. Isso pode ser rapidamente corrigido com a reposição de açúcar. Para sua maior segurança, esse exame é sempre acompanhado por médico;

7) na microneurografia, durante o exame, podem ocorrer alguns sintomas enquanto o médico estará procurando o nervo na sua perna. Esse exame é feito em uma das suas pernas, logo abaixo do joelho. A senhora permanecerá deitada durante todo o exame. Com uma espécie de caneta, o médico fará a localização do seu nervo dando uns choquinhos que farão com que o seu pé mexa-se sozinho. Após localizar o nervo, o médico colocará 2 agulhinhas finas na sua perna. Quando isso ocorrer, a senhora poderá sentir uma leve dor no local, formigamento na perna e no pé, uma sensação de peso na perna, choquinhos ou ainda o pé mexer-se sozinho. Esses sintomas podem ou não

aparecer e, se ocorrerem, será somente enquanto o médico estiver procurando o seu nervo. Depois o exame transcorre sem que a senhora sinta qualquer sintoma. Muito raramente, após o exame, pode ocorrer uma certa dormência ou fraqueza na perna onde o exame foi feito. Mesmo quando isso acontece, dura no máximo uma semana, desaparecendo por completo;

8) durante a entrevista, onde a senhora irá dar a sua opinião sobre o tratamento, poderá haver ansiedade ou mesmo algum constrangimento.

4. Benefícios que poderão ser obtidos;

Sem nenhum gasto, as senhoras farão diversas avaliações: clínica, da obesidade, da hipertensão, do colesterol alto, de outras gorduras no sangue, do diabetes, de problemas cardíacos e da condição física, além da menopausa propriamente dita. Todos esses resultados serão informados e, caso seja detectada alguma anormalidade, as senhoras serão encaminhadas para o tratamento dentro do próprio Hospital das Clínicas.

As senhoras receberão, além do tratamento da menopausa, a oportunidade de participar de um programa de treinamento físico adequado às suas condições físicas, que poderá ajudar a prevenir problemas cardíacos.

Nem todos os exames que serão feitos trarão um benefício imediato para a senhora, mas servirão para que os médicos compreendam melhor as alterações que ocorrem no organismo da mulher na menopausa, podendo no futuro melhorar ainda mais o seu tratamento.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Todos os exames realizados e especialmente aqueles das sessões experimentais, podem trazer uma visão detalhada de como está seu organismo. Ao final da pesquisa, se desejado, a senhora poderá requisitar uma prescrição de atividades físicas para seu dia-a-dia.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

A senhora terá acesso quando quiser às informações constantes nesta declaração ou qualquer outra informação que deseje, sobre seus exames, sobre o medicamento ou sobre este estudo. Esta declaração ficará arquivada em seu prontuário como todas as outras informações, e a senhora pode exigí-las quando quiser. Também pode perguntar o que quiser a qualquer momento que a senhora será esclarecida.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

A senhora não é obrigada a participar deste estudo. A senhora pode se recusar a participar deste estudo e pode também desistir de participar a qualquer momento, sem ter que fornecer razões para sua desistência. Sua recusa não afetará seu direito a um tratamento médico, nem lhe trará consequências negativas.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Os dados coletados durante este estudo (dados eletrônicos impressos, sua identificação, sua ficha clínica ou prontuário, esta declaração, os resultados de exames, etc.) serão mantidos em sigilo e só serão usados para os fins do tratamento aqui proposto.

Apenas a senhora, os médicos e os membros do Comitê de Ética e autoridades regulatórias terão acesso às informações do estudo, evitando mencionar seu nome ou seus dados pessoais sempre que possível, durante todo o estudo e também na publicação dos resultados.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Os médicos envolvidos neste estudo e o Hospital das Clínicas da FMUSP são responsáveis por todo e qualquer problema clínico consequente da realização dos exames e do uso da medicação do estudo, e se comprometem a disponibilizar a assistência e não medir esforços na reparação e tratamento de eventuais danos a sua saúde decorrentes deste estudo.

6. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Profa. Dra. Angela Maggio da Fonseca
 Prof. Dr. Décio Mion Junior
 Dra. Taís Tinucci
 Dra. Sandra Baliero Abrahão
 Dra. Claudia Lúcia de Moraes Forjaz
 Prof. Crivaldo Gomes Cardoso Júnior
 Prof. Fernanda Rocehi Bernardo
 Prof. Bruna Oneda
 Prof^a Carolina Kimie Moriyama
 Enf^a Edna Caetano Ignês
 Enf^a Josiane Costa de Lima
 Dr. Fabrício Collares Rosas (Tel: Residência 5031-5160 / Celular 9215-2851)
 Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 10º andar ICHC – Tel 3069-7223

vi. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo,.....de.....de 200.....

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

ANEXO III – Índice menopausal de Kupperman.

SINTOMAS	L *	M *	I *
FOGACHOS	4	8	12
PARESTESIA	2	4	6
INSÔNIA	2	4	6
NERVOSISMO	2	4	6
MELANCOLIA	1	2	3
VERTIGEM	1	2	3
FRAQUEZA	1	2	3
ARTRALGIA OU MIALGIA	1	2	3
CEFALÉIA	1	2	3
PALPITAÇÃO	1	2	3
FORMIGAMENTO	1	2	3

ANEXO IV – Publicação dos dados referentes às respostas observadas no clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico inicial de 26 mulheres envolvidas no estudo.

ANEXO V – Publicação dos dados referentes à qualidade de vida de mulheres histerectomizadas, saudáveis e na pós-menopausa.