FERNANDA ROCCHI BERNARDO

**Avaliação da atividade nervosa simpática periférica
em mulheres jovens e em pós-menopausadas**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Fisiopatologia Experimental
Orientadora: Profa. Dra. Tais Tinucci

**São Paulo
2005**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bernardo, Fernanda Rocchi

Avaliação da atividade nervosa simpática periférica em mulheres jovens e em pós-menopausadas / Fernanda Rocchi Bernardo. -- São Paulo, 2005.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Fisiopatologia Experimental.

Orientadora: Tais Tinucci.

Descritores: 1.SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO 2.EXERCÍCIO 3.MULHERES
4. ESTROGÊNIOS

USP/FM/SBD-243/05

Dedicatória

Dedico esse trabalho ao Diego, amor da minha vida, espelho da minha alma, que caminha ao meu lado onde quer que eu vá...

Aos meus pais, Nicolau e Cristina, principais responsáveis por tudo aquilo que há de melhor em mim.

Agradecimentos

Agradeço à professora, e, acima de tudo à amiga, Tais por todos os anos de aprendizado científico e pessoal. Rimos juntas, discutimos de tudo um pouco, lemos e relemos milhões de trabalhos, dividimos momentos difíceis e felizes... Essa caminhada não seria possível sem o seu apoio e dedicação... Obrigada!

Ao Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora (LAHAM), especialmente a Claudia Forjaz, ao Crivaldo e à Dani, pela paciência e dedicação.

Ao Dr Décio Mion e ao Laboratório de Hipertensão, especialmente à Josiane e à Bruna, pelos adoráveis e intermináveis momentos de coletas de dados.

Ao Ambulatório de Ginecologia Endócrina e Climatério, especialmente ao Fabrício e à Dra Ângela.

À Carol, amiga querida, que dividiu comigo todos os momentos de alegria e angústia nos últimos dez anos.

Ao Caio, irmão e companheiro de todas as horas.

À minha família, avós, tias e tios, que me apoiaram nessa caminhada.

A todos os meus amigos, especialmente à Cíntia, Mônica, Rebeca, Titi, Faca, Camila, Renata e Rosana.

A todos aqueles que marcaram o meu caminho por serem loucos e santos... meus mais profundos agradecimentos.

Loucos e Santos,

Escolho meus amigos não pela pele ou por outro arquétipo qualquer, mas pela pupila.

Tem que ter brilho questionador e tonalidade inquietante.

A mim não interessam os bons de espírito nem os maus de hábitos.

Fico com aqueles que fazem de mim louco e santo.

Deles não quero respostas, quero o meu avesso.

Quero que me tragam dúvidas e angústias e que agüentem o que há de pior em mim. Para isso só sendo louco.

Quero os santos, para que não duvidem das diferenças e peçam perdão pelas injustiças.

Escolho os meus amigos pela alma lavada e pela cara exposta.

Não quero só ombro e colo, quero também sua maior alegria.

Amigo que não ri junto, não sabe sofrer junto.

Meus amigos são todos assim: metade bobeira, metade seriedade.

Não quero risos previsíveis, nem choros piedosos. Quero amigos sérios, daqueles que fazem da seriedade sua fonte de aprendizagem, mas lutam para que a fantasia não desapareça. Não quero amigos adultos nem chatos.

Quero-os metade infância e metade velhice!

Crianças para que não esqueçam o valor do vento no rosto; e velhos para que nunca tenham pressa.

Tenho amigos para saber quem eu sou, pois vendo loucos e santos, bobos e sérios, crianças e velhos, nunca me esquecerei de que a “normalidade” é uma ilusão imbecil e estéril.

(Oscar Wilde)

Sumário

	página
Lista de quadros e tabelas	viii
Lista de figuras e gráficos	ix
Resumo	x
Summary	xi
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	5
2.1 Sistema hormonal feminino	6
2.2 Efeito do estrogênio sobre o tônus vascular	8
2.2.1 Estrogênio e NO	10
2.3 Efeitos do estrogênio sobre a pressão arterial	12
2.4 Efeito do estrogênio sobre a atividade nervosa simpática	14
2.5 Climatério	15
2.6 Efeitos fisiológicos da pós-menopausa sobre os fatores de risco cardiovascular	15
2.6.1 Pós-menopausa e o risco cardiovascular	15
2.6.2 Pressão arterial	16
2.7 Atividade nervosa simpática	18
3 OBJETIVOS	20
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	22
4.1 Casuística	23
4.2 Métodos	24
4.2.1 Diagnóstico de menopausa	24
4.2.2 Diagnóstico de obesidade	25
4.2.3 Diagnóstico de normotensão	25
4.2.4 Monitorização ambulatorial de pressão arterial	25
4.2.5 Avaliação do fluxo sanguíneo do antebraço	26
4.2.6 Avaliação da atividade nervosa simpática	27
4.2.7 Exercício isométrico ou estático	28
4.2.8 Exercício dinâmico	29
4.3 Sessão experimental	30
4.4 Análise dos dados	32
5. RESULTADOS	33
5.1 Repouso pré-sessão experimental	34
5.2 Sessão experimental	35
5.2.1 Exercício estático	35
5.2.2 Exercício rítmico	42
5.3 Monitorização ambulatorial da pressão arterial	46

6. DISCUSSÃO	51
6.1 Repouso	52
6.1.1 Mecanismos envolvidos	55
6.1.2 Pressão arterial	58
6.1.3 Envelhecimento	62
6.2 Exercício físico	63
6.2.1 Exercício estático	63
6.2.2 Exercício rítmico	64
6.2.3 Resposta ao exercício	65
6.3 Relevância do presente estudo	70
6.4 Limitações do estudo	71
7 ANEXOS	72
8 REFERÊNCIAS	80

Lista de Quadros e Tabelas

	página
Quadro 1 Efeito vascular do estrogênio	9
Tabela 1 Variação hormonal durante o ciclo menstrual	7
Tabela 2 Características da população	34
Tabela 3 Exercício 10% estático	37
Tabela 4 Exercício 30% estático (Δ)	39
Tabela 5 Exercício 30% estático ($\Delta\%$)	41
Tabela 6 Exercício rítmico 10% (Δ e $\Delta\%$)	43
Tabela 7 Exercício rítmico 30% (Δ)	45
Tabela 8 Exercício rítmico 30% ($\Delta\%$)	47

Lista de Figuras e Gráficos

	página
Figura 1 Concentração aproximada de gonadotropina e hormônios ovarianos durante o ciclo menstrual	7
Gráfico 1 Δ ANSP durante exercício E 10%	37
Gráfico 2 Δ FC durante exercício E 10%	37
Gráfico 3 $\Delta\%$ ANSP durante exercício E 10%	38
Gráfico 4 $\Delta\%$ FC durante exercício E 10%	38
Gráfico 5 Δ ANSP durante exercício E 30%	39
Gráfico 6 Δ FC durante exercício E 30%	39
Gráfico 7 $\Delta\%$ ANSP durante exercício E 30%	41
Gráfico 8 $\Delta\%$ FC durante exercício E 30%	41
Gráfico 9 Δ ANSP durante exercício R 10%	43
Gráfico 10 Δ FC durante exercício R 10%	43
Gráfico 11 $\Delta\%$ ANSP durante exercício R 10%	44
Gráfico 12 $\Delta\%$ FC durante exercício R 10%	44
Gráfico 13 Δ ANSP durante exercício R 30%	46
Gráfico 14 Δ FC durante exercício R 30%	46
Gráfico 15 $\Delta\%$ ANSP durante exercício R 30%	48
Gráfico 16 $\Delta\%$ FC durante exercício R 30%	48
Gráfico 17 Comportamento da PAS e da PAD durante o sono	49
Gráfico 18 Queda noturna de PAS e de PAD	50

Resumo

Bernardo FR. *Avaliação da atividade nervosa simpática periférica em mulheres jovens e em pós-menopausadas* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 97 p.

A presença de receptores de estrogênio no coração, músculo liso vascular e em centros cerebrais sugere a influência desse hormônio na regulação cardiovascular tanto durante o repouso quanto durante o estresse físico. O objetivo desse estudo foi comparar as respostas hemodinâmicas e neurais ao exercício físico em 10 mulheres jovens (J) e em 10 mulheres pós-menopausa (PM). **Métodos:** A pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) foram analisadas pelo método oscilométrico (Dixtal), a frequência cardíaca (FC) pelo ECG, a atividade nervosa simpática periférica (ANSP) pela microneurografia, pré, durante e pós-exercícios estáticos (E) e dinâmicos (D) a 10% e a 30% da contração voluntária máxima. Pós-exercícios a 30%, a circulação no antebraço foi ocluída (Ov) por 2 min. O fluxo sanguíneo no antebraço (FSA) foi mensurado pela pletismografia de oclusão venosa a ar e a resistência vascular periférica a partir da relação FSA / PAM. Os dados coletados durante o período de repouso, bem como os dados da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) foram analisados através do teste *t* *Student*. Os dados da sessão experimental (Δ e $\Delta\%$; expressos em média mais ou menos erro padrão) foram comparados pela análise de variância ANOVA de dois caminhos para amostras dependentes sendo aceito como significativo $P \leq 0,05$. **Resultados:** Durante o período de repouso, as mulheres J apresentaram ANSP, PAS, PAM e PAD (registrados na perna) significativamente menores do que o grupo PM. O FSA apresentou maiores valores nas J quando comparadas às PM. Além disso, a RVP parece estar aumentada em PM, no entanto, os valores verificados não foram estatisticamente significantes. Durante o exercício J apresentaram variações relativas de ANSP significativamente maiores em resposta ao exercício E 10% e a 30% da CVM a qual é mantida durante a Ov e em resposta ao exercício D10% da CVM. As mulheres PM apresentaram variações relativas de FC significativamente maiores em resposta aos exercícios E 30% e D 30% que não se mantêm durante a Ov. Não houve diferença significativa na MAPA durante o período de vigília, no entanto, durante o período de sono, os valores de PAD foram menores em J. A queda noturna foi significativamente maior em J do que em PM. **Conclusões:** O presente estudo demonstrou uma possível relação entre a atenuação da sensibilidade quimiorreflexa e o aumento do controle do comando central na população PM em resposta o exercício físico que pode estar relacionado ao estrogênio por si só ou à associação entre deficiência estrogênica e envelhecimento.

Descritores: sistema nervoso simpático, exercício, mulheres, estrogênio.

Summary

Bernardo FR. *Muscle Sympathetic Nervous Activity in young and in postmenopausal women* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2005. 97 p.

The presence of estrogen receptors in the heart, vascular smooth muscle, autonomic brain centers suggest it's possible involvement in the regulation of cardiovascular system during and during physical stress. **Objective:** The aim of this study was to compare haemodynamic and neural responses to physical exercise in 10 young women (Y) and 10 women post menopause (PM). **Methods:** Systolic Blood Pressure (SBP), Mean Blood Pressure (MBP) and Diastolic Blood Pressure (DBP) were registered by the oscilometric method (Dixtal), heart rate (HR) by ECG, muscle sympathetic nerve activity (MSNA) was accessed by microneurography, before, during and after static (S) and dynamic (D) exercise at 10% and 30% of maximal voluntary contraction (MVC). Post exercise flow ischemia (PEI) was performed for 2 minutes after the exercise at 30% MVC. Muscle blood flow (MBF) was registered by venous occlusion pletismography. Vascular resistance (VR) was calculated by MBP/MBF. The data from 24h Ambulatory Blood Pressure (ABP) and rest period were compared by the *t Student* test. During exercise MSNA, SBP, DBP, MBP, HR (Δ and $\Delta\%$; mean $\pm$ standard error) data were analyzed by using two-way within-subject factors repeated-measures ANOVA, values of $p \leq 0.05$ were considered to be statistically significant. **Results:** During the rest period, Y had MSNA, SBP, MBP and DBP (registered in the leg) significantly lower than PM. MBF was superior in Y when compared to PM. Besides that, VR seems to be greater in PM than in Y, even though these values were not statistically significant. During exercise, Y had relative variations of MSNA significantly grater than PM during S 10% and S 30% MVC exercise which is maintained during PEI, and at D 10% MVC exercise. PM women had relative variations of HR significantly grater than Y during exercise at 30% (static and dynamic) which was not maintained at PEI. There were no significant differences at 24h ABP during day time registers, but during night time, DBP is significantly lower in the Y. Night time fall was bigger in the Y when compared to PM. **Conclusion:** The present study showed a possible relation between the attenuation of chemioreflex sensibility and the increase in the central command control in the PM during exercise. This response might be associated to lack of estrogen its self or to the association of estrogen deficiency and aging.

Key words: sympathetic nervous system, exercise, women, estrogen.

1 Introdução

O período do ciclo biológico da mulher situado entre a menacne e a senilidade, em que se observa a esterilidade definitiva, é denominado climatério. Nesta fase, instala-se a menopausa, um importante evento caracterizado pela última menstruação espontânea que vem acompanhada de inúmeras modificações endócrinas, físicas e emocionais (Speroff et al., 1994).

A alta incidência de doença cardiovascular após a menopausa sugere que os hormônios ovarianos exerçam um papel protetor (Colditz et al., 1987; Wenger et al., 1993).

De fato, a presença de receptores de estrogênio no coração, músculo liso vascular, no cérebro (núcleo do trato solitário e medula ventrolateral), as modificações na densidade de receptores adrenérgicos, nos níveis de AMPc e na NO sintase são sugestivas do possível envolvimento desse hormônio na regulação do sistema cardiovascular (Perrot-Applanat, 1996; Viridis et al., 2000). Estudos que demonstram diversas alterações ocorridas durante o ciclo estral normal, tais como intolerância ortostática, síncope, edema, variações de volume plasmático e alterações na regulação do sistema nervoso simpático dão suporte a essa participação (Thompson et al., 1988;

De Souza et al., 1989; Hassan et al., 1990; Scott et al., 1990; Endicott J, 1993; Jacob et al., 1997; Jacob et al., 2000).

A influência do estrogênio na atividade nervosa simpática periférica ainda não está bem estabelecida. Alguns estudos apontam alterações da regulação simpática durante o ciclo menstrual normal. Minson et al. (2000) demonstraram que a atividade nervosa simpática periférica (ANSP) apresentava-se reduzida durante a fase folicular do ciclo. Da mesma forma, Yildirim et al. (2002) apontaram um aumento na modulação simpática durante a fase lútea.

Diversas manobras são utilizadas a fim de avaliar a regulação neural da circulação como manobras posturais, teste do gelo, infusão de drogas vasoativas entre outras (Tinucci et al., 1994). O exercício físico, tanto estático como dinâmico, tem sido amplamente utilizado para esse fim. Sabe-se que durante o exercício físico o sistema nervoso simpático é ativado promovendo redistribuição de fluxo sanguíneo e evitando a queda da pressão arterial (Rowell et al., 1996)

Algumas situações como a hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e obesidade podem modificar essa resposta durante o exercício (Esler Murray, 2000). Além disso, sabe-se que o comportamento da ANSP é diferente ao longo da vida. De fato, Ettinger et al.(1996) demonstraram que em homens idosos a regulação simpática durante o exercício é atenuada

quando comparados a indivíduos jovens. O comportamento dessa variável em mulheres idosas não está bem estabelecido, embora alguns estudos apontarem que a vasodilatação apresenta-se reduzida e a resistência vascular, bem como a pressão arterial estão aumentadas nessa população durante o exercício quando comparadas a mulheres jovens (Ogawa et al., 1992; Fleg et al., 1995; Green et al., 2002; Proctor et al., 2003).

Um aspecto que não foi contemplado nesses estudos e que pode contribuir potencialmente para regulação do fluxo sanguíneo durante o exercício em mulheres idosas, é o declínio de estrogênio endógeno que ocorre pós-menopausa.

Assim, o objetivo deste estudo foi comparar as respostas hemodinâmicas e neurais ao exercício em mulheres no período pós-menopausa, histerectomizadas, com e sem ovários, e em mulheres jovens, eumenorreicas, sem o uso de contraceptivo hormonal.

2 Revisão de Literatura

2.1 SISTEMA HORMONAL FEMININO

O período reprodutivo da vida da mulher é caracterizado por alterações mensais na secreção de hormônios que regulam seu ciclo sexual (ou ciclo menstrual). Esse sistema hormonal é constituído da seguinte forma:

- 1- Gonadotropina, secretada pelo Hipotálamo;
- 2- Hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), secretados pela glândula Hipófise;
- 3- Estrogênio e progestogênio, secretados pelos ovários.

Estes hormônios são secretados em quantidades diferentes durante o ciclo menstrual (Guyton & Hall, 2000). A Figura 1 demonstra as alterações de concentração desses hormônios durante o ciclo menstrual.

Figura 1 - Concentração aproximada de gonadotropina e hormônios ovarianos durante o ciclo menstrual. FSH, hormônio folículo estimulante; LH, hormônio luteinizante
 Fonte: Adaptado de Guyton & Hall, 2000

Tabela1 - Variação hormonal durante o ciclo menstrual

Período	Dias	Perfil hormonal (predito)
<i>Fase folicular</i>		
Inicial	1-2	↓estrogênio ↓progestogênio
Final	12-13	↑estrogênio ↓ progestogênio
<i>Fase Lútea</i>		
Inicial	16-17	↑estrogênio começa a ↑ progestogênio
Media	22	↑estrogênio ↑ progestogênio
Final	26-27	Redução de estrogênio e progestogênio

Fonte: Adaptado de Hirshoren et al., 2002.

Os hormônios ovarianos, sobretudo o estrogênio, têm sido foco de diversos estudos, pois há evidências de que podem modular diversos parâmetros hemodinâmicos. De fato, já foi demonstrado que o estrogênio protege a mulher de doenças cardiovasculares. Estudos populacionais demonstraram que a incidência de acometimentos cardiovasculares em mulheres pré-menopausa é significativamente menor do que em homens e mulheres pós-menopausa da mesma idade (Kannel et al., 1976; Minson et al., 2000).

Parece que o estrogênio exerce importante influência sobre o controle de fatores de risco cardiovascular como tônus vascular, colesterol, pressão arterial e atividade nervosa simpática periférica (Herrington et al., 1994; DeMeersman et al., 1998; Minson et al., 2000; Mosca, L., 2000).

2.2 EFEITO DO ESTROGÊNIO SOBRE O TÔNUS VASCULAR

Existem evidências de que o estrogênio está associado com a atividade vasomotora visto que receptores específicos de estrogênio estão localizados na camada muscular da parede arterial (Herrington et al., 1994). De fato, o estrogênio aumenta a vasodilatação e inibe a resposta vascular a injúrias e ao desenvolvimento de aterosclerose. Agudamente, a vasodilatação induzida pelo estrogênio ocorre entre 5 e 20 minutos após sua administração e não é dependente de modificação gênica. Essa ação do

estrogênio é referida como “não-genômica”. A inibição da resposta a lesões vasculares e o efeito preventivo do estrogênio a aterosclerose ocorrem após um período de horas ou dias depois da administração desse hormônio e são dependentes de modificações na expressão gênica no tecido vascular. Essas ações são chamadas de efeito “genômico” (Mendelsohn, Karas, 1999).

Resumidamente, o efeito vascular do estrogênio pode ser:

Quadro 1 - Efeito vascular do estrogênio

Efeito rápido (não genômico)	Efeito ao longo do tempo (genômico)
↑ Dilatação	↓ Aterosclerose
↑ Concentração de óxido nítrico (NO)	↓ Lesão vascular
	↑ Crescimento de célula endotelial
	↓ Crescimento de célula lisa muscular

Fonte: Adaptado de Mendelsohn & Karas, 1999

2.2.1 Estrogênio e NO

No tecido vascular normal, o endotélio libera NO em resposta a uma variedade de estímulos, ocasionando vasodilatação (Moncada, Higgs, 1993). A produção de NO é responsável pelo relaxamento vascular endotélio-dependente, e existem evidências que apontam para influência direta do

estrogênio no aumento dessa produção, que pode alterar o potencial de vasoconstrição coronariana e de trombose (Williams et al., 1990; Tostes et al., 2003).

De fato, estudos em diferentes modelos experimentais demonstraram que o estrogênio aumenta o relaxamento arterial em diferentes leitos vasculares, incluindo coronárias, aorta e artérias cerebrais. Estudos em humanos apontaram que a reposição estrogênica aumenta o fluxo coronariano e reduz a resistência vascular periférica (Tostes et al., 2003).

É possível notar a influência dos hormônios ovarianos no leito vascular durante o ciclo menstrual normal. Alguns autores relatam que há aumento de metabólitos de NO durante a fase folicular, paralelo ao aumento nos níveis de 17β -estradiol (Roselli et al., 1996). Além disso, altos níveis de norepinefina plasmática foram relatados durante a fase lútea do ciclo menstrual, tanto quando o estrogênio, como quando o progestogênio estão elevados, demonstrando a importância desses hormônios na regulação vascular (Goldstein et al., 1983).

2.3 EFEITOS DO ESTROGÊNIO SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL

A diferença de pressão arterial entre os gêneros já foi observada em animais de experimentação e em humanos. Winber et al. (1995),

documentaram essa diferença tanto na medida clínica, realizada em consultório, como em medida realizada pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.

No entanto, esta diferença é reduzida à medida que a mulher envelhece e diminui a produção endógena de estrogênio. De fato, Burl et al. (1995), demonstram que após a menopausa, os valores pressóricos de mulheres podem ser iguais ou até mesmo superiores aos de homens mesma faixa etária.

Em ratas ooforectomizadas, a administração aguda de estrogênio potencializou a ação barorreflexa, reduzindo tanto a descarga simpática quanto a pressão arterial (He et al., 1998). Da mesma forma, durante o ciclo menstrual, o controle barorreflexo da descarga simpática parece estar diminuído durante a fase lútea média, quando o estrogênio e o progestogênio estão elevados (Minson et al., 2000). Assim, parece que os hormônios ovarianos, sobretudo o estrogênio, exercem algum tipo de influência (central ou periférica) na regulação da pressão arterial.

DeMeersman et al. (1998), observaram queda nos níveis da pressão arterial sistólica e da diastólica em mulheres pós-menopausa utilizando reposição estrogênica oral. Esse fato se deve tanto ao ajuste no balanço simpatovagal como ao aumento da distensibilidade vascular. Mercurio et al.

(1998) e Szekacs et al. (2000), também relataram redução nos níveis pressóricos de 24h em mulheres utilizando essa forma de terapia.

Contrapondo-se a esses dados, Seminário et al. (1999) e Kamali et al. (2000), não observaram nenhuma modificação da pressão arterial nessa população.

2.4 EFEITO DO ESTROGÊNIO SOBRE A ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA

A atividade nervosa simpática periférica também é um importante indicador de risco cardiovascular, uma vez que está diretamente relacionado à regulação hemodinâmica. No entanto, poucos são os estudos acerca da ação do estrogênio sobre a atividade neural periférica em mulheres.

Utilizando-se da técnica de microneurografia, Minson et al. (2000) demonstraram variações da ANSP durante o ciclo menstrual normal. De fato, essa variável apresentou-se significativamente menor na fase folicular, quando o nível de estrogênio está aumentado. Da mesma forma, Saeki et al. (2000) encontraram predominância parassimpática durante a fase folicular.

Utilizando-se da análise espectral, Yildir et al. (2002) apontaram aumento da modulação simpática durante a fase lútea. Corroborando com esses dados, Liu et al. (2003) demonstraram que o estrogênio fisiológico não

só aumenta o tônus vagal como reduz a modulação simpática para o coração.

Mercuro et al. (2000), estudaram alterações autonômicas antes e após *ooforectomia* em mulheres pré-menopausa e comprovaram o papel dos hormônios ovarianos no aumento da atividade parassimpática e na redução da atividade simpática.

Moreau et al. (2002), demonstraram, através da microneurografia, que a atividade nervosa simpática periférica em mulheres com deficiência estrogênica chega a atingir valores 95% -100% maiores quando comparadas a mulheres com produção estrogênica dentro dos parâmetros de normalidade da mesma faixa etária.

Estudos utilizando reposição estrogênica têm sido realizados na tentativa de esclarecer papel desse hormônio na regulação neural. Assim, Menozzi et al. (2000) e Del Rio et al. (1998), demonstraram, através da microneurografia, que o estrogênio ministrado pela via transdérmica a mulheres pós-menopausadas induz uma redução da atividade nervosa simpática basal, porém, o estrogênio oral parece não exercer o mesmo efeito (Vongpatanasin et al., 2001).

Desse modo, parece que o estrogênio, endógeno ou exógeno, exerce alguma influência sobre a atividade simpática periférica.

2.5 CLIMATÉRIO

O principal estrogênio produzido durante o ciclo ovulatório normal é o 17 β -estradiol, que varia de 60-600 μ g por dia, resultando em 40-400 pg/ml desse hormônio no plasma (Stumpf, 1990). Entre os 40 e os 50 anos de idade, o ciclo menstrual torna-se irregular, ocorrendo falha na ovulação sendo isso resultado da diminuição da produção ovariana de 17 β -estradiol (Guyton, Hall, 2000). A menopausa expressa a falência ovariana irreversível, o que ocasiona uma redução dramática na produção de 17 β -estradiol, que passa a ser ao redor de 20 μ g por dia (Stumpf, 1990).

Esta deficiência estrogênica promove diversas modificações fisiológicas na mulher, incluindo, ondas de calor, sensação de dispnéia, irritabilidade, fadiga, ansiedade, distúrbios psíquicos, redução de força e de calcificação óssea (Guyton, Hall, 2000). Estes distúrbios mostram-se intimamente ligados a um decréscimo tanto no domínio físico, quanto emocional da qualidade de vida de mulheres menopausadas (Leddesert et al., 1994; Blumel et al., 2000).

Além disso, como discutido anteriormente, o risco de desenvolver doença cardiovascular aumenta marcadamente no período pós-menopausa. Assim, é provável que o hormônio ovariano, o 17 β -estradiol, exerça um papel cardioprotetor (Lobo, 1990; Haddock et al., 2000; Weitz et al., 2001).

Diversos estudos têm demonstrado aumento dos fatores de risco para doenças cardiovasculares em mulheres no período pós-menopausa. Essas alterações são marcadas pelo aumento dos triglicérides, da lipoproteína de baixa densidade (LDL), do fibrinogênio, redução da lipoproteína de alta densidade (HDL), aumento da pressão arterial, da intolerância à glicose e aumento na descarga nervosa simpática (Lobo, 1990; Harrison-Bernard et al., 2000; Haddock et al., 2000; Weitz et al., 2001; Vongpatanasin et al., 2001; Hunt et al., 2001).

2.6 EFEITOS FISIOLÓGICOS DA PÓS-MENOPAUSA SOBRE OS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

2.6.1 Pós-Menopausa e o risco cardiovascular

A doença cardiovascular é a principal causa de morte em mulheres no período pós-menopausa, superando os índices de morte ocasionados por câncer e outras doenças. Mais de metade dessas mortes é causada pela doença arterial coronariana (Lobo, 1990; Ettinger, 1996; Burk, et al., 2001).

Acredita-se que o aumento da incidência da doença arterial coronariana esteja associado à redução do efeito cardioprotetor do estrogênio (Brochier et al., 1998; Hennekens, 1998). Estudos epidemiológicos, clínicos, experimentais e *in vitro* têm sustentado a

existência do efeito protetor do estrogênio mediado por alterações do LDL colesterol, do HDL colesterol, da lipoproteína (a), do fibrinogênio e pelo efeito direto no sistema cardiovascular (Williams et al., 1990).

A terapia de reposição hormonal foi amplamente utilizada na tentativa de minimizar os efeitos deletérios da menopausa. De fato, até o ano de 2002, estima-se que 38% das mulheres americanas faziam uso de terapia de reposição hormonal (Keating, et al., 1999). No entanto, esse número diminuiu consideravelmente após a publicação do *Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS)*, que não encontrou benefício na prevenção secundária de doença cardiovascular, e a interrupção de um dos braços do estudo *Women's Health Initiative (WHI)*, por apresentar riscos maiores do que benefícios às mulheres envolvidas (Austin et al., 2003; Writing group for the WHI, 2002).

2.6.2 Pressão arterial

A hipertensão arterial está diretamente relacionada à doença cardiovascular, aumentando o risco de doença arterial coronariana, de acidente vascular cerebral, de insuficiência renal e de doenças vasculares periféricas (Harrison-Bernard, Raij, 2000; Foegh, Ramwell, 1998; Calhoun, Oparil, 1997; Sharp et al., 1997)

Há pouca informação acerca da influência dos hormônios sexuais sobre a pressão arterial (Calhoun, Oparil, 1997). Alguns autores sugerem que o período pós-menopausa é acompanhado de um aumento nos níveis pressóricos, especialmente em mulheres obesas e sedentárias (Bonithon-Kopp et al., 1990; Amigoni et al., 2000). Entretanto, ainda não foi estabelecido se esse aumento pressórico é realmente ocasionado pela menopausa. Acredita-se que após esse evento a perda do efeito cardioprotetor, vascular e endotelial, do estrogênio e o aumento da sensibilidade ao cloreto de sódio podem desmascarar uma população de mulheres com certa tendência a desenvolver a hipertensão arterial, potencializando sua manifestação (Calhoun, Oparil, 1997; Harrison-Bernard, Raij, 2000). Van Ittersun et al. (1998), verificaram aumento da pressão arterial de 24 horas com níveis inalterados da pressão arterial ambulatorial casual no primeiro ano após a menopausa.

Além do aumento da pressão arterial sistêmica, alguns autores descrevem uma resposta pressórica exacerbada ao teste de estresse mental (Sung et al., 1999). O aumento da atividade nervosa simpática, também pode estar relacionado à alteração pressórica (Callister et al., 1992; Matsukawa et al., 1998).

2.7 ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA

A atividade simpática é um importante regulador metabólico e hemodinâmico, local e sistêmico (Jones et al., 1996). Sabe-se que o envelhecimento promove um aumento da atividade nervosa simpática demonstrado por meio das medidas da norepinefrina plasmática e pelo registro direto da atividade nervosa simpática periférica (Rowe, Troen, 1980). Sabe-se ainda que o gênero exerce influência sobre esse aumento (Jones et al., 1996; Rowe, Troen, 1980; Ng et al., 1993; Matsukawa et al., 1998).

Dessa forma, Ng et al. (1993) mensuraram a atividade nervosa simpática em repouso em 17 indivíduos jovens e em 15 idosos através da microneurografia e da avaliação da concentração plasmática de norepinefrina. Os resultados desse estudo mostraram o aumento dessa atividade nos indivíduos idosos quando comparados com os jovens. Constataram também que mulheres, em qualquer faixa etária, apresentam atividade nervosa simpática periférica significativamente menor do que homens da mesma idade. Não houve diferença de concentração de norepinefrina plasmática entre os grupos.

Matsukawa et al. (1998) também utilizaram a microneurografia para analisar a atividade nervosa simpática periférica em homens e mulheres de diferentes idades, incluindo na amostra mulheres no período pós-menopausal e mostraram resposta autonômica diferenciada entre os

gêneros, sendo que em mulheres observa-se resposta autonômica atenuada. Porém constataram o aumento significativo dessa variável em mulheres pós-menopausa quando comparadas com mulheres no período pré-menopausal da mesma idade.

Utilizando outra técnica (análise espectral) Kuo et al. (1999) identificaram predominância vagal em mulheres pré-menopausa. Essa dominância parassimpática parece diminuir ou desaparece com o envelhecimento e especialmente após a menopausa.

Portanto, a atividade nervosa simpática periférica medida através da microneurografia é menor em mulheres em qualquer faixa etária. No entanto, não se sabe ao certo o comportamento dessa variável em mulheres com produção insuficiente de estrogênio bem como seu comportamento diante de mecanismos que promovam estresse físico nessa população.

3 Objetivos

3.1 GERAL

Avaliar e comparar variáveis neurais e hemodinâmicas durante o repouso e em resposta ao exercício em mulheres no período de vida fértil e em mulheres histerectomizadas com produção endógena de estrogênio insuficiente.

3.2 ESPECÍFICO

Avaliar e comparar entre os grupos:

- 1- os valores basais da atividade nervosa simpática periférica, do fluxo sangüíneo no antebraço, da pressão arterial e da frequência cardíaca;
- 2- as respostas neurais e hemodinâmicas ao exercício físico estático e dinâmico com *handgrip* a 10% e a 30% da contração máxima voluntária;
- 3- comportamento da pressão arterial de 24 horas.

4 Casuística e Métodos

4.1 CASUÍSTICA

Foram estudadas 20 mulheres não obesas, normotensas na admissão e que não realizassem atividades físicas regularmente, sendo dez mulheres jovens na faixa etária entre 20 a 30 anos, com ciclo menstrual regular e sem fazer uso de qualquer contraceptivo (oral, injetável ou implantável), durante a fase folicular (10º ao 14º do ciclo), e dez mulheres na faixa etária entre 45 a 60 anos, com diagnóstico hormonal de pós-menopausa, sintomáticas e hysteréctomizadas.

Foram excluídas mulheres diabéticas, as que apresentassem cardiopatias, as que apresentassem dislipidemia e/ou doença atual ou antecedente de insuficiência hepática grave, icterícia ou prurido gestacional grave e tumor hepático, bem como, doenças crônicas como nefropatias ou collagenoses e demais condições médicas que pudessem vir a interferir ou comprometer a condução do estudo.

As voluntárias que aceitaram o convite para participar do estudo foram selecionadas dentre as mulheres atendidas pelo Ambulatório de

Ginecologia Endócrina e Climatério do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O presente protocolo foi submetido à Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todas as mulheres, antes de iniciarem os experimentos, foram esclarecidas, em uma entrevista, a respeito de todos os procedimentos experimentais, riscos e benefícios envolvidos no estudo e assinaram um termo de consentimento livre e informado. (anexo)

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Diagnóstico de menopausa

A presença da menopausa foi avaliada por intermédio de uma abordagem indireta (avaliação de sintomas) e de uma abordagem direta (dosagem hormonal). A abordagem indireta foi realizada pelo índice menopausal de Kupperman e a abordagem direta foi feita pela coleta de sangue para a dosagem de LH, FSH e Estradiol, sendo considerado característico da menopausa a elevação de FSH e LH e a diminuição de Estradiol. Para tanto, os valores serão como FSH >35 um/ml; LH > 25 um/ml; e estradiol < 40 pg/ml.

4.2.2 Diagnóstico de obesidade

O peso e a altura foram medidos em uma balança (Welmy) e foi calculado o índice de massa corporal (IMC) pelo quociente entre peso (kg) e o quadrado da estatura (m^2). Foram excluídas do estudo, as mulheres com IMC superior a $30kg/m^2$.

4.2.3 Diagnóstico de normotensão

O diagnóstico de normotensão foi feito na admissão, com aparelho automático oscilométrico validado OMRON HEM-705 CP, quando os valores de pressão arterial foram inferiores a 140x90 mm Hg.

4.2.4 Monitorização ambulatorial de pressão arterial

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) foi realizada com aparelho Spacelabs 90207 programado para realizar medidas a cada 15 minutos durante o dia (6 às 22 horas) e a cada 20 minutos durante a noite (22 às 6 horas), durante 24 horas. Para tanto foi colocado um manguito no braço não dominante das voluntárias conectado ao monitor que realizou as medidas. A programação do monitor foi realizada a partir de uma interface para microcomputador PC. A aferição do monitor foi freqüentemente avaliada pela

comparação com a coluna de mercúrio. Foram calculadas as médias da pressão arterial nas 24 horas (todas as medidas realizadas), no período de vigília (todas as medidas no período em que a voluntária relatou estar acordada) e no período de sono (todas as medidas durante o período em que a voluntária relatou estar dormindo). Acompanhando esta análise, foram também calculadas as cargas pressóricas de vigília e sono, pela porcentagem de medidas acima de 140/90 mm Hg para a pressão arterial sistólica/diastólica no período de vigília e acima de 120/80 mm Hg para a pressão arterial sistólica/diastólica, no período de sono. Além disso, a queda pressórica noturna, tanto sistólica quanto diastólica, foram calculadas, em termos absolutos, pela diferença entre os valores médios da pressão arterial do período de vigília e de sono, e em termos relativos, pelo quociente entre essa diferença e a média do período de vigília.

4.2.5 Avaliação do fluxo sangüíneo do antebraço

O fluxo sangüíneo do antebraço foi medido pela técnica de pletismografia de oclusão venosa a ar (Siggaard-Andersen, 1970). O braço direito da voluntária foi mantido acima do nível do coração e dois manguitos foram posicionados, um no punho e outro no braço do voluntário. Um manguito de látex preenchido com ar até uma pressão de 4cm de água foi colocado no antebraço direito. Para se determinar o fluxo sangüíneo, o manguito do punho foi inflado até 200 mm Hg, interrompendo a circulação

sanguínea para a mão e o manguito do braço foi inflado até uma pressão subdiastólica de 40 a 60 mm Hg e desinflado em intervalos de 7/8 segundos. Esse procedimento provoca a oclusão do retorno venoso sem interromper a entrada arterial de sangue no antebraço, ocasionando uma dilatação nessa região o que provoca um aumento na pressão interna no manguito de látex, registrada em um polígrafo. O fluxo sanguíneo do antebraço foi calculado através da velocidade de incremento da pressão no manguito de látex. A pressão arterial média foi medida a cada minuto durante a medição do fluxo sanguíneo, de modo que a resistência vascular do antebraço foi calculada pela divisão da pressão arterial média pelo fluxo sanguíneo local.

4.2.6 Avaliação da atividade nervosa simpática

A atividade nervosa simpática muscular foi medida no nervo fibular, de maneira direta, através da técnica denominada microneurografia, que possibilita o registro dos potenciais de ação das fibras A e C simpáticas em nervos periféricos. A técnica foi realizada conforme o procedimento inicialmente proposto por Wallin & Fagius (1988) e, posteriormente, descrito por Anderson & Mark (1989). De forma sucinta, a técnica consiste inicialmente de uma estimulação elétrica para mapear o trajeto do nervo. Em seguida, um microeletrodo de tungstênio de ponta não isolada (diâmetro de 1-5 μm) é colocado nos locais de maior resposta e a 1-2 cm desse eletrodo é introduzido outro para referência. O eletrodo ativo faz uma estimulação

interna de 1 a 4V, até que se obtenha um local onde esse estímulo deflagre contração involuntária do músculo da perna, sem parestesia. O sinal nervoso desse local é amplificado, filtrado e integrado sendo registrado em papel através de um polígrafo GOULD RS 3000. A atividade nervosa simpática foi medida, contando-se o número de impulsos nervosos por minuto.

4.2.7 Exercício isométrico ou estático

Caracterização

O exercício isométrico ou estático caracteriza-se por contração muscular mantida, isto é, sem relaxamento, por tempo preestabelecido, a um percentual da força de contração máxima do indivíduo.

Procedimento

A medida da contração voluntária máxima foi realizada em três tentativas consecutivas no início da sessão (*handgrip*, Stoelting). Foi empregado o teste de preensão estática da mão não dominante por 3 minutos em 10% da contração voluntária máxima, precedido de 3 minutos de registro basal. Após um período de recuperação, suficiente para que os parâmetros hemodinâmicos retornem aos valores basais, foi realizada novamente a preensão da mão por 3 minutos a 30% da contração voluntária máxima, igualmente precedida de 3 minutos de registro basal e seguida de 2

minutos de oclusão da circulação do braço não dominante realizada com manguito pneumático a uma pressão de 220 mm Hg.

4.2.8 Exercício rítmico

Caracterização

O exercício rítmico é caracterizado pela realização cíclica e contínua de determinado movimento.

Procedimento

A medida da contração voluntária máxima foi realizada em três tentativas consecutivas no início da sessão (*handgrip*, Stoelting). Foi empregado o teste de preensão rítmica na frequência de 40 contrações / minuto utilizando a mão não dominante por 3 minutos em 10% da contração voluntária máxima, precedido de 3 minutos de registro basal. Após um período de recuperação, suficiente para que os parâmetros hemodinâmicos retornem aos valores basais, foi realizada novamente a preensão rítmica da mão por 3 minutos a 30% da contração voluntária máxima, igualmente precedida de 3 minutos de registro basal e seguida de 2 minutos de oclusão da circulação do braço não dominante realizada com manguito pneumático a uma pressão de 220 mm Hg.

4.3 SESSÃO EXPERIMENTAL

As mulheres jovens realizaram essa sessão experimental no período de pico estrogênico do ciclo menstrual, ou seja, entre o 10º e o 14º dia do ciclo a partir da data da menstruação.

Nenhum tipo de atividade física foi realizado nas 48 horas precedentes ao experimento. Após acomodação da paciente, iniciou-se o procedimento de localização do sinal nervoso completado em, no máximo, 45 minutos. Uma vez localizado o sinal nervoso, foram realizados 10 minutos de registro basal, durante os quais a atividade simpática foi registrada continuamente, a pressão arterial foi aferida a cada minuto bem como fluxo sanguíneo do antebraço. Em seguida, foram realizados os protocolos de exercício físico estático com *handgrip* (descrito anteriormente nos itens 4.2.7 e 4.2.8). O teste foi precedido de 5 minutos de coleta basal e foi reservado um período de pelo menos 15 minutos entre os testes, o que foi prolongado por mais tempo quando os valores fisiológicos não retornaram ao basal.

SESSÃO EXPERIMENTAL

1. Mapeamento do nervo: aproximadamente 10 minutos
2. Punção do nervo: até 45 minutos
3. Registro basal: 10 minutos de registros basais das seguintes variáveis:

{
Frequência cardíaca
Pressão arterial
Atividade nervosa simpática
Fluxo sangüíneo muscular

4. Testes provocativos:

{
3 minutos de controle basal
3 minutos de exercício estático/dinâmico a 10% da CVM
Recuperação dos valores basais das variáveis

{
3 minutos de controle basal
3 minutos de exercício estático/dinâmico a 30% da CVM
Recuperação dos valores basais das variáveis

Obs: A ordem da realização da sessão de exercício (estático ou dinâmico) será aleatória.

4.4 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados durante o período de repouso bem como os dados da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial foram analisados pelo teste *t Student*, sendo aceito como significativo $p \leq 0,05$. Os dados foram expressos em média mais ou menos erro padrão.

Os dados da sessão experimental foram comparados pela análise de variância ANOVA de dois caminhos para amostras dependentes, sendo o fator dependente a presença do estrogênio e o fator independente a fase do exercício (basal, exercício, oclusão venosa e recuperação).

Os dados foram expressos em delta absoluto (Δ) e em delta relativo ($\Delta\%$) mais ou menos erro padrão (EP).

O índice de significância $p \leq 0,05$ será aceito como significativo, quando necessário será empregado o Post-Hoc Newman-Keuls para detectar a diferença significativa.

5 Resultados

Participaram deste estudo dez mulheres jovens (J) e dez mulheres pós-menopausa (PM). As características dos dois grupos estão representadas na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Características da população

Grupo	Idade (anos)	IMC (Kg/m ²)
Jovens (n=10)	28 ± 2	19 ± 5
Pós-menopausa (n=10)	51 ± 5*	23 ± 2

(*p<0,05)

5.1 REPOUSO PRÉ-SESSÃO EXPERIMENTAL

Durante o período de repouso, o grupo de jovens (J) apresentou atividade nervosa simpática periférica (ANSP) significativamente menor do que o grupo pós-menopausa (PM) (18 ± 2 vs $41,3 \pm 2,4^*$ impulsos/minuto, jovens vs pós-menopausadas respectivamente, *p<0,05).

Da mesma forma, os valores de pressão arterial sistólica (PAS), de pressão arterial média (PAM) e de pressão arterial diastólica (PAD)

registrados na perna também apresentaram valores reduzidos no grupo de jovens quando comparados aos valores do grupo pós-menopausa (PAS $130,10 \pm 5,36$ vs $150 \pm 3,41^*$ mm Hg; PAM $82,9 \pm 2,85$ vs $92,37 \pm 3,76^*$ mm Hg; PAD $65 \pm 1,08$ vs $80,3 \pm 3,11^*$ mm Hg; J vs PM respectivamente, $*p<0,05$). A frequência cardíaca (FC) não foi diferente entre os grupos no período de repouso ($67,5 \pm 1,72$ vs $65,3 \pm 2,71$ batimentos/minuto; J vs PM respectivamente).

O fluxo sanguíneo no antebraço (FSA) apresentou maiores valores nas jovens quando comparadas às pós-menopausadas ($2,08 \pm 0,35$ vs $1,03 \pm 0,15^*$ ml/dl/min; J vs PM, $*p<0,05$). Além disso, a resistência vascular periférica (RVP) parece estar aumentada em mulheres pós-menopausa, no entanto, os valores encontrados não foram estatisticamente significantes ($48,27 \pm 8$ vs $85,34 \pm 17,78$ ua; J vs PM respectivamente).

5.2 SESSÃO EXPERIMENTAL

5.2.1 Exercício estático

Durante o exercício estático (E) a 10% da contração voluntária máxima (CVM), ambos os grupos apresentaram aumento absoluto de ANSP, de PAS, de PAM, PAD e de FC demonstrando o efeito do exercício estático de baixa intensidade sobre essas variáveis. Os valores de pressão arterial

durante a recuperação foram menores do que os registrados no período basal. O FSA, bem como a RVP, não apresentou qualquer diferença entre os grupos ou entre as fases do protocolo. Os valores estão descritos na **Tabela 3**, o comportamento da ANSP e da FC estão representados nos **Gráficos 1 e 2**.

Ao analisarmos as variações percentuais das variáveis hemodinâmicas e neurais durante a realização desse exercício (10%E) notamos que o grupo de mulheres jovens obteve maiores aumentos de ANSP, de PAM e de PAD.

A FC e a PAS apresentaram diferença entre as fases do exercício, mas não entre os grupos. Assim, ambos os grupos aumentaram a FC e a PAS durante o exercício de maneira similar. Durante a fase de recuperação os valores registrados foram menores do que os do período basal. Os valores estão descritos na **Tabela 3**, o comportamento da ANSP e da FC estão representados nos **Gráficos 3 e 4**.

O FSA, bem como a RVP, não apresentou qualquer diferença entre os grupos ou entre as fases do protocolo.

Tabela 3 - Exercício 10% estático

	E10%		Recuperação	
	Δ	$\Delta\%$	Δ	$\Delta\%$
ANSP	$4,2 \pm 1,01$ vs $1,89 \pm 1,17^{*}\#$	$28,8 \pm 9,2$ vs $2,7 \pm 3,5^{*}\#\$$	$1,94 \pm 0,5$ vs $-1,27 \pm 0,92$	$11,7 \pm 3,5$ vs $-4 \pm 3,2\$$
PAS	$1,5 \pm 1,1$ vs $0,26 \pm 2,9^{*}\#$	$1,01 \pm 0,82$ vs $0,49 \pm 2,1^{*}\#$	$-3,69 \pm 0,96$ vs $-6,06 \pm 2,65^{*}$	$-2,83 \pm 0,8$ vs $-4,03 \pm 1,7^{*}$
PAM	$6,5 \pm 2,2$ vs $3,08 \pm 2,3^{*}\#$	$9,9 \pm 3,42$ vs $-3,79 \pm 3,6^{*}$	$-0,58 \pm 1,9$ vs $-5,22 \pm 1,7^{*}$	$2,28 \pm 2,1$ vs $-6,01 \pm 2,28$
PAD	$5,9 \pm 2,9$ vs $-1,53 \pm 2,2^{*}\#$	$13,68 \pm 6,2$ vs $-1,5 \pm 2,5^{*}\#\$$	$-0,92 \pm 0,8$ vs $-7,7 \pm 3,1^{*}$	$-1,58 \pm 1,54$ vs $-8,24 \pm 2,8$
FC	$1,3 \pm 0,7$ vs $3,78 \pm 0,9^{*}\#$	$1,93 \pm 1,04$ vs $6,25 \pm 1,7^{*}\#$	$0,64 \pm 1,3$ vs $0,7 \pm 0,45^{*}$	$1,0 \pm 2$ vs $1,30 \pm 0,9$
FSA	$0,03 \pm 2,7$ vs $0,09 \pm 0,09$	$12,3 \pm 16$ vs $8,31 \pm 5,8$	$0,12 \pm 0,4$ vs $-0,18 \pm 0,2$	$17,02 \pm 19$ vs $-10 \pm 11,5$
RVP	$2,34 \pm 10$ vs $-6,29 \pm 6,8$	$12,25 \pm 14$ vs $-3,02 \pm 6,7$	$-6,05 \pm 7$ vs $-2,31 \pm 1,7$	$-3,53 \pm 2,18$ vs $-6,12 \pm 4,82$

Valores de ANSP (impulsos/min e %), PAS, PAM, PAD (mm Hg e %), FC (bpm e %), FSA (ml/dl/min e %) e RVP (ua e %); Δ e $\Delta\% \pm EP$ respectivamente; registrados durante a realização do exercício estático a 10% da CVM; *diferente do basal, # diferente da recuperação, \$ diferente entre os grupos; $P \leq 0,05$; J vs PM respectivamente.

Gráfico 1 - Δ ANSP durante exercício E 10% **Gráfico 2 - Δ FC durante exercício E 10%**

* diferente do basal, # diferente da recuperação, \$ diferente entre os grupos; $p \leq 0,05$.

Gráfico 3- $\Delta\%$ ANSP durante exercício E 10% **Gráfico 4-** $\Delta\%$ FC durante exercício E 10%

Durante a realização do exercício estático (E) a 30% da CVM, os valores de ANSP, PAS, PAM e PAD aumentaram durante a realização do exercício e mantiveram-se elevados durante a oclusão venosa. Esse aumento foi similar entre os dois grupos, apresentando registros um pouco mais elevados, porém não estatisticamente significantes no grupo PM, apontado comportamento análogo de jovens e pós-menopausadas a esse estímulo.

As mulheres PM apresentaram valores significativamente maiores de FC tanto durante o exercício como durante a oclusão venosa. Ao término do estímulo, os valores retornam ao basal.

Os valores de FSA, bem como os de RVP não diferiram entre os grupos e nem entre as fases do protocolo. Os valores neurais e

hemodinâmicos registrados durante esse procedimento estão descritos na **Tabela 4**. Os comportamentos de ANSP e de FC estão representados nos **Gráficos 6 e 7**.

Tabela 4 - Exercício 30% estático (Δ)

	Δ 30%E	Δ Oclusão Venosa	Δ Recuperação
ANSP	$6,17 \pm 0,77$ vs $6,4 \pm 0,86^*$	$6,61 \pm 1,06$ vs $7,63 \pm 1,43^*$	$1,24 \pm 0,92$ vs $1,5 \pm 0,75$
PAS	$4,86 \pm 1,09$ vs $8,27 \pm 4,39^*$	$3,10 \pm 2,91$ vs $8,44 \pm 3,65^*$	$-1,95 \pm 2,73$ vs $-1,43 \pm 4,98$
PAM	$12,5 \pm 5,4$ vs $12,67 \pm 4,87^*$	$6,04 \pm 1,61$ vs $13,64 \pm 2,46^*$	$2,25 \pm 2,5$ vs $-0,85 \pm 2,01$
PAD	$11,85 \pm 4,56$ vs $13,81 \pm 4,27^*$	$6,35 \pm 1,19$ vs $11,65 \pm 3,83^*$	$-0,11 \pm 1,93$ vs $0,74 \pm 2,03$
FC	$5,5 \pm 1,3$ vs $12,57 \pm 2,9^* \& \$$	$3,7 \pm 1,34$ vs $6,29 \pm 2,2^* \$$	$1,7 \pm 0,88$ vs $2,79 \pm 0,98$
FSA	$0,12 \pm 0,42$ vs $0,3 \pm 0,04$	$0,04 \pm 0,46$ vs $0,26 \pm 0,05$	$-0,44 \pm 0,52$ vs $0 \pm 0,01$
RVP	$-3,24 \pm 5,7$ vs $-9,49 \pm 14$	$-17,1 \pm 14,7$ vs $-5,7 \pm 6,8$	$-9,28 \pm 11,19$ vs $-2,24 \pm 2,9$

Valores de ANSP (impulsos/min), PAS, PAM, PAD (mm Hg), FC (bpm), FSA (ml/dl/min) e RVP (ua); $\Delta \pm EP$; registrados durante a realização do exercício estático a 30% da CVM; *diferente do basal, # diferente da recuperação, & diferente da oclusão; \$ diferente entre os grupos; $P \leq 0,05$; J vs PM respectivamente.

Gráfico 5- Δ ANSP durante exercício E 30%

Gráfico 6 - Δ FC durante exercício E 30%

* diferente do basal, & diferente da oclusão, # diferente da recuperação, \$ diferente entre os grupos; $p \leq 0,05$.

Ao analisarmos as variações percentuais durante o exercício E 30%, tanto a ANSP como a FC foram significativamente diferentes entre os grupos, demonstrando uma diferença de comportamento hemodinâmico e neural entre mulheres jovens e mulheres pós-menopausadas em resposta a esse tipo de estímulo. Assim, durante a realização do exercício, bem como na oclusão venosa pós-exercício, o aumento da ANSP foi significativamente maior em jovens do que em pós-menopausadas, voltando aos valores basais na recuperação. A variação de FC registrada durante esse procedimento foi maior em pós-menopausadas durante a realização do exercício, mas essa diferença não se manteve durante a Ov embora o grupo PM apresente uma tendência a maior variação. Os valores das variáveis analisadas estão descritos na **Tabela 5**. Os **Gráficos 7 e 8** representam o comportamento de ANSP e de FC de ambos os grupos.

Os valores de PAS, PAM e PAD não foram diferentes entre os grupos, mas apresentaram incremento estatisticamente significativo durante o exercício bem como durante a Ov, retornando aos valores basais na recuperação. Os valores das variáveis analisadas estão descritos na **Tabela 5**.

O FSA aumentou nos dois grupos durante o exercício e manteve-se elevado durante a oclusão venosa, no entanto, esse aumento não foi estatisticamente diferente entre os grupos e nem entre as fases do procedimento. A RVP aumenta nos dois grupos durante o exercício, porém

essa diferença não é estatisticamente representativa entre os grupos nem entre as fases do protocolo. Durante a Ov, a RVP cai em ambos os grupos. Apesar dessa diferença, os dados não são estatisticamente significantes. Os valores das variáveis analisadas estão descritos na **Tabela 5**.

Tabela 5 - Exercício 30% estático ($\Delta\%$)

	$\Delta\%$ 30%E	$\Delta\%$ Oclusão Venosa	$\Delta\%$ Recuperação
ANSP	51,7 $\pm$ 11,2 vs 15,39 $\pm$ 3,93* & \$	62,4 $\pm$ 19 vs 17,1 $\pm$ 5,3*\$	11,6 $\pm$ 7,23 vs 8,8 $\pm$ 3,8
PAS	6,54 $\pm$ 3,99 vs 8,9 $\pm$ 3,9*#	4,68 $\pm$ 3,2 vs 7,9 $\pm$ 2,9*#	0,45 $\pm$ 2,4 vs 1,3 $\pm$ 3,3
PAM	10,41 $\pm$ 2,94 vs 14,92 $\pm$ 5,9*#	8,29 $\pm$ 2,89 vs 11,93 $\pm$ 2,04*#	-0,05 $\pm$ 2,7 vs -0,6 $\pm$ 2,18
PAD	20,32 $\pm$ 9,2 vs 19,88 $\pm$ 6,97*&#	9,26 $\pm$ 1,8 vs 14,01 $\pm$ 4,9*#	-0,38 $\pm$ 2,59 vs 0,68 $\pm$ 2,52
FC	8,74 $\pm$ 2,12 vs 21,41 vs 5,09* & # \$	5,74 $\pm$ 2,19 vs 10,75 $\pm$ 3,59*	2,72 $\pm$ 1,4 vs 4,81 $\pm$ 1,58
FSA	32,3 $\pm$ 28,8 vs 22,6 $\pm$ 16,36	46,7 $\pm$ 35,4 vs 26,1 $\pm$ 18,2	18,8 $\pm$ 20,8 vs 0,2 $\pm$ 4,6
RVP	0,93 $\pm$ 12,26 vs 4,74 $\pm$ 18,7	-13,51 $\pm$ 18,1 vs 0,5 $\pm$ 13,76	0,04 $\pm$ 18,89 vs 0,39 $\pm$ 6,14

Valores de ANSP, PAS, PAM, PAD, FC, FSA e RVP; $\Delta\pm$ EP; registrados durante a realização do exercício estático a 30% da CVM; *diferente do basal, & diferente da oclusão, # diferente da recuperação; \$ diferente entre os grupos; $P\leq 0,05$; J vs PM respectivamente.

Gráfico 7- $\Delta\%$ ANSP durante exercício E 30%

Gráfico 8- $\Delta\%$ FC durante exercício E 30%

* diferente do basal, & diferente da oclusão, # diferente da recuperação, \$ diferente entre os grupos; $p\leq 0,05$.

5.2.2 Exercício rítmico

Durante a realização do exercício rítmico (R) a 10% da CVM, o grupo de mulheres jovens apresentou maior incremento de ANSP quando comparadas ao grupo de mulheres pós-menopausa. Quando a análise da variação porcentual foi realizada essa diferença entre os grupos desapareceu restando apenas a diferença entre as fases do procedimento.

Os valores absolutos e relativos de PAS e de PAD apresentaram incremento semelhante nos dois grupos durante a realização do exercício; na recuperação, os valores registrados foram menores do que os do período basal. A PAM aumenta nos dois grupos em valores absolutos, mas os valores relativos não apresentam relevância estatística.

Da mesma forma, FC comportou-se de maneira análoga nos dois grupos, aumentando durante a realização do exercício.

O FSA, bem como a RVP não apresentaram alterações estatisticamente significantes entre os grupos e nem entre as fases do protocolo. Os valores registrados durante esse procedimento estão descritos na **Tabela 6**. Os **Gráficos 9, e 10; 11 e 12** demonstram o comportamento de ANSP e de FC dos grupos ante esse estímulo.

Tabela 6 - Exercício rítmico 10% (Δ e $\Delta\%$)

	R10%		Recuperação	
	Δ	$\Delta\%$	Δ	$\Delta\%$
ANSP	2,07 $\pm$ 2,98 vs 3,51 $\pm$ 1,12	33,6 $\pm$ 6,6 vs 7,7 $\pm$ 6,5*#\$	0,57 $\pm$ 2,5 vs 2,2 $\pm$ 1,1	19,69 $\pm$ 5,7 vs 5,47 $\pm$ 4,2*
PAS	2,29 $\pm$ 3,26 vs 4,38 $\pm$ 2,76*#	3,04 $\pm$ 2,25 vs 1,66 $\pm$ 1,4*#	-2,79 $\pm$ 2,8 vs -1,3 $\pm$ 1,13	-0,68 $\pm$ 1,74 vs -1,28 $\pm$ 0,61
PAM	5,57 $\pm$ 2,5 vs 5,83 $\pm$ 3,87*#	6,94 $\pm$ 3,78 vs 2,98 $\pm$ 3,7	1,62 $\pm$ 1,7 vs -2,5 $\pm$ 2,4	1,7 $\pm$ 2,37 vs -1,3 $\pm$ 2,73
PAD	5,04 $\pm$ 1,8 vs 5,49 $\pm$ 2,13*#	7,7 $\pm$ 2,9 vs 6,71 $\pm$ 2,7*#	-0,69 $\pm$ 1,1 vs -1,16 $\pm$ 0,79	-1,37 $\pm$ 2,7 $\pm$ -1,53 $\pm$ 0,9
FC	3,35 $\pm$ 0,87 vs 2,74 $\pm$ 1,57*#	4,63 $\pm$ 2,62 vs 6,78 $\pm$ 2,28*#	0,71 $\pm$ 0,57 vs 0,95 $\pm$ 1,27	1,73 $\pm$ 2,31 vs 1,09 $\pm$ 1,01
FSA	-0,32 $\pm$ 0,21 vs 0,24 $\pm$ 0,1	0,61 $\pm$ 6,5 vs 4,16 $\pm$ 4,4	-0,48 $\pm$ 0,29 vs 0,01 $\pm$ 0,1	-7,8 $\pm$ 2,52 vs 0,05 $\pm$ 10,6
RVP	8,92 $\pm$ 3,64 vs -1,57 $\pm$ 2,69	22,87 $\pm$ 9,16 vs -0,55 $\pm$ 0,23	7,18 $\pm$ 1,96 vs 2,78 $\pm$ 5,84	23,82 $\pm$ 10,13 vs -7,92 $\pm$ 4,38

Valores de ANSP(impulsos/min e %), PAS, PAM, PAD (mm Hg e %), FC (bpm e %), FSA (ml/dl/min e %) e RVP(ua e %); Δ e $\Delta\%\pm$ EP respectivamente; registrados durante a realização do exercício rítmico a 10% da CVM; *diferente do basal, # diferente da recuperação, \$ diferente entre os grupos; $P\leq 0,05$; J vs PM respectivamente.

Gráfico 9- Δ ANSP durante exercício R 10% **Gráfico 10- Δ FC durante exercício R 10%**

* diferente do basal, # diferente da recuperação, \$ diferente entre os grupos; $p\leq 0,05$.

Gráfico 11- $\Delta\%$ ANSP durante exercício R 10% **Gráfico 12-** $\Delta\%$ FC durante exercício R 10%

* diferente do basal, # diferente da recuperação, \$ diferente entre os grupos; $p \leq 0,05$.

Durante a realização do exercício rítmico a 30% da CVM, ambos os grupos apresentaram incremento significativo de ANSP durante o exercício e na oclusão venosa. Estes valores retornaram ao basal após o término do estímulo.

Da mesma forma, a PAS, a PAM e a PAD aumentaram durante a realização do exercício, bem como durante a oclusão venosa, retornando ao basal no período de recuperação.

A FC comportou-se de maneira diferente entre os grupos apresentando valores significativamente maiores no grupo PM durante a realização do exercício.

O FSA apresenta diferença entre as fases do procedimento, mas não entre os grupos. Assim, o FSA aumenta significativamente durante a realização do exercício não se mantendo elevado durante a oclusão venosa. Por outro lado, a RVP não apresenta qualquer modificação durante o protocolo. Os valores registrados durante esse procedimento estão descritos na **Tabela 7**. Os **Gráficos 13 e 14** demonstram o comportamento da ANSP e da FC durante esse estímulo.

Tabela 7 - Exercício rítmico 30% (Δ)

	Δ 30%R	Δ Oclusão Venosa	Δ Recuperação
ANSP	2,7 $\pm$ 0,62 vs 1,8 $\pm$ 0,94*#	4,37 $\pm$ 1,26 vs 4,52 $\pm$ 1,87*#	0,27 $\pm$ 0,82 vs 2 $\pm$ 1,12
PAS	8,48 $\pm$ 2,45 vs 10,37 $\pm$ 3,24*#	7,05 $\pm$ 3,95 vs 4,85 $\pm$ 3,99*	2,86 $\pm$ 3,89 vs 3,75 $\pm$ 1,99
PAM	5,33 $\pm$ 1,68 vs 8,02 $\pm$ 2,45*#	3,19 $\pm$ 3,57 vs 4,8 $\pm$ 2,94*#	-1,76 $\pm$ 2,01 vs 0,15 $\pm$ 2,03
PAD	4,16 $\pm$ 1,89 vs 9,38 $\pm$ 2,28*#	3,66 $\pm$ 3,55 vs 6,38 $\pm$ 2,25*#	-1,04 $\pm$ 2,06 vs 1,61 $\pm$ 2,22
FC	3,81 $\pm$ 1,52 vs 9,18 $\pm$ 1,42 *&#	3,62 $\pm$ 1,57 vs 3,17 $\pm$ 1,17	2,45 $\pm$ 1,05 vs 2,28 $\pm$ 1,13
FSA	0,47 $\pm$ 0,22 vs 0,3 $\pm$ 0,16*&#	0,04 $\pm$ 0,2 vs 0,28 $\pm$ 0,16	-0,08 $\pm$ 0,14 vs 0,06 $\pm$ 0,16
RVP	-8,22 $\pm$ 5,45 vs -5,30 $\pm$ 5,48	-1,39 $\pm$ 6,7 vs -5,19 $\pm$ 3,06	-0,93 $\pm$ 5,35 vs 2,67 $\pm$ 7,96

Valores de ANSP (impulsos/min), PAS, PAM, PAD (mm Hg), FC (bpm), FSA (ml/dl/min) e RVP (ua); $\Delta \pm$ EP; registrados durante a realização do exercício rítmico a 30% da CVM; *diferente do basal, & diferente da oclusão, # diferente da recuperação; \$ diferente entre os grupos; $P \leq 0,05$; J vs PM respectivamente.

Gráfico 13- Δ ANSP durante exercício R 30% **Gráfico 14-** Δ FC durante exercício R 30%

* diferente do basal, & diferente da oclusão, # diferente da recuperação, \$ diferente entre os grupos; $P \leq 0,05$.

Ao analisarmos a variação porcentual dessa forma de exercício (30%R), foi possível notar que esse estímulo promoveu modificações hemodinâmicas e neurais similares nos dois grupos. Assim, durante a realização do exercício houve incremento significativo de ANSP que foi mantido durante a oclusão venosa.

Da mesma forma, os valores de PAS e de PAD aumentaram durante o exercício e mantiveram-se elevados durante a oclusão venosa, retornando ao basal, após o término do estímulo. A PAM aumenta durante a realização do exercício em comparação com os valores basais. Este valor apresenta uma tendência a se manter elevado na oclusão pós-exercício.

A FC apresenta incremento significativamente maior no grupo de mulheres pós-menopausa durante a realização do exercício. No entanto, essa diferença desaparece na oclusão.

O comportamento de ANSP e de FC dos grupos durante o exercício rítmico a 30% CVM está representado nos **Gráficos 15 e 16**.

O comportamento do FSA também foi similar entre os dois grupos, apresentando aumento significativo durante o exercício que tende a se manter na oclusão venosa. A RVP, como esperado, apresenta queda similar nos dois grupos durante o exercício, sendo mantida durante a oclusão venosa. Estes valores não são significativamente diferentes entre as fases do procedimento e nem entre os grupos. Os dados estão descritos na **Tabela 8**.

Tabela 8 - Exercício rítmico 30% ($\Delta\%$)

	$\Delta\%$ 30%R	$\Delta\%$ Oclusão Venosa	$\Delta\%$ Recuperação
ANSP	11,95 $\pm$ 6,19 vs 8,56 $\pm$ 1,96*	21,88 $\pm$ 8,99 vs 10,93 $\pm$ 4,36*#	11,19 $\pm$ 5,78 vs -2,76 $\pm$ 2,57
PAS	7,38 $\pm$ 2,25 vs 7,23 $\pm$ 2,32*#	6,19 $\pm$ 4,06 vs 3,31 $\pm$ 2,76*	3 $\pm$ 3,26 vs 2,42 $\pm$ 1,31
PAM	6,16 $\pm$ 1,89 vs 8,56 $\pm$ 3,06*#	3,69 $\pm$ 3,8 vs 4,03 $\pm$ 2,84*#	-2,21 $\pm$ 2,21 vs -0,07 $\pm$ 2,16
PAD	5,81 $\pm$ 2,52 vs 12,37 $\pm$ 3,38*#	4,55 $\pm$ 4,7 vs 8,11 $\pm$ 2,68*#	-1,94 $\pm$ 2,89 vs 1,96 $\pm$ 2,57
FC	5,9 $\pm$ 2,29 vs 15,16 $\pm$ 2,51*&# \$	5,62 $\pm$ 2,42 vs 5,18 $\pm$ 1,78	3,8 $\pm$ 1,62 vs 3,74 $\pm$ 2
FSA	0,47 $\pm$ 0,21 vs 0,29 $\pm$ 0,15*&#	0,045 $\pm$ 0,2 vs 0,28 $\pm$ 0,16	-0,08 $\pm$ 0,14 vs 0,06 $\pm$ 0,16
RVP	-8,22 $\pm$ 5,45 vs -5,30 $\pm$ 5,48	-1,39 $\pm$ 6,7 vs -5,19 $\pm$ 3,06	-0,93 $\pm$ 5,35 vs 2,67 $\pm$ 7,96

Valores de ANSP, PAS, PAM, PAD, FC, FSA e RVP; $\Delta\%\pm EP$; registrados durante a realização do exercício estático a 30% da CVM; *diferente do basal, & diferente da oclusão, # diferente da recuperação; \$ diferente entre os grupos; $P\leq 0,05$; J vs PM respectivamente.

Gráfico 15- $\Delta\%$ ANSP durante exercício R 30% **Gráfico 16-** $\Delta\%$ FC durante exercício R 30%

* diferente do basal, & diferente da oclusão, # diferente da recuperação, \$ diferente entre os grupos; $P \leq 0,05$.

5.3 MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

Os dados registrados durante a Monitorização de Pressão Arterial de 24 horas (MAPA) de PAS e de PAD não mostraram diferença estatisticamente significantes entre os grupos durante o período de vigília (PAS $118 \pm 3,18$ vs $117 \pm 3,16$ mm Hg; PAD $75 \pm 2,4$ vs $77,22 \pm 3,31$ mm Hg, J vs PM respectivamente).

No período de sono, os dados de PAS também não foram diferentes entre os grupos (PAS $102,9 \pm 3,45$ vs $107,5 \pm 2,72$ mm Hg; J vs PM, respectivamente). Por outro lado, os valores de PAD foram significativamente menores no grupo de mulheres jovens quando comparadas com mulheres

pós-menopausa (PAD $57,6 \pm 1,9$ vs $66,6 \pm 2,9^*$; J vs PM respectivamente; $*p \leq 0,05$). O **Gráfico 17** demonstra essa diferença entre os grupos.

Gráfico 17- Comportamento da PAS e da PAD durante o sono

J vs PM ; $*P \leq 0,05$

A carga pressórica (CP) de vigília, bem como a de sono, não foi diferente entre os grupos (CP PAS vigília $1,26 \pm 0,74$ vs $1,78 \pm 0,68\%$; CP PAD vigília $1,77 \pm 1,07$ vs $2,31 \pm 0,58\%$; CP PAS sono $1,67 \pm 1,06$ vs $7,9 \pm 2,79\%$; CP PAD sono $1,63 \pm 1,03$ vs $1,89 \pm 1,15\%$; J vs PM respectivamente).

A queda noturna (QN) foi significantemente diferente entre os grupos estudados. Assim, o grupo jovem apresentou valores de variação maiores do que o grupo pós-menopausa, tanto para PAS quanto para PAD (PAS $14,62 \pm 1,53$ vs $8 \pm 1,03\%^*$; PAD $22,36 \pm 1,65$ vs $12,73 \pm 1,52\%^*$; J vs PM respectivamente; $*p \leq 0,05$). O **Gráfico 18** representa os dados supracitados.

Gráfico 18- Queda noturna de PAS e de PAD

J vs PM ; * $P \leq 0,05$

6 Discussão

6.1 REPOUSO

Os resultados encontrados durante o repouso mostram importantes diferenças entre os grupos na atividade nervosa simpática periférica (ANSP), na pressão arterial, no fluxo sangüíneo no antebraço e na resistência vascular periférica corroborando com relatos da literatura. (Colditz et al., 1987; Burl et al., 1995; De Meersman et al., 1998; Rekelhoff et al., 1998; Dubey et al., 1998)

Sabe-se que o sistema nervoso autônomo (SNA) exerce importante papel na regulação cardiovascular tanto em condições fisiológicas quanto em condições patológicas por meio de complexas integrações neurais que dependem de: 1. influência contínua de impulsos neurais aferentes que se originam principalmente no aparelho cardiovascular; 2. ativação seletiva e não uniforme de diferentes eferências neurais do sistema nervoso simpático e parassimpático e 3. regulação direta ou indireta pelo sistema nervoso central da secreção de hormônios de ação vascular, tais como vasopressina, angiotensina, aldosterona e prostaglandina (Tinucci et al., 1994). Este complexo sistema é ajustado continuamente a fim de prover e preservar uma adequada perfusão dos órgãos sob as mais variadas condições.

Há evidências substanciais de diferença entre os gêneros na regulação funcional do SNA, incluindo efeitos específicos dos hormônios sexuais, tanto femininos quanto masculinos (Dart et al., 2002). De uma maneira geral, pelo menos em humanos, pode-se dizer que há predomínio de respostas mediadas pelo sistema nervoso simpático em homens e de respostas mediadas pelo sistema nervoso parassimpático em mulheres pré-menopausa (Ryan et al., 1994; Evans et al., 2001; Dart et al., 2002; Liu et al., 2003).

No presente estudo, os dados encontrados demonstram que em mulheres jovens a ANSP encontra-se reduzida durante o período de repouso, apontando para uma importante influência do estrogênio sob essa variável, já descrita na literatura.

Assim, ao empregarem técnicas de análise não invasivas (variabilidade de frequência cardíaca), Liu et al. (2003) demonstraram que níveis fisiológicos de estrogênio podem aumentar o controle vagal da frequência cardíaca e diminuir a modulação simpática. Ao compararem mulheres pré-menopausa com mulheres pós-menopausa, da mesma faixa etária, averiguaram que essa modulação vagal está atenuada em mulheres com deficiência estrogênica, o que aponta para uma maior modulação simpática nessa população comparável a homens da mesma idade.

Da mesma forma, Mercurio et al. (2000) estudaram o comportamento autonômico antes e após ooforectomia em mulheres pré-menopausa e comprovaram o papel dos hormônios ovarianos na predominância vagal.

Utilizando-se da mesma técnica empregada nesse estudo (microneurografia), Saeki et al. (1997) analisaram o comportamento da ANSP durante o ciclo menstrual normal e encontraram menores valores durante a fase folicular do ciclo. Da mesma forma, Minson et al. (2000) reportaram que, em mulheres eumenorreicas saudáveis, a ANSP bem como a norepinefrina plasmática estavam reduzidas durante a fase folicular em comparação com a fase lútea do ciclo apontando importante papel do estrogênio na modulação do SNA. Por outro lado, Ettinger et al. (1998) e Mills et al. (1996) não obtiveram dados que confirmassem essas diferenças nas fases do ciclo menstrual.

Os resultados do presente estudo são consistentes com observações prévias que demonstraram ANSP reduzida em mulheres pré-menopausa comparadas a pós-menopausadas (Ng et al., 1993; Moreau et al., 2003). Alguns autores apontam uma associação entre a reposição estrogênica e a redução de ANSP (Sudhir et al., 1997; Vongpatanasin et al., 2001; Weitz et al., 2001), demonstrando o papel do estrogênio, tanto endógeno quanto exógeno, na regulação do SNA. No entanto, existem estudos que não identificam qualquer associação entre esses fatores (Ng et al., 1993; Del Rio et al., 1998, Hunt et al., 2001; Vongpatanasin et al., 2001). Essa

inconsistência pode estar relacionada ao tipo de reposição utilizada bem como a via de administração.

Nossos resultados nos levam a buscar os possíveis mecanismos envolvidos na regulação simpática que possam ser influenciados pela presença ou não do hormônio sexual feminino.

6.1.1 Mecanismos envolvidos

Foram descritos receptores de estrogênio no sistema nervoso central e em núcleos responsáveis pela regulação autonômica. Dessa forma, parece que há uma ligação estreita entre esse hormônio e o controle autonômico de algumas variáveis hemodinâmicas (Saleh et al., 2000). De fato, estudos realizados em modelos experimentais demonstraram que a administração sistêmica de estrogênio, bem como a injeção direta desse hormônio em núcleos do centro autonômico, pode alterar significativamente a pressão arterial e a frequência cardíaca além de modular o tônus simpático e parassimpático resultando em um aumento da sensibilidade barorreflexa (Saleh et al., 2000).

Estudos utilizando ratos machos demonstraram que injeção em bolus de estrogênio produziu aumento e prolongamento significativos da sensibilidade barorreflexa (Saleh, Connell, 1998). Registros do sistema

nervoso autonômico, ainda no mesmo modelo experimental, revelaram aumento de atividade parassimpática sem alterações de atividade simpática (Saleh, Connell, 1999). Além disso, a infusão de antagonista de receptor de estrogênio no núcleo ambiguus bloqueou tanto modificações na atividade nervosa parassimpática como modificou a sensibilidade barorreflexa, sustentando o papel do estrogênio como modulador central especificamente por alterar a descarga parassimpática (Saleh, Connell, 1999).

Pesquisas clínicas revelam que, de fato, mulheres pré-menopausa apresentam maior sensibilidade barorreflexa do que homens da mesma faixa etária bem como mulheres pós-menopausa da mesma idade (Dahlberg, 1990; Du et al., 1995; Albert et al., 1996; Steptoe et al., 1996; Kanel et al., 1998)

O estrogênio circulante em mulheres pré-menopausa parece então estar associado a um menor estímulo simpático, o que não acontece em mulheres que apresentam deficiência estrogênica, como demonstram os dados deste estudo (18 ± 2 vs $41,3 \pm 2,4^*$ impulsos/minuto; J vs PM respectivamente, $*p < 0,05$).

Além das modulações centrais relacionadas ao hormônio feminino, existem relatos da influência periférica desse hormônio. O estrogênio parece influenciar diretamente a parede dos vasos apresentando múltiplos efeitos tanto no endotélio quanto nas células do músculo liso vascular. Receptores

de estrogênio previamente descritos identificados nessas células ligam-se com grande afinidade ao estrogênio (Mendelsohn, Karas, 1999). Em cultura de células endoteliais, concentrações fisiológicas desse hormônio promovem rápido aumento de óxido nítrico (NO). Da mesma forma, a administração de estrogênio *in vivo*, promove rápida vasodilatação mediada pelo NO em diversos leitos vasculares (Mendelsohn, Karas; 1999). Cronicamente, o hormônio feminino parece aumentar a expressão do gene de enzimas vasodilatadoras como NO sintase e prostaglandina sintase (Mendelsohn, Karas, 1999).

Em humanos, a administração concomitante de progestogênio parece não modificar a ação vasodilatadora do estrogênio ou atenuá-la (Gerhard et al., 1998; Wakatsuki et al., 2001). Em modelos experimentais de hipertensão, a administração de estrogênio ou de moduladores de receptores de estrogênio aumenta consideravelmente a vasodilatação endotélio-dependente (Zhang, Kosake, 2002; Wassmann et al., 2002).

Recentemente, Moreau et al. (2003) ao compararem o fluxo sanguíneo em membros inferiores de mulheres pré e pós-menopausa demonstraram que em mulheres com deficiência estrogênica o fluxo sanguíneo encontra-se significativamente reduzido e a resistência vascular periférica aumentada corroborando com os dados do presente estudo. Esta diferença foi normalizada quando o grupo pós-menopausa foi tratado com reposição hormonal independentemente do tipo ou via de administração.

Estes resultados foram associados à ação direta do hormônio no vaso (Moreau et al., 2003).

Além das ações já descritas, há relatos na literatura que apontam para a influência do estrogênio sobre a expressão gênica bem como sobre a concentração plasmática de angiotensinogenio. Este hormônio parece também estar relacionado a menores níveis de renina circulante em mulheres jovens do que em homens e em mulheres pós-menopausa (Tostes et al., 2003). Foi demonstrado que a deficiência estrogênica aumenta a eficácia vasoconstritora da Angiotensina II (através de aumento da densidade de receptor de Angiotencina I) (Nickenig et al., 2000).

Todos os mecanismos supracitados podem modificar o controle da pressão arterial em mulheres pós-menopausa.

6.1.2 Pressão arterial

Evidências de modelos experimentais sugerem efeito de redução da pressão arterial relacionada ao estrogênio. De fato, o estradiol reduz os níveis de pressão arterial de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) entre outros modelos experimentais de hipertensão (Dubey et al., 2002).

Os hormônios sexuais femininos e masculinos parecem afetar a pressão arterial de maneira diferente. Em diversos modelos experimentais de hipertensão (SHR, Dahl sal sensível entre outros), os machos apresentam medidas de pressão arterial superiores às encontradas em fêmeas da mesma espécie e idade (Ganten et al., 1989).

Estudos realizados em humanos apontam níveis elevados de pressão arterial em homens quando comparados a mulheres da mesma faixa etária com ciclo menstrual normal (Wiinber et al., 1995; Staessen et al., 1990; Reckelhoff, 2001). No entanto, após a menopausa essa diferença desaparece.

Embora os mecanismos envolvidos nessa diferença de pressão arterial ainda não estejam totalmente esclarecidos, há evidências da influência de androgênios, como a testosterona, no comportamento pressórico. De fato, estudos que utilizaram a Monitorização de Pressão Arterial (MAPA) em crianças demonstraram que conforme o envelhecimento e a proximidade da puberdade os meninos apresentam maiores níveis pressóricos do que meninas da mesma faixa etária (Bachmann et al., 1987; Harshfield et al., 1994). Mulheres com a síndrome do ovário policístico ou tumores de adrenal virilizantes, ambos caracterizados pelo aumento nos níveis de testosterona, apresentam incremento significativo de pressão arterial (Marks et al., 1999; Soranno et al., 1999). Em modelos experimentais, o tratamento com testosterona promoveu aumento de

pressão arterial em ratas ooforectomizadas e em ratos SHR castrados (Reckelhoff et al. 1998) demonstrando que tanto a falta de estrogênio quanto o aumento de androgênio podem interferir diretamente na pressão arterial.

O aumento dos níveis pressóricos em mulheres pós-menopausa foi demonstrado por diversos estudos (Burle et al., 1992; August et al., 1999; Luoto et al., 2000). Nossos dados não corroboram com os dados da literatura uma vez que o grupo PM não apresenta valores elevados de PAS ou de PAD analisados na MAPA durante o período de vigília. Isso pode se dever ao fato da normotensão ser fator determinante para a participação no estudo. Por outro lado, PAD registrada durante o período de sono em mulheres jovens foi significativamente menor do que em mulheres pós-menopausa. Da mesma forma, a queda noturna (%) tanto da PAS quanto da PAD foi significativamente maior em mulheres jovens. Assim, a presença do estrogênio parece estar relacionada a modificações da pressão arterial noturna bem como com a queda noturna.

A ausência de descenso noturno parece se relacionar com o aumento da chance de acometimentos cardiovasculares principalmente em indivíduos hipertensos. De fato, foi demonstrado que indivíduos com descenso noturno inferior a 10%, tanto na pressão arterial sistólica quanto diastólica, apresentam complicações cardiovasculares mais freqüentes do que indivíduos com índices superiores a esse valor. Além disso, parece existir uma correlação inversa entre o índice de massa de ventrículo esquerdo, que

se correlaciona positivamente com ANSP, e a porcentagem de redução de pressão arterial durante o sono (Mion Jr et al., 1997).

Fatores como alta ANSP, bem como RVP elevada em mulheres PM pode ter influenciado a queda noturna da pressão arterial nesse grupo visto que essas variáveis parecem estar associadas com a PAD (Guyton, Hall, 2000). Como dito anteriormente, o estrogênio parece interferir tanto na atividade simpática (Sudhir et al., 1997; Vongpatanasin et al., 2001; Weitz et al., 2001) quanto na resistência vascular periférica (Gilligan et al., 1994; Volterrani et al., 1995; Dubey, Jackson, 2001). O registro alterado desses fatores durante o período de repouso, pode ter exercido alguma influência sobre pressão arterial noturna.

Alguns estudos utilizaram reposição hormonal em mulheres hipertensas na tentativa de estabelecer alguma relação entre o hormônio ovariano e a pressão arterial e demonstraram que a reposição estrogênica modificou principalmente a pressão arterial noturna (Seely et al., 1999) e a pressão arterial do grupo controle normotenso (Beljic et al., 1998). Assim parece que tanto a presença como a ausência de estrogênio pode modificar a pressão noturna de mulheres pós-menopausa, como mostram os dados deste estudo.

6.1.3 Envelhecimento

Estudos anteriores demonstraram que o envelhecimento promove aumento da ANSP (Matsukawa et al., 1998; Ng et al., 1993). Narkiewicz et al. (2005) relataram que o envelhecimento apresenta relação direta com o aumento da atividade simpática. Além disso, demonstraram que a menopausa por si só não parece estar relacionada com essa alteração na regulação autonômica. Esses dados são consistentes com o estudo de Matsukawa et al. (1998) que demonstraram que a ANSP é mais baixa em mulheres jovens do que em homens da mesma faixa etária; no entanto, essa diferença desaparece em indivíduos acima de 50 anos de idade parecendo não ser influenciada pela menopausa.

Além da ANSP, indivíduos com idade avançada parecem apresentar redução de fluxo sangüíneo e, portanto, aumento de resistência vascular (Moreau et al., 2002). De fato, essa variável parece estar diminuída com o envelhecimento, tanto em homens como em mulheres, sendo mediada tanto pela redução de óxido nítrico circulante quanto pelo aumento de secreção de endotelina (Dinenno et al., 1999; Viridis et al., 2000; Taddei et al., 2001).

Embora envelhecimento esteja estreitamente relacionado com a redução de fluxo sangüíneo em mulheres pós-menopausa, alguns autores apontam para um possível efeito da reposição estrogênica nessa variável (Dinenno et al., 1999). Assim, os efeitos locais do hormônio feminino

parecem suplantam os efeitos do envelhecimento arterial (Lieberman et al., 1994; Viridis et al., 2000).

Dessa forma, o envelhecimento é um importante fator de influência sobre as variáveis analisadas, no entanto, há evidências de que a presença de estrogênio possa atenuar seus efeitos na circulação.

6.2 EXERCÍCIO FÍSICO

6.2.1 Exercício estático

Este tipo de contração muscular promove alterações hemodinâmicas, caracterizadas por aumento de pressão arterial e da frequência cardíaca, e neural, por aumento da atividade nervosa simpática, distintas do exercício rítmico. Os mecanismos envolvidos nesses ajustes são: 1. resposta pressórica reflexa decorrente da contração muscular, originada em receptores sensoriais sensíveis a metabólitos produzidos pela contração muscular; 2. comando central para ajuste autonômico ao exercício através da ativação dos centros cardiovasculares por vias ascendentes envolvidas na iniciação da atividade somatomotora. Há evidência da interação desses dois mecanismos produzindo a resposta autonômica. A ativação das aferências musculares quimiossensíveis durante o exercício estático é um

estímulo potente para a intensificação da atividade nervosa simpática periférica. Dessa forma, o exercício isométrico aparece como um importante estímulo hemodinâmico e central e tem sido amplamente utilizado em pesquisas. (Mark et al, 1985; Seals et al, 1988; Scherrer et al, 1990). Esse reflexo é proporcional ao número de unidades motoras requisitadas para a manutenção do exercício.

6.2.2 Exercício rítmico

Esta forma de exercício promove aumento da demanda metabólica na musculatura ativa que é suprida por vasodilatação local. Simultaneamente ocorre uma vasoconstrição nos músculos que não estão exercendo trabalho e dos leitos renal e esplâncnico. Como consequência o retorno venoso aumenta rapidamente promovendo um aumento apropriado no enchimento ventricular o que resulta em aumento no volume sistólico que, juntamente com o aumento de frequência cardíaca, produz uma elevação notória de débito cardíaco. Esses ajustes permitem ao organismo aumentar sua taxa metabólica em até 20 vezes durante o exercício (Bezucha, 1982; Palatini, 1994; Negrão et al., 1996; Froelicher et al., 1998). Além disso, é possível notar diminuição da pressão arterial diastólica e da resistência vascular periférica, o que resulta na redução da pressão arterial pós-exercício (Fagard, 1997).

6.2.3 Resposta ao exercício

No presente trabalho ambos os grupos apresentaram ajuste cardiovascular tanto ao exercício estático quanto ao exercício rítmico de forma adequada aumentando a ANSP, a PAS, a PAM, a PAD e a FC, retornando aos valores basais pré-exercício durante o período de recuperação.

O FSA aumenta relativamente pouco em resposta aos exercícios de baixa intensidade (10% CVM estático e rítmico) e ao exercício estático a 30% da CVM, não obtendo significância nem entre os grupos e nem entre as fases do protocolo. Ao analisarmos essa variável em resposta ao exercício rítmico de maior intensidade, pudemos averiguar aumento de FSA nos dois grupos analisados. No entanto, esses valores apresentaram relevância estatística somente durante o exercício, retornando aos valores pré-exercício durante a oclusão venosa nos dois grupos.

A RVP apresentou apenas variações muito sutis que não foram estatisticamente significantes durante os protocolos.

Os valores de PAS, PAM e PAD apresentaram incremento em resposta ao exercício estático bem como ao exercício rítmico. Este comportamento é esperado durante a realização desse estímulo. Não houve diferença estatística entre os grupos, porém tanto o grupo de J quanto o

grupo de PM registram aumentos pressóricos durante a realização do exercício que é mantida durante a oclusão venosa pós-exercício.

Os principais achados desse estudo foram: 1. mulheres jovens apresentam variações relativas de ANSP significativamente maiores em resposta ao exercício estático a 10% e a 30% da CVM a que se mantém durante a Ov e ao exercício rítmico a 10% da CVM; 2. mulheres pós-menopausadas apresentam variações relativas de FC significativamente maiores em resposta ao exercício estático a 30% da CVM e ao exercício rítmico a 30% da CVM que não são mantidas durante a Ov.

Mark et al. (1985) demonstraram que os metabólitos produzidos durante a realização de exercício são um potente estímulo para a elevação da ANSP através da ativação de aferências musculares quimiossensíveis. Esta observação pode ser confirmada pela manutenção e/ou elevação ainda maior da ANSP durante a Ov pós-exercício. Por outro lado, o mesmo grupo mostrou que o simples seqüestro sangüíneo sem a realização previa de exercício não promove aumento de ANSP, apontando para a possibilidade de a ativação química necessitar de algum estímulo mecânico como gatilho para o reflexo.

No presente estudo, o quimiorreflexo parece estar atenuado em mulheres PM tanto durante o exercício como durante a Ov. Quais os possíveis mecanismos envolvidos nesse comportamento?

Alguns autores relatam a influência direta do estrogênio sobre o metabolismo do músculo esquelético (Ellis et al., 1994; Rooney et al., 1993). De fato, estudos feitos por meio de biópsia do músculo vasto lateral demonstraram que mulheres, com ciclo menstrual normal, parecem produzir menos lactato durante o exercício, e, além disso, apresentam maior capacidade oxidativa diretamente relacionada ao maior quantidade de fibras lentas (Ellis et al., 1994; Rooney et al., 1993). Estas evidências podem explicar a diferença entre gêneros do comportamento da ANSP em resposta ao exercício, demonstrando a influência do estrogênio nessa variável. Talvez a deficiência estrogênica na pós-menopausa por si só não modifique a resposta quimiorreflexa ao exercício.

Foi sugerido que o músculo esquelético torna-se mais oxidativo com o envelhecimento (Larsson et al., 1993; Sullivan et al., 1995). Um perfil mais oxidativo sugere menor produção de H^+ , tornando menor a concentração de metabólitos produzidos durante a realização de exercício e, portanto, menor a redução do pH durante a sua realização. Visto que a ANSP está diretamente relacionada a aferências quimiossensíveis, um menor estímulo químico geraria uma menor resposta simpática (Markel et al., 2003). Além disso, a elevação da ANSP no período de repouso das mulheres PM pode sugerir atenuação da resposta dessa variável ao estímulo do exercício (Markel et al., 2003; Ng et al., 1994).

Especulamos que não apenas um, mas a associação desses três fatores, deficiência estrogênica, envelhecimento e ANSP elevada durante o basal, podem elucidar a modificação de resposta ao exercício em mulheres PM.

Além disso, sabe-se que o comando central exerce importante influencia sobre o reflexo pressor modificando tanto a FC quanto a ANSP de maneiras diferentes (Mark et al., 1985). Foi descrita na literatura uma dissociação temporal entre aumento de FC e de ANSP durante contrações com *hand grip*. De fato, a FC aumenta imediatamente após o início do exercício enquanto que a ANSP aumenta após um período de aproximadamente 1 minuto de realização desse estímulo. Essa resposta cronotrópica é resultante da retirada imediata do sistema nervoso parassimpático. Além disso, durante a Ov, quando a influencia do comando central é eliminada, a FC cai enquanto a ANSP se mantém alta ou se eleva ainda mais (Mark et al., 1985). Uma possível explicação para essa resposta é que o comando central promove a taquicardia mas inibe o aumento exacerbado da ANSP durante o exercício, o que não acontece na Ov.

A resposta exacerbada de FC ao estímulo do exercício em mulheres PM pode estar relacionada a uma maior influencia do comando central nessa população.

De fato, existem relatos na literatura da influência do estrogênio sobre o controle da resposta central a alguns estímulos. Estudos anteriores demonstraram grande atenuação de níveis de norepinefrina plasmática após a administração de α -agonista de ação central em mulheres pré-menopausa comparadas a homens da mesma faixa etária (Del Rio et al., 1994). Além disso, reduções da concentração plasmática de norepinefrina e de epinefrina foram observadas em homens em resposta a teste de estresse mental após a administração oral de estrogênio. Não há relatos referentes ao papel do estrogênio no controle central da FC em resposta a essa forma de exercício.

Especulamos que, o fato de mulheres PM apresentarem menor controle vagal da FC devido à redução do estrogênio circulante durante o repouso (Ryan et al., 1994; Evans et al., 2001; Dart et al., 2002; Liu et al., 2003) pode interferir na resposta dessa variável ao exercício. Estudos são necessários para esclarecer esta hipótese.

Assim, o presente estudo demonstrou uma possível relação entre a atenuação da sensibilidade quimiorreflexa e o aumento do controle do comando central na população PM em resposta o exercício físico. Além disso, confirmou relatos na literatura acerca do papel do estrogênio no controle de variáveis hemodinâmicas e neurais durante o repouso.

6.3 RELEVÂNCIA DO PRESENTE ESTUDO

O comportamento da ANSP durante o período de repouso bem como a resposta exacerbada da FC ao estresse físico pode estar associado ao aumento do risco cardiovascular em mulheres que aumenta marcadamente pós-menopausa.

De fato, o controle do balanço autonômico é de especial interesse na patogênese de doenças como hipertensão arterial, obesidade, insuficiência cardíaca, e disautonomia, muitas das quais apresentam grande incidência na pós-menopausa. Há relatos na literatura que demonstram um aumento do risco cardiovascular em indivíduos que apresentam atividade simpática elevada a longo prazo (Tank, 2005; Anderson et al., 1989).

Foi demonstrado que o aumento exagerado da FC em resposta ao estresse, especialmente ao tilt test e a infusão de droga vasoativa, também pode estar relacionado ao aumento do risco cardiovascular (Tank, 2005).

Não foram encontrados estudos na literatura que comparassem as respostas ao exercício das populações avaliadas no presente trabalho.

Não podemos associar a resposta ao exercício das mulheres PM a qualquer risco cardiovascular, pois para isso é necessário acompanhamento longitudinal dessa população. No entanto, podemos especular que esse

comportamento pode estar associado ao futuro aumento do risco cardiovascular nessa população.

6.4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Uma possível limitação do presente estudo é a falta de um grupo controle pré-menopausa da mesma faixa etária do grupo PM o que limitaria nossos achados somente a ação do estrogênio e não a possível associação do envelhecimento a essa variável.

7 Anexos

Anexo I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

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

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐

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

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

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

2. RESPONSÁVEL LEGAL

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

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

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

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

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

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

Avaliação da Atividade Nervosa Simpática Periférica em mulheres jovens e em mulheres pós-menopausadas.

PESQUISADOR: Profa Dra Taís Tinucci

CARGO/FUNÇÃO: Professora doutora/docente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 33514

UNIDADE DO HCFMUSP: Laboratório de Hipertensão do Serviço de Nefrologia

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:SEM RISCO ☐RISCO MÍNIMO ☐RISCO MÉDIO ☐RISCO BAIXO ☒RISCO MAIOR ☐

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

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 anos

**III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE
OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:****1. Justificativa e os objetivos da pesquisa;**

A senhora está sendo convidada a participar de uma pesquisa que irá comparar o comportamento de algumas variáveis como frequência cardíaca, pressão arterial, fluxo de sangue no músculo e atividade nervosa entre um grupo de mulheres jovens e um grupo de mulheres pós-menopausa.

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

A sequência da pesquisa será a seguinte:

- 1) Será realizado um exame que verificará como o seu sistema nervoso controla a sua circulação (microneurografia). Para tanto, a senhora deitará em uma maca e serão colocadas 02 "agulhinhas" bem finas na sua perna, que estará apoiada em uma almofada. Durante esse

exame a senhora irá fazer um exercício com a mão, apertando e segurando firme um aparelho semelhante a uma alça de mala.

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

- 3) um questionário onde responderá a umas perguntas, para saber a sua opinião sobre o seu dia a dia.

Desconfortos e riscos esperados;

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

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

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

- 2) durante o exame de pressão 24h (MAPA) algumas pessoas queixam-se de dormirem mal com o aparelho.
- 3) durante a entrevista, onde a senhora irá dar a sua opinião sobre o tratamento, poderá haver ansiedade ou mesmo algum constrangimento.

2. Benefícios que poderão ser obtidos;

Sem nenhum gasto, as senhoras farão diversas avaliações clínicas,

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

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

Todos os exames realizados e especialmente aqueles das sessões experimentais, podem trazer uma visão detalhada de como está seu organismo.

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

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

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

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

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

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

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

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

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

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

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

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

Prof^a. Dr. Décio Mion Junior

Prof^a.Dr^a. Taís Tinucci

Prof^a. Dr^a. Sandra Baliero Abrahão

Prof^a. Dr^a Claudia Lúcia de Moraes Forjaz

Prof^a. Bruna Oneda -Tels: (11) 9181-6778

Prof^a. Fernanda Rocehi Bernardo - (11) 9904-7906

Prof^a Carolina Kimie Moriyama

Enf^a Edna Caetano Ignês

Enf^a Josiane Costa de Lima -Tel: (11) 3082-2659

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 10º andar ICHC – Tel 3069-7223

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

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

São Paulo,.....de.....de 200...

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

7 Referências

Akahoshi M, Soda M, Nakashima E, Shimaoka K, Seto S, Yano K. Effects of menopause on trends of serum cholesterol, blood pressure, and body mass index. *Circulation*. 1996;94:61-66.

Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension*. 1989;14:177-83.

Anderson EA, Mark AL. Microneurographic measurements of sympathetic nerve activity in humans. Schneiderman N, Weiss SM, Kaufmann PG (eds). *Handbook of research methods in cardiovascular behavioral medicine*. Plenum Publishing Corporation; 1989.

Amigoni S, Morelli P, Parazzini F, Chatenoud L. Determinants of elevated pressure in women around menopause: results from a cross-sectional study in Italy. *Maturitas*. 2000;34(1):25-32.

August P, Oparil S. Commentary: hypertension in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1862-6.

Austin PC, Mandani MM, Tu K, Jaakkimainen L. Prescriptions for estrogen replacement therapy in Ontario before and after publication of the Women's Health Initiative Study. *JAMA*. 2003;289:3241-2.

Bachmann H, Horacek U, Leowsky M, Hiesh H. Blood pressure in children and adolescents aged 4 to 18: correlation of blood pressure with age, sex,

body height, body weight, and skinfold thickness. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 1987;135:128-34.

Belijc T, Babic D, Marinkovic J, Prelevic GM. The effect of hormone replacement therapy on diastolic left ventricular function in hypertensive and normotensive postmenopausal women. *Maturitas*. 1998;29:229-38.

Bezucha GR, Lenser MC, Hanson PG, Nagle FJ. Comparison of hemodynamic responses to static and dynamic exercise. *J Appl Physiol*. 1982;53:1589-93.

Blumel JE, Castello Branco C, Binfa L, Gramegna G, Tacla X, Aracena B, Cumsille MA, Sanjuan A. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas*. 2000;34:17-23.

Bonithon-Kopp C, Scarabin PY, Darne B, Malmejac A, Guize L. Menopause-related changes in lipoproteins and some other cardiovascular risk factors. *Int J Epidemiol*. 1990;19(1):42-8.

Brochier ML, Arwidson P. Coronary heart disease risk factors in women. *Eur Heart J*. 1998;19(suppl A):A45-52.

Burl VL, Whelton P, Rpcella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in US adults population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-199. *Hypertension*. 1995;25:305-13.

Burke AP, Farb A, Malcom G, Virmani R. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis. *Am Heart J*. 2001;141:S58-62.

Callister R, Suwarno NO, Seals DR. Sympathetic activity is influenced by task difficulty and stress perception during mental challenge in humans. *J Physiol*. 1992;454:373-87.

Calhoun DA, Oparil S. High blood pressure in women. *Int J Fertil*. 1997;42(3):198-205.

Ciconelli RM. Tradução para o português e validação do Questionário Genérico de Avaliação de qualidade de vida "Medical Outcomes Study 36-Item Short- Form Health Survey (SF-36 Tese (Doutorado)- Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.), São Paulo: 1997.

Clarkson TB, Shively CA, Morgan TM, Koritnik DR, Adams MR, Kaplan JR. Oral contraceptives and coronary artery atherosclerosis of cynomolgus monkeys. *Obstet Gynecol*. 1990;75:217-22.

Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med*, 1987;316:1105-10.

Dahlberg ST. Gender differences in the risk factor of for sudden cardiac death. *Cardiology*. 1990;77:31-40.

Dart AM, Du XJ, Kingwell BA. Gender, sex hormones and autonomic control of the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2002;53:678-82.

De Souza MJ, Maresh CM, Maguire MS, Kraemer WJ, Flore-Ginter G, Goetz KL. Menstrual status and plasma vasopressin, renin activity, and aldosterone exercise responses. *J Appl Physiol*, 1989;67:736-43.

Del Rio G, Velardo A, Menozzi R, Zizzo G, Tavernari V, Venneri MG, Marrama P, Petraglia F. Accute estradiol and progesterone administration

reduced cardiovascular and catecholamine responses to mental stress in menopausal women. *Neuroendocrinology*. 1998;67:269-74.

Dinenno FA, Jones PP, Seals DR, Tanaka H. Limb blood flow and vascular conductance are reduced with age in healthy humans: relation to elevations in sympathetic nerve activity and declines in oxygen demand. *Circulation*. 1999;100:164-70.

De Meersman RE, Zion AS, Giardina EGV, Weir JP, Lieberman JS, Downey JA. Estrogen replacement, vascular distensibility, and blood pressure in postmenopausal women. *Am J Physiol*. 1998;274:H1539-H1544.

Du XJ, Riermesma RA, Dart AM. Cardiovascular protection of estrogen is partly mediated through modulation of autonomic nervous function. *Cardiovas Res*. 1995;30:160-5.

Dubey RK, Jackson EK. Estrogen-induced vascular protection: cellular, biochemical, and molecular mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280:F355-388.

Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2002;53:688-708.

Endicott J. The menstrual cycle and mood disorder. *J Affec Disord*. 1993;29:193-200.

Ettinger SM, Silber DH, Collins BG, Gray KS, Sutliff G, Whisler SK, Mccalin JM, Smith MB, Yang QX, Sinoway LI. Influence of gender on sympathetic nerve responses to static exercise. *J Appl Physiol*. 1996;80(1):245-51.

Ettinger SM, Silber DH, Gray KS, Smith MB, Yang QX, Kunselman AR, Sinoway LI. Effect of the ovarian cycle on sympathetic neural outflow during static exercise. *J Appl Physiol*, 85(6): 2075-81, 1998.

Everett J, Laplante L. Attention deficits and schizophrenia. Multidisciplinary approaches and the Stroop's test. *Encephale*. 1991;17(3):171-8.

Fagard RH. Impacto dos diferentes esportes e treinamentos sobre a estrutura e função cardíaca. In Maron B (ed.) *Coração do atleta e a doença cardiovascular*. Rio de Janeiro, 1997. p.397-412.

Fleg JL, O'Connor F, Gertenblith G, Becker LC, Schulman SP, Lakatta EG. Impact of age and the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women. *J Appl Physiol*. 1995;78:890-900.

Foegh ML, Ramwell PW. Cardiovascular effects of estrogen: implications of the discovery of the estrogen receptor subtype beta. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998;7(1):83-9.

Fonseca AM. Síndrome do Climatério. In: Halbe HW (ed) *Tratado de Ginecologia*. v.2. São Paulo: Roca, 2000. p. 1519-1557

Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, Lavori P, Myers J, Dennis C, Shabetai R, DO D, Froning J. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. *Ann Intern Med*. 1998;;128(12 Pt 1):965-74.

Ganten U, Schroder G, Witt M, Zimmerman F, Ganten D, Stock G. Sexual dimorphism of blood pressure in spontaneously hypertensive rats: effect of anti-androgen treatment. *J Hypertens*. 1989;7:721-6.

Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, Haley EA, Creager SJ, Seely EW, Ganz P, Creager MA. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilatation in postmenopausal women.

Circulation. 1998;98:1158-63. Gilligan DM, Badar DM, Panza JA, Quyyumi AA, Cannon RO. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation*.1994;90:786-91.

Goldstein DS, Levinson P, Keiser HR. Plasma nad urinary catecholamine during human ovulatory cycle. *Am J Obstet*. 1983;146:824-9.

Green JS, Stanforth PR, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Bouchard C, Rankinen T, Wilmore JH. Menopause, estrogen, and training effects on exercise hemodynamics: the HERITAGE study. *Med Sci Sports Exerc*. 2002; 34,74-82.

Grouchow HW, Andreson AJ, Barboriak JJ. Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J*. 1988;115:954-63.

Guyton AC, Hall JE. *Text Book of Medical Physiology* -10th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000.

Haddock BL, Marshak HPH, Manson JJ, Blix G. The effect of hormone replacement therapy and exercise on cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. *Sports Medicine*. 2000;29(1):39-49.

Hagbarth KE. Exteroceptive, proprioceptive, and sympathetic activity recorded with microelectrodes from human peripheral nerves. *Mayo Clinic Proceedings*. 1979; 54:353-65.

Harrison-Bernard LM, Raj L. Postmenopausal Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2000;2(2):202-7.

Harshfield GA, Alpert BS, Pulliam DA, Somers GW, Wilson DK. Ambulatory blood pressure recordings in children and adolescents. *Pediatrics*. 1994;94:180-4.

Hassan AA, Carter G, Toke JE. Postural vasoconstriction in women during normal menstrual cycle. *Clin Sci (Lond)*. 1990;79:39-47.

He XR, Wang W, Crofton JT, Share L. Effects of 17 β -estradiol on sympathetic activity and pressor response to phenylephrine in ovariectomized rats. *Am J Physiol*. 1998;275 (Regulatory Integrative Comp Physiol. 44), R1202-R1208.

Hennekens CH. Risk factors for coronary heart disease in women. *Cardiol Clin*. 1998;16:1-8.

Herrington DM, Braden GA, Williams JK, Morgan TM. Endothelial-dependent coronary vasomotor responsiveness in postmenopausal women with and without estrogen replacement therapy. *Am J Cardiol*. 1994;73:951-2.

Hirshoren N, Tzoran I, Makrienko I, Edoute Y, Plawner MM, Itskovietz-Eldor J, Jacob G. Menstrual cycle effect on the neurohumoral and autonomic nervous systems regulation the cardiovascular system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1569-75.

Hough JL, Zilversmit DB. Effect of 17 beta estradiol on aortic cholesterol content and metabolism in cholesterol-fed rabbits. *Arteriosclerosis*. 1986;6:57-63.

Hunt BE, Taylor A, Hamner JW, Gagnon M, Lipsitz LA. Estrogen replacement therapy improves baroreflex regulation of vascular sympathetic outflow in postmenopausal women. *Circulation*. 2001;103:2909-14.

Jacob G, Robertson D, Mosqueda-Garcia R, Ertl A, Robertson RM, Biaggiono I. Hypovolemia in syncope and orthostatic intolerance role of the renin-angiotensin system. *Am J Med*. 1997;103:128-33.

Jacob G, Costa F, Shannon JR, Robertson RM, Wathen M, Stein M, Biaggiono I, Ertl A, Black B, Robertson D. The neuropathic postural tachycardia syndrom. *N Engl J Med*. 2000;343:1008-14.

Jones PP, Snitker S, Skinner JS, Ravussin E. Gender differences in muscle sympathetic nerve activity: effect og fat distribution. *Am J Physiol*, 1996;270:E363-E366.

Kamali P, Muller T, Lang U, Clapp JF. Cardiovascular responses of perimenopausal women to hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1 pt 1):17-22.

Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and the risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1976;85:447-52.

Kannel WB, Wilson P, Agostino R, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J*. 1998;136:205-12.

Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, Zaslavsky AM, Ayanian JZ. Use of hormone therapy by postmenopausal women in the United States. *Ann Intern Med*. 1999;130:545-53.

Klebanoff R, Miller VT, Fernhall B. Effects of exercise and estrogen therapy on lipid profiles of postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(7):1028-34.

Kuo TBJ, Lin T, Yang CC, Lin CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol Heart Physiol*. 1999;277:H2233-H2239.

Larsson L, Biral D, Campione M, Schiaffino S. An age related type IIB to IIX myosin heavy chain switching in rat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand*. 1993;147:227-34.

Ledesert B, Ringa V, Breart G. Menopause and perceived health status among the women of French GAZEL cohort. *Maturitas*. 1994;20(2-3):113-20.

Liu CC, Kuo TB, Yang CC. Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(5):H2188-93.

Lobo RA. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol*. 1990;75:18S.

Luoto R, Sharret AR, Schreuner P, Sorlie PD, Arnett D, Ephross S. Blood pressure and menopause transition: the Atherosclerosis Risk in Communities Study (1987-1995). *J Hypertens*. 2000;18:27-33.

Mark AL. Microneurography: a technique for study of the human hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;10(suppl.5):S56-S59.

Mark AL, Victor RG, Nerhed D, Wallin G. Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Cir Res*. 1985;57:461-7.

Marks LS, Partin AW, Dorey FJ, Gormley GJ, Epstein JL, Garriss JB, Macariran ML, Shery ED, Santos PB, Stoner E, De Kernion JB. Long-term effects of finasteride on prostate tissue composition. *Urology*. 1999;53:574-80.

Matsukawa T, Sugiyama Y, Watanabe T, Kobayashi F, Mano T. Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Am J Physiol*. 1998;275:R1600-R1604.

Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effect of estrogen on the cardiovascular system. *Mechanisms of Disease*. 1999;340(23):1801-11.

Menozzi R, Cagnacci A, Bondi M, Volpe A, Del Rio G. Sympathoadrenal response of postmenopausal women prior and during prolonged administration of estradiol. *Maturitas*. 2000;34(3):275-81.

Mercuro G, Zoncu S, Piano D, Pilia I, Lao A, Melia Gb, Cherchi A. Estradiol-17beta reduces blood pressure and restore the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am. J. Hypertens*. 1998;11(8 pt 1):909-13.

Minson CT, Halliwill JR, Young TM, Joyner MD. Influence of the menstrual cycle on sympathetic nervous activity, baroreflex sensitivity, and vascular transduction in young women. *Circulation*. 2000;101:862-38.

Mion Jr. D, Abrahão S, Tinucci T, Marcondes M, Krieger E. Microneurografia: a técnica para estudo da regulação cardiovascular pelo sistema nervoso simpático em humanos. *Rev Ass Med Brasil*. 1994;40(3):189-94.

Mion Jr. D, Nobre F, Oigman W. *Monitorização da pressão arterial na prática clínica*. São Paulo: Lemos Editorial & Gráficos Ltda; 1997.

Moncada S, Higgs A. The L-arginin – nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993;329:2000-12.

Moreau KL, Donato AJ, Tanaka H, Jones PP, Gates PE, Seals DR. Basal blood flow in healthy women is related to age and hormone replacement therapy status. *J Physiol*. 2003;547(1):309-16.

Mosca L. The role of Hormone Replacement Therapy in prevention of postmenopausal heart diseases. *Arch Intern Med*. 2000;160:2263-72.

Negrão CE, Forjaz CLM, Rondon, MUPB, Brom PC. Adaptações cardiovasculares ao treinamento físico dinâmico. SOCESP Cardiologia, v.II, cap.62, Ed Atheneu, 1996. p.532-540.

Ng AV, Callister R, Johnson DG, Seals DR. Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans. *Hypertension*. 1993;21:498-503.

Nickenig G, Strehlow K, Wassmann S, Baumer AT, Albory K, Sauer H, Bohm M. Differential effects of estrogen and progesterone on AT(I) receptors gene expression in vascular smooth muscle cells. *Circulation*. 2000;102:1828-33.

Ogawa T, Spina RJ, Martin WH 3rd, Khort WM, Schechtman KB, Holloszy JO, Ehsani AA. Effects of aging, sex and physical training on cardiovascular response to exercise. *Circulation*. 1992;86:494-503.

Palatini P. Exercise haemodynamic in the normotensive and in the hypertensive subject. *Clinical Science*. 1994;87:275-87.

Perrot-Appianat M. Estrogen receptor in the cardiovascular system. *Steroids*. 1996;61:212-5.

Proctor DN, Koch DW, Newcomer SC, Le KU, Leuenberger UA. Impaired leg vasodilatation during dynamic exercise in healthy older women. *J Appl Physiol*. 2003;95:1963-70.

Ray CA, Hume KM. Sympathetic neural adaptations to exercise training in humans: insights from microneurography. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(3):387-91.

Reckelhoff JF. Gender differences in regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001;37:1199-208.

Reckelhoff JF, Zhang H, Granger JP. Testosterone exacerbates hypertension and reduces pressure-natriuresis in male spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1998;31:435-9.

Roselli M, Imthurm B, Macas E, Keller PJ, Dubey RK. Circulating nitrite/nitrate levels increase with follicular development: indirect evidence for estradiol mediate NO release. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;202:1543-52.

Rowe JR, Troen BR. Sympathetic nervous system and aging in man. *Endocr Rev*. 1980;1:167-79.

Rowell BJ. Reflex control of the circulation during exercise. *Int J Sports Med*. 1992;13:S25-S27.

Saeki Y, Atogami F, Takahashi K, Yoshizawa T. Reflex control of autonomic function induced by posture changes during menstrual cycle. *J Auton Nerv Syst*. 1997;66:69-74.

Saleh MC, Connel BJ, Saleh TM. Autonomic and cardiovascular reflex response to central estrogen injection in ovariectomized female rats. *Brain Res*. 2000;879:105-14.

Saleh MC, Connel BJ. 17β -estradiol modulates baroreflex sensitivity and autonomic tone of female rats. *J Auton Nerv Syst*. 2000;80:148-61.

Saleh MC, Connel BJ. The role of 17β -estradiol in the modulation of baroreflex sensitivity in male rats. *Am J Physiol*. 1998;275:R770-R778.

Saleh MC, Connel BJ. Centrally mediated effect of 17β -estradiol on parasympathetic tone in male rats. *Am J Physiol*. 1999;276:R474-R481.

Samaras K, Hayward CS, Sullivan D, Kelly RP, Campbell LV. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1401-7.

Scott RT, Hodgen GD. The ovarian follicle: life cycle and pelvic clock. *Clin Obstet Gynecol*. 1990;33:551-62.

Seals DR, Chase PB, Taylor JA. Autonomic mediation of the pressor responses to isometric exercise in humans. *J Appl Physiol*. 1998;64(5):2190-6.

Seely EW, Walsh BW, Gerhard MD, Williams GH. Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Hypertension*. 1999;33:1190-4.

Seminario NA, Sciacca RR, Dittulio MR, Homma S, Giardina EV. Effect of age on exercise response in normal postmenopausal women during estrogen replacement therapy. *J women's Health & Gender-Based Med*. 1999;8(10):1273-9.

Sharp PC, Konen JC. Women's cardiovascular health. *Primary Care*. 1997;24(1):1-14.

Soranno D, Prasad V, Oberfield DR, Grecco A, Sivaraman N, Drucker W. Hypertension and virilization caused by a unique dexamethasone and androgen-secreting adrenal adenoma. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999;12:215-20.

Speroff L, Lobo RA. Postmenopausal hormone therapy and the cardiovascular system. *Heart Dis Stroke*. 1994;3(3):173-6.

Steassen J, Fagard R, Linjnen P, Thijs L, Van Hoof R, Amery A. Reference values for ambulatory pressure: a meta-analysis. *J Hypertens*. 1990;8(Suppl 6):S57-S64.

Step toe A, Voge le C. Methodology of mental stress testing in cardiovascular research. *Circulation*. 1991;83:II-14 – II-24. (supplement II)

Step toe A, Fieldman G, Evans O, Perry L. Cardiovascular risk and responsivity to mental stress: the influence of age, gender and risk factors. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:83-93.

Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychiatry*. 1935;18:643-62.

Stumpf PG. Pharmacokinetics of estrogen. *Obstet Gynecol*. 1990;75:9S.

Sudhir K, Elser MD, Jennings GL, Komesaroff PA. Estrogen supplementation decreases norepinephrine-induced vasoconstriction and total body norepinephrine spillover in perimenopausal women. *Hypertension*. 1997;30:1538-43.

Sullivan VK, Powers SK, Criswell DS. Myosin heavy chain composition in young and old rat skeletal muscle: effect of endurance exercise. *J Appl Physiol*. 1995;78:2115-20.

Sung BH, Ching M, Izzo Jr. JL, Dandona P, Wilson MF. Estrogen improves abnormal norepinephrine-induced vasoconstriction in postmenopausal women. *J Hypertens*. 1999;17:523-8.

Szeckacs B, Vajo Z, Acs N, Hada P, Csuzi L, Bezeredi J, Magyar Z, Brinton EA. Hormone replacement therapy reduces mean 24-hour blood pressure and its variability in postmenopausal women with treated hypertension. *Menopause*. 2000;7(1):31-5.

Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, Salvetti A. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension*. 2001;38:274-9.

Thompson CJ, Burd JM, Baylis PH. Osmoregulation of vasopressin secretion and thirst in cynical oedema. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988;28:629-35.

Tinucci T, Abrahão SB, Mion Jr D. Sistema nervosa simpático na hipertensão arterial – Microneurografia. In *Atualidades em Nefrologia*. São Paulo: Sarvier; 1994. p 289-298.

Tostes RC, Nigro D, Fortes ZB, Carvalho MHC. Effects of estrogen on vascular bed. *Braz J Med Biol Res*, 2003;36(9).

Van Ittersun Fj, Van Baal Wm, Kenemans P, Mijatovic V, Donker Aj, Van Der Mooren Mj, Stehouwer CD. Ambulatory-not office-blood pressure decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am J Hypertens*. 1998;11(10):1147-52.

Virdis A, Ghiadoni L, Pinto S, Lombardo M, Petraglia F, Gennazzani A, Buralli S, Taddei S, Salvetti A. Mechanism responsible for endothelial dysfunction associated with acute estrogen deprivation in normotensive women. *Circulation*. 2000;101:2258-63.

Volterrani M, Rosano G, Coats A, Beale C, Collins P. Estrogen acutely increases peripheral blood flow in postmenopausal women. *Am J Med*. 1995;99:119-22.

Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, Arbique D, Victor RG. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. *Circulation*. 2001;103:2903-8.

Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Effect of medroxy progesterone acetate on endothelium-dependent vasodilatation in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation*. 2001;104:1773-8.

Wallin G, Fagius J. Peripheral sympathetic neural activity in conscious humans. *Ann Rev Physiol*. 1988;50:565-76.

Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnkar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 1991;325:1196-204.

Ware JE, Sherbourne, CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual Framework and Item Selection. *Med Care*. 1992;30:473-83.

Wassmann S, Laufs U, Stamenkovic D, Linz W, Stasch JP, Ahlbory K, Rosen R, Böhm M, Nickenig G. Raloxifene improves endothelial dysfunction in hypertension by reduced oxidative stress and enhances nitric oxide production. *Circulation*. 2002;105:2083-91.

Weitz G, Elam M, Born J, Fehm HL, Dodt C. Postmenopausal estrogen administration suppresses muscle sympathetic nerve activity. *J Endocrinol Metab*. 2001;86:344-8.

Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med*. 1993;329:247-56.

Wiinber N, Hoelghom A, Christensen HR, Bang LE, Mikkelsen KL, Svendsen TL, Kampmann JP, Madsen NH, Bentzon MW. 24h Ambulatory pressure in 352 normal Danish subjects, related to age and gender. *Am J Hypertens*. 1995;8:978-86.

Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation*. 1990;81:1680-7.

Williams JK, Kim YD, Adams MR, Chen MF, Myers AK, Ramwell PW. Effects of estrogen on cardiovascular responses of premenopausal monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;271:671-6.

Writing Group for the Women's Health Initiative: Risks and benefits of the estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's health Initiative Study. *JAMA*. 2002;288:321-33.

Yildirim A, Kabakci G, Akgul E, Tokgozoglu L, Oto A. Effects of menstrual cycle on cardiac autonomic innervation as assessed by heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2002;Jan;(7):60-3.

Zhang L, Kosake H. Sex-specific acute effect of estrogen on endothelium-derived contracting factor in the renal artery of hypertensive Dahl rats. *J Hypertens*. 2002;20:237-46.