

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

Filipe da Cunha Figueiredo

**COMPARAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL DE MULHERES NA PÓS
MENOPAUSA TREINADAS COM A DE MULHERES NA PRÉ
MENOPAUSA SEDENTÁRIAS**

Santa Maria, RS
2017

Filipe da Cunha Figueiredo

**COMPARAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL DE MULHERES NA PÓS
MENOPAUSA TREINADAS COM A DE MULHERES NA PRÉ MENOPAUSA
SEDENTÁRIAS**

Dissertação apresentada ao curso de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Educação Física**.

Orientador: Prof. Dr. Félix Alexandre Antunes Soares

**Santa Maria, RS
2017**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Figueiredo, Filipe da Cunha
COMPARAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL DE MULHERES NA PÓS
MENOPAUSA TREINADAS COM A DE MULHERES NA PRÉ MENOPAUSA
SEDENTÁRIAS / Filipe da Cunha Figueiredo.- 2017.
42 f.; 30 cm

Orientador: Félix Alexandre Antunes Soares
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Educação Física e desportos, Programa de
Pós-Graduação em Educação Física, RS, 2017

1. Função endotelial 2. Estrogênio 3. Treinamento
combinado I. Soares, Félix Alexandre Antunes II. Título.

FILIFE DA CUNHA FIGUEIREDO

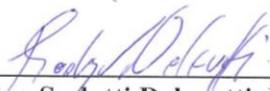
**COMPARAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL DE MULHERES NA PÓS
MENOPAUSA TREINADAS COM A DE MULHERES NA PRÉ MENOPAUSA
SEDENTÁRIAS.**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós Graduação em Educação Física, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Educação Física.**

Aprovado em 14 de agosto de 2017:



Félix Alexandre Antunes Soares, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Rodrigo Delevatti, Dr. (Faculdade SOGIPA)



Luis Fernando Freire Royes, Dr. (UFSM)

Santa Maria, RS
2017

AGRADECIMENTOS

Este é um momento muito especial, e não teria como ter chegado aqui sem ajuda deles... Quero começar agradecendo primeiramente a Deus, que teve misericórdia de onde eu estava e me colocou em um lugar muito especial, minha família. A rapaziada que trabalhou com carinho e zelo neste projeto, Jonatan Dupin, Leonardo Pilar, Henrique Noal Pinto, Maíra Mastela Moreira e Gilton Pedrozo. Agradecer minha mãe que do seu jeito me fez um homem forte para lutar pelos meus ideais, agradeço também a todos que nos períodos de maior dificuldade fizeram questão de não ajudar, pois isso me encheu de motivação. Quero deixar claro aqui, que existiu um cara muito especial, Prof. Dr. Renan M. F. Sampedro, este talvez o grande responsável por minha trajetória profissional e acadêmica, tudo que sei hoje devo aos incentivos e amizade deste que sempre será “o cara” para mim. Prof. Dr. Luis Fernando Freire Royes, meu primeiro contato com a UFSM, sempre solícito e disposto a ajudar.

Não sou muito bom em agradecer, geralmente guardo comigo... Mas não posso deixar de lado a oportunidade que meu orientador Prof. Dr. Félix Alexandre Antunes Soares, me deu ao abrir as portas para meu mestrado, comprando uma ideia que foge de sua linha de pesquisa e ainda dedicando seu tempo e dinheiro para que tudo desse certo.

Foram tempos de muito trabalho e leitura, mas quero que todos saibam que ninguém consegue nada sozinho, e por isso meu fiel amigo, o Prof. Dr. Rodrigo Delevatti, teve uma enorme contribuição para a conclusão deste trabalho, embora muito atarefado sempre pode escutar minhas dúvidas com paciência e com sabedoria dar os devidos esclarecimentos.

Prof. Phd. Ramiro Barcos Nunes, primeiro um professor, depois um colega e agora grande amigo, inúmeras viagens para me ajudar, sem palavras para agradecer.

Minha esposa, que quando tive que abrir mão de algumas coisas em busca do crescimento... Esteve forte cuidando de nossos negócios e nosso filho, um suporte indispensável. Por fim, aquele que é minha maior inspiração, meu filho amado!

O desejo de que meu filho se orgulhe em saber que sou seu pai, a gana de deixar um legado de conquistas para seu futuro é o que me move, essa é a maior razão de todas as minhas conquistas.

RESUMO

COMPARAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL DE MULHERES NA PÓS MENOPAUSA TREINADAS COM A DE MULHERES NA PRÉ MENOPAUSA SEDENTÁRIAS

AUTORA: Filipe da Cunha Figueiredo
ORIENTADOR: Félix Alexandre Antunes Soares

Durante o processo de envelhecimento humano, as mulheres sofrem queda dos níveis de estrogênio, desencadeando doenças cardiovasculares (DCV), uma das principais causas de morte entre mulheres acima de 45 anos de idade. Deste forma, o presente estudo tem por objetivo analisar a influência do condicionamento físico na função endotelial de mulheres com déficit de estrogênio. Participaram do estudo mulheres com idade entre 32 e 63 anos divididas em dois grupos, NE (estrogênio normal): n=11 e DE (déficit de estrogênio): n=11; ambos submetidos a medidas da tonometria arterial periférica (PAT), utilizando o Endo-PAT e em seguida, coleta sanguínea para quantificar, IL1, IL6, IL10, TNFa e ET1. O VO₂ máx (consumo máximo de oxigênio) foi medido através do protocolo de Bruce modificado e a força de membros inferiores através do teste de 1RM (uma repetição máxima). Somente o grupo DE foi submetido ao programa de treinamento combinado, (03) três vezes na semana durante (12) doze semanas. Nossos resultados mostram que as doze semanas de treinamento foram suficientes para reduzir IL 1, IL 6, TNFa, ET1 e aumentar IL10 no grupo DE, porém estas variáveis mantiveram o mesmo comportamento estatístico em relação ao grupo NE no momento anterior. Mesmo assim os valores de função endotelial após a intervenção foram superiores aos do grupo NE. Nossos resultados talvez possam ser explicados pela melhora do condicionamento físico do grupo DE.

Palavras chave: Função endotelial. Estrogênio. Treinamento combinado.

ABSTRACT

COMPARISON OF THE ENDOTHELIAL FUNCTION OF TRAINED POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH PREMENOPAUSAL SEDENTARY

AUTHOR: FILIPE DA CUNHA FIGUEIREDO
ADVISOR: FÉLIX ALEXANDRE ANTUNES SOARES

During the human aging process, women suffer from falling estrogen levels, triggering cardiovascular disease (CVD), a leading cause of death among women over 45 years of age. Thus, the present study aims to analyze the influence of physical conditioning on the endothelial function of women with estrogen deficiency. The study included women aged 32-63 divided into two groups, NE (normal estrogen): n = 11 and ED (estrogen deficiency): n = 11; Both submitted to measurements of peripheral arterial tonometry (PAT), using the Endo-PAT and then blood collection to quantify, IL-1, IL-6, IL-10, TNF α and ET1. VO_{2max} (maximal oxygen uptake) was measured by the modified Bruce protocol and lower limb strength by the 1RM test (a maximal repetition). Only the ED group underwent a combined training program, performed (03) three times a week for (12) twelve weeks. Our results show that the twelve weeks of training were sufficient to reduce IL-1, IL-6, TNF α , ET 1 and IL-10 in the ED group, but these variables maintained the same statistical behavior in relation to the NE group at the previous moment. Even so, the values of endothelial function after the intervention were higher than those of the NE group. These results may be explained by improvements in the fitness of ED group.

Key words: Endothelial function. Estrogen. Combined training.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- (IL1) Interleucina 1
- (IL6) Interleucina 6
- (IL10) Interleucina 10
- (TNF α) Fator de necrose tumoral alfa
- (HRQoL) Relatos de saúde e qualidade de vida
- (IMC) Índice de massa corporal
- (LDL) Lipoproteína de baixa densidade
- (TRH) Terapia de reposição hormonal
- (DCV) Doenças cardiovasculares
- (DMF) Dilatação mediada por fluxo
- (ON) Óxido nítrico
- (L-NMMA) N-Metilarginina
- (ROS) Espécies reativas de oxigênio
- (SOD) Superóxido dismutase
- (eNOS) Óxido nítrico sintase endothelial
- (DAC) Doença arterial coronariana
- (EDRFs) Fatores relaxants dependents do endotélio
- (PG12) Prostaglandina 12
- (EDHF) Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
- (ET1) Endotelina 1
- (Ang II) Angiotensina II
- (RL) Radicais livres
- (ER α) Receptor de estrogênio alfa
- (ER β) Receptor de estrogênio beta
- (PI3 Kinase) Fosfatidilinositol-3-quinase
- (AKT) Proteína quinase B
- (hsp 90) Proteína de choque térmico 90
- (TF) Treinamento de força
- (TA) Treinamento aeróbio
- (TC) Treinamento combinado
- (VO₂ máx) Consumo máximo de oxigênio
- (ACSM) Colégio americano de medicina do esporte
- (PA) Pressão arterial
- (DC) Débito cardíaco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	MENOPAUSA	11
1.2	FUNÇÃO ENDOTELIAL.....	12
1.3	ESTROGÊNIO E ENDOTÉLIO	13
1.4	BENEFÍCIOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NO SISTEMA VASCULAR	15
1.5	TREINAMENTO DE FORÇA.....	16
1.6	TREINAMENTO AERÓBIO.....	16
1.7	TREINAMENTO COMBINADO E APTIDÃO FÍSICA	17
1.8	TREINAMENTO COMBINADO E FUNÇÃO ENDOTELIAL.....	18
2	OBJETIVOS	19
2.1	OBJETIVO GERAL.....	19
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3	DESENVOLVIMENTO	20
3.1	RESULTADOS	20
3.2	MANUSCRITO	21
4	CONCLUSÕES	37
4.1	PERSPECTIVAS.....	37
	REFERÊNCIAS	38

APRESENTAÇÃO

No ítem **INTRODUÇÃO**, está descrita uma breve revisão bibliográfica sobre os temas principais dessa dissertação.

Os resultados, estão apresentados sob a forma de artigo, buscando responder o objetivo principal, que se encontra no ítem **DESENVOLVIMENTO**, sub ítem **RESULTADOS**. As sessões de Materiais e Métodos, Resultados, Discussões e Referências encontram-se no respectivo manuscrito. O ítem **CONCLUSÃO** sugere uma apresentação de comentários sobre os resultados abordados no manuscrito. As **REFERÊNCIAS** se reportam somente às citações que aparecem nos itens **INTRODUÇÃO** da dissertação.

1 INTRODUÇÃO

Com o avanço da idade, vão ocorrendo nas mulheres mudanças como, invariáveis perdas nas funções dos ovários e o fim do seu ciclo reprodutivo, acarretando a queda dos hormônios femininos dentre os mais importantes o estrogênio e a progesterona, podendo causar depressão, ansiedade, sintomas vasomotores e calorões (Asikainen, Kukkonen-Harjula et al. 2004). A média de idade para o surgimento da menopausa em países desenvolvidos é de 51 anos, podendo ocorrer precocemente (antes dos 40 anos) por causa cirúrgica, autoimune, genética ou razões idiopáticas. (Chang, Kim et al. 2007).

De acordo com relatos de saúde em qualidade de vida (HRQoL), a menopausa reduz expressivamente a qualidade de vida, força muscular e influencia no aumento no índice de massa corporal (IMC). Tais alterações junto ao aumento de triglicerídeos, LDL colesterol e colesterol total apontam na direção do desenvolvimento de doenças crônicas como as cardiovasculares (Kolu, Raitanen et al. 2015). O ponto exato até onde vai a influência do envelhecimento ou do déficit de estrogênio na função vascular de mulheres é muito discutido e parece ainda não estar bem resolvido (Bittner 2009). O déficit de estrogênio ou a velocidade na redução hormonal acelera o envelhecimento, que também está associado com o declínio na função vascular, desencadeando desequilíbrio entre substâncias vasoativas e favorecendo aumento no estado pró inflamatório e alterações vasculares (Nyberg, Seidelin et al. 2014)

Sabe-se, que a queda na função vascular em mulheres é acelerada durante o período pós menopausa, pois os níveis de estrogênio caem abruptamente deixando de exercer importante papel na modulação de numerosas vias moleculares responsáveis por manter a função vascular em níveis fisiológicos (Sampson, Moritz et al. 2008).

A terapia de reposição hormonal (TRH) tem sido utilizada na tentativa de minimizar os prejuízos da falta do estrogênio. Mesmo assim, estudos clínicos tem questionado os valores protetores da TRH, estes estudos indicam que tal intervenção pode aumentar risco de doenças cardiovasculares (DCV) e eventos em mulheres na pós menopausa. (Novella, Dantas et al. 2012). Embora o início precoce de uma reposição de estrogênio tem mostrado produzir efeitos favoráveis, a necessidade por abordagens que reduzam o risco de DCV permanecem aparentes (Prentice, Manson et al. 2009).

O exercício físico tem capacidade de alterar esta função vascular dependente do endotélio, representando uma importante estratégia anti-aterogênica com poder de restaurar a dilatação mediada por fluxo (DMF), ou seja, servindo como ferramenta de intervenção ou até mesmo na prevenção de DCV (Siqueira 2006).

O exercício físico produz os mesmos efeitos para a saúde atribuídos ao estrogênio, e por isso pode ser potencialmente utilizado na forma de prevenção ou tratamento, promovendo mudanças positivas no sistema cardiovascular (Novella, Dantas et al. 2012)

Neste contexto, o modelo de treinamento mais utilizado tem sido a combinação entre exercício de força e os exercícios aeróbicos, estes promovendo melhorias na função endotelial e no fluxo sanguíneo periférico, minimizando a limitação funcional presente no envelhecimento ou por diferentes condições patológicas (Umpierre 2007).

1.1 MENOPAUSA

Menopausa nada mais é do que um período caracterizado pelo fim da fertilidade das mulheres ocorrendo por volta dos 45 a 52 anos de idade, ou seja, aproximadamente pela 5ª década de vida quando seus folículos ovarianos imaturos são depletados via uma combinação de ciclos ovulatórios e apoptose, chamado de atresia (Taylor 2008). Também pode ser definida como a data da última menstruação, ou seja, quando acontece o último ciclo menstrual da mulher significa que ela entrou na menopausa, assim sendo, nesta fase é extremamente normal o aparecimento de sintomas que podem variar entre as mulheres (Koebele and Bimonte-Nelson 2016).

Notavelmente, menopausa não é um evento repentino; de fato, a transição à menopausa se estende de 4 a 6 anos, o início desta transição e subsequente fase pós reprodutiva refletem diretamente na funcionalidade dos ovários fazendo com que eles percam sua função promovendo redução significativa nos níveis de alguns hormônios, como por exemplo estrogênio e progesterona (Harlow, Gass et al. 2012), levando a uma variedade de mudanças fisiológicos e comportamentais, dentre estas, mudanças no cérebro que podem afetar a qualidade de vida (Al-Safi and Santoro 2014). A redução hormonal acelera o envelhecimento e ambos trazem consigo muitos fatores de risco para a saúde, incluindo, um risco aumentado em desenvolver osteoporose, câncer, ganho de peso, perda de força muscular, diabetes, acidente vascular cerebral, disfunção sexual, perturbações afetivas, distúrbios do sono, declínio cognitivo e DCV, esta, a causa mais comum de morte de mulheres entre 55 e os 64 anos de idade (Schimidt (2012)

Os sintomas não são os mesmos em todas as mulheres visto que a irregularidade menstrual é o sintoma mais encontrado, atingindo aproximadamente 90%, começando ocorrer de 4 a 8 anos antes da menopausa. Entretanto não existe uma regra para o tempo de duração desta fase, visto que a mesma pode ser rápida e durar apenas algumas semanas, como lenta

durando de 10 a 20 anos (Giacomini 2009). A menopausa é parte do processo de envelhecimento, neste período, a produção de estrogênio é drasticamente reduzida, deixando as mulheres mais suscetíveis a DCV, pois este hormônio está associado a proteção cardiovascular (Souza and Tezini 2013). Mudanças vasculares adversas como, disfunção endotelial, estresse oxidativo, e aumento da atividade simpática estão associadas ao envelhecimento e ao déficit de estrogênio, resultando em uma tonicidade vascular prejudicada (Seals, Desouza et al. 2008).

1.2 FUNÇÃO ENDOTELIAL

Os estudos iniciais da função endotelial foram realizados na circulação coronariana e envolviam a infusão local de acetilcolina e a medida da mudança no diâmetro do vaso por meio da angiografia coronariana quantitativa (Cox, Vita et al. 1989).

A acetilcolina estimula a célula endotelial intacta a liberar óxido nítrico (ON), levando à vasodilatação, mas causa vasoconstrição em sujeitos com disfunção endotelial, como resultado, um efeito vasoconstritor muscarínico direto na célula muscular lisa em função de respostas a uma grande variedade de agonistas endoteliais, que incluem a substância P, adenosina e bradicinina, (Nabel 1990). Além disso, o uso de antagonistas específicos do ON como o L-NMMA definiu a contribuição do ON a essas respostas vasomotoras (Lapu-Bula and Ofili 2007). O endotélio tem emergido como um regulador chave na homeostase vascular, exercendo não apenas uma função de barreira, mas também age como um transdutor ativo de sinais das alterações circulatórias, modificando a estrutura da parede do vaso (Vita and Keaney 2002). A alteração da função endotelial precede o desenvolvimento das alterações ateroscleróticas morfológicas e pode também contribuir para o desenvolvimento da lesão e das complicações clínicas finais (Ross 1993).

A observação do papel central do endotélio no processo da doença aterosclerótica levou ao desenvolvimento de métodos com o objetivo de testar os diferentes aspectos da sua função, que incluem medidas tanto da injúria quanto do reparo endotelial. De fato, a maioria dos fatores de risco cardiovascular leva à ativação da maquinaria molecular no endotélio, que resulta na expressão de citocinas e moléculas de adesão designadas para interagir com leucócitos e plaquetas, desencadeando mecanismos inflamatórios direcionados a tecidos específicos (Posadas-Sanchez, Perez-Hernandez et al. 2017).

A mudança fundamental envolvida nesse processo é a alteração na sinalização de um processo celular quiescente, mediado pelo ON, em direção a um estado de ativação por

sinalização redox. Espécies reativas de oxigênio (ROS), na presença da superóxido dismutase (SOD), levam à geração de peróxido de hidrogênio, que, tal como o ON, pode se difundir rapidamente através da célula, reagir com os grupos cisteína nas proteínas e alterar sua função (Rhee 2006). A exposição prolongada ou repetida a fatores de risco cardiovasculares pode exaurir o efeito protetor dos sistemas anti- -inflamatórios entre as células endoteliais, e o aumento circulante destas células em pacientes com doença aterosclerótica e inflamação vascular, sugere uma relação direta entre o número dessas células na circulação periférica e a extensão da injúria endotelial (Goon, Boos et al 2005).

Como consequência, não apenas o endotélio se torna disfuncional, mas também as células endoteliais podem perder sua integridade, podendo progredir para a senescência e se destacar para a circulação (Woywodt, Bahlmann et al. 2002). Neste caso, o que é geralmente referido como “disfunção endotelial” deveria mais apropriadamente ser chamado de ativação endotelial, que pode contribuir eventualmente para a doença arterial, principalmente em determinadas condições (Poredos and Jezovnik 2013). A ativação endotelial representa uma mudança de um fenótipo quiescente para um que envolve resposta de defesa do hospedeiro. É intrigante que a enzima Óxido Nítrico sintase endotelial (eNOS), que normalmente ajuda a manter o estado quiescente do endotélio, pode mudar, direcionando sua ação para geração de ROS em determinadas circunstâncias, como parte da ativação endotelial. Isso é chamado de desacoplamento eNOS e resulta em formação de superóxido, ou geração de peróxido de hidrogênio, se o substrato L-arginina está deficiente (Forstermann and Munzel 2006).

Portanto, a habilidade da eNOS de regular o fenótipo endotelial quiescente ou o ativado coloca essa enzima num papel central na homeostase endotelial.

1.3 ESTROGÊNIO E ENDOTÉLIO

Os dados do Framingham Heart Study (Mahmood, Levy et al. 2014), em grande parte, reforçou, que a manifestação clínica de doença arterial coronariana (DAC) é extremamente rara em jovens mulheres em comparação com os homens da mesma idade. A incidência de DCV, relacionada a idade e sexo, sugere que as mulheres na pré-menopausa apresentaram menor número de eventos cardiovasculares em comparação com homens da mesma idade e também em comparação com as mulheres na pós-menopausa (Green, Hopkins et al. 2016).

Em estudo recente o comprometimento endotelial foi significativamente correlacionado com níveis inferiores de estrogênio independentemente de outros fatores de risco

cardiovascular (Moreau, Hildreth et al. 2012). A compreensão de que a função endotelial reflete o resultado do balanço entre injúria e reparo levou ao desenvolvimento de ensaios para quantificar o desprendimento de células endoteliais maduras e micropartículas derivadas para representar os diversos graus de lesão, assim como a determinação do número e características funcionais das células endoteliais progenitoras circulantes, refletindo, assim, o potencial endógeno de reparo (Deanfield, Halcox et al. 2007).

Uma avaliação ampla das numerosas funções do endotélio pode ser obtida pelo estudo dos níveis de moléculas de origem endotelial na circulação periférica, incluindo produtos diretos do endotélio que sofrem mudanças quando este é ativado, por exemplo, medidas do ON, citocinas inflamatórias, moléculas de adesão, reguladores de trombose, assim como marcadores de dano ou reparo endotelial (Giribela 2011). Outras medidas não invasivas da função endotelial, incluindo rigidez arterial, demonstra uma relação linear com o envelhecimento em ambos os sexos (Engelen, Bossuyt et al. 2015).

Um estudo que avaliou propriedades mecânicas da aorta em grupos de homens e mulheres com diferentes idades, encontrou uma rigidez aumentada nos indivíduos de maior idade que foram menores nas mulheres do que em homens, esta descoberta pode ser atribuída ao impacto do estrogênio. Desta forma, estes dados aumentam a possibilidade do estrogênio ter impacto diferente na função endotelial (Astrand, Stalhand et al. 2011).

Em mulheres, os níveis de estrogênio é um dos maiores determinantes da saúde endotelial, pois exerce efeitos benéficos diretos na vasodilatação dependente do endotélio, influenciando de forma positiva também o perfil lipídico (Mendelsohn 2002). O endotélio vascular libera fatores relaxantes dependentes do endotélio (EDRFs), tais como ON, prostaglandinas (PGI₂) e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), estes sofrem influência do estrogênio que acaba sendo responsável por aumentar a biodisponibilidade destas substâncias vasoativas, mas também liberam fatores contráteis a partir do endotélio, como endotelina-1 (ET-1), Angiotensina II (Ang II) e tromboxano A₂ (Ceravolo, Fernandes et al. 2007).

Em estudos animais, a deficiência de estrogênio desencadeou um aumento na produção de radicais livres (RL) vasculares que acabam atacando o ON, levando a uma redução na sua biodisponibilidade e consequente disfunção endotelial. (O'Donnell, Goodman et al. 2011).

Os efeitos do estrogênio são mediados pelos receptores de estrogênio identificados como receptor de estrogênio alfa (ER α) e receptor de estrogênio beta (ER β) que localizam-se nos tecidos cardiovasculares, sustentando o papel direto do estrogênio na fisiologia cardiovascular e como todos os membros de uma super família de hormônios nucleares são fatores de transcrição ativados por ligante, estes inclusive podem alterar a expressão de um

número de genes alvo no tecido vascular mediando efeitos diretos de longa duração (genômicos) (Kim, Moriarty et al. 2008). Estes efeitos ocorrem por que o estrogênio ativa a via da PI3-kinase - Akt através de ativação não genômica do receptor ER α e não o ER β (agindo como um receptor de membrana na célula caveolar) (Mendelsohn 2000) ligando-se de maneira dependente do ligante a p85 uma sub unidade regulatória da PI3-kinase (Pinna, Cignarella et al. 2008). Desta forma o estrogênio promove rápida vasodilatação, primeiramente ativando diretamente a produção de ON nas células endoteliais, bem como causando regulação de longa duração da eNOS (Zhang, McMillin et al. 2009).

A estimulação com estrogênio vai aumentar a associação do ER α com PI3-kinase, desencadeando a ativação de Akt e eNOS, (Chen, Cui et al. 2015). Além do mais o estrogênio e o estresse de cisalhamento influenciam o ligante da proteína de choque térmico (hsp) 90 para eNOS, esta hsp90 age como um adaptador entre Akt e eNOS, facilitando a fosforilação de eNOS dependente de Akt (Balligand 2002).

Os efeitos protetores do estrogênio em doenças cardiovasculares são sustentados por alguns estudos de ciências básicas demonstrando que o estrogênio afeta fatores sistêmicos importantes na fisiopatologia de doenças cardiovasculares e também efeitos diretos no coração e vasculatura (Mendelsohn 2002).

1.4 BENEFÍCIOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NO SISTEMA VASCULAR

O exercício físico tem impactos profundos na musculatura vascular em seres humanos, por exemplo, a efeito agudo, induz mudanças imediatas na função da artéria, enquanto que os efeitos crônicos induzem adaptações funcionais, resultando na remodelação estrutural arterial (Joyner and Green 2009). A natureza dessas mudanças na função e na estrutura dependem das características da carga de treinamento e podem ser moduladas por outros fatores, como inflamação e estresse oxidativo induzidos pelo exercício. As implicações clínicas dessas adaptações fisiológicas são profundas (Harrison, Widder et al. 2006)

O exercício interfere diretamente na incidência de eventos cardiovasculares e ainda desempenha importante papel na melhora de outras doenças com etiologia vascular. Do ponto de vista evolutivo, o exercício é um estímulo essencial para a manutenção da saúde vascular: o exercício é a medicina vascular (Green, Hopman et al. 2017).

1.5 TREINAMENTO DE FORÇA

Embora o papel exato do exercício de força sobre variáveis hemodinâmicas, pelo menos no longo prazo ainda não está bem definida, deve-se salientar que ele preserva a força global e a capacidade funcional com o envelhecimento. (Williams, Haskell et al. 2007).

O treinamento de força (TF) é uma forma eficaz de aumentar a atividade neuromuscular proporcionando mais força, potência e ganho de massa muscular (Casas-Herrero, Cadore et al. 2013). A relevância clínica destas adaptações, é o seu impacto sobre algumas das atividades de vida diária, especialmente quando o TF é realizado com alta velocidade na fase concêntrica (Pereira, Izquierdo et al. 2012).

Alguns pesquisadores defendem que o TF com intensidade moderada isolado não está associado com melhora na DMF em mulheres pós menopausa sedentárias sem outras complicações (Casey, Pierce et al. 2007).

Outro estudo envolvendo idosos e adultos de meia-idade, randomizados ao treinamento de força durante 13 semanas, mostrou eficácia na melhora do fluxo sanguíneo periférico e da condutância vascular na artéria femoral (Anton, Cortez-Cooper et al. 2006).

Além disso, evidências apontam para um importante efeito do TF sobre o aumento de fluxo sanguíneo periférico, o que pode contribuir para queda da limitação funcional presente no envelhecimento ou em diferentes condições patológicas (Miyachi, Tanaka et al. 2005).

Para que estes benefícios não sejam neutralizados pelo “overtraining” induzido pelo volume de treinamento, é importante que mulheres mais velhas tenham um tempo maior para recuperação entre sessões (McArdle 2010).

Tais achados corroboram com evidências anteriores, sugerindo que TF com intensidade moderada, sozinho não modifica a resposta vasomotora arterial em homens saudáveis nem em mulheres na pós menopausa (Rakobowchuk, McGowan et al. 2005).

Além disso o TF com alta intensidade foi associado com deterioração da resposta motora arterial em homens adultos e mulheres de meia idade, (Miyachi, Donato, Yamamoto, et al. 2003), mas estes fenômenos foram revertidos pelo exercício aeróbio (Kawano, Tanaka et al. 2006).

1.6 TREINAMENTO AERÓBIO

O treinamento aeróbico (TA) induz adaptações centrais e periféricas que melhoram o consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) e a capacidade dos músculos esqueléticos gerar

energia através do metabolismo oxidativo. Estas adaptações incluem aumentos na biogênese mitocondrial, na quantidade de mioglobina, densidade capilar, estoques de substrato, e melhorias da maquinaria enzimática oxidativa, bem como, aumentos no débito cardíaco e um pequeno aumento de força muscular (Cadore, Pinto et al. 2014). Achados recentes sugerem que a complacência da artéria carótida é melhor em homens e em mulheres saudáveis que realizam exercícios aeróbicos em comparação a sedentários. Porém, a melhora de complacência arterial de carótida em homens de meia-idade, mais velhos e mulheres na pós-menopausa antes sedentárias, pode ser atribuída a 3 meses de TA de intensidade moderada. (Thomopoulos, Lombardi et al. 2013). A intervenção com TA pode ser associada com a melhora no fluído sanguíneo, possivelmente por melhorar a biodisponibilidade de ON e reduzir o estresse oxidativo (Taddei, Galetta et al. 2000). Ou seja, tanto o TA de alta intensidade ou de intensidade moderada serviu para causar efeitos semelhantes sobre a complacência da artéria carótida em mulheres na pós-menopausa que treinaram em mesmo volume e intensidade. (Thomopoulos, Lombardi et al. 2013). O exercício físico regular, especialmente o TA, tem sido frequentemente associado com melhor desempenho cardiovascular e redução do risco de mortalidade (Thijssen, Maiorana et al. 2010).

1.7 TREINAMENTO COMBINADO E APTIDÃO FÍSICA

Embora muitas discussões, o treinamento combinado (TC) é considerado como um ótimo estímulo para promover ganhos neuromusculares e cardiorrespiratórios (Silva, Cadore et al. 2012). Para (Gergley 2009), o modelo de exercício aeróbio aplicado ao TC pode influenciar no desenvolvimento da força, no entanto, na perspectiva da promoção da saúde constata-se que o TC pode ser uma alternativa para obter uma melhor aptidão cardiorrespiratória, juntamente com adaptações neuromusculares significativas.

No entanto, realizar o TF antes do aeróbio pode resultar em menores ganhos cardiorrespiratórios quando comparados a ordem inversa, justificando este acontecimento pela fadiga neuromuscular promovida pelo TF (Chtara, Chamari et al. 2005)

Em outro estudo, a influência intra sessão promovida pela ordem do exercício na capacidade aeróbica máxima de idosos não foi observada, além do mais, existem controvérsias em relação aos efeitos da ordem do exercício nas adaptações ao treinamento aeróbio (Cadore, Izquierdo et al. 2012)

O American College of Sports Medicine (ACSM) recomenda executar o TC concomitantemente para melhorar a forma física aeróbica, força e massa muscular (Chodzko-Zajko, Proctor et al. 2009).

1.8 TREINAMENTO COMBINADO E FUNÇÃO ENDOTELIAL

Estudos recentes sugerem que o TC provavelmente atua na melhora das adaptações funcionais dentro da parede arterial (vasodilatação endotélio dependente) induzindo uma redução no tônus vascular, deixando claro que tanto o exercício aeróbico como o de força tem a capacidade de reduzir pressão arterial (PA), no entanto, ainda necessitamos de mais estudos avaliando os efeitos de ambos juntos. (Figuroa, Park et al. 2011).

Reduções importantes na resistência arterial periférica foram observadas após exercícios combinados realizados em ordens diferentes, levando a respostas semelhantes de PA (Meneses, Forjaz et al. 2015). Porém, os exercícios combinados demonstraram aumento do débito cardíaco (DC) e nenhuma alteração na resistência vascular periférica. (Teixeira, Ritti-Dias et al. 2011)

De um ponto de vista prático, o TC pode e deve ser prescrito para indivíduos com disfunção endotelial por ajudar no controle da PA, tendo em vista que a ordem do exercício realizado em uma sessão, não afeta PA pós exercício, nem as respostas hemodinâmicas em mulheres, pois sessões de exercícios combinados podem anular os aumentos na PA observados em condições de repouso devido a uma redução da resistência vascular periférica. (Meneses, Forjaz et al. 2015). Na comparação de mulheres que realizaram exercício aeróbico, com mulheres que realizaram um treinamento combinado entre corrida intermitente de alta intensidade e circuito com pesos, somente o segundo grupo apresentou melhoras significativas no fluxo sanguíneo periférico em relação ao primeiro. (SabiaI 2004)

Desta forma, segundo estudos anteriores, o TC de oito semanas pode aumentar a vasodilatação dependente e independente do endotélio (Maiorana, O'Driscoll et al. 2000). Outros resultados com cardiopatas isquêmicos, apontam o TC predominantemente de membros inferiores como responsável pelo aumento da DMF na artéria braquial, indicando adaptação endotelial sistêmica proporcionada pelo exercício, ao passo que a resposta independente do endotélio não foi alterada (Walsh, Bilsborough et al. 2003) Por outro lado, algumas evidências apontam que o treinamento aeróbico junto ao de força melhoram a disfunção endotelial, e tais alterações podem ser suficientes para melhorar a integridade vascular geral (Vona, Codeluppi et al. 2009).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Comparar a função endotelial de mulheres pós menopausa submetidas a um programa de treinamento combinado, com a de mulheres pré menopausa destreinadas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a influência do nível normal de estrogênio na função endotelial de mulheres destreinadas.
- Comparar a função endotelial de mulheres com déficit de estrogênio pré e pós intervenção.
- Analisar o perfil inflamatório e endotelina 1 de mulheres sem e com déficit de estrogênio destreinadas.
- Comparar o perfil inflamatório e endotelina 1 de mulheres pós menopausa após a intervenção, com os de mulheres destreinadas com nível normal de estrogênio

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 RESULTADOS

Os resultados, que fazem parte desta dissertação, estão apresentados sob a forma de manuscrito.

3.2 MANUSCRITO

The influence of physical conditioning on the endothelial function of postmenopausal women.

Filipe C. Figueiredo¹, Leonardo Pilar¹, Henrique N. Pinto¹, Karen Roberta F. Figueiredo¹, Jonatan Dupin¹, Maíra M. Moreira¹, Ramiro B. Nunes⁵, Tiago Duarte², Marta Maria M. F. Duarte³, Manoela Sangoi Cardoso⁴, Félix Alexandre A. Soares⁶.

¹*Departamento de Métodos e Técnicas Esportivas, Centro de Educação Física e Esportes, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil.*

²*Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.*

³*Universidade Luterana do Brasil, Brasil.*

⁴*Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil*

⁵ *Departamento de fisiopatologia de insuficiência cardíaca da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil.*

⁶*Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil.*

Corresponding Author: Félix Alexandre Antunes Soares

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Center of Natural and Exact Sciences, Federal University of Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil.

Phone number: 55-55-3220-8431

FAX: 55-55-3220-8431

E-mail: felix@ufsm.br

Abstract

The purpose of our study was to investigate the influence of physical conditioning on the endothelial function of women. Through maximal treadmill test, maximal oxygen consumption ($\text{VO}_2 \text{ máx}$) was measured by the modified Bruce protocol using a spirometer. The pre intervention showed significant differences between the NE (Normal Estrogen) and ED (Estrogen Deficit) groups. Even so, the literature classifies the aerobic conditioning of these groups as weak. After the 12 weeks of intervention the ED group improved in 7% this variable that even lower than the EN group, has high clinical relevance. Through the 1 repetition maximum test (1RM) in the leg press was measured the strength of lower limbs. The pre intervention did not show difference, but post intervention the ED group presented higher results than the EN group. Endothelial function was measured by peripheral arterial tonometry (PAT) using Endo-PAT. The pre intervention measures did not show significant differences between the NE and ED groups, but after the 12 weeks of combined training, the ED group showed values of endothelial function well above those of the NE group (1.01 ± 0.1 vs 0.70 ± 0.06 , LnRHI (logarithm of the reactive hyperemia index), $P = 0.01$). According to our results it was possible to notice that the sedentary lifestyle seems to play a crucial negative role in the endothelial function, because the differences in this variable were only detected after the ED group improved their level of physical fitness.

Key words: Physical conditioning, estrogen; endothelial function

Introduction

Cardiovascular diseases (CVDs) are among the greatest public health problems in the modern world, accounting for the highest rates of mortality and morbidity among men and women (Go, Mozaffarian et al., 2013). Between 30 and 45 years of age cardiovascular events affect men more than women. After 45 years old, though, the number of events in both genders are equivalent, making CVDs the main cause of death for the female population (Gholizadeh and Davidson 2008). Epidemiological evidence suggests that hormonal changes in women, more specifically the reduction of estrogen is the primary source for increased risk of CVDs (van der Graaf, de Kleijn et al., 1997). The literature have shown that the lack of estrogen in young and middle-aged women, whether due to surgical causes or early menopause, has been associated with an increased risk of myocardial infarction, stroke and death (Rivera, Grossardt et al., 2009). Some authors have suggested that this condition, compared to the estrogen deficiency promoted by physiological menopause, carries an even greater cardiovascular risk (Tezini, Dias et al., 2013).

Thus, it can be said that estrogen is able to protect the cardiovascular system (Miller and Duckles 2008), because endothelial function in women is dependent on estrogen levels (Hagmar, Eriksson et al., 2006). Studies indicate that, in the absence of estrogen, endothelium-dependent nitric oxide (NO) release is reduced and the estrogen's ability to increase this response will decrease with time after the oophorectomy, or loss of ovarian function (Miller and Duckles 2008). Even though hormone replacement therapy (HRT) is still widely used, even after studies have presented evidence that challenges its protective effects, highlighting the increased risk of developing cancer and cardiovascular diseases (Novella, Dantas et al., 2012). A recent study indicates that physical exercise may produce estrogen-like effects when considered vascular health (Novella, Dantas et al., 2012), since in a study with postmenopausal women no difference was found in fluid-mediated dilatation (FMD) between (HTR) ", " exercise " and " HTR + exercise ", these findings were attributed to a possible redundancy in the mechanism with no additive effect (Jungersten, Ambring et al., 1997). Nowadays, in order to promote improvements in endothelial function and peripheral blood flow, the most used training model has been combined training, since the union of aerobic and strength exercises is able to minimize the functional limitations present in aging regarding different pathological conditions (Umpierre 2007).

Considering the aforementioned studies, we developed this research with the objective of investigating the influence of physical conditioning on the endothelial function of women. Could physical exercise replace HTR in combating CVD in women with estrogen deficiency?

Methods

Subjects

Ninety untrained women were nominated by Poloclínica Wilson Aita to participate in a first meeting, which served to determine which met the inclusion criteria of this study.

Women could not have participated in any training program with a weekly frequency greater than once, had not performed any type of exercise in the last six months prior to the

study, had never undergone HTR, do not be smoker, alcoholic, diabetic, do not use of antihypertensive medications or even never have been treated with chemotherapy.

All women were advised not to engage in any activity other than their normal daily life, not to eat caffeinated foods or beverages or alcoholic beverages during the 48 hours prior to the data collection. Of these, twenty-two untrained women (figure 1), aged 32-63 years, divided into two groups participated in the study; estrogen deficiency (ED, $n = 11$), ($\text{FSH} \geq 21.7 \text{ mIU / mL}$); And normal estrogen (NE, $n = 11$), ($\text{FSH} 2.8 - 11.3 \text{ ml / mL}$) (Wayne 2010).

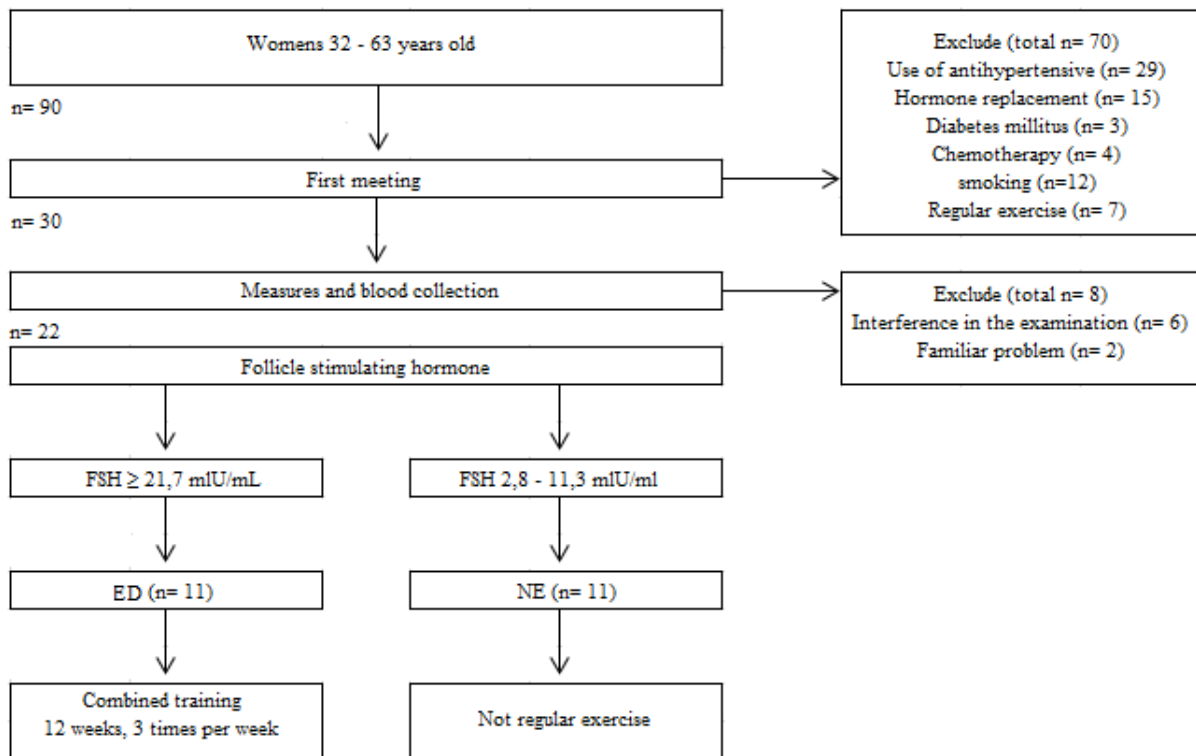


Figure 1. The experimental design scheme

Women who were still menstruating were evaluated during the follicular phase of their menstrual cycle. This study was submitted and approved by the research ethics committee of the Federal University of Santa Maria, opinion number 660.089.

Body Composition

The body mass measurements (BM) were made with an analogue scale with a resolution of 0.1 kg, of brand Filizola. Stature (EST) was measured with a metal stadiometer of the same mark with resolution of 1 mm. The body mass index (BMI), according to the formula $\text{mass (kg) / stature}^2 \text{ (m)}$ (Anjos 1992) was calculated using the values of the cited measures. The skin folds (SF), triceps, supra iliac and thigh were measured with a scientific plicometer of the cescof mark and used for ΣSF variable. To estimate body density we used the Jackson and Pollock equation for women (Jackson, Pollock et al., 1980). The percentage of fat was estimated according to Heyward (HEYWARD 2000).

Peripheral arterial tonometry and Hemodynamics variables

The basal blood pressure (BP) was measured in the sitting position after 10 minutes of rest with a sphygmomanometer placed on the right arm. The subjects were then placed in the supine position to measure resting heart rate (HR) and peripheral arterial tonometry (PAT) using Endo-PAT (Itamar Medical LTDA System, Caesarea) to capture changes in arterial tone Originated by the vascular endothelium through bio-sensors (probes) placed at the fingertips, detecting changes in digital volume through the pulse waves. In this way, a sphygmomanometer cuff was placed on one arm (arm study), while the other served on control (arm control). A peripheral arterial tonometry probe was also placed on one finger of each hand for continuous recording of the PAT signal. After a 10-minute equilibration period, the sphygmomanometer cuff was inflated to the value of 200 mm / hg and held for 5 minutes, when the cuff was deflated, the PAT continued to be recorded for 10 minutes. At the end of the experimental period only the ED group repeated this measure.

Byochemical measurements

After blood collection the blood was separated and stored at -80°C until analysis of the levels of follicle stimulant hormone (FSH), triglycerides, endothelin 1 (ET1), interleukins 1 (IL-1), 6 (IL-6), 10 (IL-10) and tumoral necrosis factor alfa (TNF α). Triglyceride analyzes were dosed in the cobas mira $\text{\textcircled{R}}$ system (Poland) using bioclin $\text{\textcircled{R}}$ kits (Quimica Basica-Quebasa, BH). Serum levels of cytokines and endothelin were determined by the ELISA technique using commercial kits from R & D Systems $\text{\textcircled{R}}$ (Minneapolis, MN, USA), FSH was measured by the chemilumectomy method using the ADVIA Centaur Classic Siemens $\text{\textcircled{R}}$ (POLAND) , and kit 192 of lot 192.

Cardiorrespiratory fitness measurements

Through maximal treadmill test (Inbramed $\text{\textcircled{R}}$, Porto Alegre, Brazil), maximal oxygen consumption ($\text{VO}_{2\text{max}}$) was measured by the modified Bruce protocol (Bruce, Kusumi et al., 1973) using a spirometer (CPX Express Operator Manual Series Medgraphics cardiorepiratory diagnostics $\text{\textcircled{R}}$). This test started with the patient at rest, starting only after her respiratory exchange rate (RER) being less than 0.85. The time elapsed since the 1.7 mph phase and 10% slope, first step of the original protocol. Heart rate (HR) was continuously monitored during the test (Polar RS 400, Polar Electro Oy, Kempele, Finland). Each stage of the test was three minutes and continued until maximal exhaustion (signaled by manual gestures), reaching its end was considered valid when some of the following criteria were reached (Howley, Bassett et al., 1995):

- 1) Stay in test longer than nine minutes.
- 2) Obtaining the estimated maximum heart rate (HR_{max}) ($220 - \text{age}$),
- 3) Occurrence of a plateau in the consumption of oxygen (VO_2) with the increase of speed in the treadmill.
- 4) Obtaining an RER greater than 1.1,

5) Perception of effort greater than 17 (very intense - Borg RPE scale). (Borg 2000)

All subjects were evaluated by the same trained evaluator in the presence of a cardiologist with laboratory temperature maintained between 24 and 26 degrees in all tests.

Ventilation (VE), as well as VO₂ and carbon dioxide (VCO₂) were collected every three breaths with the gas analysis system being calibrated for each test.

Maximum strength measurements

In order to perform the 1 repetition maximum test (1 RM), the women warmed up with 5 to 10 repetitions in the equipment that would be tested, light weight (40% to 60% of the 1RM estimate), then 1 minute of interval. Next step, slight stretching and re-heat from 3 to 5 repetitions, moderate weight (60% to 80% of 1RM estimate) and 2 minutes apart. In order to try the 1RM at a weight close to the maximum, for subjects who completed 2 to 3 repetitions was added to the lower limbs tests of 14 kg to 18 kg or 10% to 20% of load, respecting a 5 minute interval. In this way, to follow until the individual realizes only 1RM with the perfect execution of the movement in the leg press, that is, with a 90 degree amplitude and repeating 2 seconds for both concentric and eccentric phases (FLECK 1997).

Exercise training prescription

The experimental period consisted of a program that combined strength exercises with aerobic circuit three times a week for three months, which only the ED group was submitted to. The exercise sessions were approximately 50 minutes long, composed of 5 minutes of warm-up on a treadmill, two muscle strength exercises (one for lower limbs and one for upper limbs), followed by an aerobic exercise block in the following order: Leg press, bench press, aerobic; Knee extensor, frontal pull, aerobic; Knee flexion, flying, aerobic; Plantar flexion, inverse fly, aerobic; Adduction, biceps, aerobic; Abduction, triceps pulley, aerobic, The interval time between strength exercises and between these and aerobics was approximately 15 seconds.

Table 1. *Combined training program*

Mesocycle	Week	Periodization training	Duration
1	1 - 4	Strength (1 x 18-20 RMs) Aerobic (6 x 5' to 85-90% A.T)	50 min.
2	5 - 8	Strength (2 x 12-15 RMs) Aerobic (6 x 5' to 90-95% A.T)	50 min.
3	9 - 12	Strength (3 x 8-10 RMs) Aerobic (6 x 5' to 95-100% A.T)	50 min.

A.T: Anaerobic T hreshold; RMs: Maximum Repetitions

In order to determine the intensity of the aerobic and force stimuli, Control by HR (heart rate) corresponding to the HRDP (heart rate deflection point) (Conconi, Ferrari et al., 1982), and maximal repetition weight test were used (Shimano, Kraemer et al. 2006).

Statistical analysis

Data were tabulated and treated in the Graf Pad Prism® program (version 6.0). To evaluate the normality of the data, we used the Shapiro Wilk test. For comparison between groups and time we used unpaired t-test and intra-paired T-test groups.

Results

Table 2. *Subject characteristics*

Variables	NE (n=11)	ED (n=11)
Age, yr	35 ± 2	59 ± 2*
Height, m	1.6	1.6
Weight, Kg	67 ± 14	78 ± 15
BMI, Kg/m ²	26 ± 5	30 ± 5
Body fat, %	35 ± 6	36 ± 6
Waist to hip ratio	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1
Systolic BP, mm/hg	121 ± 13.8	133.3 ± 15.6
Diastolic BP, mm/hg	82.3 ± 6.8	85.3 ± 13.1
Heart rate, bpm	69 ± 3.3	66 ± 1.6
VO ₂ peak ml.Kg.min	30.1 ± 1	20.1 ± 1*
1RM (leg press), Kg	162.5 ± 6.2	139.6 ± 13.2
FSH (pg/ml)	3.6 ± 1.5	61 ± 18*

Values are means ± SE. BMI, body mass index; Systolic BP, systolic blood pressure; Diastolic BP, diastolic blood pressure; VO₂ peak maximal aerobic capacity; 1RM, repetition maximum; FSH, follicular stimulator hormone. Significant difference within ED and NE (p < 0.05)

Subject Characteristics

According to table 2, individuals in the ED group are approximately 24 years older than those in the NE group. Although there was a large difference in age (p = 0.0001) between the groups, these differences were not observed for weight, height, BMI, % fat (p = 0.15) and Waist to hip ratio. There were also no differences in systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and heart rate. Regarding the variables of physical conditioning, the consumption oxygen peak (VO₂peak) of the ED group was significantly lower (p = 0.001), differently from the lower limbs strength, which did not show differences for either 1 RM of knee extensor chair (p = 0.41), or for the 1RM in the leg press (p = 0.21).

Biochemical variables

In Table 1, it can be observed that the FSH values of the ED group were significantly higher (p = 0.001) than those seen in the NE group. In figure 2, these differences were repeated in an inverse way in relation to IL-10 (0.001), but not with IL-1 (p = 0.15), IL-6 (p = 0.12) and TNFα ± (p = 0.14) which did not present any difference between the groups. When we observed the values of ET1, we found out that women with ED presented higher values (p = 0.001) than those presented by the NE group.

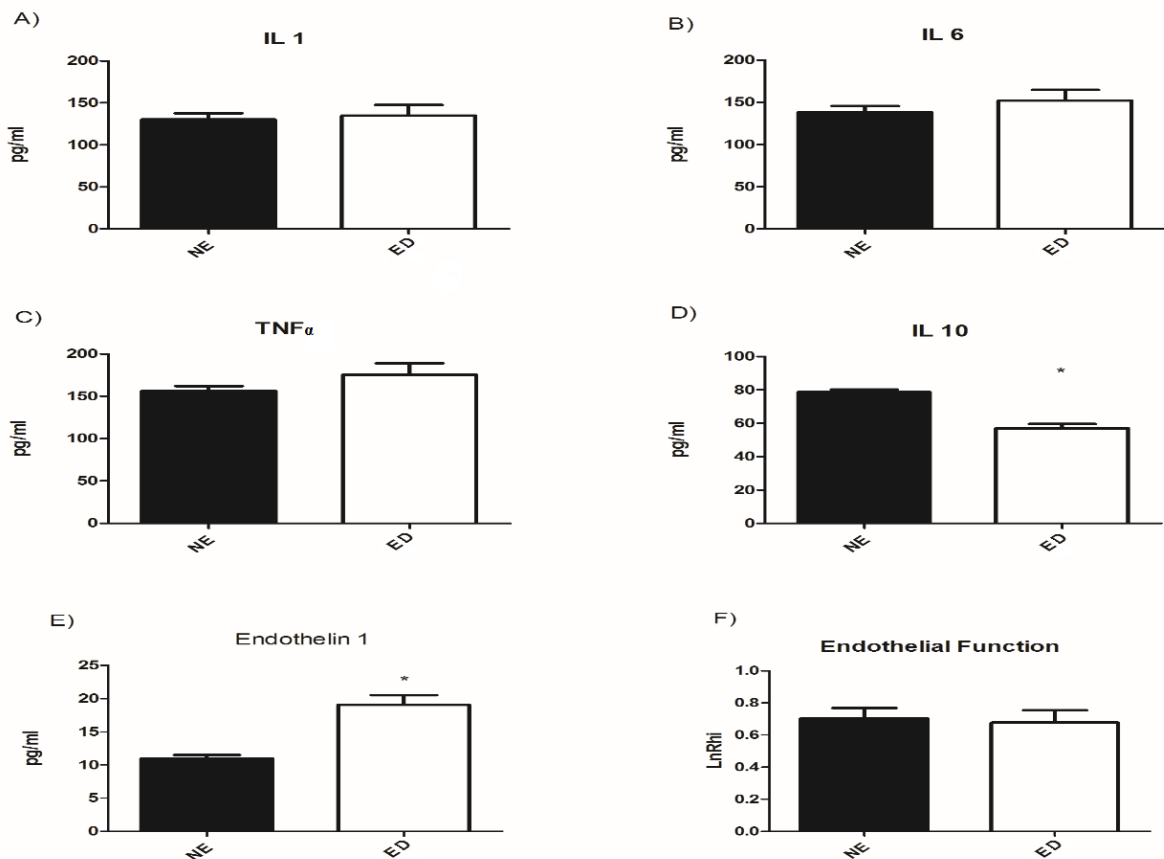


Fig 2. Effects of strogen in the IL-1, IL-6, IL- 10, TNFa , endothelin 1 and endothelial function, assessed in women with/ estrogen deficiency (n=11) and normal estrogen (n= 11) before combined training program. *Significant difference between ED group and NE group (P < 0.05).

Endothelial function and hemodynamic variable

Both groups before the intervention had the same values for systolic and diastolic blood pressure, heart rate (table 1) and endothelial function (figure 2).

Impact of 12-wk Combined Training Program

According to our data, the combined training program did not change any of the body composition variables, since for BMI, fat mass% and Waist to Rip ratio. The 12-week CT program did not change systolic and diastolic blood pressure values, nor there were significant changes in heart rate. According to the results presented in table 3, we can observe that the subjects in the ED group improved their performance in the 1 RM (leg press) (1). The same results were not seen for peak VO₂ (p = 0.14).

Table 3. Effect of combined training in the ED group fitness (n=11)

Variables	Before	After
VO ₂ peak	20.1 ± 3.4	21.5 ± 1
1RM (leg press)	139.6 ± 33.2	231.7 ± 13.2*

Values are means ± SE. VO₂ peak, maximal aerobic capacity, 1RM, repetition maximum; *Significant difference within ED before and ED after (p < 0.05)

Table 4, shows that after the intervention, the ED group had lower $VO_{2\text{ peak}}$ values than those found for the NE group ($p = 0.0001$). When comparing the 1RM (leg press) tests of both groups, the ED performed significantly better than the NE ($p = 0.0003$).

Table 4. Comparing the ED group fitness after combined training program ($n = 11$) with the NE group ($n = 11$)

Variables	NE	ED after
$VO_{2\text{ peak}}$	30.1 ± 1	$21.5 \pm 1^*$
1RM (leg press)	162.5 ± 6.2	$231.7 \pm 13.2^*$

Values are means \pm SE. $VO_{2\text{ peak}}$, maximal aerobic capacity; 1 RM, repetition maximum; *Significant difference within ED before and ED after ($p < 0.05$)

We can observe (figure 3) that after the intervention period with CT, the values of IL-1 ($p = 0.001$), IL-6 ($p = 0.001$), and $TNF\alpha$ ($p = 0.001$), as well as IL 10 = 0.001) were altered. Figure 3 shows a decrease in ET1 values ($p = 0.006$), as opposed to endothelial function that increased with training ($p = 0.001$).

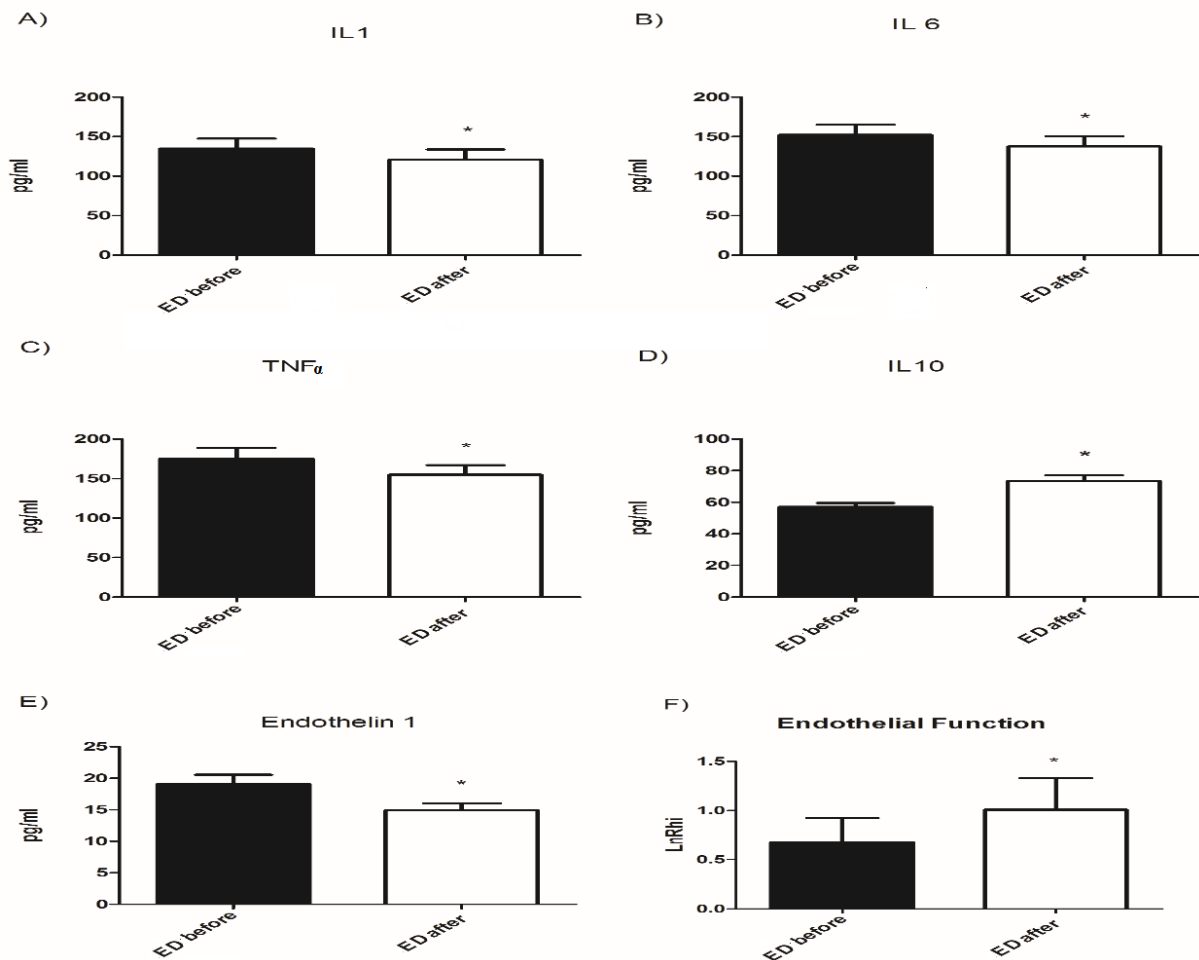


Fig 3. Effects of combined training in the IL-1, IL-6, IL-10, $TNF\alpha$, endothelin 1 and endothelial function, assessed in women with/estrogen deficiency ($n=11$). *Significant difference between ED group and NE group ($P < 0,05$).

Biochemical Measurements and endothelial function

In Figure 4, we can see that IL-1 did not present difference between the groups, the same happens for IL-6, IL-10 and TNF α . However, our findings indicate that after the intervention period the values presented for ET1 were higher for the ED group (11 ± 0.5 vs. 14.9 ± 1.1 pg / ml, respectively, $p = 0.004$). These differences were repeated for LnRHI values, in favor of the E D group submitted to 12 weeks of CT ($p = 0.017$, fig 5).

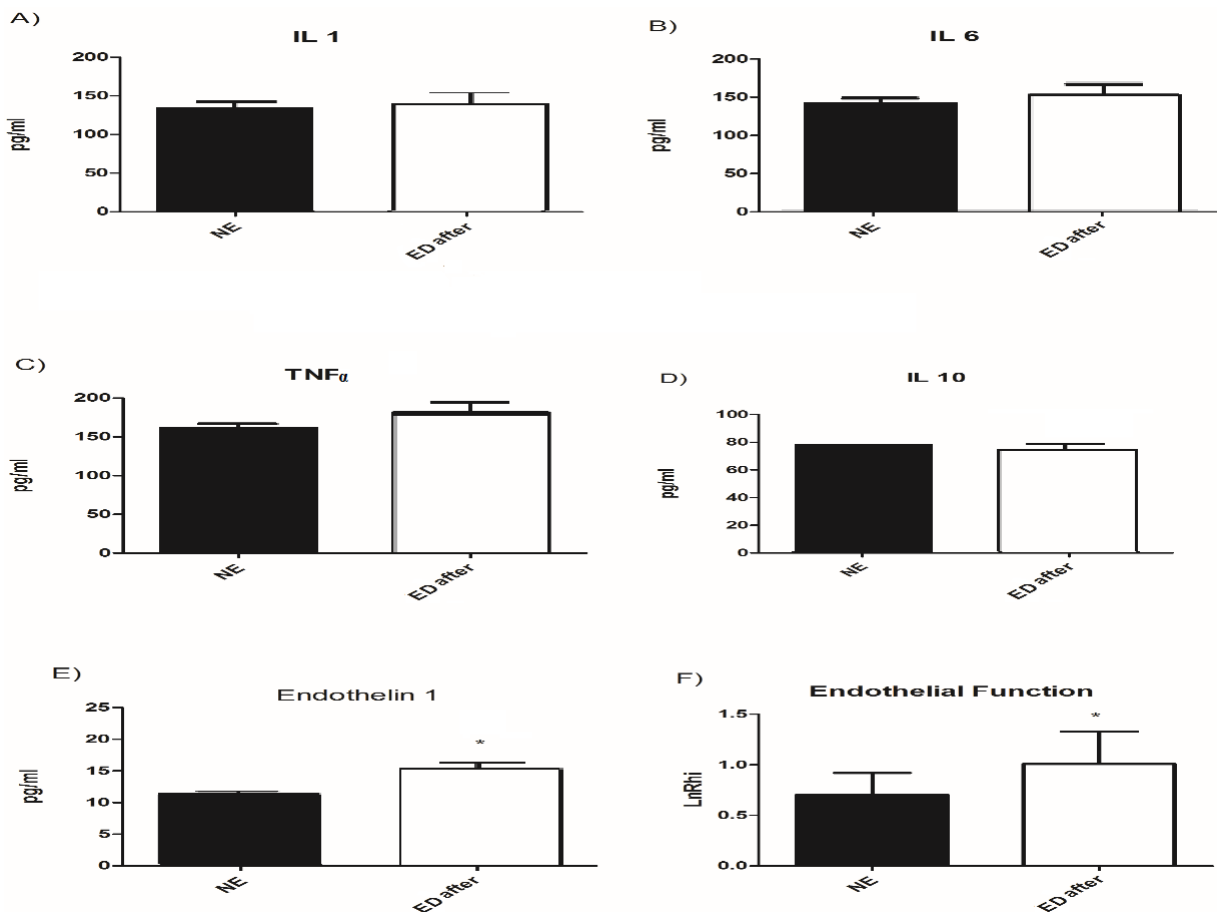


Fig 4. Effects of combined training in the IL-1, IL-6, IL-10, TNF α , endothelin 1 and endothelial function, assessed in women with estrogen deficiency (n=11), compared to the values of NE group (n=11). *Significant difference between ED group and NE group ($P < 0,05$).

Discussion

Some studies have previously emphasized that formation and release of NO is induced by estrogen (Chen, Cui et al., 2015), and NO plays an important role in endothelial function (Green, Dawson et al., 2014). Aligned with this, there is another recent finding, which reports the benefits of physical exercise on endothelial function, making it more prevalent for postmenopausal women than for women with normal estrogen levels (Pierce, Eskurza et al., 2011). However, the data presented in our study demonstrate that when directly measuring endothelial function, no different values were found between the groups before the ED group was submitted to CT, in this case it was not possible to identify apparent deficiencies that could be associated to age or the difference in estrogen levels in this variable.

Our data point in contrary to the results of another study, which showed worse endothelial function in healthy women with estrogen deficiency compared to healthy young women (La Favor, Kraus et al., 2014). It is important to point out that the only variables that differentiate our groups are age and FSH, thus identifying older women with estrogen deficiency. Previous studies indicate that sedentary behavior is associated with overweight and obesity, independent risk factors for a multitude of chronic diseases, including cardiometabolic diseases. (Matthews, Chen et al., 2008). When comparing our study with another that did not consider if the individuals exercised before the study period, we found no difference in the lower limbs strength in both groups (Hakkinen, Kraemer et al. 2001), which highlights the influence of sedentarism in our results.

Differently from lower limbs strength, VO_{2peak} , presented higher values for women in the NE group. However, in classifying the level of physical fitness according to the age group of each group, the literature qualifies them as regular or poor, that is, even with statistical difference, both are found with low level of cardiorespiratory fitness (Heyward 2006). The intervention period was not sufficient to statistically increase the VO_{2peak} of the ED group.

The importance of these results is due to the fact that oxygen consumption decreases by about 5% to 15% in each decade, and its percentage of improvement for middle-aged individuals is around 20% (Barros 2000), thus, 7% ED group showed that with CT, in this way, it was possible to recover the values of approximately ten years ago. It is also important to note that cardiorespiratory fitness has been an indicator of all causes of mortality, regardless of BMI in women. (Farrell, Braun et al., 2002).

Although no training model can stop the biological aging process, there is evidence that regular exercise can minimize the physiological effects of a sedentary lifestyle, increase life expectancy, and limit the development or progression of chronic diseases. (Chodzko-Zajko, Proctor et al., 2009). In the lower limb strength, it was seen that CT significantly improved the results of 1RM for both leg press and knee extension chair in the ED group, but when we compared these results with those of the NE group, only the 1 RM test in the leg press showed higher values. Another study that evaluated women in the same age group also observed improvements in 1RM tests for lower limbs, and stated that CT can be an efficient strategy to avoid decrease in strength of this population, avoiding consequences associated with this problem, such as the decrease in mobility, incident disability and mortality (Myette-Cote, Archambault-Therrien et al., 2016).

Even with positive changes in physical fitness, no differences were observed in systolic, diastolic and heart rate of the ED group after the intervention. We highlight the fact that the similarity between the groups was maintained, due to the fact that they are composed by healthy women, with the values of these variables being within the normality patterns. These results corroborate a recent study addressing the same target population, which even after the use of oral estrogen did not alter the values of these variables (Harvey, O'Donnell et al., 2016). In addition, no changes were seen in any body composition variable.

We can attribute such results to the weekly exercise volume that was insufficient according to the American College of Sports Medicine (ACSM) guidelines, which indicates the 150 minutes used in our study only for body weight maintenance and a volume greater than 250 minutes to promote weight loss (Donnelly, Blair et al., 2009). No differences were also seen for IL-1, IL-6 and $TNF\alpha$, however, IL-10 values were higher in the NE group. A recent study found large ER α expression in monocytes and macrophages, indicating that inflammatory responses can be modulated by estrogen (Toniolo, Fadini et al., 2015). However, in another similar study, the level of physical activity was correlated with the inflammatory profile in middle-aged and elderly women, the results showed that even with different ages the values of the inflammatory markers were higher in women with low levels

of daily physical activity . (Wu, Shu et al., 2014). It is important to note that the effects of estrogen were seen in ET1 in the NE group.

This can be easily explained by recent work which has shown that estrogen is able to modulate the effects of ET1 on the cardiovascular system, probably by inhibiting its production in the endothelium. (Lekontseva, Chakrabarti et al., 2010). Even so, our CT program was able to promote improvement in all variables of the inflammatory profile in the ED group.

We emphasize the importance of this result because IL-10 has a great anti-inflammatory power capable of inhibiting the proliferation of IL-1, IL-6 and TNF α , as well as its important antioxidant role (Kwon, Cha et al., 2016).

These inflammatory molecules are released by activated macrophages and have systemic and local action, which may contribute to increased insulin resistance, cancer risk, and other diseases associated with obesity (Wolin, Carson et al., 2010). It is known that inflammation is associated with cardiovascular problems, as increases in proinflammatory cytokines have been observed in patients with heart failure (Gullestad, Ueland et al., 2012). Another study analyzed the pro-atherogenic effects of some of these cytokines, and showed that they play some systemic role capable of increasing ET1 levels (Verma, Li et al., 2002).

Such results are in agreement with ours, whereas the improvement in the inflammatory profile in ED may have been important to promote significant reductions of ET1 after the CT program, even so, when compared with NE, we realized that even with these improvements, the ED values are still higher. Still in this aspect are other findings that attribute reductions in ET1 to the power of physical exercise to induce increases in NO bioavailability, promoting positive vascular adaptations, (Miyachi and Masaki 1999).

Maybe this mechanism can explain the improvement in the endothelial function of the ED group, but it does not explain completely that this improvement was enough to overcome the NE group. Thus, our study presented data indicating that the level of physical fitness may play a more important role in the endothelial function of postmenopausal women than the status of physiological estrogen. An earlier study investigated a possible additional effect of physical exercise on estrogen, and concluded that exercise or estrogen use may improve endothelial function in postmenopausal women, but these effects are not additive if both are used together (Harvey, Picton et al., 2005).

Another study that reinforces the importance of our findings is one that compared the endothelial function of ex-female athletes with sedentary women and showed that regular exercise has a beneficial influence on risk factors for cardiovascular diseases in women with estrogen deficiency, and that the use of HRT did not improve endothelial function beyond levels induced by regular exercise (Hagmar, Eriksson et al., 2006). These results are probably explained by the fact that estrogen and physical exercise compete in the same pathway to activate eNOS and consequently release endothelial NO (Zhang, McMillin et al., 2009).

Conclusions

Our results showed that only a normal estrogen status may not be sufficient to maintain endothelial health against sedentary behavior. Thus, our data do not support the hypothesis that only the difference in estrogen level may be the determining factor in the

endothelial function of these women. The present study showed that 12 weeks of CT were sufficient to promote positive changes in endothelial function in women with estrogen deficiency. Thus, this research findings indicate that improving physical fitness may be the determining factor in combating CVD and endothelial dysfunction in women with estrogen deficiency.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the prof. PhD. Renan M. Sampedro for his help in the construction of this work and prof. PhD. Daniela Lopes dos Santos for allowing the use of her laboratory to collect data.

DISCLOSURES

No financial or other conflict of interest was declared by the author.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Author contributions: F.C.F., F.A.A.S., R.B.N., conception and research design; F.C.F., training application; L.P., H.N.P., K.R.F.F., J.D., M.M.M., data collection; T.D., M.M.M.F.D., M.S.C., results interpretation; F.C.F., F.A.A.S., R.B.N., preparation of figures; F.C.F., manuscript editing and revision; F.A.A.S, R.B.N., approval of the manuscript final version; F.A.A.S.

REFERENCES

- ACMS (2009). Health-Related Physical Fitness Assessment Manual. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
- Anjos, L. A. (1992). "[Body mass index (body mass/body height-2) as indicator of nutritional status in adults: review of the literature]." Rev Saude Publica **26**(6): 431-436.
- Barros, T. L. N. (2000). " Impacto do envelhecimento nas variáveis antropométricas, neuromotoras e metabólicas da aptidão física. ." Revista Brasileira de Ciência e movimento. **8**(21): 32.
- Borg, G. (2000). Escalas de Borg para a Dor e Esforço Percebido. . Manole.
- Bruce, R. A., F. Kusumi, et al. (1973). "Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease." Am Heart J **85**(4): 546-562.
- Chen, W. Y., Y. H. Cui, et al. (2015). "2-Methoxyestradiol Induces Vasodilation by Stimulating NO Release via PPAR gamma/PI3K/Akt Pathway." PLoS One **10**(3).
- Chodzko-Zajko, W. J., D. N. Proctor, et al. (2009). "American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults." Med Sci Sports Exerc **41**(7): 1510-1530.
- Conconi, F., M. Ferrari, et al. (1982). "Determination of the anaerobic threshold by a noninvasive field test in runners." J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol **52**(4): 869-873.
- Donnelly, J. E., S. N. Blair, et al. (2009). "American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults." Med Sci Sports Exerc **41**(2): 459-471.
- Farrell, S. W., L. Braun, et al. (2002). "The relation of body mass index, cardiorespiratory fitness, and all-cause mortality in women." Obes Res **10**(6): 417-423.
- FLECK, S. J. K., William J. (1997). Fundamentos do Treinamento de força muscular. , 1997.
- Gholizadeh, L. and P. Davidson (2008). "More similarities than differences: An international comparison of CVD mortality and risk factors in women." Health Care for Women International **29**(1): 3-22.
- Go, A. S., D. Mozaffarian, et al. (2013). "Heart Disease and Stroke Statistics-2013 Update A Report From the American Heart Association." Circulation **127**(1): E6-E245.
- Green, D. J., E. A. Dawson, et al. (2014). "Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated?: A meta-analysis." Hypertension **63**(2): 376-382.
- Gullestad, L., T. Ueland, et al. (2012). "Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers." Cardiology **122**(1): 23-35.
- Hagmar, M., M. J. Eriksson, et al. (2006). "Endothelial function in post-menopausal former elite athletes." Clin J Sport Med **16**(3): 247-252.
- Hakkinen, K., W. J. Kraemer, et al. (2001). "Changes in electromyographic activity, muscle fibre and force production characteristics during heavy resistance/power strength training in middle-aged and older men and women." Acta Physiol Scand **171**(1): 51-62.
- Harvey, P. J., E. O'Donnell, et al. (2016). "After-exercise heart rate variability is attenuated in postmenopausal women and unaffected by estrogen therapy." Menopause **23**(4): 390-395.

- Harvey, P. J., P. E. Picton, et al. (2005). "Exercise as an alternative to oral estrogen for amelioration of endothelial dysfunction in postmenopausal women." Am Heart J **149**(2): 291-297.
- Heyward, V. H. (2006). Advanced Fitness Assessment and Exercise Prescription.
- HEYWARD, V. H., ; STOLARCZIC, L.M. (2000). Avaliação da composição corporal aplicada. São Paulo.
- Howley, E. T., D. R. Bassett, Jr., et al. (1995). "Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary." Med Sci Sports Exerc **27**(9): 1292-1301.
- Jackson, A. S., M. L. Pollock, et al. (1980). "Generalized equations for predicting body density of women." Med Sci Sports Exerc **12**(3): 175-181.
- Jungersten, L., A. Ambring, et al. (1997). "Both physical fitness and acute exercise regulate nitric oxide formation in healthy humans." Journal of Applied Physiology **82**(3): 760-764.
- Kwon, W. Y., H. N. Cha, et al. (2016). "Interleukin-10 deficiency aggravates angiotensin II-induced cardiac remodeling in mice." Life Sci **146**: 214-221.
- La Favor, J. D., R. M. Kraus, et al. (2014). "Sex differences with aging in nutritive skeletal muscle blood flow: impact of exercise training, nitric oxide, and alpha-adrenergic-mediated mechanisms." American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology **307**(4): H524-H532.
- Lekontseva, O., S. Chakrabarti, et al. (2010). "Endothelin in the female vasculature: a role in aging?" Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **298**(3): R509-516.
- Matthews, C. E., K. Y. Chen, et al. (2008). "Amount of time spent in sedentary behaviors in the United States, 2003-2004." Am J Epidemiol **167**(7): 875-881.
- Miller, V. M. and S. P. Duckles (2008). "Vascular actions of estrogens: functional implications." Pharmacol Rev **60**(2): 210-241.
- Miyauchi, T. and T. Masaki (1999). "Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system." Annu Rev Physiol **61**: 391-415.
- Myette-Cote, E., C. Archambault-Therrien, et al. (2016). "Physical fitness improvement in overweight postmenopausal women who do not lose fat mass in response to exercise training." Menopause.
- Novella, S., A. P. Dantas, et al. (2012). "Vascular Aging in Women: is Estrogen the Fountain of Youth?" Front Physiol **3**: 165.
- Pierce, G. L., I. Eskurza, et al. (2011). "Sex-specific effects of habitual aerobic exercise on brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged and older adults." Clin Sci (Lond) **120**(1): 13-23.
- Rivera, C. M., B. R. Grossardt, et al. (2009). "Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy." Menopause **16**(1): 15-23.
- Shimano, T., W. J. Kraemer, et al. (2006). "Relationship between the number of repetitions and selected percentages of one repetition maximum in free weight exercises in trained and untrained men." J Strength Cond Res **20**(4): 819-823.
- Tezini, G. C. S. V., D. P. M. Dias, et al. (2013). "Aerobic physical training has little effect on cardiovascular autonomic control in aging rats subjected to early menopause." Exp Gerontol **48**(2): 147-153.
- Toniolo, A., G. P. Fadini, et al. (2015). "Alternative activation of human macrophages is rescued by estrogen treatment in vitro and impaired by menopausal status." J Clin Endocrinol Metab **100**(1): E50-58.

- Umpierre, D. e. S., Ricardo (2007). "Efeitos hemodinâmicos e vasculares do treinamento resistido: implicações na doença cardiovascular." Arq. Bras. Cardiol. [online] **vol.89, n.4, pp.256-262.**(4).
- van der Graaf, Y., M. J. de Kleijn, et al. (1997). "Menopause and cardiovascular disease." J Psychosom Obstet Gynaecol **18**(2): 113-120.
- Verma, S., S. H. Li, et al. (2002). "Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein." Circulation **105**(16): 1890-1896.
- Wayne, P. (2010). "Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory." Clinical and Laboratory Standards Institute **Third Edition**.
- Wolin, K. Y., K. Carson, et al. (2010). "Obesity and cancer." Oncologist **15**(6): 556-565.
- Wu, S. H., X. O. Shu, et al. (2014). "Nonexercise physical activity and inflammatory and oxidative stress markers in women." J Womens Health (Larchmt) **23**(2): 159-167.
- Zhang, Q. J., S. L. McMillin, et al. (2009). "Endothelial nitric oxide synthase phosphorylation in treadmill-running mice: role of vascular signalling kinases." J Physiol **587**(Pt 15): 3911-3920.

4 CONCLUSÕES

Levando em consideração os resultados apresentados neste trabalho, é possível concluir que as doze semanas de intervenção com treinamento combinado, foram suficientes para promover alterações positivas no condicionamento físico de mulheres na pós menopausa. É importante ressaltar que mesmo sem alterar nenhuma variável da composição corporal e apresentar valores de ET1 e IL10 inferiores aos do grupo de mulheres na pré menopausa. O fato de estarem treinadas foi o suficiente para que apresentassem função endotelial melhor que o outro grupo. Estes resultados reforçam o importante papel do exercício físico no processo de remodelação endotelial, não havendo necessidade de qualquer outro tipo de intervenção com estrogênio para este fim, uma vez que não existe efeito aditivo em função da ativação de eNOS concorrer na mesma via.

4.1 PERSPECTIVAS

- A relação entre condicionamento físico com a função endotelial, marcadores plasmáticos de inflamação e endotelina 1, em mulheres com diferentes níveis de estrogênio.

REFERÊNCIAS

- AL-SAFI, Z. A. and N. SANTORO (2014). "Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms." Fertil Steril **101**(4): 905-915.
- ANTON, M. M., M. Y. Cortez-Cooper, et al. (2006). "Resistance training increases basal limb blood flow and vascular conductance in aging humans." J Appl Physiol (1985) **101**(5): 1351-1355.
- ASIKAINEN, T. M., K. KUKKONEN-HARJULA, et al. (2004). "Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomised controlled trials." Sports Med **34**(11): 753-778.
- ASTRAND, H., J. STALHAND, et al. (2011). "In vivo estimation of the contribution of elastin and collagen to the mechanical properties in the human abdominal aorta: effect of age and sex." J Appl Physiol (1985) **110**(1): 176-187.
- BALLIGAND, J. L. (2002). "Heat shock protein 90 in endothelial nitric oxide synthase signaling: following the lead(er)?" Circ Res **90**(8): 838-841.
- BITTNER, V. (2009). "Menopause, age, and cardiovascular risk: a complex relationship." J Am Coll Cardiol **54**(25): 2374-2375.
- CADORE, E. L., M. IZQUIERDO, et al. (2012). "Strength prior to endurance intra-session exercise sequence optimizes neuromuscular and cardiovascular gains in elderly men." Exp Gerontol **47**(2): 164-169.
- CADORE, E. L., R. S. PINTO, et al. (2014). "Strength and endurance training prescription in healthy and frail elderly." Aging Dis **5**(3): 183-195.
- CASEY, D. P., G. L. PIERCE, et al. (2007). "Effect of resistance training on arterial wave reflection and brachial artery reactivity in normotensive postmenopausal women." Eur J Appl Physiol **100**(4): 403-408.
- CERAVOLO, G. S., L. FERNANDES, et al. (2007). "Angiotensin II chronic infusion induces B1 receptor expression in aorta of rats." Hypertension **50**(4): 756-761.
- CHANG, S. H., C. S. KIM, et al. (2007). "Premenopausal factors influencing premature ovarian failure and early menopause." Maturitas **58**(1): 19-30.
- CHEN, W. Y., Y. H. CUI, et al. (2015). "2-Methoxyestradiol Induces Vasodilation by Stimulating NO Release via PPAR gamma/PI3K/Akt Pathway." PLoS One **10**(3).
- CHODZKO-Zajko, W. J., D. N. PROCTOR, et al. (2009). "American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults." Med Sci Sports Exerc **41**(7): 1510-1530.
- CHTARA, M., K. CHAMARI, et al. (2005). "Effects of intra-session concurrent endurance and strength training sequence on aerobic performance and capacity." Br J Sports Med **39**(8): 555-560.

- COX, D. A., J. A. VITA, et al. (1989). "Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans." Circulation **80**(3): 458-465.
- DEANFIELD, J. E., J. P. HALCOX, et al. (2007). "Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance." Circulation **115**(10): 1285-1295.
- ENGELEN, L., J. BOSSUYT, et al. (2015). "Reference values for local arterial stiffness. Part A: carotid artery." J Hypertens **33**(10): 1981-1996.
- FIGUEROA, A., S. Y. PARK, et al. (2011). "Combined resistance and endurance exercise training improves arterial stiffness, blood pressure, and muscle strength in postmenopausal women." Menopause-the Journal of the North American Menopause Society **18**(9): 980-984.
- FORSTERMANN, U. and T. MUNZEL (2006). "Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace." Circulation **113**(13): 1708-1714.
- GERGLEY, J. C. (2009). "Comparison of Two Lower-Body Modes of Endurance Training on Lower-Body Strength Development While Concurrently Training." Journal of Strength and Conditioning Research **23**(3): 979-987.
- GIACOMINI, D. R., MELLA, Eliane, A.C., CAMPESATTO, A (2009). "Reposição Hormonal: Vantagens e desvantagens." Semina. Ciências bilógicas e da saúde **27**: 71-91.
- GIRIBELA, C. R. G., GENGO, R., Hong. V., COLOMBO, F.M.C (2011). "Função e disfunção endotelial: da fisiopatologia às perspectivas de uso em pesquisa e na prática." Revista Brasileira de Hipertensão **18** (1):27-32.
- GREEN, D. J., N. D. HOPKINS, et al. (2016). "Sex differences in vascular endothelial function and health in humans: impacts of exercise." Exp Physiol **101**(2): 230-242.
- GREEN, D. J., M. T. HOPMAN, et al. (2017). "Vascular Adaptation to Exercise in Humans: Role of Hemodynamic Stimuli." Physiol Rev **97**(2): 495-528.
- HARLOW, S. D., M. GASS, et al. (2012). "Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging." Menopause **19**(4): 387-395.
- HARRISON, D. G., J. WIDDER, et al. (2006). "Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation." J Intern Med **259**(4): 351-363.
- JOYNER, M. J. and D. J. GREEN (2009). "Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors." J Physiol **587**(Pt 23): 5551-5558.
- KAWANO, H., H. TANAKA, et al. (2006). "Resistance training and arterial compliance: keeping the benefits while minimizing the stiffening." J Hypertens **24**(9): 1753-1759.
- KIM, K. H., K. MORIARTY, et al. (2008). "Vascular cell signaling by membrane estrogen receptors." Steroids **73**(9-10): 864-869.
- KOEBELE, S. V. and H. A. BIMONTE-Nelson (2016). "Modeling menopause: The utility of rodents in translational behavioral endocrinology research." Maturitas **87**: 5-17.

- KOLU, P., J. RAITANEN, et al. (2015). "Cost-Effectiveness of Physical Activity among Women with Menopause Symptoms: Findings from a Randomised Controlled Trial." PLoS One **10**(8).
- LAPU-BULA, R. and E. OFILI (2007). "From hypertension to heart failure: role of nitric oxide- mediated endothelial dysfunction and emerging insights from myocardial contrast echocardiography." Am J Cardiol **99**(6B): 7D-14D.
- MAHMOOD, S. S., D. LEVY, et al. (2014). "The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective." Lancet **383**(9921): 999-1008.
- MAIORANA, A., G. O'DRISCOLL, et al. (2000). "Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure." Am J Physiol Heart Circ Physiol **279**(4): H1999-2005.
- MCARDLE, W. D., KATCH, F.I, KATCH, V.L.L.W (2010). Exercise Physiology: Nutrition, Energy, and Human Performance. BALTIMORE.
- MENDELSON, M. E. (2000). "Nongenomic, ER-mediated activation of endothelial nitric oxide synthase: how does it work? What does it mean?" Circ Res **87**(11): 956-960.
- MENDELSON, M. E. (2002). "Protective effects of estrogen on the cardiovascular system." Am J Cardiol **89**(12A): 12E-17E; discussion 17E-18E.
- MENESES, A. L., C. L. FORJAZ, et al. (2015). "Influence of endurance and resistance exercise order on the postexercise hemodynamic responses in hypertensive women." J Strength Cond Res **29**(3): 612-618.
- MIYACHI, M., H. TANAKA, et al. (2005). "Lack of age-related decreases in basal whole leg blood flow in resistance-trained men." J Appl Physiol (1985) **99**(4): 1384-1390.
- MOREAU, K. L., K. L. HILDRETH, et al. (2012). "Endothelial Function Is Impaired across the Stages of the Menopause Transition in Healthy Women." Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism **97**(12): 4692-4700.
- NABEL, E. G. S., A. P; GANZ, P. (1990). "Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis." J Am Coll Cardiol.
- NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY et al. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. Menopause (New York, NY), v. 19, n. 3, p. 257, 2012.
- NOVELLA, S., A. P. DANTAS, et al. (2012). "Vascular Aging in Women: is Estrogen the Fountain of Youth?" Front Physiol **3**: 165.
- NYBERG, M., K. SEIDELIN, et al. (2014). "Biomarkers of vascular function in premenopausal and recent postmenopausal women of similar age: effect of exercise training." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **306**(7): R510-517.

- O'DONNELL, E., J. M. GOODMAN, et al. (2011). "Clinical review: Cardiovascular consequences of ovarian disruption: a focus on functional hypothalamic amenorrhea in physically active women." J Clin Endocrinol Metab **96**(12): 3638-3648.
- PEREIRA, A., M. IZQUIERDO, et al. (2012). "Effects of high-speed power training on functional capacity and muscle performance in older women." Exp Gerontol **47**(3): 250-255.
- PINNA, C., A. CIGNARELLA, et al. (2008). "Prolonged ovarian hormone deprivation impairs the protective vascular actions of estrogen receptor alpha agonists." Hypertension **51**(4): 1210-1217.
- POREDOS, P. and M. K. JEZOVIK (2013). "Testing endothelial function and its clinical relevance." J Atheroscler Thromb **20**(1): 1-8.
- POSADAS-SANCHEZ, R., N. PEREZ-HERNANDEZ, et al. (2017). "Interleukin-27 polymorphisms are associated with premature coronary artery disease and metabolic parameters in the Mexican population: the genetics of atherosclerotic disease (GEA) Mexican study." Oncotarget.
- PRENTICE, R. L., J. E. MANSON, et al. (2009). "Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause." Am J Epidemiol **170**(1): 12-23.
- RAKOBOWCHUK, M., C. L. MCGOWAN, et al. (2005). "Effect of whole body resistance training on arterial compliance in young men." Exp Physiol **90**(4): 645-651.
- RHEE, S. G. (2006). "Cell signaling. H₂O₂, a necessary evil for cell signaling." Science **312**(5782): 1882-1883.
- ROSS, R. (1993). "The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s." Nature **362**(6423): 801-809.
- SABIAI, R. V. S., J.E; RIBEIRO, R.P.P (2004). "Efeito da atividade física associada à orientação alimentar em adolescentes obesos: comparação entre o exercício aeróbico e anaeróbico." Revista Brasileira de Medicina do Esporte **vol.10 no.5** (5).
- SAMPSON, A. K., K. M. MORITZ, et al. (2008). "Enhanced angiotensin II type 2 receptor mechanisms mediate decreases in arterial pressure attributable to chronic low-dose angiotensin II in female rats." Hypertension **52**(4): 666-671.
- SEALS, D. R., C. A. DESOUZA, et al. (2008). "Habitual exercise and arterial aging." J Appl Physiol (1985) **105**(4): 1323-1332.
- SILVA, R. F., E. L. CADORE, et al. (2012). "Concurrent training with different aerobic exercises." Int J Sports Med **33**(8): 627-634.
- SIQUEIRA, C. V. (2006). Efeitos do Treinamento de força no fluxo sanguíneo e produção de óxido nítrico em mulheres pós-menopáusicas., Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- SOUZA, H. C. D. and G. C. S. V. TEZINI (2013). "Autonomic Cardiovascular Damage during Post-menopause: the Role of Physical Training." Aging Dis **4**(6): 320-328.

- TADDEI, S., F. GALETTA, et al. (2000). "Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes." Circulation **101**(25): 2896-2901.
- TAYLOR, N. A. S., GROELLER, H (2008). Physiological bases of health-enhancing physical activity for menopausal women. Physiological Bases of Human Performance during Work and Exercise, Churchill Livingstone. **1**.
- TEIXEIRA, L., R. M. RITTI-DIAS, et al. (2011). "Post-concurrent exercise hemodynamics and cardiac autonomic modulation." Eur J Appl Physiol **111**(9): 2069-2078.
- THIJSSSEN, D. H., A. J. MAIORANA, et al. (2010). "Impact of inactivity and exercise on the vasculature in humans." Eur J Appl Physiol **108**(5): 845-875.
- THOMOPOULOS, C., C. LOMBARDI, et al. (2013). "Combined exercise training in postmenopausal women: implications for vascular hemodynamics." J Clin Hypertens (Greenwich) **15**(4): 221-223.
- UMPIERRE, D. e. S., RICARDO (2007). "Efeitos hemodinâmicos e vasculares do treinamento resistido: implicações na doença cardiovascular." Arq. Bras. Cardiol. [online] **vol.89, n.4, pp.256-262**.(4).
- VITA, J. A. and J. F. KEANEY, Jr. (2002). "Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk?" Circulation **106**(6): 640-642.
- VONA, M., G. M. CODELUPPI, et al. (2009). "Effects of different types of exercise training followed by detraining on endothelium-dependent dilation in patients with recent myocardial infarction." Circulation **119**(12): 1601-1608.
- WALSH, J. H., W. BILSBOROUGH, et al. (2003). "Exercise training improves conduit vessel function in patients with coronary artery disease." J Appl Physiol (1985) **95**(1): 20-25.
- WILLIAMS, M. A., W. L. HASKELL, et al. (2007). "Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update - A scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism." Circulation **116**(5): 572-584.
- WOYWODT, A., F. H. BAHLMANN, et al. (2002). "Circulating endothelial cells: life, death, detachment and repair of the endothelial cell layer." Nephrol Dial Transplant **17**(10): 1728-1730.
- ZHANG, Q. J., S. L. MCMILLIN, et al. (2009). "Endothelial nitric oxide synthase phosphorylation in treadmill-running mice: role of vascular signalling kinases." J Physiol **587**(Pt 15): 3911-3920.