

1 INTRODUÇÃO

O aumento transiente da insulina plasmática após uma refeição rica em carboidratos promove uma série de alterações fisiológicas, principalmente relacionadas à função metabólica, autonômica e hemodinâmica. Assim, observa-se aumento da atividade simpática, mas contrariamente ao esperado, há aumento do fluxo sanguíneo muscular, o que resulta na manutenção da pressão arterial sistólica e queda da pressão arterial diastólica (SCOTT, GREENWOOD, VACCA, STOKER, GILBEY & MARY, 2002).

De fato, diversos estudos (BERNE, FAGIUS, POLLARE & HJEMDAHL, 1992), incluindo de nosso laboratório (BISQUOLO, CARDOSO, ORTEGA, GUSMAO, TINUCCI, NEGRAO, WAJCHENBERG, MION & FORJAZ, 2005; CARDOSO, SAKAI, PINTO, LABES, DE GUSMAO, ABRAHAO, TINUCCI, MION, DA FONSECA & FORJAZ, 2007; FORJAZ, RAMIRES, TINUCCI, ORTEGA, SALOMAO, IGNES, WAJCHENBERG, NEGRAO & MION, 1999), têm verificado que a infusão aguda de insulina, realizada através da técnica de clameamento euglicêmico/hiperinsulinêmico, aumenta a atividade nervosa simpática periférica e promove vasodilatação muscular, aumentando a condutância vascular periférica. Entretanto, as magnitudes destes efeitos, assim como o resultado dessas ações sobre a resposta da pressão arterial à infusão, variam bastante na literatura. Uma possível explicação para essa variação é o fato dos efeitos da insulina, tanto sobre a atividade nervosa simpática quanto sobre a vasodilatação periférica, dependerem do nível de sensibilidade do indivíduo à ação deste hormônio no metabolismo de carboidratos. Assim, os indivíduos mais sensíveis à insulina,

apresentam maior aumento da atividade nervosa simpática e, principalmente, maior vasodilatação durante a hiperinsulinemia aguda (VOLLENWEIDER, RANDIN, TAPPY, JEQUIER, NICOD & SCHERRER, 1994).

No curso de vida da mulher, as modificações induzidas pela insulina são especialmente importantes no período da pós-menopausa. Nesta fase da vida, a mulher comumente apresenta maior resistência à insulina e maiores níveis plasmáticos de insulina em jejum (TOTH, SITES, ELTABBAKH & POEHLMAN, 2000; WALTON, GODSLAND, PROUDLER, WYNN & STEVENSON, 1993) e, principalmente, em respostas a uma sobrecarga de glicose (WU, CHOU & TSAI, 2001). Além disso, nesse período da vida da mulher ocorre aumento da atividade nervosa simpática, diminuição do fluxo sanguíneo muscular, aumento da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca. Apesar disso, num estudo anterior (CARDOSO et al., 2007), verificou-se que as respostas neurais, vasculares e hemodinâmicas à hiperinsulinemia aguda em mulheres saudáveis na pós-menopausa não diferem das observadas em homens saudáveis (BISQUOLO et al., 2005).

Diversos estudos (GOODYEAR, HIRSHMAN, KING, HORTON, THOMPSON & HORTON, 1990; MIKINES, FARRELL, SONNE, TRONIER & GALBO, 1988a; WASSERMAN & HALSETH, 1998) têm relatado que, mesmo agudamente, o exercício físico é capaz de aumentar a sensibilidade à insulina, principalmente em indivíduos resistentes à ação deste hormônio. Além disso, verificamos num estudo anterior (ONEDA, FORJAZ, BERNARDO, ARAUJO, GUSMAO, LABES, ABRAHAO, MION JR, FONSECA & TINUCCI, 2008) que uma única sessão de exercício físico aeróbico foi

capaz de diminuir a atividade nervosa simpática periférica, aumentar o fluxo sanguíneo muscular e diminuir a pressão arterial no período pós exercício em mulheres na pós-menopausa. Porém, o efeito do exercício prévio nas respostas fisiológicas à hiperinsulinemia aguda foi pouco estudado. Num estudo anterior (BISQUOLO et al., 2005) verificamos, em jovens saudáveis do sexo masculino, que o exercício prévio mesmo sem promover melhora da sensibilidade à insulina, aumentou o fluxo sanguíneo muscular, reduziu a atividade nervosa simpática e não mudou os valores da pressão arterial durante a hiperinsulinemia aguda. Pelo nosso conhecimento, esse efeito ainda não foi investigado em mulheres na pós-menopausa, sendo importante fazê-lo.

Diante do exposto, é possível supor que nas mulheres na pós-menopausa, devido às alterações presentes nessa fase da vida, o exercício tenha um efeito diferente do observado em homens saudáveis sobre a resposta da atividade nervosa simpática muscular, do fluxo sanguíneo muscular, da pressão arterial e da frequência cardíaca à hiperinsulinemia aguda.

Além disso, é importante lembrar que, comumente, as mulheres na pós-menopausa fazem uso de terapia estrogênica, que possui diversos efeitos sobre o organismo. De fato, tem sido demonstrado que a terapia hormonal de estrogênio pode aumentar a sensibilidade à insulina (BRUSSAARD, GEVERS LEUVEN, FROLICH, KLUFT & KRANS, 1997; LINDHEIM, BUCHANAN, DUFFY, VIJOD, KOJIMA, STANCZYK & LOBO, 1994; SATTAR, JAAP & MACCUISH, 1996), reduzir a atividade nervosa simpática muscular (DEL RIO, VELARDO, MENOZZI, ZIZZO, TAVERNARI, VENNERI, MARRAMA & PETRAGLIA, 1998; MENOZZI, CAGNACCI, ZANNI, BONDI,

VOLPE & DEL RIO, 2000), aumentar a vasodilatação (KAMALI, MULLER, LANG & CLAPP, 2000; SEMINARIO, SCIACCA, DITULLIO, HOMMA & GIARDINA, 1999) e reduzir a pressão arterial (DE MEERSMAN, ZION, GIARDINA, WEIR, LIEBERMAN & DOWNEY, 1998). Dessa forma, se a terapia hormonal oral pode promover várias modificações em condições basais, é possível também que ela modifique as respostas neurais, vasculares e hemodinâmicas à hiperinsulinemia aguda, e altere todas essas respostas após o exercício físico, o que ainda não foi estudado.

2 OBJETIVOS

Na tentativa de esclarecer os aspectos abordados anteriormente, o atual projeto de pesquisa teve por objetivo:

2.1 Geral

Avaliar os efeitos agudos do exercício aeróbico prévio sobre a sensibilidade à insulina e as respostas fisiológicas à infusão de insulina em mulheres histerectomizadas, que estavam ou não fazendo uso de terapia oral estrogênica.

2.2 Específico

Avaliar os efeitos agudos do exercício aeróbico prévio sobre a atividade nervosa simpática, o fluxo sanguíneo antebraço, a pressão arterial, a frequência cardíaca e a modulação autonômica cardíaca, analisados em condições basais e em resposta à infusão aguda de insulina em mulheres histerectomizadas, que estavam ou não em uso de terapia oral estrogênica.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Respostas fisiológicas à hiperinsulinemia aguda

A ingestão de uma alimentação rica em carboidratos resulta na elevação da glicemia e da insulinemia. Em indivíduos saudáveis, Scott et al (SCOTT et al., 2002) demonstraram que a ingestão de 500ml de uma refeição líquida com 85% de carboidrato elevou a glicemia para 180 ± 17 mg/dl e a insulina plasmática para $97,0 \pm 32,5$ μ U/ml. Concomitantemente, observou-se aumento da atividade nervosa simpática muscular, mas, contrariamente ao esperado, houve elevação do fluxo sanguíneo muscular, demonstrando vasodilatação. Do ponto de vista cardiovascular, estes ajustes resultaram no aumento da frequência cardíaca, manutenção da pressão arterial sistólica e redução da pressão arterial diastólica.

Os efeitos neurovasculares e hemodinâmicos observados após uma refeição rica em carboidratos têm sido atribuídos ao aumento da insulinemia, visto que estas alterações se correlacionam com os níveis plasmáticos deste hormônio (VOLLENWEIDER, TAPPY, RANDIN, SCHNEITER, JEQUIER, NICOD & SCHERRER, 1993) e não foram observadas quando a hiperglicemia foi produzida sem hiperinsulinemia (VAN GURP, RONGEN, LENDERS, AL NABAWY, TIMMERS & TACK, 2005). De fato, vários autores (ANDERSON, HOFFMAN, BALON, SINKEY & MARK, 1991; ARAUZ-PACHECO, LENDER, SNELL, HUET, RAMIREZ, BREEN, MORA & RASKIN, 1996; BARON, BRECHTEL-HOOK, JOHNSON & HARDIN, 1993; BERNE et al., 1992; BISQUOLO et al., 2005; FORJAZ et al., 1999; MINAKER, ROWE, YOUNG,

SPARROW, PALLOTTA & LANDSBERG, 1982; MUSCELLI, EMDIN, NATALI, PRATALI, CAMASTRA, GASTALDELLI, BALDI, CARPEGGIANI & FERRANNINI, 1998; PAOLISSO, MANZELLA, TAGLIAMONTE, RIZZO, GAMBARDELLA & VARRICCHIO, 1999; VAN GURP et al., 2005; VOLLENWEIDER et al., 1994; VOLLENWEIDER et al., 1993) têm demonstrado que a infusão aguda de insulina sem alteração da glicemia, o que normalmente é conseguido pela técnica de clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico, promove várias modificações fisiológicas, discutidas a seguir.

A infusão de insulina em doses crescentes diminui a excreção renal de sódio (GANS, VD TOORN, BILO, NAUTA, HEINE & DONKER, 1991). Esse efeito parece ser explicado por uma ação direta da insulina sobre o túbulo renal (DEFRONZO, COOKE, ANDRES, FALOONA & DAVIS, 1975; GRUNFELD, GIMENEZ, BALZARETTI, RABINOVICH, ROMO & SIMSOLO, 1995), ocorrendo desta maneira reabsorção de sódio. Entretanto, durante o clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico, as taxas elevadas de insulina que são infundidas não resulta em retenção de sódio, sendo pouco provável que a pressão arterial seja alterada por este fator.

A infusão aguda de insulina também aumenta a atividade nervosa simpática. Diversos autores (ANDERSON et al., 1991; ARAUZ-PACHECO et al., 1996; BARON & BRECHTEL, 1993; BERNE et al., 1992; MINAKER et al., 1982; MUSCELLI et al., 1998; PAOLISSO et al., 1999; VOLLENWEIDER et al., 1994; VOLLENWEIDER et al., 1993) observaram aumento na concentração plasmática de norepinefrina com a hiperinsulinemia aguda. No mesmo sentido, outros (BISQUOLO et al., 2005; FORJAZ et

al., 1999; LEMBO, NAPOLI, CAPALDO, RENDINA, IACCARINO, VOLPE, TRIMARCO & SACCA, 1992; VOLLENWEIDER et al., 1994) verificaram aumento da atividade nervosa simpática muscular medida diretamente no nervo fibular pela técnica da microneurografia. Além disso, outros estudos ainda (BERGHOLM, WESTERBACKA, VEHKAVAARA, SEPPALA-LINDROOS, GOTO & YKI-JARVINEN, 2001; MUSCELLI et al., 1998; PAOLISSO et al., 1999) empregando a técnica da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca verificaram aumento da modulação simpática para o coração. Esse efeito ativador simpático da insulina ocorre de forma dose-dependente (ANDERSON et al., 1991) e parece ser mediado por um efeito central da insulina sobre o centro vasomotor (MUNTZEL, MALENA & DRUEKE, 2001). Os dois efeitos citados anteriormente, aumento da reabsorção renal de sódio e da atividade nervosa simpática, podem promover elevação da pressão arterial, sendo, desta maneira, interpretados como ações pressoras da insulina.

Entretanto, a insulina apresenta também efeitos depressores. Neste sentido, alguns autores (ANDERSON, BALON, HOFFMAN, SINKEY & MARK, 1992; ANDERSON et al., 1991; BISQUOLO et al., 2005; FORJAZ et al., 1999; LEMBO et al., 1992; LIND, FUGMANN, MILLGARD, BERNE & LITHELL, 2002) verificaram que a infusão aguda de insulina provoca aumento do fluxo sanguíneo muscular devido à vasodilatação provocada por uma ação direta da insulina sobre a musculatura dos vasos.

Desta forma, o efeito da infusão aguda de insulina sobre a pressão arterial depende do balanço entre as ações pressoras e depressoras deste hormônio, que

podem ser influenciadas por diversos fatores. Como visto anteriormente, a dose de insulina pode ser um fator importante. Gans et al. (GANS et al., 1991) verificaram que apenas doses elevadas e supra-fisiológicas de insulina aumentaram a pressão arterial, porém outros estudos (MUSCELLI et al., 1998; VOLLENWEIDER et al., 1994) verificaram esses aumentos com doses fisiológicas.

Além disso, outros fatores também devem influenciar as respostas, dentre eles, o grau de sensibilidade do organismo à insulina tem sido freqüentemente estudado. Alguns autores (BARON et al., 1993; RHEAUME, WAIB, LACOURCIERE, NADEAU & CLEROUX, 2002; SCHERRER, RANDIN, VOLLENWEIDER, VOLLENWEIDER & NICOD, 1994; VOLLENWEIDER et al., 1994) sugerem que as ações pressoras e depressoras da insulina dependem do grau de sensibilidade do organismo. Assim, Baron et al. (BARON et al., 1993) verificaram que quanto maior era a sensibilidade do indivíduo à insulina no metabolismo de carboidratos, maior foi a vasodilatação gerada pela infusão de insulina. Esses resultados foram confirmados por outros estudos (RHEAUME et al., 2002; SCHERRER et al., 1994; VOLLENWEIDER et al., 1994), que compararam indivíduos sensíveis e resistentes à insulina e observaram maior efeito vasodilatador nos indivíduos mais sensíveis.

Por outro lado, têm sido demonstrado que indivíduos mais sensíveis à insulina também apresentam maior aumento da atividade simpática com a infusão de insulina (BERGHOLM et al., 2001; VOLLENWEIDER et al., 1994). De fato, Vollenweider et al. (VOLLENWEIDER et al., 1994) compararam indivíduos sensíveis magros com

indivíduos resistentes obesos, e verificaram que apenas os magros apresentaram aumento da atividade nervosa muscular durante a hiperinsulinemia aguda .

Apesar de pequenas controvérsias, de modo geral, tanto as ações pressoras quanto as depressoras da insulina parecem ser mais evidentes em indivíduos mais sensíveis à ação desse hormônio no metabolismo de carboidrato.

3.2 Menopausa

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

Inúmeras modificações físicas, funcionais e emocionais ocorrem no período da pós-menopausa. Dentre elas, destacam-se o aparecimento e/ou o agravamento de diversos fatores de risco cardiovascular. Assim, neste período, observa-se aumento da incidência de obesidade, hipertensão, diabetes e dislipidemias, predispondo a mulher ao desenvolvimento da doença coronariana (CARR, 2003), o que causa grande preocupação do ponto de vista de saúde pública, pois há um grande aumento da morbimortalidade cardiovascular nesse período da vida da mulher (WENGER, SHAW & VACCARINO, 2008).

Dentre as diversas alterações observadas após a menopausa, destacam-se para esse estudo, aquelas associadas à ação da insulina, ou seja, a diminuição na sensibilidade, secreção e depuração desse hormônio (WALTON et al., 1993). Assim, na pós-menopausa, observa-se freqüentemente, o quadro de resistência à insulina, que

cl clinicamente se caracteriza pela redução da ação deste horm4nio sobre o metabolismo de carboidratos, e resulta na elevação compensat4ria dos n4veis plasmáticos deste horm4nio, levando à hiperinsulinemia (MANCO, NOLFE, CALVANI, NATALI, NOLAN, FERRANNINI & MINGRONE, 2006).

A resist4ncia à insulina é uma alteração muito importante porque freqüentemente se associa à alteração de outros fatores de risco cardiovasculares, como: dislipidemia, hipertensão, obesidade visceral, intolerância à glicose e diabetes mellittus tipo 2 (PYORALA, MIETTINEN, HALONEN, LAAKSO & PYORALA, 2000). De fato, existem sugestões que a resist4ncia à insulina é o fator patogênico comum da associação dos aspectos supracitados, que em conjunto são conhecidas como síndrome metabólica ([Brazilian guidelines on diagnosis and treatment of metabolic syndrome], 2005).

Na pós-menopausa, além da resist4ncia à insulina, ocorre também uma série de modificações nas funções corporais, que também aumentam o risco cardíaco. Assim, existem evidências de que a defici4ncia do estrogênio durante a pós-menopausa pode produzir disfunção vascular e endotelial (STAESSEN, CELIS & FAGARD, 1998), promovendo menor vasodilatação em diferentes situações. Majmudar et al. (MAJMUDAR, ROBSON & FORD, 2000) verificaram que a menopausa estava relacionada com uma diminuição na atividade do óxido nítrico nas artérias, e que essas mudanças vasculares acarretadas pela menopausa poderiam contribuir para o aumento do risco cardiovascular.

Na pós-menopausa ocorrem também elevações da press4o arterial, especialmente em mulheres obesas e sedentárias (AMIGONI, MORELLI, PARAZZINI &

CHATENOUD, 2000; BONITHON-KOPP, SCARABIN, DARNE, MALMEJAC & GUIZE, 1990). Entretanto, a causa dessa elevação ainda é controversa, pois ela pode se dever à menopausa propriamente dita ou ao avançar da idade (TAKAHASHI, MIURA, MORI-ABE, KAWAGOE, TAKATA, OHMICHII & KURACHI, 2005). Além disso, Liu et al. (LIU, KUO & YANG, 2003) verificaram que mulheres na pós-menopausa apresentavam aumento do componente de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca em comparação com mulheres na pré-menopausa, o que é um indicativo de aumento da modulação simpática cardíaca na pós-menopausa.

Pelo exposto, pode-se dizer que, na pós-menopausa, observam-se várias alterações, entre as quais destacam-se o aumento da resistência à insulina, da atividade nervosa simpática e da pressão arterial, e a diminuição da vasodilatação muscular. Essas alterações são normalmente observadas em condições basais, e talvez possam se expressar também durante a infusão de insulina. Num estudo anterior (CARDOSO et al., 2007), verificamos em mulheres pós-menopausadas saudáveis, ou seja, sem as alterações basais descritas acima, a infusão aguda de insulina promoveu ativação simpática e vasodilatação, resultando em aumento da frequência cardíaca e das pressões arteriais sistólica e diastólica.

3.3 Terapia hormonal

Comumente, mulheres na pós-menopausa fazem uso de terapia hormonal como um recurso medicamentoso que objetiva abrandar, reverter e/ou controlar as alterações advindas da menopausa (FONSECA AM, 2001). Para o êxito da terapia hormonal, é necessário conhecer os tipos de hormônios, as vias de administração e os esquemas terapêuticos adotados.

Existe uma grande diversidade dos hormônios que podem ser utilizados na terapia hormonal, porém os hormônios com características mais naturais são preferidos em razão de promoverem menores efeitos colaterais. Os hormônios normalmente empregados são os estrogênios e os progestogênios, que podem ser administrados de forma isolada ou associada (BAGNOLI, J.S., F.C. & PINOTTI, 2001).

Outro aspecto de grande relevância é a via de administração dos hormônios (BAGNOLI et al., 2001). As principais vias são: a administração oral e a transdérmica (adesivos ou gel, implante subcutâneo, injetável, spray nasal e vaginal)(BAGNOLI et al., 2001).

Com relação aos esquemas terapêuticos, os mais empregados são: a) Contínuo simples: quando se utiliza apenas um hormônio, estrogênio ou progestogênio, de forma contínua; b) Combinado contínuo: quando se empregam doses fixas de progestogênio e estrogênio associados; c) Cíclico simples: administra-se de forma cíclica apenas um hormônio, estrogênio ou progestogênio; d) Combinado cíclico contínuo: quando se

utiliza estrogênio de forma contínua e progestogênio de forma cíclica; e) Combinado cíclico seqüencial: administração do estrogênio durante 21 a 25 dias e nos últimos 10 a 12 dias associa-se progestogênio, simulando a fisiologia menstrual (FONSECA AM, 2001).

A escolha em relação ao tipo de hormônio, forma de administração e esquema terapêutico se baseia em critérios clínicos, que estão fora do âmbito deste trabalho. Entretanto, a terapia mais utilizada é a estrogênica por via oral, pois apresenta vantagens como: custo mais reduzido, possibilidade de ajuste e interrupção do tratamento sempre que necessário, entre outros. Em relação ao esquema terapêutico, o mais empregado é o contínuo simples (FONSECA AM, 2001).

O efeito da terapia estrogênica sobre os mecanismos que regulam a pressão arterial já foi estudado, mas ainda apresenta resultados inconclusivos. Em relação à ativação simpática, vários estudos (MAFFEI, MERCURI, ZUCHELLI & VASSALLE, 2006; VONGPATANASIN, TUNCEL, MANSOUR, ARBIQUE & VICTOR, 2001; YILDIRIR, KABAKCI, YARALI, AYBAR, AKGUL, BUKULMEZ, TOKGOZOGLU, GURGAN & OTO, 2001) mostraram que essa terapia reduz a atividade nervosa simpática, medida pela dosagem de norepinefrina, pela microneurografia ou pela variabilidade da frequência cardíaca. Porém, Vongpatanasin et al. (VONGPATANASIN et al., 2001) não viu este mesmo efeito com a administração aguda de estrogênio transdérmico e oral.

Quanto à função endotelial, a terapia hormonal estrogênica parece melhorar a vasodilatação dependente do endotélio (VEHKAVAARA, WESTERBACKA, HAKALA-

ALA-PIETILA, VIRKAMAKI, HOVATTA & YKI-JARVINEN, 2000). Numa recente revisão Ling et al. (LING, KOMESAROFF & SUDHIR, 2006) concluíram que a administração de 17 β -estradiol exerce múltiplos efeitos benéficos nas células vasculares, o que pode contribuir para a proteção contra a doença cardiovascular.

Em relação à sensibilidade à insulina, alguns autores (ALONSO, FERNANDEZ, MORENO, ORDONEZ, GONZALEZ-PARDO, CONEJO, DIAZ & GONZALEZ, 2006; BRUSSAARD et al., 1997; LINDHEIM et al., 1994) sugerem que a administração estrogênica pode normalizar a sensibilidade à insulina, que havia diminuído após a menopausa, ajudando, portanto, no controle glicêmico. Entretanto, outro estudo (BROWN, KORYTKOWSKI, ZMUDA, MCCOLE, MOORE & HAGBERG, 2000) não verificaram efeito do estrogênio na sensibilidade à insulina.

Em relação aos efeitos do estrogênio sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca, os dados também são controversos. DeMeersman et al. (DE MEERSMAN et al., 1998) observaram que o estrógeno é capaz de promover queda na pressão arterial sistólica e diastólica. Esse efeito foi observado principalmente com o estrogênio ministrado por via transdérmica (DEL RIO et al., 1998; MENOZZI et al., 2000). Entretanto, com a administração por via oral, alguns autores (WREN & ROUTLEDGE, 1981) observaram aumento da pressão arterial e outros (VONGPATANASIN et al., 2001) não observaram nenhuma modificação.

Pelos dados apresentados, observa-se que muitas mulheres na pós-menopausa fazem uso de terapia hormonal, e que essa terapia pode modificar as variáveis investigadas neste estudo, ou seja, a resistência à insulina, a pressão arterial, a

atividade nervosa simpática e a vasodilatação. Estas influências, no entanto, ainda não estão bem esclarecidas em condições basais e podem modificar a resposta destas mulheres à hiperinsulinemia aguda.

3.4 Exercício físico agudo

A prática regular de exercícios físicos, principalmente aeróbicos, tem sido fortemente recomendada na faixa etária mais elevada, devido aos diversos benefícios à saúde que essa prática produz (ACSM, 2007). Assim, a necessidade de ser uma pessoa fisicamente ativa tem sido bastante enfatizada para as mulheres na pós-menopausa (ROSSI, GRIMALDI, ORIGLIANI, FANTINI, COPPI & MODENA, 2002).

Entre os efeitos benéficos do treinamento aeróbico para as mulheres na pós-menopausa estão as modificações na função e nos riscos cardiovasculares. Na realidade, diversos destes benefícios podem ser evidenciados de forma aguda, ou seja, após a realização de uma única sessão de exercício físico (ACSM, 2007).

Após a realização de uma sessão de exercício aeróbico, comumente observa-se aumento na captação de glicose (HOLLOSZY, 2005; WASSERMAN & HALSETH, 1998) devido ao aumento da sensibilidade à insulina. Este efeito já foi observado por até 48 horas após o término do exercício (MIKINES, SONNE, FARRELL, TRONIER & GALBO, 1988b). Entretanto, este não é um achado único, visto que alguns estudos (FORJAZ et al., 1999) não verificaram sensibilização da ação da insulina após o exercício. De fato, alguns fatores, como as características da população e do exercício realizado, podem influenciar essa resposta. Em relação ao exercício, os exercícios aeróbicos que envolvem maior massa muscular (BRAMBRINK, FLUCKEY, HICKEY & CRAIG, 1997), maior duração e maior intensidade (BEN-EZRA, JANKOWSKI, KENDRICK & NICHOLS, 1995) parecem ter maior efeito sensibilizador.

Para mulheres na pós-menopausa sedentárias, o exercício que tem sido recomendado é o aeróbico, de baixa intensidade (50 a 70% VO_2 pico) e longa duração (30 a 45 minutos) (I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC), 2008). Por este motivo esse foi o exercício empregado no presente estudo.

O mecanismo pelo qual o exercício pode estimular o aumento da sensibilidade à insulina pode estar relacionado a 2 efeitos distintos. Primeiramente, pode se dever ao aumento do fluxo sanguíneo muscular. Nesse sentido, durante o exercício ocorre aumento do fluxo sanguíneo muscular, que permanece elevado após sua finalização (BISQUOLO et al., 2005; FORJAZ et al., 1999; HALLIWILL, TAYLOR & ECKBERG, 1996). Além disso, o exercício pode aumentar o efeito vasodilatador da insulina, o que auxilia no fornecimento de insulina e glicose para a captação celular. Em segundo lugar, o exercício pode aumentar a captação celular de glicose (FELL, TERBLANCHE, IVY, YOUNG & HOLLOSZY, 1982), por ativar as vias de sinalização da insulina: aumentando a agregação e a afinidade da insulina ao seu receptor (GOODYEAR et al., 1990), e acelerando as reações pós-receptor, que resultam no aumento da translocação dos transportadores de glicose para a membrana da célula (DOUEN, RAMLAL, KLIP, YOUNG, CARTEE & HOLLOSZY, 1989).

Além do efeito sobre a sensibilidade à insulina, uma única sessão de exercício aeróbico pode promover alterações neurais, vasculares e hemodinâmicas. Assim, alguns autores (BISQUOLO et al., 2005; FORJAZ et al., 1999; HALLIWILL, TAYLOR &

ECKBERG, 1996; KULICS, COLLINS & DICARLO, 1999) observaram inibição da descarga nervosa simpática muscular após o exercício, o que pode contribuir para a manutenção da vasodilatação periférica. Verificou-se também diminuição dos níveis plasmáticos de norepinefrina pós-exercício (CLEROUX, KOUAME, NADEAU, COULOMBE & LACOURCIERE, 1992). Entretanto, a descarga nervosa simpática para o coração permanece elevada por vários minutos no período de recuperação pós-exercício (LEGRAMANTE, GALANTE, MASSARO, ATTANASIO, RAIMONDI, PIGOZZI & IELLAMO, 2002). Em relação ao fluxo sanguíneo, ele permanece elevado após a finalização do exercício (BISQUOLO et al., 2005; FORJAZ et al., 1999; HALLIWILL, TAYLOR & ECKBERG, 1996), porém o efeito de uma sessão aguda de exercício sobre a função endotelial ainda é controverso. Alguns autores (GOTO, NISHIOKA, UMEMURA, JITSUIKI, SAKAGUTCHI, KAWAMURA, CHAYAMA, YOSHIZUMI & HIGASHI, 2007) observaram aumento da resposta vasodilatadora pós-exercício, mas essa resposta só aconteceu após o exercício de intensidade moderada (50% VO₂max) e não de intensidade leve (25% VO₂max).

Possivelmente em consequência das respostas apresentadas anteriormente, tem sido verificado que uma única sessão de exercício aeróbico provoca queda da pressão arterial após a sua execução, o que tem sido denominado de hipotensão pós-exercício (BENNETT, WILCOX & MACDONALD, 1984; FORJAZ, MATSUDAIRA, RODRIGUES, NUNES & NEGRAO, 1998; FORJAZ et al., 1999; KULICS, COLLINS & DICARLO, 1999; PESCATELLO, FRANKLIN, FAGARD, FARQUHAR, KELLEY & RAY, 2004). Essa queda normalmente se acompanha de elevação da frequência cardíaca.

Diante do exposto, a execução de uma única sessão de exercício aeróbico pode aumentar a sensibilidade à insulina, reduzir a atividade nervosa simpática periférica, aumentar a vasodilatação, diminuir a pressão arterial e aumentar a frequência cardíaca em condições basais. A ocorrência dessas respostas em mulheres pós-menopausadas foi pouco estudada, mas num estudo anterior (ONEDA et al., 2008), comprovamos estas respostas nessas mulheres, independentemente do uso ou não de terapia hormonal.

Em relação ao efeito do exercício físico nas respostas neurais, vasculares e hemodinâmicas à infusão de insulina, poucos estudos foram realizados e os poucos existentes abordaram exclusivamente indivíduos jovens e saudáveis. Assim, num estudo anterior (BISQUOLO et al., 2005), observamos, em homens jovens e saudáveis, que uma sessão de exercício aeróbico de baixa intensidade não provocou aumento da sensibilidade à insulina e também não modificou as respostas da atividade nervosa simpática, do fluxo sanguíneo do antebraço, da pressão arterial e da frequência cardíaca à hiperinsulinemia aguda, porém estas respostas ocorreram com níveis de pressão arterial e de atividade nervosa simpática menores e de fluxo sanguíneo muscular maiores após o exercício que na sessão controle. Assim, as modificações observadas no período anterior à infusão de insulina se mantiveram durante a hiperinsulinemia. Pelo nosso conhecimento, essas respostas ainda não foram investigadas em mulheres na pós-menopausa, sendo possível que, nessas mulheres, a execução aguda do exercício aeróbico promova modificações na sensibilidade à insulina e, conseqüentemente, nas respostas fisiológicas à hiperinsulinemia aguda. Além disso, é possível que o uso da terapia hormonal influencie essas respostas.

3.5 Considerações Finais

Resumidamente, é possível dizer que a hiperinsulinemia aguda, normalmente obtida após refeições com grande quantidade de carboidrato pode promover modificações neurais, vasculares e hemodinâmicas. O clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico é um modelo experimental adequado para simular essa situação.

Mulheres na pós-menopausa se caracterizam por diferentes modificações neurais, vasculares e hemodinâmicas e, comumente, apresentam resistência à insulina. Entretanto em mulheres pós-menopausadas saudáveis, a hiperinsulinemia aguda promoveu respostas fisiológicas semelhantes às observadas em homens jovens saudáveis.

Uma única sessão de exercício também promove modificações neurais, hemodinâmicas e vasculares após sua finalização, além de poder aumentar a sensibilidade à insulina. Em mulheres pós-menopausadas saudáveis, as respostas pós-exercício também se mostraram semelhantes as obtidas em homens jovens saudáveis.

Apesar dessas semelhanças, não se sabe qual é o efeito do exercício aeróbico prévio sobre as respostas neurais, vasculares e hemodinâmicas à hiperinsulinemia aguda em mulheres na pós-menopausa. Dessa forma, não é conhecido se esse efeito difere em mulheres que fazem ou não o uso de terapia hormonal.

Diante dessas considerações, este estudo pretendeu verificar o efeito de uma única sessão de exercício aeróbico sobre as respostas hemodinâmicas, neurais e

vasculares à hiperinsulinemia aguda em mulheres na pós-menopausa, que estavam ou não em uso de terapia oral estrogênica.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Foram estudadas 13 mulheres na faixa etária de 45 a 60 anos, hysterectomizadas, não obesas, não fumantes, normocolesterolêmicas, normotensas e que não realizaram atividades físicas regularmente. Foram excluídas, as mulheres diabéticas, as que apresentaram problemas cardíacos, diagnóstico de câncer de mama ou de ovário, ou mesmo as que eram hipersensíveis as drogas utilizadas no estudo.

A amostra foi selecionada dentre as mulheres hysterectomizadas, atendidas pelo Ambulatório de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Esse protocolo fez parte de um estudo temático maior, que foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP, e que recebeu auxílio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (processo nº 01/14989-7).

Das 13 voluntárias, 6 foram sorteadas para compor o grupo que recebeu placebo durante seis meses, enquanto que as outras 7 receberam a terapia hormonal oral de estrógeno, sendo consideradas do grupo terapia hormonal. Todas as voluntárias foram acompanhadas clinicamente pelo serviço de ginecologia do HCFMUSP a cada dois meses durante todo o estudo. Aos 6 meses de estudo, todas as voluntárias se submeteram as duas sessões experimentais (exercício e repouso) que compõem esta dissertação.

Todas as mulheres, antes de iniciarem o experimento, foram esclarecidas em uma entrevista a respeito de todos os procedimentos experimentais, riscos e benefícios envolvidos no estudo, e assinaram o termo de consentimento pós-informado.

4.2 Exames preliminares

4.2.1 Diagnóstico de menopausa

A presença da pós-menopausa foi avaliada através de uma abordagem indireta (sintomatologia) e de uma abordagem direta (dosagens hormonais). A abordagem indireta foi realizada pelo índice menopausal de Kupperman (KUPPERMAN & BLATT, 1953), que consiste de um questionário subjetivo de sintomas vasomotores, avaliando a presença de sintomas da menopausa como: fogachos, parestesia, insônia, nervosismo, melancolia, vertigem, fraqueza, artralgia, cefaléia, palpitação e formigamento. A abordagem direta foi feita pela dosagem hormonal e, somente foram incluídas no estudo, as voluntárias que apresentaram FSH maior que 35 $\mu\text{m/ml}$, LH maior que 25 $\mu\text{m/ml}$ e Estradiol menor que 40 pg/ml (FONSECA AM, 2001).

4.2.2 Avaliação de obesidade

O peso e 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(m²). Foram excluídas do estudo, as mulheres obesas, ou seja, com IMC superior a 30 kg/m².

4.2.3 Avaliação cardiovascular

A condição cardiovascular foi avaliada por um exame clínico e pela execução de um eletrocardiograma de repouso e exercício. Foram excluídas as mulheres que apresentaram alterações indicativas de problemas cardíacos.

4.2.4 Diagnóstico de diabetes

Foi realizada uma coleta de sangue após jejum de 12 horas. Foram excluídas do estudo as mulheres que apresentaram diabetes, segundo o critério do Report of the Expert Committee and Classification of Diabetes Mellitus (1997), que consiste de glicemia de jejum > 125mg/dL.

4.2.5 Avaliação de hipercolesterolemia

Juntamente com a coleta de sangue para glicemia, foi coletada uma amostra para as dosagens de colesterol total e frações. Foram excluídas do estudo, as mulheres que apresentaram valores de colesterolemia total acima de 239mg/dl (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).

4.2.6 Diagnóstico de hipertensão

As voluntárias tiveram sua pressão arterial medida por três vezes, após cinco minutos de repouso na posição sentada, em duas visitas ao laboratório, como sugere 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, 2003). A pressão arterial foi avaliada pelo método auscultatório, utilizando-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, e considerando-se a V fase de Korotkoff para a identificação da pressão arterial diastólica. Foram excluídas as mulheres hipertensas, ou seja, aquelas que apresentaram valores de pressão arterial igual ou superior a 140 mmHg para pressão arterial sistólica e/ou 90mmHg para a pressão arterial diastólica.

4.2.7 Avaliação da potência aeróbia

A potência aeróbia foi avaliada por um teste ergoespirométrico, que foi realizado em cicloergômetro (Corival Cycle) empregando-se um protocolo escalonado com incremento de 30W a cada 3 minutos até a exaustão. Essa avaliação foi precedida pela execução 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, V6). Durante o exercício, a frequência cardíaca e o eletrocardiograma foram continuamente monitorados e registrados ao final de cada minuto. As pressões arteriais sistólica e diastólica foram medidas pelo método auscultatório, através de um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio ao final de cada estágio. Os gases expirados foram coletados e analisados a cada ciclo respiratório pelo analisador de gases computadorizados da Medical Graphics Corporation (CPX/D) durante todo o protocolo de teste. A potência aeróbia foi avaliada pelo consumo de oxigênio medido no pico do exercício (VO_2 pico), que foi calculado em média de 30 segundos.

A regressão linear entre os resultados do VO_2 e as potências de exercício foi utilizada para determinar a potência necessária para se obter a intensidade de 50% do VO_2 pico, a qual foi utilizada na sessão experimental.

4.3 Medidas

4.3.1 Pressão arterial

Durante as sessões experimentais, a pressão arterial foi medida pelo método oscilométrico, de forma intermitente, durante todo o experimento, por um monitor de pressão arterial não invasivo (Dixtal, modelo 2710) posicionado na perna da voluntária. O manguito foi colocado na perna em função dos braços estarem sendo utilizados para a execução do clameamento euglicêmico/hiperinsulinêmico, de modo que a insuflação do manguito no braço poderia prejudicar a execução dessa técnica.

4.3.2 Freqüência cardíaca

Durante as sessões experimentais, a freqüência cardíaca foi medida de modo intermitente pelo monitor automático de pressão arterial (Dixtal 2710). Simultaneamente, durante todo o experimento, o eletrocardiograma foi monitorado e, em momentos específicos (10 minutos no período basal e mais 10 minutos durante a infusão de insulina quando as variáveis estavam estáveis), a onda eletrocardiográfica foi digitalizada e registrada em microcomputador pelo programa Windaq (DI 720), com uma freqüência de amostragem de 500 Hz.

4.3.3 Respiração

Os movimentos respiratórios foram monitorados por uma cinta respiratória piezoelétrica (Pneumotrace 2, UFI), que foi posicionada no tórax da voluntária. O sinal respiratório obtido por essa cinta foi amplificado, digitalizado e registrado em microcomputador através do programa Windaq DI 720, com freqüência de amostragem de 500 Hz. Os registros foram feitos nos mesmos momentos em que os registros do eletrocardiograma estavam sendo realizados.

4.3.4 Modulação autonômica do sistema cardiovascular

As modulações simpáticas e parassimpáticas do sistema cardiovascular foram avaliadas pela análise espectral da variabilidade da freqüência cardíaca. Neste método, as ondas eletrocardiográfica e de respiração, que foram gravadas pelo sistema Windaq

(DI 720) numa frequência de 500Hz/canal foram analisadas pelo programa PRE.EXE (Programa de Cálculo do Sinal da Variabilidade – versão 3.2), que forneceu os valores dos intervalos R-R e da respiração a cada ciclo cardíaco. Posteriormente, a variabilidade destes valores 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). Todos esses programas foram desenvolvidos pelo engenheiro Prof. Dr. Alberto Porta da Universidade de Milão, Itália. Resumidamente, em seguimentos estacionários das séries temporais, os parâmetros autoregressivos 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 e 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 muita baixa frequência (MBF = <0,04). O resultado foi, então, multiplicado por 100. Para a interpretação dos resultados, a banda de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca em valores normalizados foi considerada como representativa, principalmente, da modulação simpática cardíaca. Por outro lado, a banda de alta frequência, avaliada em valores normalizados, foi considerada como representativa da modulação parassimpática. Cabe ressaltar, entretanto, que as modulações simpáticas e parassimpáticas, representadas pelas bandas de baixa e alta frequência, respectivamente, somente foram consideradas quando havia coerência

significante entre a variabilidade da frequência cardíaca e da respiração na banda de alta frequência, mas não na banda de baixa frequência.

4.3.5 Fluxo sanguíneo do antebraço

O fluxo sanguíneo do antebraço foi medido pela técnica de pletismografia de oclusão venosa a ar (SIGGAARD-ANDERSEN, 1970). Resumidamente, o braço direito da voluntária foi mantido acima no 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 4cm de água foi colocado no antebraço direito. Para se determinar o fluxo sanguíneo, o manguito do punho foi inflado até uma pressão de 200 a 250 mmHg, interrompendo totalmente o fluxo sanguíneo para a mão. Simultaneamente, o manguito posicionado no braço foi inflado até uma pressão subdiastólica de 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, o que foi registrado num polígrafo (GOULD RS3000). O fluxo sanguíneo do antebraço foi calculado através da velocidade de incremento da pressão no manguito de látex. A pressão arterial média oscilométrica foi medida a cada minuto durante a medição do fluxo sanguíneo, de modo que, a condutância vascular do antebraço foi calculada pelo quociente do fluxo sanguíneo local e a pressão arterial média.

4.3.6 Dosagens sanguíneas

Para a determinação quantitativa da concentração da glicose no soro, foi utilizado o método de referência enzimática com hexoquinase por kit comercial GLUL 0991 (Roche®, Basileia - Suíça).

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

Para a 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, auto DELFIA estradiol, Auto DELFIA insulina (Wallac Ou, Turku - Finlândia).

A medida do hematócrito e hemoglobina foram analisados pelo analisador automático dos elementos do sangue (Cell Dyn 3000 ou 3500), sendo que as séries eritrocíticas e plaquetárias serão analisadas por impedânciometria e a série granulocítica será analisada por luz de dispersão através do raio laser no Laboratório de Análises Clínicas do HCFMUSP.

4.4 Procedimentos experimentais

4.4.1 Terapia hormonal

Para as voluntárias alocadas no grupo terapia hormonal, a medicação do estudo foi administrada por um período de 6 meses. Esta medicação consistia de valerato de estradiol (comercializado como Primogyna ®) na dose de 1 mg/dia com a ingestão de 1 drágea ao dia, de forma contínua e por via oral. As voluntárias do grupo placebo receberam uma drágea ao dia de placebo (lactose em pó - 40mg, amido de milho - 102 mg, celulose microcristalina - 5mg e magnésio - 3mg) também por via oral e de forma contínua por 6 meses. Essa administração foi realizada de forma aleatória e duplo-cega.

A dose da medicação utilizada no estudo foi aquela já testada em ensaios clínicos de apoio, e portanto, estava em conformidade com os documentos aprovados pelo Ministério da Saúde para comercialização no mercado brasileiro. Da mesma forma, as características farmacológicas do placebo estavam em conformidade com as exigências das autoridades sanitárias.

A divisão da amostra foi feita da seguinte forma. 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 receberam, gratuitamente, 02 frascos contendo cada um 28 drágeas da medicação do estudo (valerato de estradiol 1 mg) ou do placebo. Ao receber estes frascos, a voluntária assumiu o compromisso de utilizá-lo apenas para fins do estudo. Todos os frascos vazios ou contendo drágeas não utilizadas foram devolvidos

aos investigadores na visita subsequente, condição necessária para que 02 novos frascos fossem fornecidos à voluntária.

A medicação foi suspensa e a mulher foi excluída do estudo nas seguintes situações:

- Ocorrência de qualquer efeito adverso sério.
- Perda de seguimento do estudo.
- Pacientes que passaram a apresentar contra-indicações ao uso de hormônios sexuais.

As condutas clínicas relacionadas a terapia hormonal estrogênica ficaram a cargo da Prof^a. Dr^a. Ângela Maggio da Fonseca do Serviço de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Como o presente projeto visou enfatizar as diferenças em mulheres que estão ou não em uso de medicamento, ele foi realizado após as voluntárias estar há 6 meses em uso de placebo ou terapia hormonal.

4.4.2 Exercício agudo

Foi realizada uma sessão de 45 minutos de exercício físico no cicloergômetro (Corival Cycle) em 50% do VO_2 pico, mantendo-se uma velocidade de 60 rpm. Essa sessão foi precedida por 7 minutos de repouso sentado no cicloergômetro e 3 minutos de aquecimento na bicicleta pedalando-se com uma potência equivalente a 50% da que foi utilizada durante o exercício. Após o exercício, foi realizada uma recuperação ativa

de 2 minutos, sendo que, no primeiro minuto, a potência foi reduzida pela metade e, no segundo minuto, a potência foi zero. O protocolo foi finalizado com 3 minutos de recuperação passiva na posição sentada no cicloergômetro. Como dito anteriormente, a potência necessária para se obter 50% do VO_2 pico foi calculada com base no teste ergoespirométrico.

4.4.3 Clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico

Com as voluntárias deitadas em uma maca, foram introduzidos catéteres nas veias cubitais direita e esquerda, sendo o primeiro para a infusão de glicose e insulina, e o segundo para a coleta sanguínea. Os cateteres foram mantidos patentes por uma infusão contínua de solução fisiológica (0,9%). No início do clampeamento, foi realizada uma infusão variável de insulina (NOVOLIN-R regular humana monocomponente) por 10 minutos, seguindo o protocolo de De Fronzo et al. (1979) (DEFRONZO, TOBIN & ANDRES, 1979); Em seguida, foi feita uma infusão contínua de insulina ($50,7 \mu\text{U}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$) por 110 minutos. Essa infusão elevou os níveis plasmáticos de insulina para aproximadamente $100 \mu\text{U}/\text{ml}$. Para se manter a glicemia constante e semelhante ao basal perante a hiperinsulinemia, uma infusão variável de glicose 50% foi iniciada aos quatro minutos e foi ajustada, conforme a necessidade através das fórmulas sugeridas por DeFronzo et al. (1979) (DEFRONZO, TOBIN & ANDRES, 1979), utilizando-se para tanto os resultados e dosagens de glicemia feitas a cada cinco minutos (Accutrend) . A taxa de metabolização da glicose (M) foi calculada a partir da taxa de infusão de glicose

subtraindo-se o fator de correção para as mudanças espaciais da glicose no intervalo considerado. Além disso, o valor do M foi corrigido pelo nível de insulinemia do período considerado, obtendo-se, portanto, o índice de sensibilidade à insulina (M/I).

4.5 Protocolo experimental

4.5.1 Geral

As voluntárias selecionadas foram inicialmente submetidas aos procedimentos preliminares (avaliação de obesidade, diabetes, dislipidemias, hipertensão, teste ergoespirométrico máximo), e foram excluídas aquelas que não se enquadraram nos critérios de inclusão do estudo. De forma aleatória e duplo cega, foram selecionadas quinze mulheres para receber a terapia de placebo e quinze para receber a terapia estrogênica por um período de seis meses, durante os quais, elas foram avaliadas em consultas bimestrais.

4.5.2 Específico

Após 6 meses de terapia com placebo ou estrogênio, as voluntárias repetiram os exames preliminares, incluindo o teste ergoespirométrico, e realizaram as sessões experimentais (repouso e exercício), que foram feitas em ordem aleatória. Em ambas as sessões, as voluntárias chegaram ao laboratório pela manhã após jejum de doze horas, precedidos por três dias de dieta irrestrita com uma ingestão mínima de 250g de

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

A voluntária chegou ao local do exame por volta das 7:00 horas da manhã, momento em que foram verificados seu peso e estatura para o cálculo da superfície corporal. Em seguida, a voluntária deitou na maca e manguito de pressão arterial, a cinta respiratória e os foram posicionados. Após essa fase preparatória, iniciou-se a fase pré-intervenção. A enfermeira punçou a veia ante-cubital da voluntária, que foi mantida patente por uma solução fisiológica. Então, foram realizadas, em intervalos de 5 minutos, medidas da pressão arterial. Todo este período compreendeu um tempo total de 20 minutos. Ao final do período, uma amostra sanguínea foi coletada para as dosagens de hematócrito e hemoglobina. Na seqüência, a voluntária foi encaminhada para repousar ou se exercitar no cicloergômetro, conforme a sessão experimental.

Ao sair do cicloergômetro, a voluntária esvaziou a bexiga e retornou à maca, quando foram iniciados os procedimentos preliminares do clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico (punção de veias), da pletismografia (colocação dos manguitos), da medida da pressão arterial (colocação do manguito na perna), da frequência cardíaca (conexão dos eletrodos) e do monitor da respiração (colocação da cinta respiratória). A voluntária permaneceu em repouso até completar 60 minutos pós intervenção. Neste momento, foram realizados 15 minutos de registro basal. Neste período, do zero aos dez minutos foram registradas as ondas: eletrocardiográfica e respiratória. Estes registros serviram para a análise do comportamento autonômico

através da ferramenta da análise espectral descrita anteriormente. Em seguida, foram feitas por três minutos, as medidas de fluxo sanguíneo e da pressão arterial. No final do período basal, foram realizadas 3 coletas de sangue para a avaliação da glicemia, da insulinemia, do hematócrito e da hemoglobina.

Na seqüência, a infusão de insulina foi iniciada através da técnica de clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico descrito anteriormente. Durante este procedimento, a pressão arterial oscilométrica e a frequência cardíaca foram medidas a cada cinco minutos, exceto durante as medidas de fluxo sanguíneo, quando foram medidas a cada minuto. O fluxo sanguíneo do antebraço foi medido por três minutos a cada quinze. Quando o nível de glicemia estava estável e próximo ao valores basais (mais ou menos dez por cento) e a taxa de infusão de glicose estava praticamente constante, foram registrados, por dez minutos, as ondas de frequência cardíaca e respiração para a posterior análise da modulação autonômica. Além disso, durante o clampeamento, as coletas de sangue para avaliar a glicemia e insulinemia foram realizadas a cada cinco minutos, sendo que a última coleta foi realizada aos 120 minutos. Na última coleta do clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico, o sangue foi coletado também para as dosagens de hematócrito e hemoglobina.

4.6 Análise dos dados

No período pré intervenção e basal, os valores das variáveis foram calculados pela média das medidas realizadas. Durante o clameamento euglicêmico/hiperinsulinêmico, essas variáveis foram analisadas a cada 15 minutos pela média das medidas realizadas. Além disso, durante o clameamento foi estabelecido para cada voluntária o período de equilíbrio individual, caracterizado pela estabilidade individual das variáveis analisadas durante a infusão de insulina.

Para a escolha deste período, procurou-se estipular 20 minutos, durante os quais a glicemia estava mantida e semelhante ao basal (diferença até 10%), a insulina plasmática estava estável e próxima a 100 uU/ml e a taxa de infusão de glicose estava constante. Além disso, este período foi estipulado há pelo menos 20 minutos após o início da infusão e em momentos semelhantes de infusão na sessão repouso e de exercício do mesmo indivíduo. Este procedimento já foi utilizado pelo nosso grupo em trabalhos anteriores (BISQUOLO et al., 2005; CARDOSO et al., 2007).

4.7 Análise estatística

As variáveis foram avaliadas quanto à sua distribuição e aquelas que não apresentaram distribuição normal foram transformadas pelo logaritmo natural, o que resultou na normalidade. Para as comparações, foi empregada a análise de variância (ANOVA) para amostras repetidas, envolvendo 2 ou 3 fatores. Foi aceito como

significante o índice de $P \leq 0,05$. Quando necessário, foi aplicado o teste de “post-hoc” de Newman Keuls. Os dados estão apresentados em média \pm EP.

Considerando um poder de 80%, um erro alfa de 0,05 e um desvio padrão de 3 mmHg para pressão arterial sistólica, o tamanho mínimo da amostra necessário para detectar uma diferença de 4 mmHg foi calculado em 5 sujeitos em cada grupo.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da casuística

As características antropométricas, metabólicas e hemodinâmicas avaliadas no momento da alocação das voluntárias (0) e aos 6 meses de estudo nos dois grupos (Placebo e Terapia Hormonal) estão apresentadas na tabela 1. Os dados foram comparados pela ANOVA de 2 fatores para dados repetidos, tendo como fatores principais grupo (placebo e terapia hormonal) e fase (0 e 6 meses de estudo).

Tabela 1 – Características antropométricas, metabólicas, hemodinâmicas e estado menopausal medidos aos 0 e 6 meses de estudo nas voluntárias sorteadas para o grupo Placebo e Terapia Hormonal.

	PLACEBO		TERAPIA HORMONAL	
	N=6		N=7	
	0	6 meses	0	6 meses
Idade (anos)	49±3	49±3	53±4	53±4
Peso (kg)	59,8±5,9	60,7±8,5	63,1±12,8	64,0±12,5
Estatura (m)	1,53±0,7	1,53±0,7	1,59±0,05	1,59±0,05
IMC (kg/m ²)	25,4±2,1	25,9±3,4	24,9±3,5	25,3±3,6
Glicemia de jejum (mg/dL)	89±9	91±8	90±11	90±9
Colesterol total (mg/dL)	215±23	214±41	219±26	215±36
HDL (mg/dL)	67±24	69±33	61±14	66±16
LDL (mg/dL)	129±24	125±38	140±19	129±33
Triglicérides (mg/dL)	99±56	99±63	89±46	99±44
PAS (mmHg)	117±9	121±16	120±7	117±13
PAD (mmHg)	76±6	75±10	70±4	73±7
FC (bpm)	71±6	68±5	64±16	61±10
LH (U)	37,8±15,3	37,5±12,1	34,9±16,0	30,3±19,0
FSH (U)	86,3±29,7	88,4±31,1	69,6±35,9#	53,7±38,5†

† diferença significativa de 0 meses # diferente do placebo (P<0,05)

MC= índice de massa corporal, HDL= lipoproteína de alta densidade, LDL= lipoproteína de baixa densidade, PAS= pressão arterial sistólica, PAD= pressão arterial diastólica, FC= frequência cardíaca, LH = hormônio luteinizante, FSH = hormônio folículo estimulante

Conforme pode ser verificado, as características antropométricas, metabólicas e hemodinâmicas iniciais estavam de acordo com os critérios de inclusão. Elas não foram alteradas nos primeiros 6 meses do estudo e foram semelhantes entre os grupos placebo e terapia hormonal.

Em relação ao estado hormonal, no início do estudo, 5 mulheres do grupo placebo e 3 do grupo terapia hormonal apresentaram concentração de estrogênio inferior a 13 pg/ml, que é o valor mínimo detectável pela técnica de análise. As demais apresentaram valores inferiores a 40 pg/ml, o que comprova o estado pós-menopausal. Aos 6 meses de estudo, 4 mulheres do grupo placebo continuavam apresentando valor inferior a 13 pg/ml e nas demais, o valor médio foi de $15,8 \pm 3,9$ pg/ml, o que está de acordo com o nível de menopausa. Por outro lado, aos 6 meses, todas as mulheres do grupo terapia hormonal aumentaram os níveis de E2, apresentando valores médios de $51,4 \pm 7,72$ pg/ml. Em relação ao FSH, no grupo placebo os valores não foram diferentes após 6 meses de estudo, enquanto que no grupo que recebeu terapia hormonal, estes valores mostraram-se reduzidos após seis meses de terapia hormonal quando comparados com o início do estudo ($69,6 \pm 35,9$ vs $53,7 \pm 38,5$ U). Os demais hormônios foram iguais nos dois grupos e não se alteraram ao longo dos 6 meses de estudo em nenhum dos grupos.

5.2 Característica do exercício e efeito hipotensor do exercício

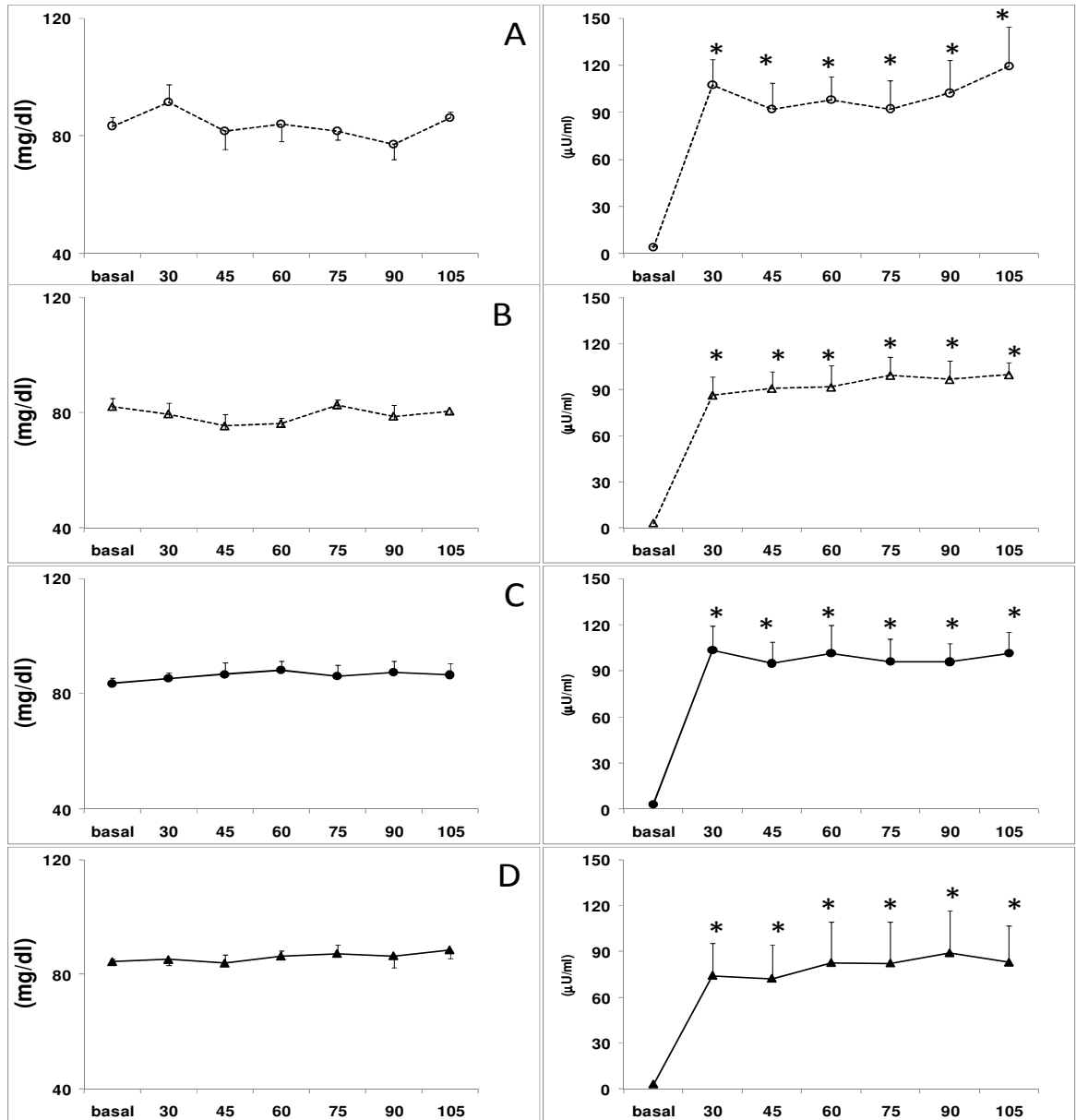
Aos 6 meses de estudo, o VO_2 pico dos dois grupos foi semelhante $19,8 \pm 1,4$ vs $19,4 \pm 1,0$ $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (placebo vs terapia hormonal). No grupo placebo, 1 voluntária iniciou o protocolo experimental com a sessão exercício e 5 com a sessão repouso, enquanto que no grupo terapia hormonal, 3 voluntárias começaram com a sessão exercício e 4 com a sessão repouso.

O exercício físico foi realizado em potências semelhantes nos grupos, terapia e placebo, (35 ± 2 vs. 35 ± 1 watts, respectivamente, $P > 0,05$). Durante o exercício, a frequência cardíaca foi medida e a intensidade do exercício realizado foi semelhante nos 2 grupos (50 ± 3 vs 50 ± 4 % da frequência cardíaca de reserva, respectivamente, $P > 0,05$).

Uma hora após a execução do exercício aeróbio, a pressão arterial sistólica mostrou-se reduzida em comparação com os valores pré-exercício (134 ± 1 vs 129 ± 1 mmHg). Este comportamento foi contrário ao observado na sessão repouso, no qual houve aumento da pressão arterial sistólica após a intervenção (136 ± 2 vs 141 ± 2 mmHg). Tratando-se da pressão arterial diastólica, a mesma não se alterou uma hora pós-exercício, (68 ± 2 vs 72 ± 3 mmHg), mas aumentou na sessão repouso (69 ± 1 vs 74 ± 2 mmHg, $P < 0,05$). Assim, no período pós intervenção, os valores da PAD foram menores na sessão de exercício que na repouso. A frequência cardíaca não se alterou uma hora após a execução de uma única sessão de exercício (70 ± 3 vs 69 ± 2 bpm, $P > 0,05$), enquanto que na sessão repouso, os valores encontrados estavam menores no período pós-intervenção (72 ± 3 vs 66 ± 2 bpm, $P < 0,05$). A terapia de reposição hormonal não influenciou nenhuma das respostas hemodinâmicas descritas acima.

5.3 Efetividade do clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico

Para se avaliar a efetividade do clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico, foi feita uma análise da variação da glicemia e da concentração de insulina plasmática ao longo do clampeamento em cada grupo e em cada sessão, utilizando-se a ANOVA de um fator (tempo) para amostras repetidas, o que está apresentado na Figura 1.



* diferença significativa em relação ao basal ($P < 0,05$)

Figura 1. Glicemia (painel a esquerda) e insulina plasmática (painel a direita) medidas ao longo do tempo durante o clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico realizado no grupo placebo na sessão repouso (painel A), no grupo Terapia Hormonal na sessão repouso (painel B), no grupo placebo na sessão de exercício (painel C) e no grupo Terapia Hormonal na sessão de exercício (painel D).

Como se observa, o procedimento de clampeamento foi efetivo em todas as sessões, pois a glicemia se manteve constante e semelhante ao basal ao longo da infusão. Além disso, a concentração plasmática de insulina aumentou significativamente com a infusão de insulina em todas as sessões experimentais e se manteve elevada durante todo o período de clampeamento.

Apesar da efetividade do clampeamento ao longo do tempo ter sido observada na amostra como um todo, foi possível verificar que o período de “equilíbrio” destas variáveis em cada indivíduo variava consideravelmente. Desta forma, para uma análise mais precisa dos efeitos da infusão de insulina, foram estipulados para cada voluntário o período de “equilíbrio” individual, conforme descrito no item 4.6 análise dos dados.

5.4 Efeito do exercício sobre as variáveis metabólicas

Os valores de glicemia e insulina plasmática foram avaliados pela análise de variância ANOVA de três fatores, tendo como fator principal não repetido, a terapia (placebo ou terapia hormonal) e como fatores principais repetidos, a sessão (repouso ou exercício) e o estágio (basal ou infusão). Os valores de glicemia (mg/dl) observados nos períodos basal e de equilíbrio do clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico realizados nas 2 sessões experimentais (repouso e exercício) dos 2 grupos (placebo ou terapia hormonal) podem ser observados na tabela 2.

TABELA 2 – Glicemia (mg/dl) medida nos períodos basal e de equilíbrio da infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres histerectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

	Sessão Repouso		Sessão Exercício	
	Basal	Infusão	Basal	Infusão
Placebo	83±3	77±5	82±2	83±3
Terapia Hormonal	82±1	83±2	84±1	85±1

Não foram observadas interações significantes nem diferenças significantes em nenhum dos fatores analisados. Assim, a glicemia se manteve semelhante ao basal durante a infusão de insulina em todos os grupos e seus valores também foram semelhantes entre os grupos e as sessões. Estes resultados podem ser observados na figura 2.

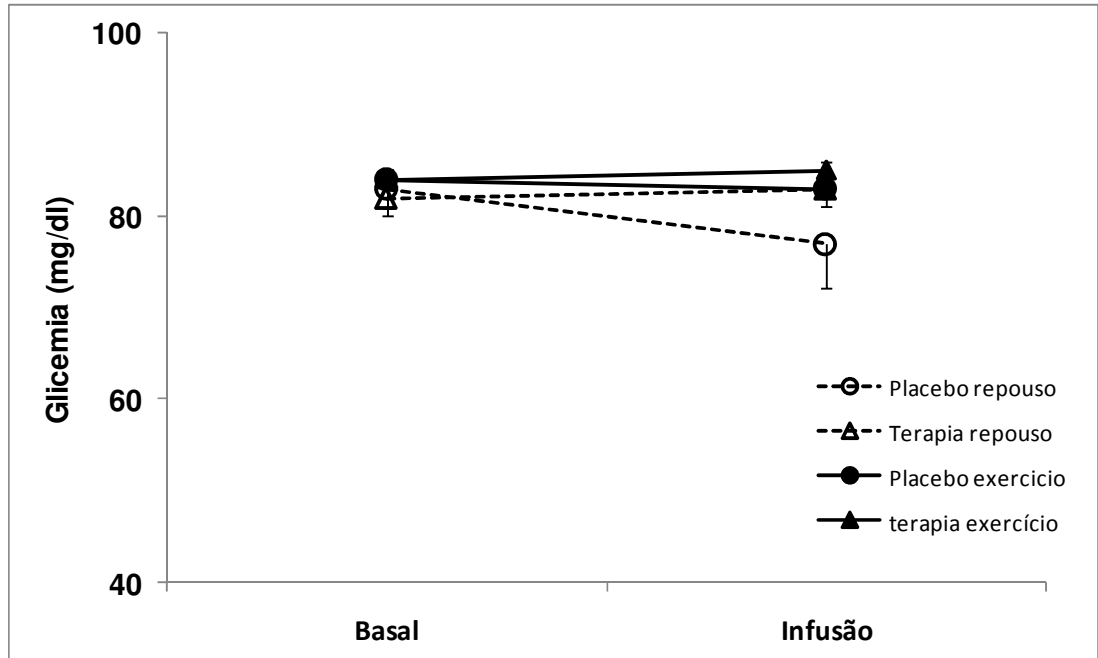


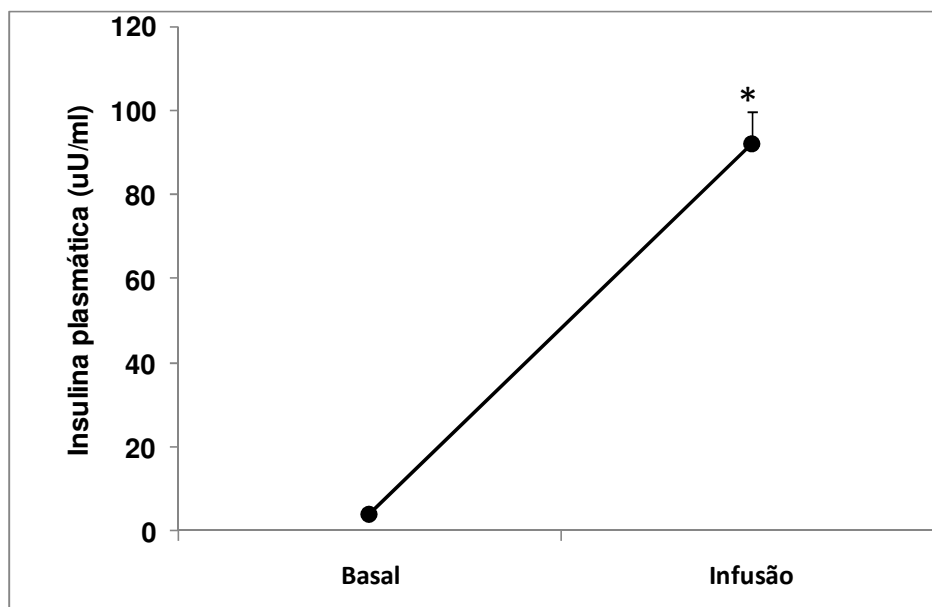
Figura 2 – Glicemia medida nos períodos basal e de equilíbrio da infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres hysterectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

Os valores de insulina plasmática observados nos períodos basal e de equilíbrio do clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico realizados nas 2 sessões experimentais (repouso e exercício) dos 2 grupos (placebo ou terapia hormonal) podem ser observados na tabela 3.

TABELA 3 – Insulina plasmática (uU/ml) medida nos períodos basal e da infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres hysterectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

	Sessão Repouso		Sessão Exercício	
	Basal	Infusão	Basal	Infusão
Placebo	3,7±0,6	84,6±15,6	3,8±0,5	91,8±18,3
Terapia Hormonal	3,6±0,5	108,6±14,6	3,4±0,6	86,1±19,4

Não foram observadas interações significantes entre os fatores, porém houve efeito significativo no fator principal estágio, demonstrando que, de forma semelhante nos dois grupos e nas duas sessões, a insulina plasmática aumentou significativamente durante o clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico. Dessa forma, os dados combinados dos dois grupos e das duas sessões são mostrados na figura 3.



* diferença significativa em relação ao basal ($P < 0,05$)

Figura 3 – Concentração plasmática de insulina medida no período basal e de equilíbrio da infusão de insulina. Dados combinados obtidos nos 2 grupos (placebo e terapia hormonal) nas duas sessões (repouso e exercício).

Além desta análise, verificamos também o efeito do exercício aeróbico sobre a taxa de metabolização de glicose (M) e o índice de sensibilidade à insulina, obtido pelo quociente entre o M e os níveis plasmáticos de insulina (M/I). Os valores obtidos para estas variáveis nos 2 grupos e nas 2 sessões experimentais estão apresentados na Tabela 4.

TABELA 4 – Taxa de metabolização de glicose (M, ml.kg⁻¹.min⁻¹) e índice de sensibilidade à insulina (M/I, ml.kg⁻¹.min⁻¹/μu.ml⁻¹) medidos nos períodos de equilíbrio da infusão de insulina após a intervenção da sessão repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres histerectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

		Sessão Repouso	Sessão Exercício
M	Placebo	7,81±1,72	6,58±1,00
	Terapia Hormonal	7,19±0,98	7,27±1,46
M/I	Placebo	0,122±0,036	0,089±0,017
	Terapia Hormonal	0,077±0,006	0,107±0,021

A análise destas variáveis foi realizada pela ANOVA de 2 fatores para amostras repetidas, tendo como fatores principais: a terapia (não repetida) e a sessão (repetida). Não foram observadas diferenças significantes nestas análises, de modo que o valor do M e M/I foram semelhantes nos dois grupos e nas duas sessões. Estas respostas podem ser observadas na figura 4.

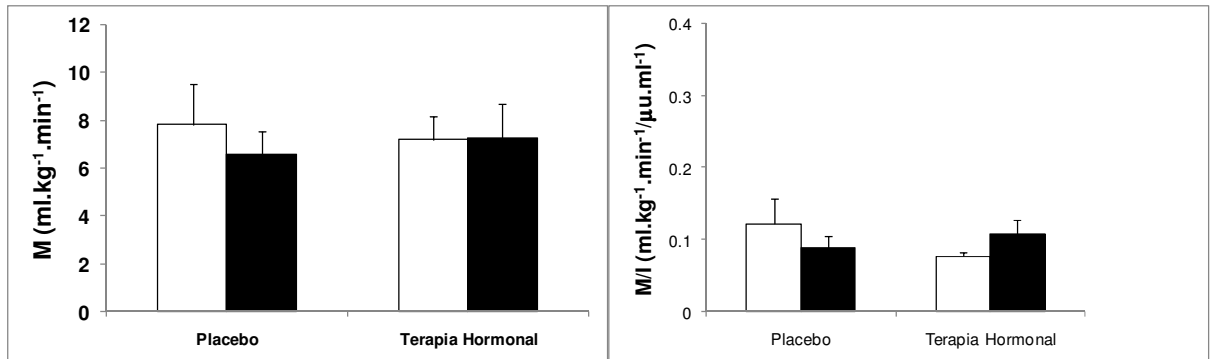


FIGURA 4 – Taxa de metabolização de glicose (M) e índice de sensibilidade à insulina (M/I) medidos no período de equilíbrio da infusão de insulina após a intervenção da sessão repouso (barra branca) ou de exercício (barra preta) nos dois grupos de mulheres histerectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de terapia estrogênica ou de placebo.

5.5 Efeito do exercício no hematócrito, hemoglobina e volume plasmático

Os valores de hematócrito e hemoglobina observados nos períodos basal e de equilíbrio do clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico realizados nas 2 sessões experimentais (repouso e exercício) dos 2 grupos (placebo ou terapia hormonal) podem ser observados na Tabela 5 e 6.

TABELA 5– Hematócrito (%) medido no período basal e no final da infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres hysterectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

	Sessão Repouso		Sessão Exercício	
	Basal	Infusão	Basal	Infusão
Placebo	36,6±0,8	35,1±0,8	35,7±0,9	36,5±1,2
Terapia Hormonal	35,9±1,1	35,3±1,2	34,6±1,1	34,9±1,3

TABELA 6– Hemoglobina (g/dl) medida nos períodos basal e no final da infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres hysterectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

	Sessão Repouso		Sessão Exercício	
	Basal	Infusão	Basal	Infusão
Placebo	12,2±0,2	11,7±0,2	12,1±0,3	11,8±0,4
Terapia Hormonal	11,9±0,4	11,9±0,4	12,1±0,4	11,6±0,4

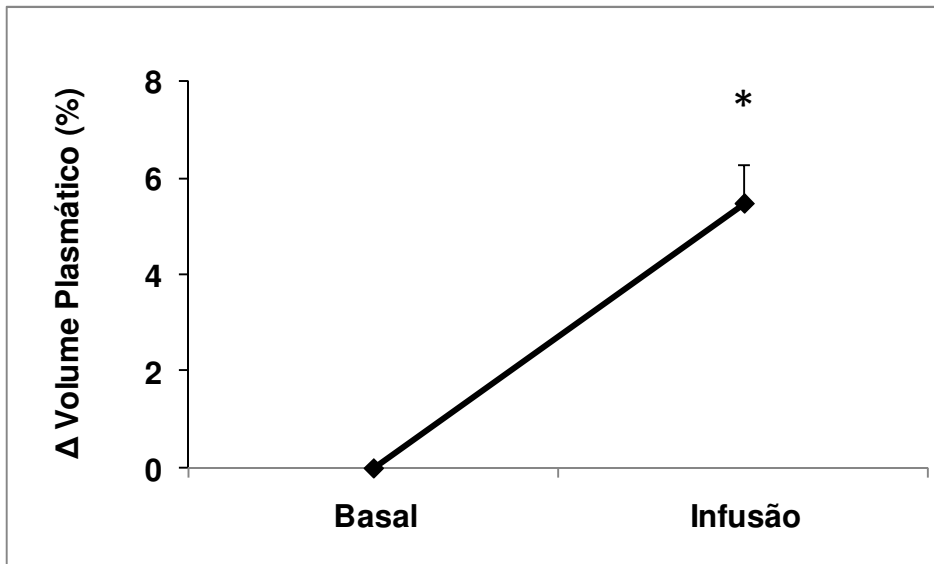
Não foram observadas interações nem diferenças significantes em nenhum dos fatores analisados. Assim, tanto o hematócrito quanto a hemoglobina se mantiveram semelhantes ao basal durante a infusão de insulina em todos os grupos e sessões, e seus valores também foram semelhantes entre os grupos e as sessões.

Analisando os valores de hematócrito e hemoglobina foi possível estimar as alterações de volume plasmático no período de infusão de insulina em relação ao basal. Este resultado está apresentado na tabela 7.

TABELA 7 – Variação do volume plasmático (%) calculada durante a infusão de insulina em relação ao período basal após a intervenção de repouso ou de exercício nos 2 grupos de mulheres histerectomizadas e pós menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

	Sessão Repouso	Sessão Exercício
	Δ Infusão	Δ Infusão
Placebo	7,06 \pm 0,77	4,01 \pm 2,85
Terapia Hormonal	4,05 \pm 0,71	6,78 \pm 1,32

Considerando-se as alterações do volume plasmático, observou-se efeito significativo apenas no fator principal estágio. Desta maneira, em todos os grupos e em todas as sessões, o volume plasmático aumentou com a infusão de insulina. Estes resultados estão apresentados na figura 5.



* diferença significativa em relação ao basal ($P \leq 0,05$)

Figura 5 – Alteração do volume plasmático calculada durante a infusão de insulina após a intervenção. Dados combinados dos dois grupos de mulheres hysterectomizadas e pós-menopausadas e das 2 sessões experimentais.

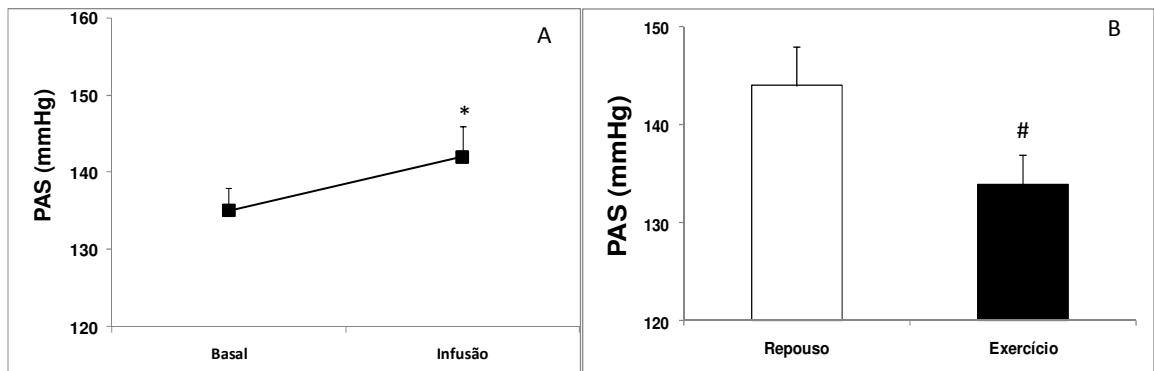
5.6 Efeito do exercício sobre as respostas cardiovasculares à infusão de insulina

Os valores de pressão arterial sistólica observados nos períodos basal e de equilíbrio do clameamento euglicêmico/hiperinsulinêmico realizado nas 2 sessões experimentais (repouso e exercício) dos 2 grupos (placebo ou terapia hormonal) podem ser observados na Tabela 8.

TABELA 8 – Pressão arterial sistólica (mmHg) medida nos períodos basal e de equilíbrio da infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres histerectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

	Sessão Repouso		Sessão Exercício	
	Basal	Infusão	Basal	Infusão
Placebo	140±5	143±6	129±4	139±3
Terapia Hormonal	143±7	149±11	129±7	138±8

Considerando-se a pressão arterial sistólica, observou-se efeito significativo nos fatores principais estágio e sessão. Desta maneira, em todos os grupos e em todas as sessões, a pressão arterial sistólica aumentou com a infusão de insulina (fator estágio). Além disso, os valores da pressão arterial sistólica, nos dois grupos, foram menores na sessão de exercício que na sessão repouso, tanto no momento basal quanto durante a infusão de insulina (fator sessão). Estes resultados estão apresentados na Figura 6.



* diferença significativa em relação ao basal ($P \leq 0,05$)

diferença significativa em relação à sessão repouso ($P \leq 0,05$)

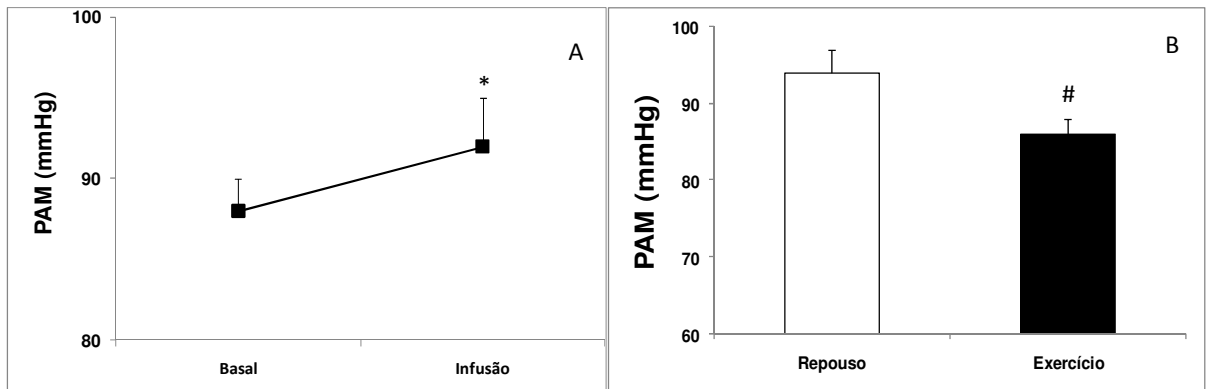
FIGURA 6 – Painel A - Pressão arterial sistólica (PAS) medida no período basal e de equilíbrio da infusão de insulina. Dados combinados dos 2 grupos nas 2 sessões. Painel B – Pressão arterial sistólica medida na sessão repouso e de exercício. Dados combinados dos 2 grupos nos 2 estágios (basal e infusão).

Os valores de pressão arterial média observados nos períodos basal e de equilíbrio do clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico realizados nas 2 sessões experimentais (repouso e exercício) dos 2 grupos (placebo ou terapia hormonal) podem ser observados na Tabela 9.

TABELA 9 – Pressão arterial média (mmHg) medida nos períodos basal e de equilíbrio da infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres histerectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

	Sessão Repouso		Sessão Exercício	
	Basal	Infusão	Basal	Infusão
Placebo	91±4	97±4	85±3	89±4
Terapia Hormonal	91±5	96±7	85±4	86±4

Considerando-se a pressão arterial média, observou-se efeito significativo nos fatores principais estágio e sessão. Desta maneira, em todos os grupos e em todas as sessões, a pressão arterial média aumentou com a infusão de insulina (fator estágio). Além disso, os valores da pressão arterial média, nos dois grupos, foram menores na sessão de exercício que na sessão repouso tanto no momento basal quanto durante a infusão de insulina (fator sessão). Estes resultados estão apresentados na Figura 7.



* diferença significativa em relação ao basal ($P \leq 0,05$)

diferença significativa em relação à sessão repouso ($P \leq 0,05$)

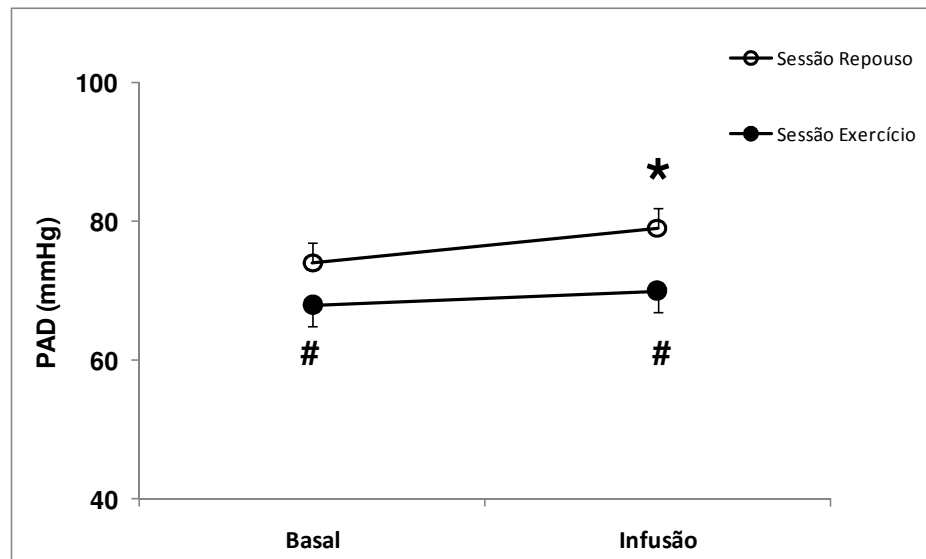
FIGURA 7 – Painel A - Pressão arterial média (PAM), medida no período basal e de equilíbrio da infusão de insulina. Dados combinados de 2 grupos nas 2 sessões. Painel B – Pressão arterial média medida na sessão repouso e de exercício. Dados combinados dos 2 grupos e nos 2 estágios (basal e infusão).

Os valores de pressão arterial diastólica observados nos períodos basal e de equilíbrio do clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico realizados nas 2 sessões experimentais (repouso e exercício) dos 2 grupos (placebo ou terapia hormonal) podem ser observados na Tabela 10.

TABELA 10 – Pressão arterial diastólica (mmHg) medida nos períodos basal e de equilíbrio da infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres histerectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

	Sessão Repouso		Sessão Exercício	
	Basal	Infusão	Basal	Infusão
Placebo	75±4	80±4	71±4	71±4
Terapia Hormonal	73±4	79±5	66±3	69±4

Considerando-se a pressão arterial diastólica, observou-se interação entre os fatores sessão e estágio, sem efeito do fator terapia. Assim, nos dois grupos (placebo e terapia), a infusão de insulina aumentou a pressão arterial diastólica apenas na sessão repouso e não na sessão de exercício. Além disso, na sessão de exercício, a pressão arterial diastólica estava menor que na sessão repouso tanto no período basal quanto durante a infusão. Esta resposta está apresentada na Figura 8.



* diferença significativa em relação ao basal ($P \leq 0,05$)

diferença significativa em relação à sessão repouso ($P \leq 0,05$)

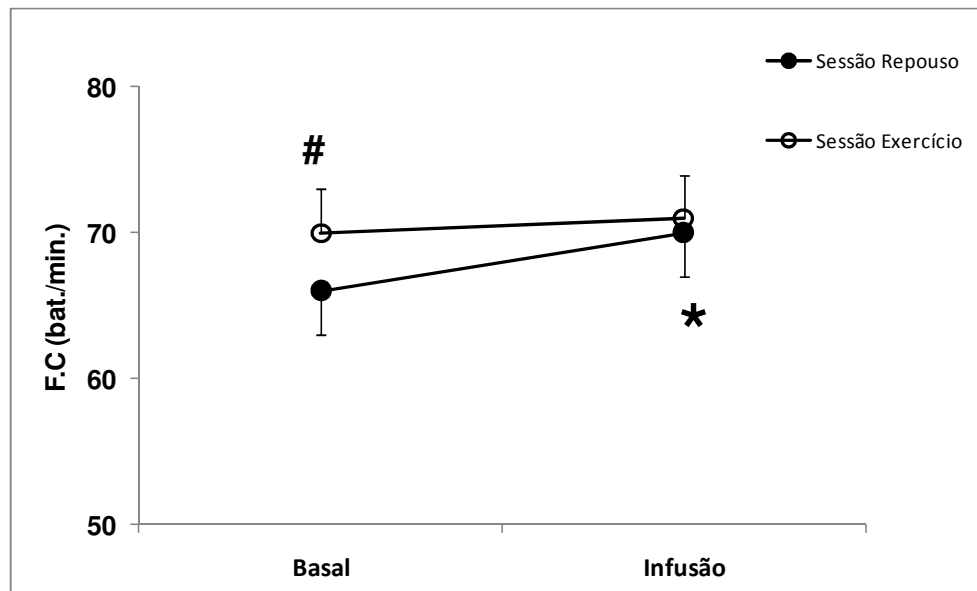
Figura 8 – Pressão arterial diastólica (PAD) medida nos períodos basal e de equilíbrio da infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício. Dados combinados dos dois grupos de mulheres histerectomizadas e pós-menopausadas, que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

Os valores de frequência cardíaca observados nos períodos basal e de equilíbrio do clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico realizados nas 2 sessões experimentais (repouso e exercício) dos 2 grupos (placebo ou terapia hormonal) podem ser observados na Tabela 11.

TABELA 11 – Frequência cardíaca (bat/min) medida nos períodos basal e de equilíbrio da infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres hysterectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

	Sessão Repouso		Sessão Exercício	
	Basal	Infusão	Basal	Infusão
Placebo	69±2	74±2	72±2	75±2
Terapia Hormonal	62±6	66±6	68±7	67±6

Considerando-se a frequência cardíaca, também houve interação significativa entre os fatores sessão e estágio. Dessa forma, independentemente do grupo, na sessão repouso, a infusão de insulina aumentou a frequência cardíaca. Além disso, na sessão de exercício, no período basal, a frequência cardíaca estava mais alta que na sessão repouso e, nesta sessão, a infusão de insulina não provocou aumento da frequência cardíaca. Esta resposta está apresentada na Figura 9.



* diferença significativa em relação ao basal ($P \leq 0,05$)

diferença significativa em relação à sessão repouso ($P \leq 0,05$)

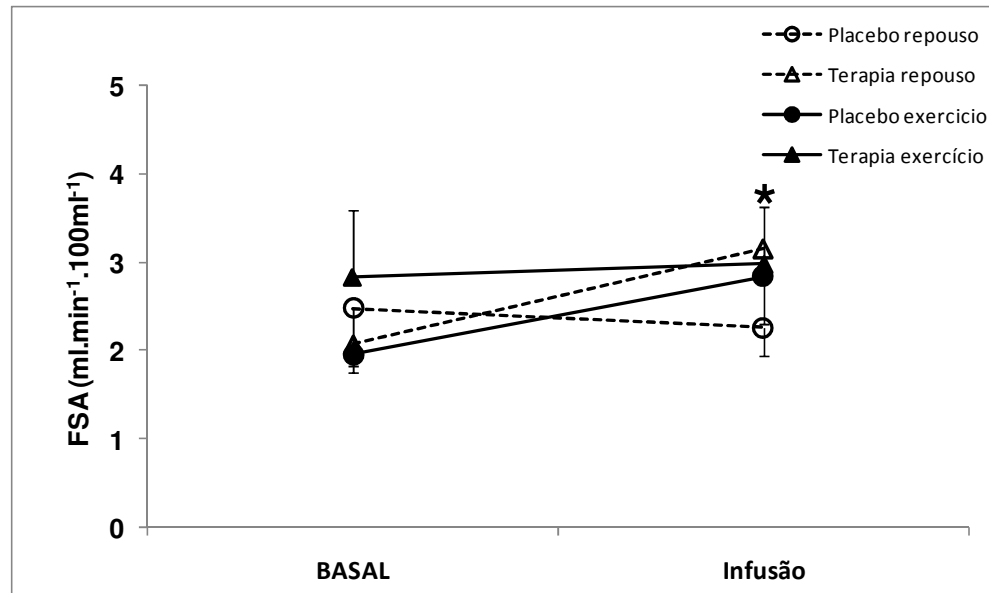
FIGURA 9 – Freqüência cardíaca (FC) medida nos períodos basal e de equilíbrio da infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício. Dados combinados dos dois grupos de mulheres hysterectomizadas e pós-menopausadas, que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

Os valores de fluxo sanguíneo do antebraço observados nos períodos basal e de equilíbrio do clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico realizado nas 2 sessões experimentais (repouso e exercício) dos 2 grupos (placebo ou terapia hormonal) podem ser observados na Tabela 12.

TABELA 12 – Fluxo sanguíneo do antebraço ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 100\text{ml}^{-1}$) medido no período basal e de equilíbrio da infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres histerectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

	Sessão Repouso		Sessão Exercício	
	Basal	Infusão	Basal	Infusão
Placebo	2,48±0,43	2,26±0,32	1,96±0,21	2,84±0,53
Terapia Hormonal	2,07±0,24	3,16±0,38	2,83±0,76	2,98±0,66

Considerando-se o fluxo sanguíneo do antebraço, houve interação significativa entre os três fatores analisados. Assim, o fluxo de sangue do antebraço aumentou significativamente com a infusão de insulina apenas na sessão repouso do grupo terapia hormonal. Além disso, na sessão de exercício deste grupo, o fluxo medido no período basal tendeu ($P=0,06$) a ser maior que na sessão repouso. Estes resultados estão apontados na figura 10.



* diferença significativa em relação ao basal ($P \leq 0,05$)

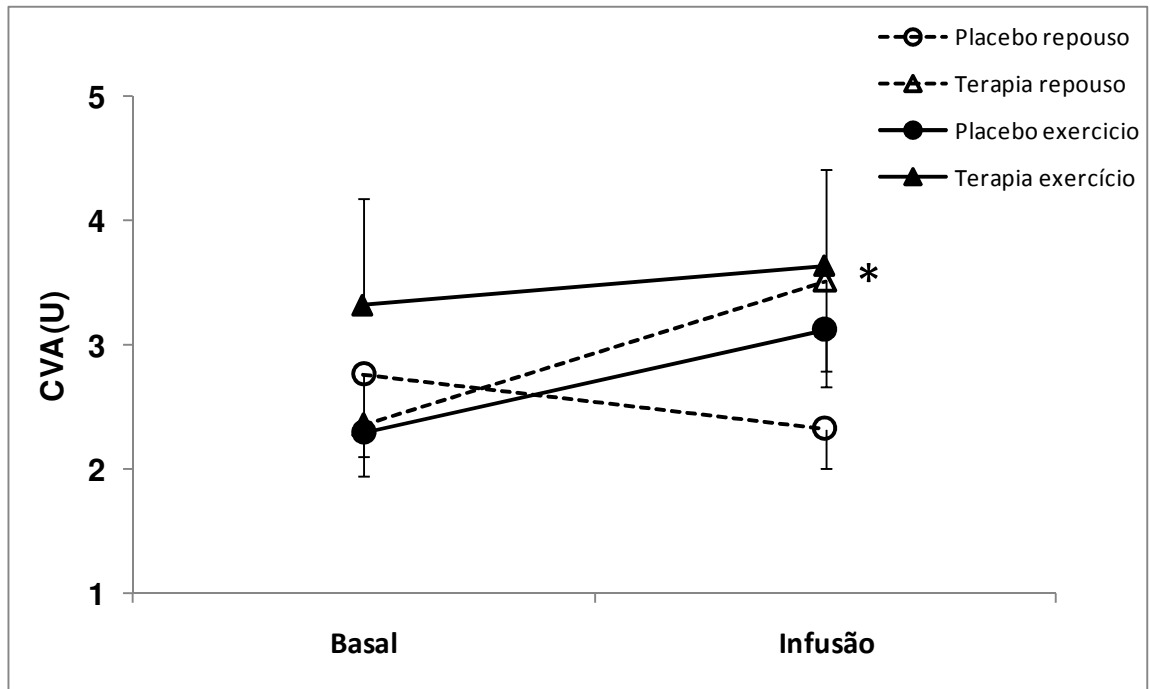
Figura 10 – Fluxo sanguíneo do antebraço (FSA) medido nos período basal e de equilíbrio da infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres histerectomizadas e pós-menopausadas, que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

Os valores de condutância vascular do antebraço observados nos períodos basal e de equilíbrio do clameamento euglicêmico/hiperinsulinêmico realizado nas 2 sessões experimentais (repouso e exercício) dos 2 grupos (placebo ou terapia hormonal) podem ser observados na Tabela 13.

TABELA 13 – Condutância vascular do antebraço (U) medida nos períodos basal e de equilíbrio da infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres histerectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

	Sessão Repouso		Sessão Exercício	
	Basal	Infusão	Basal	Infusão
Placebo	2,76±0,48	2,32±0,31	2,29±0,19	3,12±0,46
Terapia Hormonal	2,35±0,40	3,51±0,72	3,32±0,86	3,53±0,78

Considerando-se a condutância vascular do antebraço, houve interação significativa entre os 3 fatores. Assim, de forma semelhante ao fluxo sanguíneo do antebraço, a condutância vascular do antebraço também aumentou significativamente com a infusão de insulina apenas na sessão repouso do grupo com terapia hormonal. Além disso, neste grupo, a condutância vascular do antebraço também tendeu ($p=0,06$) a ser maior no período basal da sessão exercício que de repouso. Estes resultados estão apresentados na figura 11.



* diferença significativa em relação ao basal ($P \leq 0,05$)

Figura 11 – Condutância vascular do antebraço (CVA) medida nos períodos basal e de equilíbrio da infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres histerectomizadas e pós-menopausadas, que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

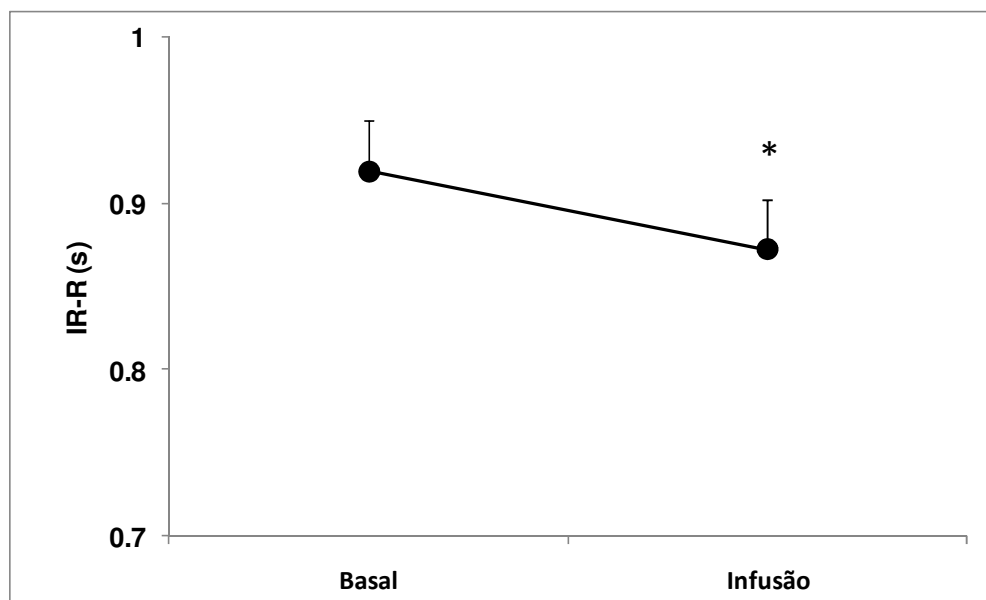
5.7 Efeito do exercício sobre as respostas autonômicas à infusão de insulina

Os valores do intervalo RR (IRR) observados nos períodos basal e de equilíbrio do clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico realizado nas 2 sessões experimentais (repouso e exercício) dos 2 grupos (placebo ou terapia hormonal) podem ser observados na Tabela 14.

TABELA 14 – Intervalo RR (s) medido no período basal e durante a infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres hysterectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

	Sessão Repouso		Sessão Exercício	
	Basal	Infusão	Basal	Infusão
Placebo	0,882±0,034	0,819±0,029	0,854±0,025	0,823±0,031
Terapia Hormonal	0,989±0,057	0,911±0,060	0,940±0,064	0,919±0,050

Considerando-se o intervalo RR, observou-se efeito significativo no fator principal estágio. Desta maneira, em todos os grupos e em todas as sessões, o intervalo RR diminuiu com a infusão de insulina. Estes resultados estão apresentados na Figura 12.



* diferença significativa em relação ao basal ($P \leq 0,05$)

Figura 12 – Intervalo RR medido no período basal e durante a infusão de insulina após a intervenção. Dados combinados dos dois grupos de mulheres hysterectomizadas e pós-menopausadas, em uso de placebo ou de terapia hormonal, nas 2 sessões experimentais.

Devido ao fato da variância total da variabilidade do intervalo RR não ter apresentado distribuição normal, foi necessário realizar a transformação logarítmica desta variável para que a normalidade fosse atingida. Assim, os valores do logaritmo natural da variância total observados nos períodos basal e de equilíbrio do clameamento euglicêmico/hiperinsulinêmico realizado nas 2 sessões experimentais (repouso e exercício) dos 2 grupos (placebo ou terapia hormonal) podem ser observados na Tabela 15.

TABELA 15 – Logaritmo natural da variância total (s^2) medido nos períodos basal e durante a infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres histerectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

	Sessão Repouso		Sessão Exercício	
	Basal	Infusão	Basal	Infusão
Placebo	6,92±0,33	6,92±0,31	6,62±0,36	6,58±0,36
Terapia Hormonal	7,69±0,48	7,26±0,53	7,75±0,44	7,29±0,55

Não foram observadas diferenças nem interações significantes em nenhum dos fatores analisados. Assim, a variância total se manteve semelhante ao basal durante a infusão de insulina em todos os grupos e sessões. Além disso, seus valores também foram semelhantes entre os grupos e as sessões. Estes resultados podem ser observados na Figura 13.

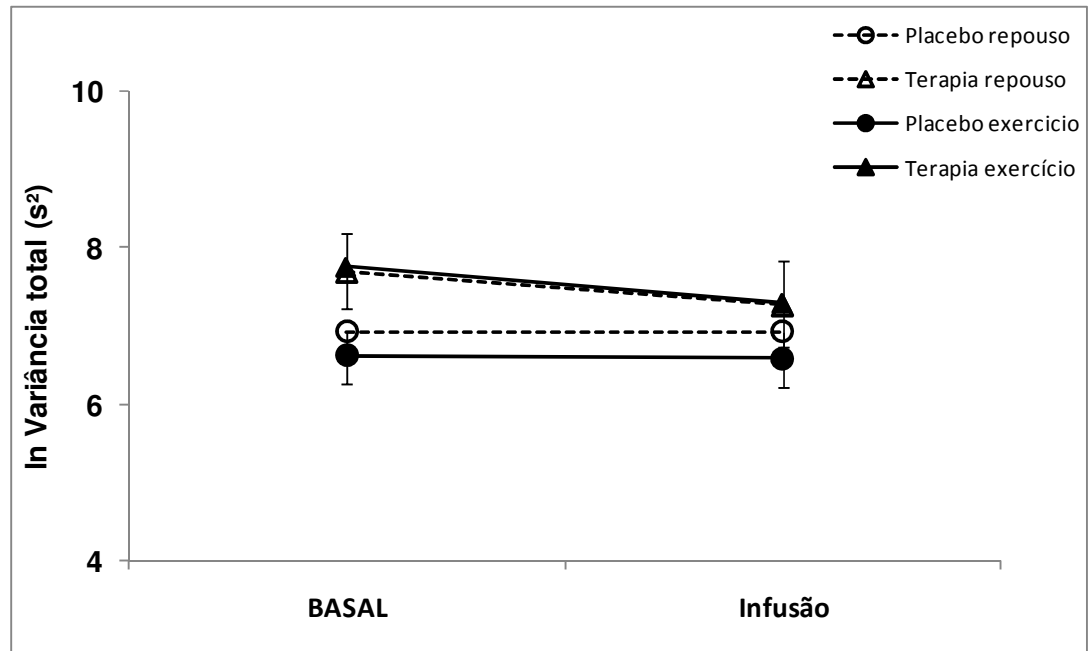


Figura 13 – Logaritmo natural da variância total medido no período basal e durante a infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres histerectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

Os valores absolutos da banda de baixa frequência da variabilidade do intervalo RR não apresentaram distribuição normal e tiveram que sofrer uma transformação logarítmica para que a normalidade fosse obtida.

Os valores absolutos e normalizados da banda de baixa frequência do intervalo RR (BF) observados nos períodos basal e de equilíbrio do clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico realizado nas 2 sessões experimentais (repouso e exercício) dos 2 grupos (placebo ou terapia hormonal) podem ser observados nas Tabelas 16 e 17, respectivamente.

TABELA 16 – Logaritmo natural da banda de baixa frequência da variabilidade do intervalo RR medido em valores absolutos (s^2) no período basal e durante a infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres hysterectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

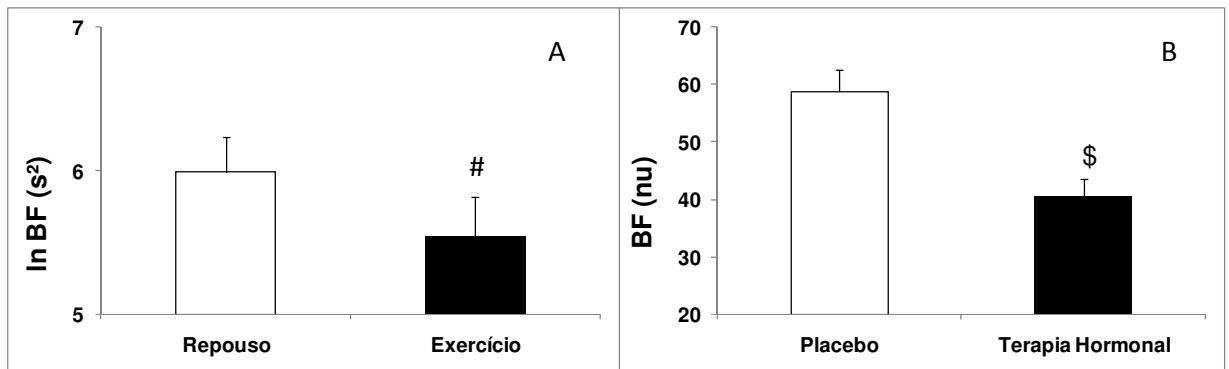
	Sessão Repouso		Sessão Exercício	
	Basal	Infusão	Basal	Infusão
Placebo	5,488±0,580	5,949±0,497	5,069±0,314	5,359±0,608
Terapia Hormonal	6,582±0,438	5,868±0,479	6,123±0,550	5,523±0,689

TABELA 17– Valores normalizados da banda de baixa frequência da variabilidade do intervalo RR (un) medidos no período basal e de equilíbrio da infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres hysterectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

	Sessão Repouso		Sessão Exercício	
	Basal	Infusão	Basal	Infusão
Placebo	50,7±7,6	66,0±6,8	52,7±6,4	66,1±7,7
Terapia Hormonal	46,2±5,1	44,9±7,0	32,9±6,4	38,3±5,3

Considerando-se os valores absolutos, observou-se efeito significativo no fator principal sessão. Desta maneira, nos 2 grupos e nos 2 estágios, os valores apresentaram se menores na sessão exercício em comparação com a sessão repouso. Já com os valores normalizados, verificou-se efeito significativo apenas no fator principal

terapia, de modo que nas 2 sessões e nos 2 estágios, o grupo placebo apresentou valores superiores ao grupo terapia hormonal. Estes resultados estão apresentados na Figura 14.



diferença significativa em relação à sessão repouso ($p \leq 0,05$)

\$ diferença significativa em relação ao placebo ($p \leq 0,05$)

Figura 14 – Painel A – Logaritmo natural do valor absoluto da banda de baixa freqüência da variabilidade do intervalo RR medido na sessão de repouso e exercício. Valores combinados dos 2 grupos nos 2 estágios. Painel B – Valores normalizados da banda de baixa freqüência da variabilidade do intervalo RR medidos no grupo placebo e terapia hormonal. Valores combinados das 2 sessões e dos 2 estágios.

Da mesma forma que para a banda de baixa freqüência, os valores absolutos da banda de alta freqüência da variabilidade do intervalo RR também não tiveram distribuição normal e precisaram ser transformados pelo logaritmo natural. Os valores absolutos e normalizados da banda de alta freqüência do intervalo RR (AF) observados nos períodos basal e de equilíbrio do clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico realizado nas 2 sessões experimentais (repouso e exercício) dos 2 grupos (placebo ou terapia hormonal) podem ser observados na Tabela 18 e 19.

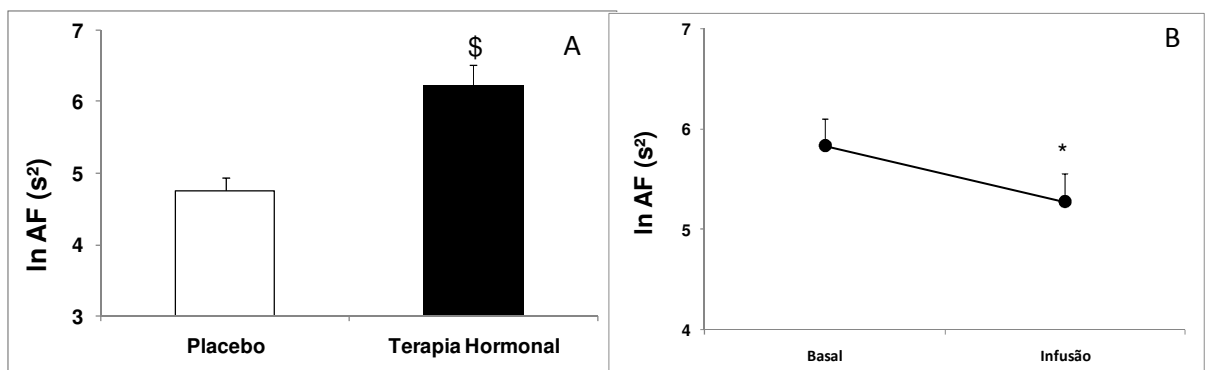
TABELA 18 – Logaritmo natural da banda de alta freqüência da variabilidade do intervalo RR medido em valores absolutos (s^2) no período basal e durante a infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres hysterectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

	Sessão Repouso		Sessão Exercício	
	Basal	Infusão	Basal	Infusão
Placebo	5,116±0,359	4,887±0,377	4,712±0,334	4,334±0,310
Terapia Hormonal	6,610±0,503	5,836±0,614	6,644±0,488	5,846±0,705

TABELA 19– Valores normalizados da banda de alta freqüência da variabilidade do intervalo RR (un) medidos no período basal e de equilíbrio da infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres hysterectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

	Sessão Repouso		Sessão Exercício	
	Basal	Infusão	Basal	Infusão
Placebo	36,3±6,5	26,8±6,6	37,2±4,5	27,4±7,3
Terapia Hormonal	47,1±5,5	44,8±7,4	50,2±9,0	51,5±4,9

Considerando-se os valores absolutos, observou-se efeito significativo nos fatores principais terapia e estágio. Desta forma, o grupo terapia hormonal apresentou valores superiores ao grupo placebo em ambas as sessões e nos 2 estágios. Além disso, em ambos os grupos e nas 2 sessões, a banda de alta freqüência da variabilidade da freqüência cardíaca analisada em termos absolutos diminuiu com a infusão de insulina. Estes resultados podem ser observados na Figura 15.

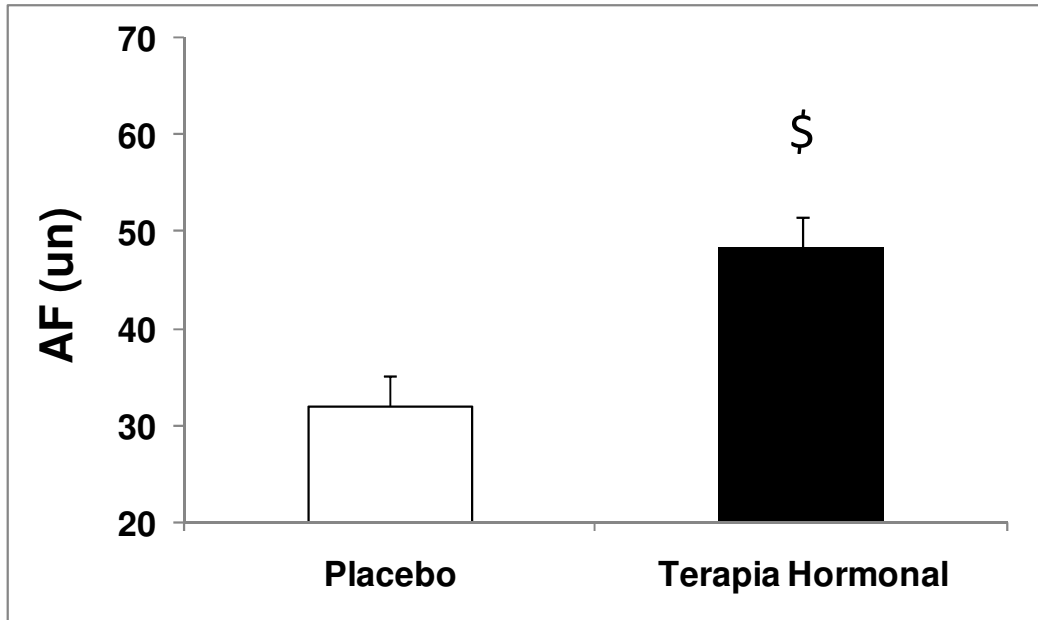


* diferença significativa em relação ao basal ($P \leq 0,05$)

\$ diferença significativa em relação ao placebo ($p \leq 0,05$)

Figura 15 – Logaritmo natural da banda de alta freqüência da variabilidade da freqüência cardíaca analisada em valores absolutos (ln AF, s²). Painel A – Comparação dos grupos terapia hormonal e placebo. Valores combinados das 2 sessões e dos 2 estágios. Painel B – Comparação do estágio basal e de equilíbrio da infusão de insulina. Valores combinados dos 2 grupos e das 2 sessões.

Em relação aos valores normalizados da banda de alta freqüência, observou-se efeito significativo no fator terapia, de modo que o grupo terapia hormonal apresentou valores normalizados superiores ao grupo placebo, independentemente do estágio e da sessão. Estes resultados estão apresentados na Figura 16.



\$ diferença significativa em relação ao placebo ($P \leq 0,05$)

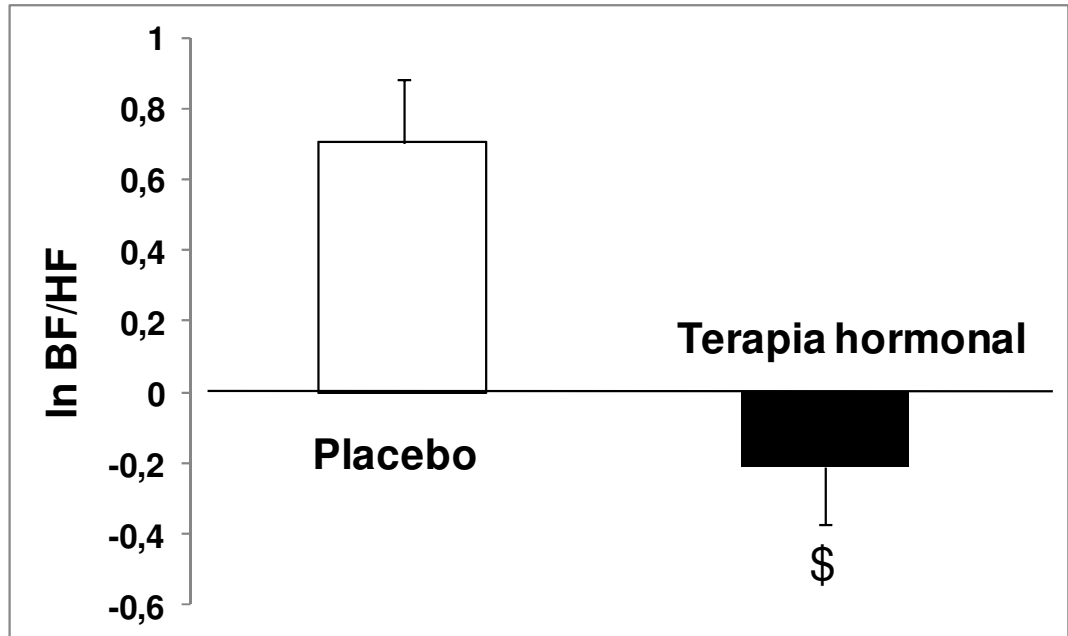
Figura 16 – Valores da banda de alta freqüência avaliados em termos normalizados (un) nos grupos de mulheres histerectomizadas e pós menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia hormonal. Dados combinados das 2 sessões e dos 2 estágios.

Os valores absolutos da razão entre as bandas de baixa e alta freqüência (BF/AF) da variabilidade do intervalo RR também não tiveram distribuição normal e foram transformados pelo logaritmo natural. Os valores desta razão observados nos períodos basal e de equilíbrio do clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico realizado nas 2 sessões experimentais (repouso e exercício) dos 2 grupos (placebo ou terapia hormonal) podem ser observados na Tabela 20.

TABELA 20– Logaritmo natural da razão entre as bandas de baixa e alta frequência da variabilidade do intervalo RR (BF/AF) medidos no período basal e durante a infusão de insulina após a intervenção de repouso ou de exercício nos dois grupos de mulheres hysterectomizadas e pós-menopausadas que estavam em uso de placebo ou de terapia estrogênica.

	Sessão Repouso		Sessão Exercício	
	Basal	Infusão	Basal	Infusão
Placebo	0,373±0,312	1,062±0,401	0,357±0,247	1,025±0,397
Terapia Hormonal	-0,029±0,234	0,032±0,347	-0,521±0,454	-0,323±0,207

Considerando-se a razão BF/AF, observou-se efeito significativo no fator principal terapia. Desta maneira, os valores apresentaram-se menores no grupo terapia hormonal que no grupo placebo, independentemente da sessão e do estágio. Estes resultados estão apresentados na Figura 17.



\$ diferença significativa em relação ao placebo ($P \leq 0,05$)

Figura 17 – Logaritmo natural dos valores da razão entre as bandas de baixa e alta frequência da variabilidade do intervalo RR (BF/AF) medido nos 2 grupos placebo e terapia hormonal. Dados combinados das 2 sessões e dos 2 estágios.

6 DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram que, em mulheres histerectomizadas saudáveis e na pós menopausa, uma única sessão de exercício aeróbico:

- a) Não modificou a sensibilidade à insulina nas mulheres que estavam nem nas que não estavam em uso de terapia estrogênica;
- b) Promoveu um efeito hipotensor agudo, que reduziu a pressão arterial sistólica, pressão arterial média e pressão arterial diastólica em condições basais e durante a infusão de insulina, tanto nas mulheres que estavam quanto nas que não estavam em uso de terapia hormonal estrogênica;
- c) Impediu o aumento da pressão arterial diastólica provocado pela hiperinsulinemia aguda, tanto nas mulheres que estavam quanto nas que não estavam em uso de terapia hormonal estrogênica;
- d) Aumentou a frequência cardíaca basal, impedindo o aumento desta frequência com a hiperinsulinemia aguda, tanto nas mulheres que estavam quanto nas que não estavam em uso de terapia hormonal;
- e) Tendeu a aumentar o fluxo sanguíneo e a condutância vascular do antebraço em condições basais apenas nas mulheres que estavam em uso de terapia hormonal estrogênica;

- f) Não modificou de forma expressiva a modulação autonômica cardíaca, nem nas mulheres que estavam nem nas que não estavam em uso de terapia hormonal estrogênica;

Além desses achados, o presente estudo demonstrou que em mulheres histerectomizadas saudáveis e na pós-menopausa, o uso da terapia estrogênica não modificou o aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca induzidos pela infusão de insulina, embora o efeito vasodilatador da insulina só tenha sido evidenciado somente quando a terapia estava presente. Além disso, a terapia estrogênica aumentou a modulação parassimpática e diminuiu a modulação simpática para o coração, tanto em condições basais, quanto diante da infusão de insulina.

6.1 Característica da execução do protocolo

Os dois grupos estudados (placebo e terapia hormonal) apresentaram características físicas e cardiovasculares semelhantes no início do estudo, demonstrando que diferenças iniciais não devem ter afetado os resultados, ou seja, as diferenças observadas entre os grupos se deveram à intervenção feita e não à diferenças pré-existentes.

Os níveis hormonais iniciais dos grupos era coerente com o esperado para o estado de pós menopausa (FONSECA AM, 2001). Os níveis de estrogênio aumentaram em todas as mulheres do grupo terapia e não se alteraram no grupo placebo, e estes valores foram ao encontro dos valores observados em outros estudos (MAFFEI et al., 2006; YILDIRIR et al., 2001). Mesmo com o aumento nos níveis de estrogênio do grupo

terapia, os níveis de LH não foram alterados. Entretanto, os níveis de FSH mostraram-se reduzidos no grupo que recebeu terapia estrogênica, e não se alteraram no grupo placebo, o que está condizente com outros estudos (ALONSO et al., 2006; BRUSSAARD et al., 1997; VEHKAVAARA et al., 2000), que verificaram também redução dos níveis de FSH após a administração de estrogênio.

Em relação à sessão de exercício aeróbico executada, é interessante ressaltar que o VO_2 pico avaliado no início do estudo e aos 6 meses foi semelhante nos dois grupos. Dessa forma, devido às condições cardiorespiratórias não diferirem entre os grupos, a potência utilizada durante a sessão de exercício, bem como a intensidade dessa sessão, foi semelhante nas mulheres que estavam ou não em uso de terapia hormonal. Essas características demonstram que ambos os grupos receberam o mesmo estresse metabólico produzido pelo exercício, de modo que as diferenças existentes também não podem ser atribuídas a um estímulo diferenciado entre os grupos. É interessante apontar ainda que a intensidade do exercício foi escolhida devido ao fato dela sabidamente promover queda da pressão arterial após sua execução (BISQUOLO et al., 2005; FORJAZ et al., 1998; FORJAZ et al., 1999), fato este confirmado nos achados deste estudo .

Na presente investigação, as medidas foram realizadas 60 minutos após a finalização das intervenções. Este momento foi escolhido em função de estudos anteriores (BISQUOLO et al., 2005; FORJAZ et al., 1998; FORJAZ et al., 1999) de nosso grupo terem demonstrado que a hipotensão pós exercício é especialmente evidenciada neste momento da recuperação.

Apesar da aleatorização das sessões por sorteio para cada voluntária, o fato dos pesquisadores não conhecerem a que grupo pertencia cada voluntária, somado ao fato de várias voluntárias não conseguirem realizar as 2 sessões experimentais, fez com que a proporção de mulheres que começaram o estudo com a sessão exercício fosse menor no grupo placebo (1:5) que no grupo terapia (3:4). Entretanto, como os efeitos do exercício sobre as variáveis fisiológicas medidas em condições basais: diminuição da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca foi semelhante entre os grupos e refletiram as respostas observadas numa população semelhante, que realizou o mesmo exercício num estudo anterior publicado por nosso grupo (ONEDA et al., 2008) e, no qual a randomização foi efetiva, acreditamos que a diferença na ordem de início das sessões não deva ter influenciado os resultados.

6.2 Respostas metabólicas

A técnica do clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico foi realizada com sucesso, elevando a concentração de insulina plasmática para os níveis desejados e mantendo a euglicemia em todas as sessões experimentais. Os valores observados durante o clampeamento foram similares a estudos que aplicaram o mesmo tipo de metodologia (BISQUOLO et al., 2005; DEFRONZO, TOBIN & ANDRES, 1979; FORJAZ et al., 1999; LIND et al., 2002), e a hiperinsulinemia alcançada durante a realização do mesmo foi similar à alcançada após uma refeição rica em carboidratos (SCOTT et al., 2002), simulando desta maneira uma situação fisiológica. É interessante ressaltar que os níveis plasmáticos de glicemia e insulina obtidos durante o clampeamento foram

semelhantes nos dois grupos e nas duas sessões experimentais, o que garante que qualquer diferença observada entre as sessões ou grupos não pode ser atribuída a diferenças na realização do clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico.

No presente estudo, o exercício físico não aumentou a sensibilidade à insulina, visto que nem o M, nem o M/I se modificaram após o esforço. Embora vários estudos (HOLLOSZY, 2005; MIKINES et al., 1988b; WASSERMAN & HALSETH, 1998) que investigaram o efeito de uma sessão de exercício sobre a sensibilidade à insulina verificaram aumento desta sensibilidade no período de recuperação, outros (FORJAZ et al., 1999) não observaram nenhuma modificação da sensibilidade à insulina após o exercício. Estas diferenças podem estar relacionadas primeiramente, à população envolvida no estudo. Assim, tem sido observado que o efeito de 1 sessão de exercício em aumentar a sensibilidade à insulina é mais evidente em indivíduos mais resistentes à ação deste hormônio (MUSCELLI et al., 1998).

Ao comparar os valores da taxa de metabolização de glicose (M) encontrados nas voluntárias deste estudo com os valores reportados em outros estudos que investigaram mulheres na pós menopausa (Vergahara 2000), verifica-se que as voluntárias da presente investigação apresentavam níveis superiores de sensibilidade à insulina ($7,5 \pm 0,9 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ VS $4,99 \pm 0,35 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). De fato, o valor do M obtido neste estudo foi similar ao encontrado num estudo anterior de nosso grupo em homens saudáveis ($9,2 \pm 1,2 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Desta maneira, podemos dizer que as voluntárias alocadas no presente estudo apresentavam, em média, índice de sensibilidade à insulina alto.

Apesar de estarem na pós-menopausa, as voluntárias alocadas para este estudo passaram por uma triagem de inclusão que não permitiu que elas apresentassem qualquer alteração indicativa de doença cardiovascular, nem diabetes, hipertensão e obesidade. É sabido que indivíduos que apresentam estas alterações têm maior grau de resistência à insulina (MUSCELLI et al., 1998). Dessa forma, a ausência destes fatores pode ter sido responsável pelo fato da população estudada apresentar um nível alto de sensibilidade à insulina. Assim, é possível supor que se este estudo fosse repetido com mulheres na pós menopausa, entretanto com um processo de seleção que incluísse aquelas com alterações de glicemia e de pressão arterial ou obesidade, o nível esperado de resistência à insulina seria mais alto e, talvez, o aumento da sensibilidade à insulina promovido pelo exercício físico pudesse ser evidenciado. É importante ressaltar, no entanto, que apesar do nível médio de sensibilidade à insulina ser alto na amostra estudada, esses níveis variaram consideravelmente entre as voluntárias, indo de 2,33 a 12,24 $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, demonstrando que outros fatores além daquelas alterações citadas anteriormente também alteram o grau de sensibilidade à insulina da mulher na pós menopausa.

Outro aspecto que pode influenciar nas resposta da sensibilidade à insulina à sessão prévia de exercício físico é a característica do exercício. Neste estudo, empregou-se uma sessão de exercício aeróbico de intensidade leve (50% VO_2 pico) e cada sessão durou 45 minutos. Este exercício foi empregado pelo fato de o mesmo apresentar um efeito hipotensor pós exercício conhecido (BISQUOLO et al., 2005; FORJAZ et al., 1999; ONEDA et al., 2008) e também por se encaixar nas características

recomendadas para o exercício visando saúde nas mulheres na pós menopausa (ACSM, 2007). Cabe ainda ressaltar que estudos (HOLLOSZY, 2005; MIKINES et al., 1988a; WASSERMAN & HALSETH, 1998) empregando uma sessão de exercício semelhante em outras populações também evidenciaram aumento da sensibilidade à insulina. Entretanto, alguns estudos (BEN-EZRA et al., 1995) tem demonstrado que sessão aguda de exercício de maior intensidade podem promover maior efeito sensibilizador da insulina em populações jovens e saudáveis. Desta forma, é possível que na amostra empregada neste estudo, mulheres na pós menopausa, mas saudáveis, uma intensidade de exercício mais elevada (70% do VO₂ pico) fosse mais efetiva para se aumentar a sensibilidade à insulina. Esta hipótese precisa ser testada no futuro.

Outro aspecto importante em relação às respostas metabólicas observadas no presente estudo diz respeito as alterações no volume plasmático. Caso o exercício tivesse promovido modificações expressivas no volume plasmático, parte da respostas da glicemia e insulinemia poderia se dever a alterações do plasma e não ao aumento da glicose ou insulina disponível. Neste sentido, conforme esperado (HAYES, LUCAS & SHI, 2000), a execução da sessão de exercício promoveu diminuição do volume plasmático imediatamente após a sua finalização ($-8,91 \pm 0,83\%$, dados não mostrados nos resultados), no entanto, 60 minutos após a finalização do exercício, quando as medidas do estudo começaram a ser realizadas, o volume plasmático já havia retornado aos valores pré exercício e não diferiram entre as sessões. Além disso, também conforme esperado, a infusão de insulina em solução aquosa aumentou o volume

plasmático, porém como este aumento foi igual nas 2 sessões e nos 2 grupos, esta diluição sanguínea não afetou os resultados.

6.3 Respostas Hemodinâmicas e Neurais

A ausência de diferença significativa entre os grupos (placebo e terapia hormonal) na pressão arterial medida em repouso, no período basal e durante a infusão de insulina, demonstra que 6 meses de terapia hormonal não modificam a pressão arterial de mulheres pós-menopausadas, pelo menos quando esta pressão arterial foi medida nas condições experimentais empregadas. De fato, o efeito da terapia hormonal sobre os níveis de pressão arterial de mulheres na pós-menopausa são bastante controversos, havendo autores que verificaram redução (DE MEERSMAN et al., 1998), manutenção (VONGPATANASIN et al., 2001) e aumento (WREN & ROUTLEDGE, 1981). Esta controvérsia pode ser explicada, em parte, pelo tipo de administração da terapia hormonal. Assim, quando empregado por via transdérmica, o estrogênio parece diminuir a pressão arterial (DEL RIO et al., 1998; MENOZZI et al., 2000). Entretanto, quando utilizada por via oral, o estrogênio pode manter (VONGPATANASIN et al., 2001) ou aumentar (WREN & ROUTLEDGE, 1981) a pressão arterial. Outro fator importante é a administração isolada do estrogênio ou associada à progesterona. Quando este segundo hormônio é associado à terapia estrogênica, o efeito hipotensor parece não ser mais evidenciado (VONGPATANASIN et al., 2001).

Quando o aumento da pressão arterial é evidenciado em resposta à utilização isolada do estrogênio de forma oral, ele pode ser atribuído ao fato do estrogênio passar

pelo fígado antes de ser lançado na circulação (FONSECA AM, 2001). Nesta sua primeira passagem hepática, o estrogênio pode estimular a produção de angiotensinogênio, que pode ser responsável pelo aumento de pressão arterial. Quando a redução da pressão arterial é evidenciada com o uso oral do estrogênio, este efeito pode ser atribuído ao efeito vasodilatador deste hormônio (BUTKEVICH, ABRAHAM & PHILLIPS, 2000). De fato, no presente estudo, embora o FSA e a CVA não tenham diferidos entre os grupos placebo e terapia hormonal, o grupo com terapia hormonal tendeu a apresentar perante uma situação de estímulo vasodilatador (exercício e infusão de insulina) uma resposta melhorada. Para finalizar a discussão, nos estudos semelhantes ao atual, nos quais a pressão arterial não se alterou com o uso do estrogênio oral, pode-se levantar a hipótese que o mecanismo hipertensor via angiotensinogênio seja compensado pelo mecanismo hipotensor via vasodilatação. Estes aspectos precisam ser mais bem investigados com desenhos experimentais mais específicos.

Os menores níveis de pressão arterial sistólica, média e diastólica observados na sessão de exercício quando comparado ao repouso, demonstram que uma única sessão de exercício aeróbico foi capaz de promover um efeito hipotensor agudo, que permaneceu por mais de 60 minutos pós-exercício. De fato, diversos estudos do nosso grupo (BISQUOLO et al., 2005; FORJAZ et al., 1998; FORJAZ et al., 1999; ONEDA et al., 2008) já haviam demonstrado que a sessão de exercício proposta neste estudo (cicloergômetro, 45 min em 50% do VO_{2pico}) é capaz de promover hipotensão pós-exercício em diferentes populações: homens e mulheres, jovens e de meia idade,

normotensos e hipertensos. Mesmo em mulheres pós menopausadas já havia-se demonstrado este efeito hipotensor (ONEDA et al., 2008). A concordância destes achados demonstra a reprodutibilidade da ocorrência da hipotensão pós-exercício nesta população e comprova o efeito hipotensor agudo do exercício. É interessante ressaltar que o uso da terapia hormonal não influenciou a hipotensão pós-exercício, uma vez que a redução da pressão arterial foi semelhante nas mulheres com e sem uso da terapia estrogênica. Estes achados também corroboram com achados anteriores da literatura (HARVEY, MORRIS, KUBO, PICTON, SU, NOTARIUS & FLORAS, 2005).

Ainda em relação à pressão arterial, a infusão de insulina promoveu aumento da pressão arterial sistólica, média e diastólica. Esse aumento já foi observado em alguns estudos (BERNE et al., 1992), entretanto outros não observaram alterações (BARON et al., 1993; VOLLENWEIDER et al., 1993) e outros observaram ainda redução da pressão arterial (BARON et al., 1993) com a hiperinsulinemia. De fato, a insulina possui ações pressoras, como o aumento da atividade nervosa simpática (ANDERSON et al., 1991; ARAUZ-PACHECO et al., 1996; BARON & BRECHTEL, 1993; BERNE et al., 1992; MINAKER et al., 1982; MUSCELLI et al., 1998), e depressoras, como a promoção de vasodilatação (ANDERSON et al., 1992; ANDERSON et al., 1991; FORJAZ et al., 1999; LEMBO et al., 1992). Desta forma, nesta população, as ações pressoras parecem se sobressair, resultando na elevação da pressão arterial. É interessante ressaltar que o uso da terapia hormonal não influenciou nesta resposta, porém quando o exercício aeróbio foi realizado antes da infusão de insulina, o aumento da pressão arterial diastólica foi abolido, demonstrando que o exercício pode impedir o efeito pressor

diastólico da hiperinsulinemia. Este achado sugere que o exercício prévio potencializa o efeito vasodilatador da insulina, o que será discutido mais a frente.

Ao se analisar os dados do fluxo sanguíneo e da condutância vascular do antebraço é possível verificar que a infusão de insulina promoveu efeito vasodilatador apenas no grupo que estava em uso da terapia hormonal e na sessão de repouso. A ausência de efeito vasodilatador da insulina no grupo sem terapia hormonal na sessão de repouso pode estar atrelado ao fato do número de indivíduos na amostra ser muito pequeno, pois num trabalho anterior (CARDOSO et al., 2007) feito com esta mesma casuística sem a terapia hormonal, mas com um número maior de mulheres, a vasodilatação foi observada. Entretanto, apesar desta limitação, o fato da vasodilatação induzida pela infusão de insulina aparecer quando a mulher estava em uso da terapia hormonal, mesmo com um pequeno número de voluntárias, sugere que esta terapia facilita a ação vasodilatadora. De fato, diversos estudos (LING, KOMESAROFF & SUDHIR, 2006; VEHKAVAARA et al., 2000) têm sugerido que o uso de estrógeno pode melhorar a vasodilatação endotélio dependente. Como a ação vasodilatadora da insulina parecer ser mediada pelo óxido nítrico (GILLIGAN, BADAR, PANZA, QUYYUMI & CANNON, 1994), é possível que o uso da terapia tenha melhorado a função endotelial permitindo uma maior vasodilatação em resposta a esta infusão.

É interessante observar que no grupo terapia hormonal, o fluxo sanguíneo e a condutância do antebraço tenderam a estar mais elevados no período basal da sessão exercício que na sessão controle. Novamente, a ausência deste efeito no grupo placebo pode ser dever ao pequeno número de mulheres neste grupo, visto que no estudo

anterior (BISQUOLO et al., 2005) verificamos que a sessão de exercício prévio promoveu vasodilatação. Porém, novamente, o aparecimento deste efeito no grupo com terapia também sugere que esta terapia melhorou a função endotelial e permitiu que ela respondesse ao exercício físico de forma mais efetiva. Cabe lembrar que este efeito vasodilatador foi observado no antebraço, enquanto que o exercício foi feito com membros inferiores. Assim, esta resposta deveria ser mais evidente se a fluxo fosse avaliado na perna, visto que estudos anteriores têm observado que o efeito vasodilatador do exercício, embora seja observado na musculatura ativa e inativa, é mais evidente na ativa (MCARDLE, KATCH, KATCH & TARANTO, 1999). Se esta sugestão for verdadeira, é possível que a vasodilatação induzida pelo exercício na musculatura ativa seja responsável pela ausência de aumento da pressão arterial diastólica com a infusão de insulina na sessão de exercício, o que já foi citado anteriormente.

O aumento da frequência cardíaca observado com a infusão de insulina na sessão de repouso já havia sido relatado em estudos prévios (CARDOSO et al., 2007). Este aumento foi atribuído na literatura ao aumento da atividade nervosa simpática, que decorre da infusão de insulina. De fato, num estudo anterior de nosso laboratório (CARDOSO et al., 2007) demonstrou-se que a infusão de insulina aumenta os níveis de norepinefrina plasmática, além de aumentar o componente de baixa frequência da variabilidade de frequência cardíaca, o que é um indicativo de aumento de ativação simpática. No presente estudo, na análise espectral da variabilidade do intervalo RR, o componente de alta frequência analisado em valores absolutos estava diminuído

durante a infusão de insulina, o que foi ao encontro de estudos anteriores, sugerindo uma redução na modulação parassimpática cardíaca, que também ajuda a explicar o aumento da frequência cardíaca.

Outro aspecto interessante em relação à frequência cardíaca é a manutenção de seus níveis elevados pós exercício, o que foi observado no período basal desta sessão. De fato, a permanência da frequência cardíaca elevada após o exercício tem sido extensamente relatada na literatura (BISQUOLO et al., 2005; FORJAZ et al., 1998; FORJAZ et al., 1999), e têm sido atribuída a retirada da ativação simpática e a restauração da ativação vagal pós-exercício. Entretanto, na presente investigação, nenhuma alteração expressiva foi verificada na análise espectral da variabilidade do intervalo RR em decorrência do exercício prévio. Esta ausência de efeito provavelmente se relaciona ao número pequeno de indivíduos na amostra, visto que este número foi calculado frente as respostas da pressão arterial e não dos componentes da variabilidade da frequência cardíaca.

O aumento da frequência cardíaca no período basal pós exercício foi acompanhado pela ausência de elevação da frequência cardíaca com a infusão de insulina quando o exercício foi realizado previamente. Assim, é possível supor que na sessão de exercício, a infusão de insulina não resultou em elevação da frequência cardíaca, pois esta já estava elevada pela execução prévia do exercício. Considerando-se o efeito da terapia hormonal sobre a frequência cardíaca, não foi observada nenhuma alteração significativa. Estes dados estão de acordo com outros estudos anteriores (MOREAU, DONATO, TANAKA, JONES, GATES & SEALS, 2003) que também não

observaram nenhuma alteração significativa da frequência cardíaca com a terapia. Entretanto, estes dados diferem de alguns estudos da literatura (ONEDA et al., 2008; VONGPATANASIN et al., 2001) que têm demonstrado efeito do estrógeno reduzindo a frequência cardíaca. Este efeito, quando observado, têm sido relacionado a um efeito do estrogênio em diminuir a atividade nervosa simpática e aumento da atividade nervosa parassimpática para o coração (LIU, KUO & YANG, 2003). De fato, no presente estudo, o grupo terapia hormonal apresentou a banda de baixa frequência normalizada menor, a de alta frequência normalizada maior e a razão entre estas bandas de baixa e alta frequência menores que no grupo placebo. Levando-se em consideração que a banda de baixa frequência é indicativa de modulação simpática e a de alta frequência de modulação parassimpática para o coração, os resultados deste estudo corroboram com estudos anteriores, onde a terapia estrogênica reduziu a modulação simpática e aumentou a modulação parassimpática para o coração, mesmo sem ter promovido uma alteração significativa da frequência cardíaca. Este pode ser um aspecto esperado, visto que alguns estudos têm sugerido que a uso de estrógeno pode ter estes efeitos sobre a modulação autonômica cardíaca (LIU, KUO & YANG, 2003). Alguns autores (NEVES, SILVA DE SA, GALLO, CATAI, MARTINS, CRESCENCIO, PERPETUO & SILVA, 2007) relatam que a pós menopausa se acompanha de aumento do componente de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca, mostrando um indicativo de aumento da modulação simpática e, portanto, 6 meses de tratamento hormonal foram capazes de alterar este quadro.

6.4 Limitações

Os dados deste estudo foram coletados em mulheres na pós-menopausa, saudáveis, sedentárias, em uso ou não de terapia estrogênica, submetidas a uma sessão de 45 minutos de exercício físico realizado em ciclo ergômetro com intensidade correspondente a 50% do VO_2 pico. Dessa forma, os resultados obtidos são aplicáveis à situação experimental testada e a modificação dessa situação pode gerar resultados diferentes.

Além disso, o número total de voluntárias incluídas no estudo não foi alto, em virtude do processo de inclusão ter sido muito criterioso e da perda amostral durante o estudo ter sido alta. Entretanto realizou-se o cálculo do tamanho mínimo da amostra, e verificou-se que o n obtido foi suficiente para se detectar as alterações desejadas na pressão arterial, porém para as demais variáveis este n pode ter sido pequeno.

No presente estudo, a análise da função autonômica foi feita através da técnica de análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca, o que forneceu um indicativo da modulação autonômica cardíaca, mas não periférica. Além disso, o fluxo sanguíneo muscular foi medido no antebraço (musculatura não ativa) pela técnica da pletismografia e a pressão foi aferida na perna de forma intermitente pela técnica oscilométrica. Mudanças nas formas ou local de medição podem alterar os resultados. Desta forma, os resultados obtidos estão sujeitos às limitações impostas pelas técnicas utilizadas, de modo que trabalhos futuros devem ser realizados para abordar outras medidas, em número maior de voluntárias e a análise de outras variáveis de interesse.

7 CONCLUSÕES

Em mulheres hysterectomizadas, pós menopausadas e aparentemente saudáveis:

- a) A execução prévia de uma única sessão de 45 minutos de exercício aeróbico em ciclo ergômetro em 50% do VO_2 pico não alterou a sensibilidade à insulina, mas reduziu a pressão arterial e aumentou a frequência cardíaca durante o período de recuperação, impedindo o efeito da insulina de aumentar a pressão arterial diastólica e a frequência cardíaca. Além disso, nas mulheres que fazem uso de terapia estrogênica, uma única sessão de exercício tende a promover vasodilatação e facilita a vasodilatação induzida pela insulina.

- b) O uso da terapia estrogênica (valerato de estradiol, 1 mg/dia) não modificou a sensibilidade à insulina nem a resposta hemodinâmica à infusão de insulina, porém diminuiu a modulação simpática e aumentou a modulação parassimpática para o coração.

Todos os efeitos hemodinâmicos e neurais observados com o exercício prévio ou com a terapia estrogênica independem da alteração da sensibilidade à insulina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

ALONSO, A.; FERNANDEZ, R.; MORENO, M.; ORDONEZ, P.; GONZALEZ-PARDO, H.; CONEJO, N. M.; DIAZ, F.; GONZALEZ, C. Positive effects of 17beta-estradiol on insulin sensitivity in aged ovariectomized female rats. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, v.61, n.5, p.419-26, 2006

AMIGONI, S.; MORELLI, P.; PARAZZINI, F.; CHATENOU, 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.; BALON, T. W.; HOFFMAN, R. P.; SINKEY, C. A.; MARK, A. L. Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. Hypertension, v.19, n.6 Pt 2, p.621-7, 1992

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

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

BAGNOLI, V. R.; J.S., A.; F.C., R.; 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

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

BEN-EZRA, V.; JANKOWSKI, C.; KENDRICK, K.; NICHOLS, D. Effect of intensity and energy expenditure on postexercise insulin responses in women. J Appl Physiol, v.79, n.6, p.2029-34, 1995

BENNETT, T.; WILCOX, R. G.; MACDONALD, I. A. Post-exercise reduction of blood pressure in hypertensive men is not due to acute impairment of baroreflex function. Clin Sci (Lond), v.67, n.1, p.97-103, 1984

BERGHOLM, R.; WESTERBACKA, J.; VEKAVAARA, 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

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

BONITHON-KOPP, C.; SCARABIN, P. Y.; DARNE, B.; MALMEJAC, A.; GUIZE, L. Menopause-related changes in lipoproteins and some other cardiovascular risk factors. Int J Epidemiol, v.19, n.1, p.42-8, 1990

BRAMBRINK, J. K.; FLUCKEY, J. D.; HICKEY, M. S.; CRAIG, B. W. Influence of muscle mass and work on post-exercise glucose and insulin responses in young untrained subjects. Acta Physiol Scand, v.161, n.3, p.371-7, 1997

BROWN, M. D.; KORYTKOWSKI, M. T.; ZMUDA, J. M.; MCCOLE, S. D.; MOORE, G. E.; HAGBERG, J. M. Insulin sensitivity in postmenopausal women: independent and combined associations with hormone replacement, cardiovascular fitness, and body composition. Diabetes Care, v.23, n.12, p.1731-6, 2000

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

BUTKEVICH, A.; ABRAHAM, C.; PHILLIPS, R. A. Hormone replacement therapy and 24-hour blood pressure profile of postmenopausal women. Am J Hypertens, v.13, n.9, p.1039-41, 2000

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

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, 2003

CLEROUX, J.; KOUAME, N.; NADEAU, A.; COULOMBE, D.; LACOURCIERE, Y. Aftereffects of exercise on regional and systemic hemodynamics in hypertension. Hypertension, v.19, n.2, p.183-91, 1992

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

DEL RIO, G.; VELARDO, A.; MENOZZI, R.; ZIZZO, G.; TAVERNARI, V.; VENNERI, M. G.; MARRAMA, P.; PETRAGLIA, F. Acute estradiol and progesterone administration reduced cardiovascular and catecholamine responses to mental stress in menopausal women. Neuroendocrinology, v.67, n.4, p.269-74, 1998

DOUEN, A. G.; RAMLAL, T.; KLIP, A.; YOUNG, D. A.; CARTEE, G. D.; HOLLOSZY, J. O. Exercise-induced increase in glucose transporters in plasma membranes of rat skeletal muscle. Endocrinology, v.124, n.1, p.449-54, 1989

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

FELL, R. D.; TERBLANCHE, S. E.; IVY, J. L.; YOUNG, J. C.; HOLLOSZY, J. O. Effect of muscle glycogen content on glucose uptake following exercise. J Appl Physiol, v.52, n.2, p.434-7, 1982

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.

FONSECA AM, B. V., HALBE HW, PINOTTI JA. Terapia de reposição hormonal em situações especiais. São Paulo. 2001

FORJAZ, C. L.; MATSUDAIRA, Y.; RODRIGUES, F. B.; NUNES, N.; NEGRAO, C. E. Post-exercise changes in blood pressure, heart rate and rate pressure product at different exercise intensities in normotensive humans. Braz J Med Biol Res, v.31, n.10, p.1247-55, 1998

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

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

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

GOODYEAR, L. J.; HIRSHMAN, M. F.; KING, P. A.; HORTON, E. D.; THOMPSON, C. M.; HORTON, E. S. Skeletal muscle plasma membrane glucose transport and glucose transporters after exercise. J Appl Physiol, v.68, n.1, p.193-8, 1990

GOTO, C.; NISHIOKA, K.; UMEMURA, T.; JITSUIKI, D.; SAKAGUTCHI, A.; KAWAMURA, M.; CHAYAMA, K.; YOSHIZUMI, M.; HIGASHI, Y. Acute moderate-intensity exercise induces vasodilation through an increase in nitric oxide bioavailability in humans. Am J Hypertens, v.20, n.8, p.825-30, 2007

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

HALLIWILL, J. R.; TAYLOR, J. A.; ECKBERG, D. L. Impaired sympathetic vascular regulation in humans after acute dynamic exercise. J Physiol, v.495 (Pt 1), p.279-88, 1996

HARVEY, P. J.; MORRIS, B. L.; KUBO, T.; PICTON, P. E.; SU, W. S.; NOTARIUS, C. F.; FLORAS, J. S. Hemodynamic after-effects of acute dynamic exercise in sedentary normotensive postmenopausal women. J Hypertens, v.23, n.2, p.285-92, 2005

HAYES, P. M.; LUCAS, J. C.; SHI, X. Importance of post-exercise hypotension in plasma volume restoration. Acta Physiol Scand, v.169, n.2, p.115-24, 2000

HOLLOSZY, J. O. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. J Appl Physiol, v.99, n.1, p.338-43, 2005

[I Brazilian guidelines on diagnosis and treatment of metabolic syndrome]. Arq Bras Cardiol, v.84 Suppl 1, p.1-28, 2005

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

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

KULICS, J. M.; COLLINS, H. L.; DICARLO, S. E. Postexercise hypotension is mediated by reductions in sympathetic nerve activity. Am J Physiol, v.276, n.1 Pt 2, p.H27-32, 1999

KUPPERMAN , H. S.; BLATT, M. H. G. Menopausal indice. Clin Endocrinol, v.13, n.1, p.688-694, 1953

LEGRAMANTE, J. M.; GALANTE, A.; MASSARO, M.; ATTANASIO, A.; RAIMONDI, G.; PIGOZZI, F.; IELLAMO, F. Hemodynamic and autonomic correlates of postexercise hypotension in patients with mild hypertension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, v.282, n.4, p.R1037-43, 2002

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

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

LINDHEIM, S. R.; BUCHANAN, T. A.; DUFFY, D. M.; VIJOD, M. A.; KOJIMA, T.; STANCZYK, F. Z.; LOBO, R. A. Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. J Soc Gynecol Investig, v.1, n.2, p.150-4, 1994

LING, S.; KOMESAROFF, P.; SUDHIR, K. Cellular mechanisms underlying the cardiovascular actions of oestrogens. Clin Sci (Lond), v.111, n.2, p.107-18, 2006

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

MAFFEI, S.; MERCURI, A.; ZUCHELLI, G. C.; VASSALLE, C. Estrogen therapy effects on different vasoactive factors in recent postmenopausal healthy women. Int J Cardiol, v.107, n.2, p.194-9, 2006

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

MANCO, M.; NOLFE, G.; CALVANI, M.; NATALI, A.; NOLAN, J.; FERRANNINI, E.; MINGRONE, G. Menopause, insulin resistance, and risk factors for cardiovascular disease. Menopause, v.13, n.5, p.809-17, 2006

MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L.; TARANTO, G. Fisiologia do exercício. 1999

MENOZZI, R.; CAGNACCI, A.; ZANNI, A. L.; BONDI, M.; VOLPE, A.; DEL RIO, G. Sympathoadrenal response of postmenopausal women prior and during prolonged administration of estradiol. Maturitas, v.34, n.3, p.275-81, 2000

MIKINES, K. J.; FARRELL, P. A.; SONNE, B.; TRONIER, B.; GALBO, H. Postexercise dose-response relationship between plasma glucose and insulin secretion. J Appl Physiol, v.64, n.3, p.988-99, 1988a

MIKINES, K. J.; SONNE, B.; FARRELL, P. A.; TRONIER, B.; GALBO, H. Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans. Am J Physiol, v.254, n.3 Pt 1, p.E248-59, 1988b

MINAKER, K. L.; ROWE, J. W.; YOUNG, J. B.; SPARROW, D.; PALLOTTA, J. A.; LANDSBERG, L. Effect of age on insulin stimulation of sympathetic nervous system activity in man. Metabolism, v.31, n.12, p.1181-4, 1982

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

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

MUSCELLI, E.; EMDIN, M.; NATALI, A.; PRATALI, L.; CAMASTRA, S.; GASTALDELLI, A.; BALDI, S.; CARPEGGIANI, C.; FERRANNINI, E. Autonomic and hemodynamic responses to insulin in lean and obese humans. J Clin Endocrinol Metab, v.83, n.6, p.2084-90, 1998

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

ONEDA, B.; FORJAZ, C. L.; BERNARDO, F. R.; ARAUJO, T. G.; GUSMAO, J. L.; LABES, E.; ABRAHAO, S.; MION JR, D.; 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, 2008

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

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

PYORALA, M.; MIETTINEN, H.; HALONEN, P.; LAAKSO, M.; PYORALA, K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.20, n.2, p.538-44, 2000

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

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

SATTAR, N.; JAAP, A. J.; MACCUISH, A. C. Hormone replacement therapy and cardiovascular risk in post-menopausal women with NIDDM. Diabet Med, v.13, n.9, p.782-8, 1996

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

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

SEMINARIO, N. A.; SCIACCA, R. R.; DITULLIO, M. R.; HOMMA, S.; GIARDINA, E. G. Effect of age on the exercise response in normal postmenopausal women during estrogen replacement therapy. J Womens Health Gend Based Med, v.8, n.10, p.1273-9, 1999

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

STAESSEN, J. A.; CELIS, H.; FAGARD, R. The epidemiology of the association between hypertension and menopause. J Hum Hypertens, v.12, n.9, p.587-92, 1998

TAKAHASHI, K.; MIURA, S.; MORI-ABE, A.; KAWAGOE, J.; TAKATA, K.; OHMICHII, 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

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

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

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

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

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

WASSERMAN, D. H.; HALSETH, A. E. An overview of muscle glucose uptake during exercise. Sites of regulation. Adv Exp Med Biol, v.441, p.1-16, 1998

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

WREN, B. G.; ROUTLEDGE, D. A. Blood pressure changes: oestrogens in climacteric women. Med J Aust, v.2, n.10, p.528-31, 1981

WU, S. I.; CHOU, P.; TSAI, S. T. The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance. J Clin Epidemiol, v.54, n.2, p.117-20, 2001

YILDIRIR, A.; KABAKCI, G.; YARALI, H.; AYBAR, F.; AKGUL, E.; BUKULMEZ, O.; TOKGOZOGLU, L.; GURGAN, T.; OTO, A. Effects of hormone replacement therapy on heart rate variability in postmenopausal women. Ann Noninvasive Electrocardiol, v.6, n.4, p.280-4, 2001