

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

**EFEITOS DO TREINAMENTO NO PERFIL
OXIDATIVO-INFLAMATÓRIO DE MULHERES COM
SÍNDROME METABÓLICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Flávia Mariel Steckling

Santa Maria, RS, Brasil 2015

EFEITOS DO TREINAMENTO NO PERFIL OXIDATIVO-INFLAMATÓRIO DE MULHERES COM SÍNDROME METABÓLICA

Flávia Mariel Steckling

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
Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Daniela Lopes dos Santos

Santa Maria, RS, Brasil
2015

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Educação Física e Desportos
Programa de Pós-Graduação em Educação Física**

A comissão organizadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**EFEITOS DO TREINAMENTO NO PERFIL OXIDATIVO-
INFLAMATÓRIO DE MULHERES COM SÍNDROME
METABÓLICA**

elaborada por

Flávia Mariel Steckling

como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Educação Física


COMISSÃO EXAMINADORA:



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



Álvaro Reischak de Oliveira, Dr. (UERGS)



Cristina Wayne Nogueira, Dra. (UFSM)

Santa Maria, 06 março de 2015.

Ao meu pai...

AGRADECIMENTOS

Não há outra maneira de começar este agradecimento a não ser fazendo pela pessoa mais grandiosa que conheço. Meu exemplo de vida, de guerreira, de integridade, de fé e de amor incondicional, minha mãe. Sei que nunca mediu esforços para que tudo isso fosse possível, obrigada pelos ensinamentos e por sacrificar inúmeras vezes a sua vontade pela minha.

Aos meus irmãos, pelo amor, torcida, palavras de incentivo, por todas as ligações e vai e vem de rodoviárias e malas.

Aos meus amigos de longe, por todo incentivo, palavras de carinho e esperança, saber que posso contar com vocês incondicionalmente apesar da distância, muitas vezes, foi o que me manteve aqui. Aos meus novos amigos de perto, obrigada pela compreensão da ausência e da impaciência. A quem sempre estive muito perto, acalmando o coração.

À professora Daniela minha co-orientadora, obrigada por me receber sempre com tanto carinho, pelos esclarecimentos, pela oportunidade com o grupo de estudos de fisiologia do exercício, mas acima de tudo obrigada pela sensibilidade para resolver problemas que muitas vezes não eram profissionais.

Ao Professor Nando, por todas as conversas e ensinamentos, e principalmente aos meus queridos amigos do BIOEX: Lele, Bresciani, Mauro, Guilherme e Ana obrigada por todo auxílio e por dividir os dias não tão bons. Ao mais novo Dr. e amigo Fred, te agradeço por me fazer acreditar que ainda existem pessoas do bem nesse mundo, por todos mates, pelas risadas, pelos desabaços, por dizer que daria certo, mesmo que muitas vezes nem tu acreditavas nisso.

Aos meus colegas do laboratório de bioquímica, especialmente ao Sílvio, Aline, Guilherme e Rômulo pelos cafés e trocas de experiência. A pessoa que esteve diretamente envolvida no desenrolar de toda essa caminhada, obrigada Juliano, principalmente pela paciência, por compreender as minhas limitações e por toda ajuda.

À lembrança amorosa do meu pai, foi por algumas promessas que acabei em Santa Maria, e foi sem dúvida alguma, essas lembranças que me mantiveram aqui. Obrigada por toda luz e conforto.

A pessoa que tornou todo esse discurso possível, ao meu orientador, obrigada professor Félix, por acreditar nas pessoas e conseqüentemente mudar a vida delas, obrigada por abrir as portas do laboratório. Obrigada por ter me deixado ficar, apesar da minha falta de experiência. Obrigada pelos ensinamentos. Obrigada por todas as conversas e por indicar caminhos. Muito obrigada por tudo!

“A causa da derrota não está nos obstáculos, ou no rigor das circunstâncias, está na falta de determinação e na desistência da própria pessoa.” (Buda)

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Educação Física
Universidade Federal de Santa Maria

EFEITOS DO TREINAMENTO NO PERFIL OXIDATIVO-INFLAMATÓRIO DE MULHERES COM SÍNDROME METABÓLICA

AUTORA: FLÁVIA MARIEL STECKLING
ORIENTADOR: FÉLIX ALEXANDRE ANTUNES SOARES
CO-ORIENTADORA: DANIELA LOPES DOS SANTOS
Local e Data da Defesa: Santa Maria, 06 de março de 2015.

As modificações nos padrões nutricionais somados ao sedentarismo estão relacionados com o aumento da obesidade e o surgimento da síndrome metabólica (SM). A obesidade estabelece relação de causa com diversas doenças, incluindo resistência insulínica, doenças cardiovasculares, diabetes tipo II e um estado inflamatório sistêmico comum a estas doenças. A SM está intimamente associada a inflamação crônica de baixo grau e ao estresse oxidativo. Mulheres na pós menopausa estão mais susceptíveis ao quadro de estresse oxidativo. A maior prevalência de SM é entre mulheres e o risco da SM aumenta em 60% na pós menopausa. Apesar da prática regular de exercícios físicos ser indicada como uma das melhores intervenções não farmacológicas para a prevenção e o tratamento da SM, poucos estudos analisaram os efeitos do treinamento aeróbio intervalado de alta intensidade (*HIIT- high intensity interval training*) isolado sobre parâmetros oxidativos, inflamatórios, antropométricos, funcionais de mulheres na pós menopausa com SM. Concomitantemente não encontra-se na literatura efeitos de um período de destreino nesta mesma população. A intervenção foi composta por três sessões semanais de um protocolo de HIIT em esteiras, sendo que a intensidade prescrita do treinamento foi individualizada e controlada através de monitores cardíacos. O treinamento foi composto de doze semanas e duas semanas de destreino e se mostrou efetivo na estimativa do consumo máximo de oxigênio após o treinamento, porém após as duas semanas de destreino observou-se uma redução significativa. O após o protocolo de treinamento os níveis de nitritos e nitratos (NOx) aumentaram e se mantiveram no período de destreino, assim como os produtos avançados de oxidação de proteínas (*AOPP - advanced oxidation protein products*). Após as doze semanas de HIIT não foi constatada redução ponderal, apesar de encontrarmos melhoras significativas no perfil inflamatório. Os níveis de interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon-gama (INF- γ), apresentaram significativa redução após esse período, bem como retornaram a níveis significativos depois de duas semanas de destreino. O HIIT também se mostrou efetivo no aumento dos níveis da interleucina-10 (IL-10), e posterior a estas duas semanas reverteram parcialmente esse benefício. Assim, conclui-se que este protocolo HIIT não foi suficiente para reduzir o estresse oxidativo, porém os benefícios sobre o perfil inflamatório dessa população oportunizados pela prática regular de exercícios aeróbios de alta intensidade são independentes da perda ponderal.

Palavras-chaves: Síndrome metabólica. Obesidade. Inflamação. Estresse oxidativo. HIIT. Pós menopausa. Mulheres.

ABSTRACT

Dissertation of Master Degree
Graduation Program in Physical Education
Federal University of Santa Maria

EFFECTS OF TRAINING IN PROFILE OF WOMEN OXIDATIVE- INFLAMMATORY WITH METABOLIC SYNDROME

AUTHOR: FLÁVIA MARIEL STECKLING
ADVISOR: FÉLIX ALEXANDRE ANTUNES SOARES
CO-ADVISOR: DANIELA LOPES DOS SANTOS
Date and Place of the Defense: Santa Maria, March, 06th, 2015.

The modification of sedentary patterns added to sedentarism are strictly related to the increase in obesity and the onset of metabolic syndrome (MS). Obesity sets a causal relation with many diseases, including insulin resistance, cardiovascular disease, type II diabetes and a systemic inflammatory state common to such diseases. MS is closely associated with chronic low-grade inflammation and oxidative stress. The index of women in post menopause with MS is growing, according to studies, since they are susceptible to oxidative stress frame. Although the regular practice of regular physical exercise is indicated as one of the best non-pharmacological interventions for the prevention and treatment of MS, few studies have examined the effects of high-intensity interval training – HIIT - isolated on oxidative, inflammatory, and anthropometric parameters for functional postmenopausal in women with MS, not concurrently it is not found in literature a period of detraining in the same population. The intervention consisted of three weekly sessions of HIIT protocol on treadmills, and the prescribed training intensity was individualized and controlled by heart monitors. The training consisted of 12 weeks and two weeks of detraining, with an effective increased estimating the maximum oxygen consumption after training, but after two weeks of detraining, it was observed a significant reduction. The following training protocol levels of nitrite and nitrate (NOx) increased and remained in the detraining period, as well as advanced products of protein oxidation (advanced oxidation protein products - AOPP). After twelve weeks of HIIT, it was not observed weight loss. Although we found significant improvement in the inflammatory profile, interleukin-1 beta levels (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interferon-gamma (IFN- γ) showed significant reduction after this period and returned to significant levels after the two weeks of detraining. HIIT also proved to be effective in increasing the levels of interleukin-10 (IL-10) and subsequently to two weeks of detraining partially reversed this benefit. Thus, it is concluded that this HIIT protocol was not sufficient to reduce oxidative stress, although the benefits of the inflammatory profile of this population given by the regular practice of high-intensity aerobic exercise are independent of weight loss.

Keywords: Metabolic Syndrome. Obesity. Inflammation. Oxidative stress. HIIT. Postmenopausal. Women.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Síndrome metabólica	12
1.2 Pós menopausa	13
1.3 Obesidade e inflamação.....	15
1.4 Exercício físico, inflamação sistêmica e estresse oxidativo	17
1.5 Destreino	21
2 OBJETIVOS.....	23
2.1 Objetivo Geral	23
2.2 Objetivos Específicos	23
3. DESENVOLVIMENTO	24
3.1 Resultados:.....	24
3.2 Manuscrito:.....	25
4 CONCLUSÕES	41
4.1 Perspectivas	41
5 REFERÊNCIAS	42

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 encontram 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

O sobrepeso e a obesidade tornaram-se uma das maiores causas de morte em todo mundo. As causas deste aumento se devem, principalmente, ao aumento do consumo de alimentos industrializados e reduções significativas no nível de atividade física devido ao aumento da urbanização (Grundy, 1998; Ouchi *et al.*, 2011). No Brasil, as mudanças demográficas, econômicas e epidemiológicas (intenso processo de urbanização, expansão da "cultura ocidental" e globalização, resultam em dieta e hábitos de atividade física desfavoráveis, especialmente entre os pobres) que nos últimos anos, levaram a uma inversão/transição dos padrões nutricionais: a redução da desnutrição e o aumento dos casos de obesidade (Pereira-Lancha *et al.*, 2012).

Há inúmeras evidências indicando que a obesidade tem relação de causa com um grande número de doenças, incluindo resistência insulínica, diabetes tipo II e aterosclerose que podem levar a uma redução no tempo de vida e grande consequência social e econômica (Grundy, 1998; Ouchi *et al.*, 2011). Mediante estudos, pode-se reconhecer o tecido adiposo como órgão ativo em funções endócrinas, sendo responsável por produzir e secretar inúmeras citocinas (Avogaro e De Kreutzenberg, 2005). Observa-se que elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias, encontrados principalmente em indivíduos obesos, estão relacionadas com doenças como aterosclerose e diabetes tipo II (Petersen e Pedersen, 2005).

Além disso, a obesidade também está relacionada com a acentuação do estresse oxidativo, que pode ser caracterizado por uma produção suprafisiológica e/ou deficiente remoção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs) (Higdon e Frei, 2003). Tal *status* oxidativo desregulado está relacionado a distúrbios hepáticos, lipídicos, renais, Alzheimer e Parkinson (Carocho e Ferreira, 2013).

O excesso de tecido adiposo presente na obesidade está intimamente relacionado com a acentuação da síndrome metabólica (SM) (Ouchi *et al.*, 2011). A obesidade relacionada com SM, pode formar o quarteto mortal ou síndrome da resistência insulínica, que é definida como a junção de fatores de risco inter-relacionados, incluindo obesidade abdominal, resistência insulínica, dislipidemia e hipertensão arterial (Laaksonen, D. E. *et al.*, 2004; Alberti *et al.*, 2006). Tal perfil metabólico alterado favorece a forte relação entre SM e a presença de doenças cardiovasculares (DCV), resultando em elevados gastos públicos (Gorter *et al.*, 2004). Além disso, mulheres com

idade superior a 40 anos têm sido estudadas pela proximidade temporal e/ou pela ocorrência da pós menopausa, período fisiológico na qual reduzidos níveis de estrogênio são associados a baixos níveis de exercício físico que podem gerar riscos cardiovasculares adicionais, como hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia, estresse oxidativo e inflamação crônica (Vozarova *et al.*, 2002; Rogowski *et al.*, 2008; Karolkiewicz *et al.*, 2009; Johannsen *et al.*, 2012).

Em meio a tantos malefícios relacionados com a SM, a prática de exercícios físicos pode ser considerada como a melhor ferramenta não farmacológica para seu tratamento (Otani, 2011). Entre os mais variados tipos de exercício físico, o treinamento aeróbio de intervalado alta intensidade, tem sido proposto para pacientes com SM, por oportunizar diversas melhoras metabólicas, bem como a redução de perfis inflamatórios (Tjonna *et al.*, 2008). Porém, esses efeitos benéficos do exercício físico são transitórios, se não respeitados alguns princípios fisiológicos como volume e intensidade, pelas aproximações a perdas totais e/ou parciais das efeitos benéficos induzidos pelo exercício físico se não mantiver uma regularidade (Mujika e Padilla, 2000).

1.1 Síndrome metabólica

A SM agrupa várias anormalidades, incluindo obesidade central (intra-abdominal), dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão arterial, pode estar intimamente relacionada ao aumento do risco de DVC e diabetes tipo II (Laaksonen, David E. *et al.*, 2004; Alberti *et al.*, 2009; Maury e Brichard, 2010). A SM também está associada com um distúrbio metabólico conhecido como resistência à insulina, em que a ação da insulina é prejudicada (Orsatti *et al.*, 2014).

A incidência da SM varia mundialmente conforme a faixa etária, a etnicidade da população estudada e os critérios estabelecidos para seu diagnóstico. Alguns estudos estimam que ela atinja entre 20% a 25% da população geral (Dunstan *et al.*, 2002), chegando a 42% entre indivíduos com mais de 60 anos (Ford *et al.*, 2002), ao passo que a Sociedade Brasileira de Hipertensão estima que as taxas variem de 12,4% a 28,5% em homens e, de 10,7% a 40,5%, em mulheres (I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005). Na sua patogênese estão incluídos a predisposição genética e os fatores de risco modificáveis, como sedentarismo, a

quantidade/qualidade incorreta de consumo de macronutrientes e o aumento de tecido adiposo (Eckel *et al.*, 2005; Gottlieb *et al.*, 2009).

Várias são as classificações para a SM, em 2009 foi estabelecido um consenso por algumas organizações que se reuniram na tentativa de unificar o diagnóstico da SM (Zimmet *et al.*, 2001; Ncep, 2002), dentre elas estão o International Diabetes Federation (IDF), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), American Heart Association (AHA), World Health Organization (WHO), International Atherosclerosis Society (IAS) e International Association for the Study of Obesity (IASO).

Uma das classificações aceitas é sugerida por Alberti *et al.*, (2009) que caracteriza a SM pela presença de pelo menos três dos cinco componentes a seguir: (1) circunferência da cintura ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres, (2) triglicérides ≥ 150 mg/dL ou em tratamento medicamentoso, (3) HDL < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres ou em tratamento medicamentoso, (4) pressão arterial sistólica > 130 e/ou diastólica > 85 mmHg ou em tratamento medicamentoso e (5) glicemia de jejum > 100 mg/dL ou em tratamento.

Atualmente, recomenda-se critérios adicionais para caracterização da SM, incluindo elevados níveis circulatórios de marcadores trombóticos e inflamatórios, como: proteína C-reativa, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e/ou redução nos níveis de moléculas anti-inflamatórias (Maury e Brichard, 2010). Devido à incidência da SM estar intimamente relacionada com o estilo de vida sedentário, dieta inadequada, piora na saúde da população e maiores gastos públicos, intervenções capazes de prevenir ou controlar o avanço da mesma são de importância clínica e pública.

1.2 Pós menopausa

A menopausa pode ser definida como a ausência de menstruação por 12 meses consecutivos e está associada com o aumento da incidência de mais de 60% no risco de SM (Carr, 2003). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a menopausa como a cessação permanente da menstruação que resulta da falência da atividade folicular ovariana (Who, 1996) que apresenta-se geralmente entre os 40 e 55 anos (Dennerstein, 1996; Avis *et al.*, 1997; Thacker, 1997). O período que sucede a menopausa,

caracterizado como pós menopausa, aumenta o risco de desenvolvimento de SM (Chedraui *et al.*, 2011).

A transição da menopausa e envelhecimento afetam as vias metabólicas e inflamatórias, relacionando-se com maior risco cardiovascular (Chedraui *et al.*, 2014). De fato, mulheres na pós menopausa e com SM estão suscetíveis a um risco aumentado para desenvolvimento de DCV (Orsatti *et al.*, 2014). Nesse período, acontece uma redistribuição na deposição de gordura corporal, que pode ocorrer independente do aumento de peso corporal total e está preferencialmente associada ao aumento de gordura abdominal visceral (Zamboni *et al.*, 1992). Esse acúmulo de gordura visceral pode ser um dos principais desencadeantes da SM (Carr, 2003). Uma variedade de fatores parece contribuir para essas modificações, dentre os quais, deficiência de estrogênio, aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial, alterações no perfil lipídico (Taddei *et al.*, 1996).

Não há na literatura recente um consenso unificador que seria capaz de explicar todos os efeitos da menopausa sobre o metabolismo de diferente órgão como: tecido ósseo, corrente sanguínea, tecido adiposo e muscular (Pfeilschifter *et al.*, 2002).

O que se sabe, no entanto, é que quando a obesidade associa-se a pós menopausa pode haver uma acentuação de estresse oxidativo (Furukawa *et al.*, 2004). Estado em que as células são expostas a condições de estresse ou lesão, e os radicais livres são capazes de induzirem reações de peroxidação, conduzindo a ruptura de membrana. Estudos *in vitro* tem mostrado que o estrogênio é capaz de inibir, substancialmente, a peroxidação lipídica, exercendo assim sua ação similar aos efeitos antioxidante (Persky *et al.*, 2000). O estudo de Borrás (2003) evidencia o fato de mulheres na pós menopausa perderem os benefícios da proteção antioxidante do estrogênio. Os radicais livres aumentados somado ao declínio nas concentrações de estrogênio servem como estímulos para o aumento de expressão de citocinas pró inflamatórias.

A literatura apresenta dados acerca do aumento da secreção de citocinas em mulheres pós menopáusicas com SM, onde esses níveis podem estar alterados (Chedraui *et al.*, 2011). Alguns estudos evidenciam a associação da pós menopausa com marcadores inflamatórios como IL-6 e TNF- α após a menopausa natural (Pfeilschifter *et al.*, 2002). Outro estudo mostra forte correlação entre níveis aumentados de IL-6, triglicerídeos e outros componentes da SM em mulheres na pós menopausa (Tehrani *et al.*, 2013). Este fato pode estar ligado a relação estabelecida entre IL-6 e eventos cardiovasculares em mulheres na pós menopausa (Chedraui *et al.*, 2014).

1.3 Obesidade e inflamação

Definida como acúmulo excessivo de gordura corporal em consequência de sedentarismo e o inadequado consumo energético (Gleeson *et al.*, 2011) a obesidade tem sido associada a inúmeros quadros clínicos, tais como resistência insulínica, diabetes tipo II e aumento do risco de DCV (Elks e Francis, 2010). Contudo, embora a obesidade seja apontada como causa principal de inúmeros distúrbios metabólicos, muitos indivíduos não desenvolvem tais alterações. Este fato está relacionado com o local de deposição de gordura corporal, gênero e nível de atividade física (Pereira-Lancha *et al.*, 2012). Estudos apontam o excesso de gordura abdominal visceral como sendo mais patogênico que o excesso de gordura subcutânea (Hauner, 1995; Elks e Francis, 2010). Neste sentido, este excesso está sendo apontado como principal responsável por desencadear um grupo de doenças metabólicas com implicações vasculares, tais como DCV, diabetes tipo II e câncer (Benatti e Pedersen, 2014).

Contudo, o tecido adiposo apresenta importantes funções fisiológicas. Neste sentido, este está sendo considerado um tecido importante ao sistema endócrino, visto sua capacidade de enviar e responder aos sinais que modulam: o apetite, o gasto de energia, a sensibilidade à insulina, sistemas endócrino e reprodutivo, o metabolismo ósseo, a inflamação e imunidade (Fantuzzi, 2005). Dentre as principais substâncias secretadas pelo tecido adiposo, encontram-se os mediadores inflamatórios, principalmente as citocinas e adipocinas.

Dessa forma o excesso de tecido adiposo encontrado na obesidade, provoca um desequilíbrio na produção e secreção de adipocinas anti e pro-inflamatórias pelo tecido adiposo, visto principalmente em indivíduos obesos, pode contribuir para disfunções metabólicas (Ouchi *et al.*, 2011). Estudos recentes indicam que a inflamação subclínica (inflamação crônica de baixo grau) pode decorrer, entre outros fatores, da elevada secreção de citocinas pelos adipócitos (You *et al.*, 2013).

A inflamação é um fenômeno fisiológico relevante na manutenção da homeostase. A resposta inflamatória sistêmica é orquestrada pela função imunológica quando ocorre um desequilíbrio homeostático decorrente de estímulos internos e/ou externos (Teixeira *et al.*, 2014). O aumento nos níveis de inflamação, aumenta o recrutamento de leucócitos e monócitos, além de aumentar a síntese de citocinas e proteínas pró-inflamatórias, tais como interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6, TNF- α e proteína C-reativa, entre outros (Gleeson

et al., 2011; Akbaraly *et al.*, 2013). Em resposta a esta inflamação, ocorre maior síntese de IL-6, com aumento de produção de proteína C-reativa pelo fígado, que pode desencadear uma cascata de reações causando aumento do processo inflamatório (Teixeira *et al.*, 2014)

A inflamação crônica de baixo grau pode estar relacionada a inúmeros danos ao organismo. Estudos indicam que pode estar, também, relacionada com a sarcopenia (perda de massa e força no músculo esquelética que pode estar associada ao envelhecimento) (Roubenoff, 2007). Na mesma linha, o TNF- α e outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , podem estar relacionadas a perda de massa muscular, devido a alterações no metabolismo das proteínas, tais como aumento do catabolismo e diminuição da sensibilidade a insulina (Benatti e Pedersen, 2014).

Neste sentido, vários estudos vêm tratando com importância o papel das adipocinas e outras moléculas inflamatórias para a contribuição inflamação de baixo grau. Encontrada principalmente na circulação sanguínea (Wilund, 2007), a IL-6 é uma citocina sintetizada por fibroblastos, células endoteliais, monócitos e tecido adiposo em resposta a antígenos (Elks e Francis, 2010). Além disso, sua produção pode ser estimulada por outras citocinas, principalmente IL-1 β e TNF- α . A IL-6 é responsável por executar funções relacionadas tanto à imunidade inata quanto adaptativa (Teixeira *et al.*, 2014), e também pode ser considerada um importante moderador inflamatório, devido ao seu papel no controle de proteínas de fase aguda no fígado (Elks e Francis, 2010; Teixeira *et al.*, 2014). A IL-6 apresenta ação paradoxal, pois pode ser classificada tanto como pró-inflamatória quanto como anti-inflamatória (Pedersen, 2006; Mathur e Pedersen, 2008).

A IL-6 quando pode ser descrita como uma citocina pró-inflamatória, baseando-se no fato de que os níveis plasmáticos estão aumentados após a sepse inflamatória e por estar envolvida na estimulação da produção de outras citocinas pró-inflamatórias, vindas de inúmeras fontes (Wilund, 2007). Clinicamente, os níveis plasmáticos de IL-6 são positivamente correlacionados com a adiposidade em obesos, enquanto a perda de peso pode levar a redução nos seus níveis (Ouchi *et al.*, 2011). Estima-se que cerca de um terço do total de IL-6 circulante é advinda do tecido adiposo, produzida em maior escala pelo tecido adiposo visceral quando comparado ao tecido adiposo subcutâneo (Fantuzzi, 2005; Ouchi *et al.*, 2011). O aumento na expressão de IL-6 pode contribuir para disfunções metabólicas, podendo estar relacionado a morte por DCV, promover aterosclerose e na resistência insulínica (Wilund, 2007; Ouchi *et al.*, 2011). Nesta linha, a IL-6 tem sido

apontada como potente inibidor da transdução de sinal da insulina no fígado (Senn *et al.*, 2002), além de ser um mediador da resistência à leptina em obesos (Dandona *et al.*, 2004).

Considerando como pró-inflamatório, o TNF- α exerce papel central em doenças inflamatórias e autoimunes, sendo secretado principalmente por macrófagos (Polak *et al.*, 2006; Ouchi *et al.*, 2011). Tanto o TNF- α quanto a IL-1 β estão relacionadas a um grande número de doenças neurodegenerativas, tais como Alzheimer e Parkinson, e que, além de suas complicações em nível cognitivo, também podem afetar a sensibilidade à insulina, o metabolismo lipídico e à função endotelial (Benatti e Pedersen, 2014). Neste sentido, o TNF- α está correlacionado positivamente com os marcadores de resistência à insulina, tanto no músculo quanto no tecido adiposo, associados ao aumento da adiposidade visceral (Fantuzzi, 2005; Ouchi *et al.*, 2011; Pereira-Lancha *et al.*, 2012; You *et al.*, 2013). Na mesma linha, a IL-18, uma citocina pró-inflamatória da família da IL-1 secretada pelo tecido adiposo e por macrófagos, também pode contribuir para o aumento na resistência à insulina (Elks e Francis, 2010).

O TNF- α pode afetar negativamente o perfil lipídico pelo aumento hepático de ácidos graxos livres, síntese de triglicerídeos e pela diminuição endotelial da atividade lipoproteína lipase. Portanto, o aumento nos níveis sistêmicos de TNF- α predispõem à disfunções endoteliais, induzindo a expressão de moléculas endoteliais de adesão e consequentemente a supressão da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), prejudicando a vasodilatação e facilitando a deposição de ateromas (Wilund, 2007; Elks e Francis, 2010; Benatti e Pedersen, 2014).

Similar ao papel do TNF- α na aterosclerose, a proteína C-reativa, caracterizada como uma proteína de fase aguda, secretada pelos hepatócitos em resposta a estímulos primários da IL-6, também participa do recrutamento de moléculas inflamatórias depositadas na parede dos vasos sanguíneos. Ainda, participa de lesões e rupturas de que placas ateroscleróticas e mecanismos da trombose coronária (Wilund, 2007; Beavers *et al.*, 2010; Teixeira *et al.*, 2014). Concomitante a isso, altos níveis de IL-18, também foram detectados em lesões ateroscleróticas em humanos (Ouchi *et al.*, 2011).

1.4 Exercício físico, inflamação sistêmica e estresse oxidativo

O exercício físico é capaz de induzir várias adaptações nos sistemas cardiorrespiratório, muscular, metabólico e nervoso, porém as razões pelas quais estas

adaptações acontecem ainda não estão completamente elucidadas (Gibala, 2007; Wisloff *et al.*, 2007; Vina *et al.*, 2012). O músculo esquelético passa a ser o principal alvo do treinamento físico, sendo que as modificações que acontecem em decorrência do exercício provocam melhora na resistência e eficiência metabólica. Os exercícios aeróbios induzem aumentos na biogênese mitocondrial, mudanças na distribuição das fibras, aumento na oxidação de ácidos graxos, aumento da capacidade aeróbia entre outros. A melhora destes fatores está diretamente relacionada com o retardo no desenvolvimento de doenças como: diabetes tipo II e DCV (Vina *et al.*, 2012). Além do mais, os fatores potenciados pelo treinamento aeróbio induzem a redução da adiposidade abdominal, melhora no perfil lipídico, melhora metabolismo de glicose, aumento da sensibilidade à insulina, redução da pressão arterial, melhora a função endotelial e redução da inflamação crônica (Vina *et al.*, 2012; Benatti e Pedersen, 2014).

O exercício físico, em suas mais diversas formas, é conhecido por resultar em maior capacidade do organismo em manter a potência muscular por períodos mais longos. O exercício físico intervalado de alta intensidade (*HIIT - high-intensity interval training*) envolve a disponibilidade de energia máxima por maiores períodos de tempo. Esses esforços exigem uma alternância entre as fontes de energia aeróbia e anaeróbia (Laursen, 2010). Alguns estudos mostram que os exercícios aeróbios contínuos e intervalados aumentam a capacidade muscular oxidativa, bem como a capacidade de *endurance* (capacidade de resistência aeróbia de longa duração) (Samitz e Bachl, 1991; Puhon *et al.*, 2005).

Um dos modelos de exercício de alta intensidade tem sido objeto de estudos nos últimos tempos, o HIIT é definido por períodos de alternância de exercício anaeróbio intenso (ou seja, a partir do segundo limiar ventilatório ou exercício supra máximo) com períodos de recuperação passiva ou ativa de intensidade moderada/leve (Fox *et al.*, 1973; Hawley *et al.*, 1997; Gibala *et al.*, 2012). Neste tipo de treinamento observa-se uma alternância de períodos de baixa e alta potência mecânica, durante o qual também flutua o consumo de oxigênio (Daussin *et al.*, 2007). O principal objetivo do HIIT reside no fato de possibilitar a manutenção da alta intensidade do exercício por períodos mais longos que o exercício contínuo (Billat, 2001). Sendo que seu principal benefício é caracterizado pela rápida remodelação do músculo esquelético, que pode ser devido à sua capacidade de recrutar diversas fibras musculares simultaneamente, principalmente fibras do tipo II. Isso gera um aumento na capacidade oxidativa muscular, que está associado a otimização

da habilidade em oxidar gorduras, levando a uma redução no risco de doenças metabólicas com resistência insulínica (Gibala, 2007).

O aumento da atividade muscular que ocorre com maior intensidade durante o exercício, pode promover a formação de EROs e/ou radicais livres, que pode ser em consequência do aumento no fluxo de oxigênio na cadeia respiratória (Vincent e Taylor, 2006; Cruzat *et al.*, 2007), processo de isquemia e reperfusão, da ativação de leucócitos em resposta aos danos musculares e da maior taxa de oxidação de mioglobina (Davies *et al.*, 1982; Finaud *et al.*, 2006). Outro fator que pode colaborar para o aumento de estresse oxidativo está relacionado a obesidade. Se por um lado os processos obesogênicos aceleram a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), por outro diminuem a disponibilidade de defesas antioxidantes (Vincent e Taylor, 2006). Portanto, a exemplo da inflamação crônica de baixo grau, evidências científicas apontam que a obesidade reflete um estado crônico de estresse oxidativo (Higdon e Frei, 2003). Portanto, pessoas obesas estão mais vulneráveis ao estresse oxidativo, tanto em situação de repouso quanto em exercício agudo (Vincent e Taylor, 2006).

O estresse oxidativo pode ser definido como uma situação na qual os níveis de produção de EROs superam a capacidade de defesa antioxidante, resultado em dano oxidativo a lipídeos, proteína e DNA (Shi *et al.*, 2007). A exemplo de quadros de inflamação, esta condição pode implicar em aumento do risco de DVC, diabetes tipo II, câncer entre outras (Shi *et al.*, 2007; Campbell *et al.*, 2010).

Ressalta-se que sob condições fisiológicas, até 5% do oxigênio reduzido na cadeia respiratória mitocondrial resulta na formação de EROs (Finaud *et al.*, 2006). Além disso, baixas concentrações de EROs são necessárias para manter o *status redox* normal da célula, função e sinalização celulares (Vincent e Taylor, 2006). O sutil aumento de EROs associadas ao exercício crônico, pode induzir mudanças adaptativas em diferentes tecidos: coração, fígado, corrente sanguínea e músculo esquelético. Esta adaptação se dá principalmente através de um aumento na capacidade antioxidante tecidual. Como resultado pressupõem-se que as células se tornam menos susceptíveis aos danos associados a episódios agudos de estresse oxidativo, sendo este um efeito do processo de adaptação ao treinamento (Cruzat *et al.*, 2007; Karolkiewicz *et al.*, 2009).

Além da formação de EROs durante exercício intenso, com a contração do músculo esquelético, é liberado uma grande variedade de citocinas à circulação. Estas substâncias atuam de diversas maneiras, sendo classificadas, atualmente, de miocinas por seu alegado papel de modulação endócrina. Uma das principais miocinas secretadas é a

IL-6. Embora identificada como uma citocina pró-inflamatória, a IL-6 derivada da contração muscular tem função anti-inflamatória. Essa diferenciação ocorre possivelmente pelo mecanismo de sinalização. Em um estado de inflamação crônica a IL-6 é responsável pela ativação de monócitos e macrófagos ativado pelo TNF- α , ao passo que a contração muscular induz a ativação de IL-6 independente da resposta anterior ao TNF- α (Benatti e Pedersen, 2014).

O músculo esquelético durante a contração é o único capaz de produzir IL-6 independente de TNF- α , sugerindo que a IL-6 tem um papel mais metabólico que inflamatório (Pedersen e Febbraio, 2008; Balducci, Zanuso, Nicolucci, Fernando, *et al.*, 2010; Benatti e Pedersen, 2014). Sugere-se que a IL-6 é o centro de mediação dos efeitos agudos provocados pelo exercício, sinalizando uma cascata de ativação de outras citocinas, sendo sucedido pelo aumento nos níveis circulatórios de IL-1ra e IL-10, tendo-se assim o efeito anti-inflamatório (Nieman e Pedersen, 1999; Gleeson *et al.*, 2011; Benatti e Pedersen, 2014). Tanto a IL-10 quanto a IL-1ra são secretadas por monócitos e macrófagos, bem como outras fontes, no entanto a IL-1ra é inibida pela ação pró-inflamatória da IL-1 β e pela produção de TNF- α . Contudo, independentemente do tecido, a IL-10 parece estar intimamente relacionada com a mimetização da inflamação induzida por dano tecidual, exercendo um fundamental papel anti-inflamatório (Pedersen e Pedersen, 2005; Balducci, Zanuso, Nicolucci, Fernando, *et al.*, 2010; Gleeson *et al.*, 2011).

Vários são os protocolos de treinamento desenhados para minimizar os fatores de risco associados à inflamação crônica, os protocolos de treinamento de baixa a moderada intensidade são os mais aplicados (Boutcher, 2011). Contudo, estudos recentes têm demonstrado a efetividade dos programas de treinamento com HIIT na melhora das condições pró-inflamatórias (Tjonna *et al.*, 2008; Balducci, Zanuso, Nicolucci, Fernando, *et al.*, 2010; Munk *et al.*, 2011).

Segundo Gleeson (2011), os aumentos nos níveis de IL-6 não acontecem substancialmente em exercícios de curto ou moderada duração ou baixa intensidade, apesar dos inúmeros benefícios que esses exercícios trazem a saúde. O HIIT pode estar associado a reduções na expressão de citocinas pró-inflamatórias e aumento nas citocinas anti-inflamatórias, tendo maior eficiência que o exercício moderado na redução dos fatores de risco de DCV e doenças metabólicas (Gleeson *et al.*, 2011). Outro estudo demonstrou que o exercício aeróbio de alta intensidade adicionado a exercícios de

resistência se mostrou efetivo no aumento dos efeitos anti-inflamatórios em pacientes com diabetes tipo II (Balducci, Zanuso, Nicolucci, De Feo, *et al.*, 2010).

1.5 Destreino

O treinamento aeróbio é conhecido por melhorar efetivamente aspectos fisiológicos, tais como $VO_2\text{max}$, resistência cardiorrespiratória e aumentar o gasto energético, melhorando assim o desempenho global do indivíduo. No entanto, para manter esses benefícios induzidos pelo exercício físico regular, é necessário permanecer fisicamente ativo durante toda a vida (Rosety-Rodriguez *et al.*, 2014). De acordo com o princípio da reversibilidade, as adaptações fisiológicas causadas pelo treinamento são transitórias e podem perder-se se a sobrecarga de treinamento não for adequada. As consequências da perda de desempenho podem variar de acordo com a maneira que a sobrecarga é alterada: redução de treinamento, interrupção ou repouso por limitações (Mujika e Padilla, 2000).

O termo destreino está sendo redefinido e pode ser considerado como a perda parcial ou total das adaptações anatômicas, fisiológicas e desempenho induzido pelo exercício físico (Mujika e Padilla, 2000). Pode ocorrer dentro de períodos curtos de interrupção do treinamento ou na redução acentuada nos níveis habituais de treinamento físico. O destreino é caracterizado, entre outras mudanças, por sua evidente alteração no sistema cardiovascular e seus padrões metabólicos (Mujika e Padilla, 2001).

Alguns estudos recentes, vem demonstrando que esses benefícios devido ao treinamento físico pode ser revertidos a valores pré treinamento (Rosety-Rodriguez *et al.*, 2014), corroborando com esses achados, um estudo nos mostra que duas semanas de destreino foram efetivas para aumentar os níveis de IL-6 e que 24 semanas reverteram completamente esse efeito (Thompson *et al.*, 2010). Outro grande achado, se refere a perda dos efeitos do exercício físico, onde tem-se encontrado que os níveis plasmáticos das citocinas acabam retornando a níveis basais muito antes que as modificações na composição corporal no período de destreino (Rosety-Rodriguez *et al.*, 2014)

O estudo de Agarwal *et al.* (2012) mostraram que duas semanas de destreino foram suficientes para reverter parcialmente os benefícios induzidos pelo exercício, através de aumentos nos níveis de IL-10 e diminuição de marcadores de estresse oxidativo

em ratos hipertensos. Em contrapartida, acreditam que a interrupção por um tempo maior pode reverter completamente estes efeitos benéficos. Houston *et al.* (1979) mostraram que 15 dias de inatividade levaram a uma redução de 4% no VO₂max de corredores bem treinados.

Através de todo contexto apresentado, a SM pode ser reconhecida por representar um significativo problema de saúde pública, bem como estar associada ao estilo de vida desta população. Em contrapartida, a prática regular de exercícios físicos tem sido associada a inúmeros benefícios a saúde. Portanto, o presente estudo justificou-se, pelo número restrito de estudos que analisam conjuntamente os efeitos do treinamento aeróbio intervalado de alta intensidade nos marcadores oxidativo-inflamatórios de mulheres menopáusicas com SM, do mesmo modo, que não encontramos na literatura, estudos que objetivassem analisar os possíveis efeitos do destreino nestes mesmo marcadores nesta população em específico.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar os efeitos de um protocolo de treinamento aeróbio intervalado de alta intensidade e de um período de destreino sobre variáveis de composição corporal, marcadores bioquímicos de estresse oxidativo e inflamação em mulheres com síndrome metabólica.

2.2 Objetivos Específicos

- Verificar os efeitos do treinamento e destreino na modificação da composição corporal e $VO_2\text{max}$ em mulheres com síndrome metabólica;

- Analisar os efeitos do treinamento aeróbio intervalado de alta intensidade e destreino sobre variáveis lipídicas e glicídicas dentre elas: HDL, LDL, CT, TG e marcadores do metabolismo da glicose em mulheres com síndrome metabólica;

- Avaliar os efeitos do treinamento aeróbio intervalado de alta intensidade e destreino sobre as variáveis: NOx e AOPP e algumas citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (IL-1- β , IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ) em mulheres com síndrome metabólica.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Resultados:

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

3.2 Manuscrito:

Effects of high-intensity aerobic interval training and detraining on levels of inflammatory cytokines of postmenopausal women with metabolic syndrome.

Flávia Mariel Steckling¹, Juliano Boufleur Farinha¹, Daniela Lopes Dos Santos¹, Guilherme Bresciani², Juliana Appel Mortari¹, Sílvia Terra Stefanello³, Aline Alves Courtes³, Thiago Duarte⁵, Marta Maria Medeiros Frescura Duarte⁶, Rafael Noal Moresco⁴, Manoela Sangoi Cardoso⁴, Félix Alexandre Antunes Soares³

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

²*Centro Multidisciplinar de Investigación de la Araucanía, Universidad Autónoma de Chile, Chile.*

³*Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil.*

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

⁵*Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.*

⁶*Universidade Luterana do Brasil, 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 aim of this study was to investigate the effects of high intensity interval training (HIIT) training and two weeks of detraining in functional parameters, body composition, lipid profile, oxidative stress and inflammation markers in women postmenopausal with metabolic syndrome (MS).

Materials and methods: Seventeen untrained women with MS underwent a HIIT training program for fourteen weeks. The training was performed in treadmills, three days per week, with intensity ranging from 70-90% of the maximum heart rate (HR_{max}) and two weeks untrained (inactive). Functional, anthropometric parameters were evaluated before and after the training and maximal oxygen uptake, lipid profile, oxidative stress and inflammation markers were analyzed before and after training and also in detraining.

Results: The results showed an increase in VO_{2max} ($p<0.05$), plasma levels of NOx ($p<0.05$) and AOPP ($p<0.05$) and additionally, decrease in plasma levels HbA1c ($p<0.05$) and glucose ($p<0.05$), after training. Moreover, inflammatory cytokines such as interleucines (IL-1 β , IL-6, TNF- α and INF- γ) were decreased ($p<0.05$), with a concomitant IL-10 ($p<0.05$) increase. In contrast, the detraining period showed increased levels of pro-inflammatory cytokines ($p<0.05$) and AOPP ($p<0.05$), and reduction in levels of IL-10 and VO_{2max} ($p<0.05$), while not altering the values plasma levels of NOx. There were no changes in body composition during the protocol.

Conclusions: This study demonstrated that the HIIT positively affected inflammatory profile of postmenopausal and other parameters women with MS. However, the findings revealed that two weeks of detraining enough shape to reverse part or all of the beneficial effects of HIIT, especially with regard to the inflammatory profile, reaffirming the importance of continuity of exercise in postmenopausal women with MS.

Keywords: Metabolic Syndrome; Inflammation; High-intensity interval training; Detraining.

Introduction

Obesity is the central and causal component of the metabolic syndrome (MS) [1]. The increased fatty tissue facilitates the increased production and releasing of pro-inflammatory molecules [2], which participate in the pathogenesis of obesity-associated MS when uncontrolled production takes place [1]. This reflects in a low-grade inflammatory status what is a result high plasma concentrations of inflammatory proteins, such as, interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) [3, 4]. Adding to that, low concentrations of interleukin-10 (IL-10), which inhibits IL-1 β , TNF- α and chemokines production, result in the activation of monocytes/macrophages and lymphocytes [5]. In this regard, patients with metabolic syndrome (MS) are at an increased risk of type 2 diabetes development, hypertension and cardiovascular diseases when compared to age-matched healthy counterparts [6].

Moreover, obesity reflects a chronic state of oxidative stress [7]. Oxidative stress results in the damage of biological structures by reactive oxygen species (ROS) due to their excessive generation as well as deficiency of antioxidant defense mechanisms [8]. In this way, advanced oxidation protein products (AOPP) represent an excellent novel marker of oxidative stress correspond to highly oxidized proteins and specifically to albumin and might be formed during oxidative stress by reaction of plasma proteins with chlorinated oxidants [8, 9]. Currently, it is known that numerous clinical conditions associated with oxidative stress and with the increased levels of AOPP such as diabetes, atherosclerotic lesions, obesity, among others [10].

Low levels of physical activity are considered independent and strong predictors of mortality. Aerobic capacity and function endothelial are reduced in individuals with MS [11, 12]. Therefore, the practice of physical exercise can be considered an effective non-pharmacological tool to reduce the risk factors associated [13]. Recent studies have shown that high-intensity interval training (HIIT) is effective in reversing risk factors of MS [14]. In addition, the HIIT reduced plasma levels of systemic inflammatory mediators in obese and subjects with MS [4].

HIIT some of the effects are already established in the literature, but there is a gap with regard to the effects of breaks after periods of training [13, 15]. However, little is known about the effects of detraining on health. It has been reported that short-term (days or weeks) has negative effects on lipid metabolism [16]. However, there is a need for studies to determine the losses of these physiological adaptations and modification in markers of inflammation after the interruption of training in woman with MS. The detraining may be characterized when an

intensity reduction and/or discontinuation of physical exercise generate a partial or total loss of anatomical, physiological and adaptive capacity performance [17]. Some studies report the effects of detraining, but were not found studies concerning the effects of detraining on the inflammatory markers of postmenopausal women. Therefore, the aim of this study is to investigate the effects of high-intensity aerobic interval and detraining on inflammatory cytokines of postmenopausal women with MS.

Materials and methods

Participants

Seventeen untrained women (54.18 ± 6.19 yo) were recruited through newspapers and the corporate website of the university. Subjects were deemed sedentary based on their self-reported habitual physical activity, which consisted of 2 sessions/week of structured exercise lasting 30 min. The inclusion criteria for participation were: (A) the presence of at least two features for MS classification according to the specific definitions [6] and abdominal obesity, (B) 40-65 years old (C) being postmenopausal for at least 6 months or have done hysterectomy, and (D) presentation of a medical certificate indicating physical ability to participate. In addition, participants were instructed to not change their dietary intake and not use any vitamin supplement during the training program. The study was approved by the Ethics Committee of the Universidade Federal Santa Maria (number 0032.0.243.000-07) and all participants signed a written informed consent after being fully informed about the study protocol. The authors confirm that all ongoing and related trials for this intervention are registered.

Experimental design

The group went through a HIIT protocol on treadmills for lasting 12 weeks. Anthropometric parameters was measured at baseline and after training, while maximum oxygen consumption (VO_{2max}) was estimated and functional capacity before training, at 12 and 14 weeks (detraining measurement) and after the training. Biochemical assays to evaluate the lipid profile, glucose metabolism and inflammatory profile were conducted in plasma and/or serum. To minimize a possible nutritional bias completed a food record 3 days before protocol the training and after 12 weeks of HIIT.

Anthropometry and blood pressure test

Participants were weighed with a digital scale (Plenna, São Paulo, Brazil) and heighted with a stadiometer (Cardiomed, Curitiba, Brazil). The waist-hip ratio was determined by measuring the waist circumference at the narrowest region between the costal margin and the iliac crest and dividing by the hip circumference measured at its greatest gluteal protuberance by a metal tape [18]. The fat percentage was determined by tetrapolar impedance technique (Maltron, BF-906, Rayleigh, UK), according to manufacturer's instructions. Blood pressure was measured with a digital sphygmomanometer (Omron, Kyoto, Japan), after the individuals remain seated quietly for 5 min.

Cardiorespiratory fitness assessment

Cardiorespiratory fitness was assessed by a progressive treadmill test (Inbramed, Porto Alegre, Brazil), according to Bruce's modified protocol [19]. The time elapsed from the stage at 1.7 mph and 10% of inclination, the first step of the original protocol, was considered for VO_2max calculation. The calculation used where the follow: $\text{VO}_2\text{max} (\text{ml}/\text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}) = 2.94 \times \text{time} (\text{min}) + 3.74$, as recommended ACMS [20]. Additionally, the heart rate (HR) was continuously monitored during the test (Polar RS 400, Polar Electro Oy, Kempele, Finland).

High-intensity aerobic interval protocol

The HIIT was performed in treadmills, with three sessions per week. Training intensity was controlled through the maximum heart rate (HR_{max}) obtained during maximal test. Each training session consisted of 10 min of warm-up at 70% of HR_{max} . After, 4-min intervals at 90% HR_{max} , with 3 min active recovery at 70% HR_{max} between intervals were performed. A final cool-down of 5 min at 70% of HR_{max} was allowed, reaching 40 min per training session as previously described [14]. Instructed staff supervised training sessions.

Blood collection and sample preparation

Blood samples were collected from the antecubital vein before and after the training and after two weeks of detraining. Samples were collected after 12 h of fasting and the participants were instructed to avoid strenuous exercise 48 h before collection. All blood samples were collected into tubes with EDTA or serum separator. The plasma and serum were routinely centrifuged at 2500 x g for 15 min. The plasma was stored at -20°C and the serum at -80°C for later biochemical analysis. Biochemical and oxidative stress markers were analyzed with samples in duplicate, while inflammation parameters were conducted with samples in triplicate.

Serum assays

Serum concentrations of total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), triglycerides (TG) and glucose were determined using commercially available kits (Bioclin, Belo Horizonte, Brazil) on Cobas MIRA[®] automated analyzer (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). The levels of low density lipoprotein (LDL) were estimated [21]. The concentrations of IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ and insulin were assessed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using commercially available kits for humans (eBioscience, San Diego, USA).

Plasma assays

Oxidative damage to proteins was evaluated by advanced oxidation protein products (AOPP), as previously described [22]. The levels of nitrite and nitrate (NO_x) were evaluated by a modified Griess method [23]. Plasma levels of AOPP and NO_x were measured in automated Cobas MIRA[®] analyzer (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland).

Whole blood assays

The glycated hemoglobin (HbA1c) levels were measured using a commercial kit before and after the training (Labtest, Lagoa Santa, Brazil) with an automatic Cobas MIRA[®] analyzer (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). Beta cell function and insulin resistance index (IRI) were calculated using the homeostasis model assessment (HOMA), as previously described [24, 25]. In themselves, the function of beta cell function (%) = $(20 \times \text{fasting insulin}) / (\text{fasting}$

glucose [mmol / L] – 3.5) and IRI = (fasting insulin [mU / mL] × fasting glucose [mmol / L]) / 22.5.

Dietary intake

The volunteers completed a food record during three consecutive days: one day of the weekend and two weekdays before the protocol of training and after the 12 weeks the training. They were instructed to record the amount of food and fluid intake in order to determine the total and each macronutrient daily intake. The caloric intake was analyzed by a specific software for the local population (Avanutri Revolution, Rio de Janeiro, Brazil).

Statistical Analysis

All experimental results are expressed as means ± standard deviation (SD). Statistical analysis was performed using a Repeated Measures ANOVA (interaction of the effects of training and detraining) followed by the Newman-Keuls's test for comparison when appropriate. With normal data, an unpaired Student's t test was performed. A value of $p < 0.05$ was considered to be significant. The main effects are presented only when interactions were significant.

Results

With respect to drug intake observed that many 20.8% used diuretics, 54.1% anti-hypertensive, 37.5% anti-hypoglycemic, 41.6% anti-dyslipidemic and 8.3% Beta-blocker.

The **Table 1** shows the anthropometric and functional characteristics of the participants. Additionally shows the types of drugs taken by the participants. There were no significant differences in the different periods of the training protocol in body composition although diastolic blood pressure decreased after the training ($p < 0.05$).

Table 1. Average functional and anthropometric characteristics of subjects before and after to training.

Parameter	Before	After
Age	54.18 ± 6.19	-
Height (cm)	160.3 ± 7.14	-
Body Weight (kg)	79.21 ± 15.65	78.81 ± 15.15
BMI (kg/m ²)	30.73 ± 4.99	30.57 ± 4.75
Waist Circumference (cm)	93.44 ± 11.29	93.38 ± 11.39
Hip Circumference (cm)	107.8 ± 11.69	107.6 ± 11.84
Total Body Fat Mass (%)	39.99 ± 8.22	40.90 ± 6.37
Resting Heart Rate (bpm)	73.71 ± 9.16	69.82 ± 7.18
Systolic Blood Pressure (mmHg)	126.2 ± 12.02	118.9 ± 16.53
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	76.47 ± 5.98 ^a	72.47 ± 8.38 ^b

BMI: body mass index. Values are the mean±SD. ^{a,b,c}different letters mean statistically significantly different (p<0.05).

No differences were found on dietary intake as shown in **Table 2**.

Table 2. Energy intake before and after the training HIIT.

Variables	Before	After
Energy intake (kcal)	1882 ± 316.0	1932 ± 416.5
Carbohydrate (g)	220.1 ± 36.45	244.6 ± 66.62
Protein (g)	85.23 ± 20.37	85.72 ± 24.60
Lipid (g)	73.42 ± 22.38	67.88 ± 19.09

Values are expressed as mean ± SD.

Figure 1 shows the estimated VO₂max, which refers to the maximum time reached by the participants during the progressive test mats. VO₂max significantly changed during the protocol was increased by the training (p<0.05). Detraining measurement were back to baseline values (p<0.05).

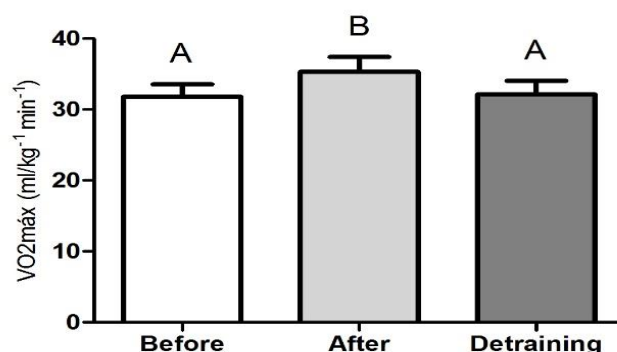


Figure 1 – Effects of the training program in VO₂máx – maximal oxygen uptake. Values are the mean±SD. ^{a,b,c}different letters mean statistically significantly different ($p < 0.05$).

Lipid variables, NO_x and AOPP are presented in **Table 3**. The data of the lipid variables show increases in total cholesterol and HDL levels after training and consequent increase in the detraining period, the same can be observed with the levels of AOPP ($p < 0.05$). NO_x levels increased after the training, and back to baseline values on detraining ($p < 0.05$).

Table 3. Average biochemical of subjects along the training protocol.

Variables	Before	After	Detraining
Triglycerides (mg/dL)	118.5 ± 57.30	137.9 ± 103.1	126.8 ± 88.92
Total Cholesterol (mg/dL)	199.2 ± 24.05 ^a	226.2 ± 57.27 ^{ab}	241.8 ± 58.44 ^b
HDL (mg/dL)	48.88 ± 15.65 ^a	53.94 ± 20.45 ^{ab}	57.41 ± 19.65 ^b
AOPP (μmol/L)	78.04 ± 17.00 ^a	130.5 ± 34.39 ^b	152.7 ± 41.93 ^c
NO _x (μmol/L)	84.37 ± 71.95 ^a	158.6 ± 89.62 ^b	117.3 ± 54.51 ^a

HDL: High Density Lipoprotein. NO_x: nitrite/nitrate. AOPP: products protein oxidation advanced. Values are the mean±SD. ^{a,b,c}different letters mean statistically significantly different ($p < 0.05$).

Table 4 shows the glucose metabolism markers with a reduction in plasma levels of glucose and HbA1c after the training period.

Table 4. Effects of training protocol on markers of glucose metabolism.

Parameter	Before	After	Detraining
HbA1c (%)	5.55 ± 1.60 ^a	4.74 ± 1.24 ^b	-
Insulin (mU/L)	10.53 ± 4.82	10.47 ± 2.18	11.88 ± 3.05
Glucose (mg/dL)	114.10 ± 29.10 ^a	99.44 ± 17.24 ^b	109.90 ± 23.90 ^a
Insulin sensitive HOMA(%)	123.30 ± 85.78	119.40 ± 148.0	112.40 ± 58.64
HOMA IIR	2.70 ± 1,43	2.99 ± 1.05	3.20 ± 0.99

HbA1c – glycated hemoglobin. HOMA – homeostasis model assessment. IIR – insulin resistance index. Values are the mean±SD. ^{a,b,c}different letters mean statistically significantly different ($p < 0.05$).

As illustrated in **Figure 2**, the training protocol induced decreases on pro-inflammatory and increases on the anti-inflammatory markers; detraining greatly reversed this effect. Twelve weeks of HIIT decreased inflammatory metabolism (IL-1 β $p < 0.05$; IL-6, $p < 0.05$; TNF- α , $p < 0.05$ and INF- γ , $p < 0.05$); IL-10, $p < 0.05$ respectively). Interestingly, two weeks of detraining were able to partially reverse this effect. Most of the cytokines presented baseline values again, while higher plasma levels for IL-10 were found on detraining ($p < 0.05$)

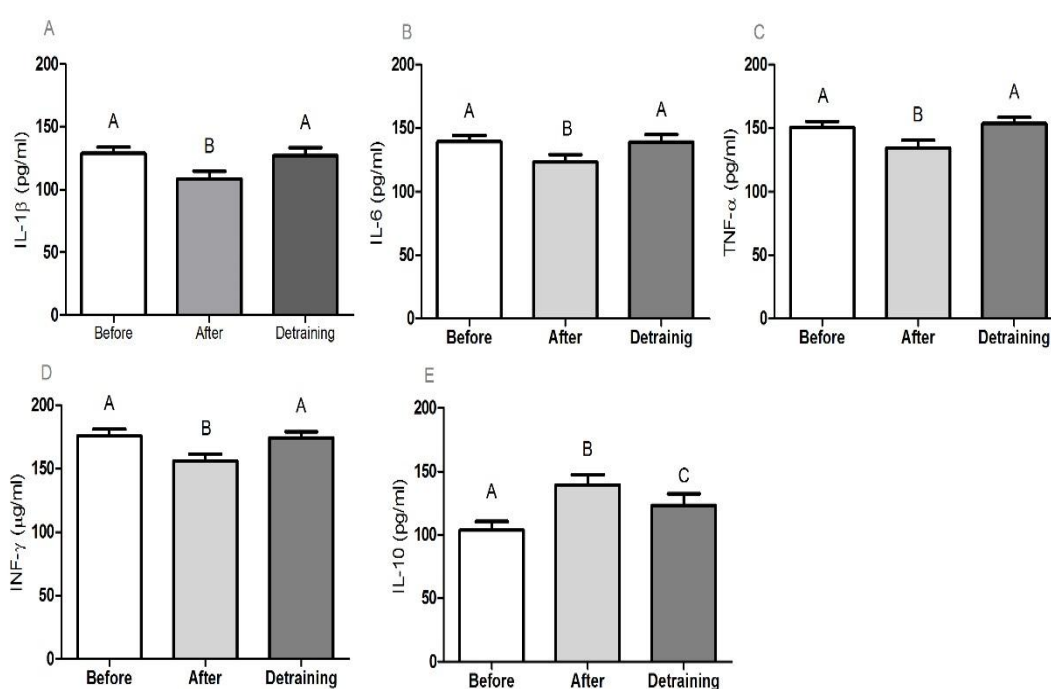


Figure 2 - Effects twelve weeks of detraining HIIT and the plasma content of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. A - IL-1 β , B - IL-6, C - TNF- α , D - IFN- γ and E - IL-10. Values are the mean \pm SD. ^{a,b,c} different letters mean statistically significantly different ($p < 0.05$).

Discussion

The results of the present study demonstrate that HIIT was able to induce VO_{2max} increases up to 6% in MS patients. Tjonna et al. [14] also found an increase in VO_{2max} with the same training protocol, concluding that HIIT is more effective than a moderate-intensity program in order to improve the VO_{2max} . Confirming previous data, the detraining caused a decreased showed almost 4% decreases on the VO_{2max} [12, 26].

An important finding of our study relates that the HIIT training was able to increase NOx activity, while detraining values were back to baseline. NO plays an important role on

vasodilatation, thus directly interfering on hypertensive and atherosclerotic conditions [27]. In addition, corroborate with our finding previous study of healthy young showed that NOx plasma levels increased after exercise and returned to baseline levels after eight weeks of detraining [28].

HIIT training also was effective in reducing some metabolic markers, shows improvements in the levels of glucose and HbA1c. However, HbA1c, a long-term marker of glycemic control, decreased significantly after training [29]. This is an interesting finding considering the relationship of HbA1c decreases and CVD risk reduction, which is a major concern on this population [30].

We also demonstrated that lipoprotein serum parameters changed significantly after the training protocol. In this line, 12 weeks of HIIT were sufficient to increase plasma levels of HDL. In addition, higher levels of HDL are of clinical relevance, considering that HDL is thought to have anti-inflammatory and antioxidant activities [31]. However, our results showed an increase in serum concentrations of TC and triglycerides, after twelve weeks of training and the TC continue growing in the detraining period. This enhancement of lipid profile can be explained, possibly by AOPP accumulation, which is related with atherosclerosis development, particularly in a situation of hypercholesterolemia [32].

Oxidized proteins may also contribute to persistent context of oxidative stress [33]. Postmenopausal and overweight women tend to present an increased risk of oxidative stress [34]. It is widely known that chronic oxidative stress results in relevant oxidative damage to numerous cellular structures, which may alter the functionality of cells, tissues and organs [10]. However, the literature does not provide data for the HIIT effects in plasma levels of AOPP. To our knowledge, this is study firstly showed an increase in the levels of AOPP after twelve weeks of training, this may have happened due to the high intensity of the program. Furthermore, there was a steady increase in detraining period, which can be explained by possibly irreversible damage of proteins [10]. Among these studies, have found that in chronic diseases, the accumulation of AOPP promotes inflammation in diabetic and non-diabetic patients [35, 36] and enhances inflammation and oxidative stress in hyperlipidemic subjects [32].

Interestingly in our study, although we found an increase in oxidative stress, represented by AOPP as well, a negative modulation in lipid profile showed significant improvements in the inflammatory profile of this population. It is known that this increase in circulating levels of cytokines, such as IL-6 and TNF- α , also contribute to the development

of diseases of aging, as osteoporosis and atherosclerosis [37, 38]. Accordingly, recent studies have demonstrated that chronic exercise can reduce the production of pro-inflammatory mediators and increase the activation of anti-inflammatory mediators [39].

Postmenopause increases adiposity in women predisposed to obesity as well to accentuate inflammation contributing due to adipose tissue [40]. In our study, we observed that 3 months of HIIT training reduced the levels of pro-inflammatory cytokines. This decrease was accompanied by an elevation in anti-inflammatory cytokine production. Although studies indicate that this improvement in the anti-inflammatory profile may be directly related to the loss of weight [31, 40], our results demonstrated that this improvement was not related to body composition parameters. Accordingly, our group has described that some biochemical parameters above weight loss [41], which may be also the case in the results herein discussed. The reduction in systemic inflammatory markers is associated with the decrease of chronic degenerative diseases in postmenopausal women [42].

One of the most important findings of this study was the reversed effects found in the detraining period. Current data, points out that long-term, the detraining can lead to obesity, increasing the risk factors associated with MS [43]. Our protocol showed that two weeks of detraining were sufficient to partially and/or completely reverse the beneficial effects of HIIT in the inflammatory profile of postmenopausal women with SM. Our results show an increase in the levels of pro-inflammatory cytokines, corroborating previous findings [44]. Concomitantly, decreased levels of IL-10 were found during detraining. In addition, these data reaffirms the importance of regular exercise training for this population considering the detrimental effects of inflammation on MS patients. Noted, however no studies with detraining measurements in postmenopausal women with MS were found in the literature.

In conclusion, the HIIT training herein proposed was able to positively alter the inflammatory profile of women with MS and postmenopause. In view of the damage caused by the inflammatory dysruption postmenopause, and MS, it can be set that this protocol has shown great importance in reversing the risk factors of these women. Moreover, these findings may have important applications in rehabilitation programs aimed at improving the quality of life and ratify that an exercise physical can be accepted as a non-pharmacological tool to reduce systemic inflammation in this population. It was reported that the period of two weeks of detraining was sufficient for partial reversal of this effect, indicating that continued training is necessary for the maintenance of benefits. Considering the importance of the inflammatory status for this

population, high-intensity aerobic interval training can be an effective tool in the treatment of MS in this population.

ACKNOWLEDGEMENTS

We greatly appreciate the people involved in data collection, as well as project participants. Received fellowship by CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). F.A.A.S. received a fellowship by CNPq (National Council for Scientific and Technological Development). Additional financial support was given by FAPERGS/CNPq – PRONEM #11/2029-1 (Support Program for Emerging Centers). The authors certify do not have conflicts of interests.

References

1. Furukawa, S., et al., *Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome*. J Clin Invest, 2004. **114**(12): p. 1752-61.
2. Bastarrachea, R.A., et al., *[Macrophages, inflammation, adipose tissue, obesity and insulin resistance]*. Gac Med Mex, 2007. **143**(6): p. 505-12.
3. Eckel, R.H., S.M. Grundy, and P.Z. Zimmet, *The metabolic syndrome*. Lancet, 2005. **365**(9468): p. 1415-28.
4. Stensvold, D., et al., *Strength training versus aerobic interval training to modify risk factors of metabolic syndrome*. J Appl Physiol (1985), 2010. **108**(4): p. 804-10.
5. Pedersen, B.K., *The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control*. Essays Biochem, 2006. **42**: p. 105-17.
6. Alberti, K.G., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. Circulation, 2009. **120**(16): p. 1640-5.
7. Higdon, J.V. and B. Frei, *Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD?* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(3): p. 365-7.
8. Pereira, R.d.S., et al., *Assessment of Oxidative, Inflammatory, and Fibrinolytic Biomarkers and DNA Strand Breakage in Hypercholesterolemia*. Inflammation, 2013. **36**(4).

9. Barsotti, A., et al., *Role of advanced oxidation protein products and Thiol ratio in patients with acute coronary syndromes*. Clin Biochem, 2011. **44**(8-9): p. 605-11.
10. Hopps, E. and G. Caimi, *Protein oxidation in metabolic syndrome*. Clin Invest Med, 2013. **36**(1): p. E1-8.
11. Blair, S.N., et al., *Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women*. JAMA, 1996. **276**(3): p. 205-10.
12. Myers, J., et al., *Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing*. N Engl J Med, 2002. **346**(11): p. 793-801.
13. Otani, H., *Oxidative stress as pathogenesis of cardiovascular risk associated with metabolic syndrome*. Antioxid Redox Signal, 2011. **15**(7): p. 1911-26.
14. Tjonna, A.E., et al., *Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study*. Circulation, 2008. **118**(4): p. 346-54.
15. Boyd, J.C., et al., *Reducing the intensity and volume of interval training diminishes cardiovascular adaptation but not mitochondrial biogenesis in overweight/obese men*. PLoS One, 2013. **8**(7): p. e68091.
16. Herd, S.L., et al., *The effect of 13 weeks of running training followed by 9 d of detraining on postprandial lipaemia*. Br J Nutr, 1998. **80**(1): p. 57-66.
17. Benetti, M., P.D. Araujo, and Z.D. Santos, *Aptidão Cardiorrespiratória e Qualidade de Vida Pós-Infarto em Diferentes Intensidades de Exercício*. Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010.
18. Petroski, E.L., *Antropometria - técnicas e padronizações..* . 2011, Jundiaí 208.
19. Bruce, R.A., F. Kusumi, and D. Hosmer, *Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease*. Am Heart J, 1973. **85**(4): p. 546-62.
20. ACMS, *ACSM'S Health-Related Physical Fitness Assessmente Manual*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2009.
21. Friedewald, W.T., R.I. Levy, and D.S. Fredrickson, *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge*. Clin Chem, 1972. **18**(6): p. 499-502.
22. Witko-Sarsat, V., et al., *Advanced oxidation protein products: oxidative stress markers and mediators of inflammation in uremia*. Adv Nephrol Necker Hosp, 1998. **28**: p. 321-41.
23. Tatsch, E., et al., *A simple and inexpensive automated technique for measurement of serum nitrite/nitrate*. Clin Biochem, 2011. **44**(4): p. 348-50.

24. Haffner, S.M., H. Miettinen, and M.P. Stern, *The homeostasis model in the San Antonio Heart Study*. Diabetes Care, 1997. **20**(7): p. 1087-92.
25. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.
26. Houmard, J.A., et al., *Exercise training increases GLUT-4 protein concentration in previously sedentary middle-aged men*. Am J Physiol, 1993. **264**(6 Pt 1): p. E896-901.
27. Moncada, S. and E.A. Higgs, *Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance*. Eur J Clin Invest, 1991. **21**(4): p. 361-74.
28. Maeda, S., et al., *Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans*. Life Sci, 2001. **69**(9): p. 1005-16.
29. Mitranun, W., et al., *Continuous vs interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients*. Scand J Med Sci Sports, 2014. **24**(2): p. e69-76.
30. Roberts, C.K., J.P. Little, and J.P. Thyfault, *Modification of insulin sensitivity and glycemic control by activity and exercise*. Med Sci Sports Exerc, 2013. **45**(10): p. 1868-77.
31. Gleeson, M., et al., *The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease*. Nat Rev Immunol, 2011. **11**(9): p. 607-15.
32. Liu, S.X., et al., *Advanced oxidation protein products accelerate atherosclerosis through promoting oxidative stress and inflammation*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006. **26**(5): p. 1156-62.
33. Zhou, Q.G., et al., *Advanced oxidation protein products inhibit differentiation and activate inflammation in 3T3-L1 preadipocytes*. J Cell Physiol, 2010. **225**(1): p. 42-51.
34. Reckelhoff, J.F., *Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension*. Int J Clin Pract Suppl, 2004(139): p. 13-9.
35. Li, H.Y., et al., *Advanced oxidation protein products accelerate renal fibrosis in a remnant kidney model*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(2): p. 528-38.
36. Shi, M., et al., *Effects of anaerobic exercise and aerobic exercise on biomarkers of oxidative stress*. Environ Health Prev Med, 2007. **12**(5): p. 202-8.
37. Wilund, K.R., *Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease?* Clin Sci (Lond), 2007. **112**(11): p. 543-55.

38. Polak, J., et al., *Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women*. *Metabolism*, 2006. **55**(10): p. 1375-81.
39. Pereira, G.B., et al., *Acute effects of resistance training on cytokines and osteoprotegerin in women with metabolic syndrome*. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2013. **33**(2): p. 122-30.
40. Phillips, M.D., et al., *Resistance training reduces subclinical inflammation in obese, postmenopausal women*. *Med Sci Sports Exerc*, 2012. **44**(11): p. 2099-110.
41. Farinha, J.B., et al., *An active lifestyle induces positive antioxidant enzyme modulation in peripheral blood mononuclear cells of overweight/obese postmenopausal women*. *Life Sci*, 2015. **121**: p. 152-7.
42. Colbert, L.H., et al., *Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study*. *J Am Geriatr Soc*, 2004. **52**(7): p. 1098-104.
43. Mitsuhashi, T., et al., *Long-term detraining increases the risk of metabolic syndrome in Japanese men*. *Tokai J Exp Clin Med*, 2011. **36**(4): p. 95-9.
44. Thompson, D., et al., *Time course of changes in inflammatory markers during a 6-mo exercise intervention in sedentary middle-aged men: a randomized-controlled trial*. *J Appl Physiol* (1985), 2010. **108**(4): p. 769-79.

4 CONCLUSÕES

Tendo em vista os resultados apresentados no presente trabalho, pode-se concluir que este programa de doze semanas de HIIT em específico sem acompanhamento nutricional, foi suficiente para diminuir marcadores de inflamação crônica mesmo sem promover alteração na composição corporal (diminuição de gordura corporal) dessa população. Sendo assim, este protocolo se mostrou eficiente na diminuição de fatores de risco associados a SM, confirmando a ação benéfica e não farmacológica do exercício físico. Entretanto, o HIIT não foi capaz de provocar melhorias no perfil oxidativo dessa população, onde as possíveis causas podem decorrer do processo de pós menopausa. Os achados também revelaram que duas semanas de destreino forma suficientes para reverter parcial ou totalmente os efeitos benéficos do HIIT, principalmente no que se refere a perfil inflamatório, reafirmando a importância da continuidade do exercício físico em mulheres pós menopausa com SM.

4.1 Perspectivas

- A relação entre e os efeitos do treinamento aeróbio intervalado de alta intensidade sobre marcadores plasmáticos de inflamação e estresse oxidativo na expressão gênica por mRNA destas citocinas em células mononucleares de sangue periférico (PBMC) em pacientes com SM;
- Vias de ativação gênica do treinamento de HIIT em ratos;

5 REFERÊNCIAS

AGARWAL, D. et al. Detraining differentially preserved beneficial effects of exercise on hypertension: effects on blood pressure, cardiac function, brain inflammatory cytokines and oxidative stress. **PLoS One**, v. 7, n. 12, p. e52569, 2012. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23285093> >.

AKBARALY, T. N. et al. Chronic inflammation as a determinant of future aging phenotypes. **CMAJ**, v. 185, n. 16, p. E763-70, Nov 5 2013. ISSN 1488-2329 (Electronic) 0820-3946 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043651> >.

ALBERTI, K. G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640-5, 2009.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabet Med**, v. 23, n. 5, p. 469-80, May 2006. ISSN 0742-3071 (Print) 0742-3071 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681555> >.

AVIS, N. E.; CRAWFORD, S. L.; MCKINLAY, S. M. Psychosocial, behavioral, and health factors related to menopause symptomatology. **Womens Health**, v. 3, n. 2, p. 103-20, Summer 1997. ISSN 1077-2928 (Print) 1077-2928 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9332153> >.

AVOGARO, A.; DE KREUTZENBERG, S. V. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity. **Clin Chim Acta**, v. 360, n. 1-2, p. 9-26, Oct 2005. ISSN 0009-8981 (Print) 0009-8981 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15982646> >.

BALDUCCI, S. et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). **Arch Intern Med**, v. 170, n. 20, p. 1794-803, Nov 8 2010. ISSN 1538-3679 (Electronic) 0003-9926 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21059972> >.

BALDUCCI, S. et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 20, n. 8, p. 608-17, Oct 2010. ISSN 1590-3729 (Electronic) 0939-4753 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19695853> >.

BEAVERS, K. M.; BRINKLEY, T. E.; NICKLAS, B. J. Effect of exercise training on chronic inflammation. **Clin Chim Acta**, v. 411, n. 11-12, p. 785-93, Jun 3 2010. ISSN 1873-3492 (Electronic) 0009-8981 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20188719> >.

BENATTI, F. B.; PEDERSEN, B. K. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. **Nat Rev Rheumatol**, Nov 25 2014. ISSN 1759-4804 (Electronic) 1759-4790 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422002> >.

BILLAT, L. V. Interval training for performance: a scientific and empirical practice. Special recommendations for middle- and long-distance running. Part I: aerobic interval training. **Sports Med**, v. 31, n. 1, p. 13-31, 2001. ISSN 0112-1642 (Print) 0112-1642 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11219499> >.

BORRAS, C. et al. Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. **Free Radic Biol Med**, v. 34, n. 5, p. 546-52, Mar 1 2003. ISSN 0891-5849 (Print) 0891-5849 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12614843> >.

BOUTCHER, S. H. High-intensity intermittent exercise and fat loss. **J Obes**, v. 2011, p. 868305, 2011. ISSN 2090-0716 (Electronic) 2090-0708 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21113312> >.

CAMPBELL, P. T. et al. Effect of exercise on oxidative stress: a 12-month randomized, controlled trial. **Med Sci Sports Exerc**, v. 42, n. 8, p. 1448-53, Aug 2010. ISSN 1530-0315 (Electronic) 0195-9131 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20139793> >.

CAROCHO, M.; FERREIRA, I. C. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. **Food Chem Toxicol**, v. 51, p. 15-25, Jan 2013. ISSN 1873-6351 (Electronic) 0278-6915 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23017782> >.

CARR, M. C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88, n. 6, p. 2404-11, Jun 2003. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788835> >.

CHEDRAUI, P. et al. Angiogenesis, inflammation and endothelial function in postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. **Maturitas**, v. 77, n. 4, p. 370-4, Apr 2014. ISSN 1873-4111 (Electronic) 0378-5122 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24598235> >.

CHEDRAUI, P. et al. Pro-inflammatory cytokine levels in postmenopausal women with the metabolic syndrome. **Gynecol Endocrinol**, v. 27, n. 9, p. 685-91, Sep 2011. ISSN 1473-0766 (Electronic) 0951-3590 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20937002> >.

CRUZAT, V. F. et al. Current aspects about oxidative stress, physical exercise and supplementation. **Rev Bras Med Esporte** v. 13, n. 5, 2007.

DANDONA, P.; ALJADA, A.; BANDYOPADHYAY, A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. **Trends Immunol**, v. 25, n. 1, p. 4-7, Jan 2004. ISSN 1471-4906 (Print)

1471-4906 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14698276> >.

DAUSSIN, F. N. et al. Geny B, Piquard F, Richard R. Improvement of V̇O₂max by cardiac output and oxygen extraction adaptation during intermittent versus continuous endurance training. **Eur J Appl Physiol** v. 101, n. 377-383, 2007.

DAVIES, K. J. et al. Free radicals and tissue damage produced by exercise. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 107, n. 4, p. 1198-205, Aug 31 1982. ISSN 0006-291X (Print)

0006-291X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6291524> >.

DENNERSTEIN, L. Well-being, symptoms and the menopausal transition. **Maturitas**, v. 23, n. 2, p. 147-57, Mar 1996. ISSN 0378-5122 (Print)

0378-5122 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8735353> >.

DUNSTAN, D. W. et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. **Diabetes Care**, v. 25, n. 5, p. 829-34, 2002.

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. **Lancet**, v. 365, n. 9468, p. 1415-28, Apr 16-22 2005. ISSN 1474-547X (Electronic)

0140-6736 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15836891> >.

ELKS, C. M.; FRANCIS, J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome. **Curr Hypertens Rep**, v. 12, n. 2, p. 99-104, Apr 2010. ISSN 1534-3111 (Electronic)

1522-6417 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424938> >.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **J Allergy Clin Immunol**, v. 115, n. 5, p. 911-9; quiz 920, May 2005. ISSN 0091-6749 (Print)

0091-6749 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867843> >.

FINAUD, J.; LAC, G.; FILAIRE, E. Oxidative stress : relationship with exercise and training. **Sports Med**, v. 36, n. 4, p. 327-58, 2006. ISSN 0112-1642 (Print)

0112-1642 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16573358> >.

FORD, E. S.; GILES, W. H.; DIETZ, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA**, v. 287, n. 3, p. 356-9, 2002.

FOX, E. L. et al. Intensity and distance of interval training programs and changes in aerobic power. **Med Sci Sports**, v. 5, n. 1, p. 18-22, Spring 1973. ISSN 0025-7990 (Print)

0025-7990 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4721844> >.

FURUKAWA, S. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **J Clin Invest**, v. 114, n. 12, p. 1752-61, 2004.

GIBALA, M. J. High-intensity interval training: a time-efficient strategy for health promotion? **Curr Sports Med Rep**, v. 6, n. 4, p. 211-3, Jul 2007. ISSN 1537-8918 (Electronic) 1537-890X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617995> >.

GIBALA, M. J. et al. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. **J Physiol**, v. 590, n. Pt 5, p. 1077-84, Mar 1 2012. ISSN 1469-7793 (Electronic) 0022-3751 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22289907> >.

GLEESON, M. et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nat Rev Immunol**, v. 11, n. 9, p. 607-15, Sep 2011. ISSN 1474-1741 (Electronic) 1474-1733 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21818123> >.

GORTER, P. M. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. **Atherosclerosis**, v. 173, n. 2, p. 363-9, Apr 2004. ISSN 0021-9150 (Print) 0021-9150 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15064114> >.

GOTTLIEB, M. G. et al. Association between the Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor and metabolic syndrome in free-living community elderly. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 7, n. 4, p. 341-8, 2009.

GRUNDY, S. M. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. **Am J Clin Nutr**, v. 67, n. 3 Suppl, p. 563S-72S, Mar 1998. ISSN 0002-9165 (Print) 0002-9165 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9497171> >.

HAUNER, H. [Abdominal obesity and coronary heart disease. Pathophysiology and clinical significance]. **Herz**, v. 20, n. 1, p. 47-55, Feb 1995. ISSN 0340-9937 (Print) 0340-9937 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7713476> >.

HAWLEY, J. A. et al. Training techniques to improve fatigue resistance and enhance endurance performance. **J Sports Sci**, v. 15, n. 3, p. 325-33, Jun 1997. ISSN 0264-0414 (Print) 0264-0414 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9232558> >.

HIGDON, J. V.; FREI, B. Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 23, n. 3, p. 365-7, Mar 1 2003. ISSN 1524-4636 (Electronic) 1079-5642 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12639823> >.

HOUSTON, M. E.; BENTZEN, H.; LARSEN, H. Interrelationships between skeletal muscle adaptations and performance as studied by detraining and retraining. **Acta Physiol Scand**, v. 105, n. 2, p. 163-70, Feb 1979. ISSN 0001-6772 (Print) 0001-6772 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/420018> >.

I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, p. 3-28, 2005.

JOHANNSEN, N. M. et al. Effect of different doses of aerobic exercise on total white blood cell (WBC) and WBC subfraction number in postmenopausal women: results from DREW. **PLoS One**, v. 7, n. 2, p. e31319, 2012. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22363616> >.

KAROLKIEWICZ, J. et al. Response of oxidative stress markers and antioxidant parameters to an 8-week aerobic physical activity program in healthy, postmenopausal women. **Arch Gerontol Geriatr**, v. 49, n. 1, p. e67-71, Jul-Aug 2009. ISSN 1872-6976 (Electronic) 0167-4943 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990458> >.

LAAKSONEN, D. E. et al. Epidemiology and treatment of the metabolic syndrome. **Ann Med**, v. 36, n. 5, p. 322-46, 2004.

LAAKSONEN, D. E. et al. Epidemiology and treatment of the metabolic syndrome. **Ann Med**, v. 36, n. 5, p. 332-46, 2004. ISSN 0785-3890 (Print) 0785-3890 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15478308> >.

LAURSEN, P. B. Training for intense exercise performance: high-intensity or high-volume training? **Scand J Med Sci Sports**, v. 20 Suppl 2, p. 1-10, Oct 2010. ISSN 1600-0838 (Electronic) 0905-7188 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20840557> >.

MATHUR, N.; PEDERSEN, B. K. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. **Mediators Inflamm**, v. 2008, p. 109502, 2008. ISSN 1466-1861 (Electronic) 0962-9351 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19148295> >.

MAURY, E.; BRICHARD, S. M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. **Mol Cell Endocrinol**, v. 314, n. 1, p. 1-16, Jan 15 2010. ISSN 1872-8057 (Electronic) 0303-7207 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19682539> >.

MUJIKA, I.; PADILLA, S. Detraining: loss of training-induced physiological and performance adaptations. Part I: short term insufficient training stimulus. **Sports Med**, v. 30, n. 2, p. 79-87, Aug 2000. ISSN 0112-1642 (Print) 0112-1642 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10966148> >.

MUJIKA, I.; PADILLA, S. Cardiorespiratory and metabolic characteristics of detraining in humans. **Med Sci Sports Exerc**, v. 33, n. 3, p. 413-21, Mar 2001. ISSN 0195-9131 (Print) 0195-9131 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11252068> >.

MUNK, P. S. et al. High intensity interval training reduces systemic inflammation in post-PCI patients. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 18, n. 6, p. 850-7, Dec 2011. ISSN 1741-8275 (Electronic) 1741-8267 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450602> >.

NCEP. EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. THIRD REPORT OF THE NATIONAL

CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). Final Report. **Circulation**, v. 106, p. 3143-3121, 2002.

NIEMAN, D. C.; PEDERSEN, B. K. Exercise and immune function. Recent developments. **Sports Med**, v. 27, n. 2, p. 73-80, Feb 1999. ISSN 0112-1642 (Print) 0112-1642 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10091272> >.

ORSATTI, C. L. et al. Evaluation of Toll-Like receptor 2 and 4 RNA expression and the cytokine profile in postmenopausal women with metabolic syndrome. **PLoS One**, v. 9, n. 10, p. e109259, 2014. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25329057> >.

OTANI, H. Oxidative stress as pathogenesis of cardiovascular risk associated with metabolic syndrome. **Antioxid Redox Signal**, v. 15, n. 7, p. 1911-26, Oct 1 2011. ISSN 1557-7716 (Electronic) 1523-0864 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21126197> >.

OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nat Rev Immunol**, v. 11, n. 2, p. 85-97, Feb 2011. ISSN 1474-1741 (Electronic) 1474-1733 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252989> >.

PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. **Essays Biochem**, v. 42, p. 105-17, 2006. ISSN 0071-1365 (Print) 0071-1365 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17144883> >.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiol Rev**, v. 88, n. 4, p. 1379-406, Oct 2008. ISSN 0031-9333 (Print) 0031-9333 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18923185> >.

PEREIRA-LANCHA, L. O.; CAMPOS-FERRAZ, P. L.; LANCHA, A. H., JR. Obesity: considerations about etiology, metabolism, and the use of experimental models. **Diabetes Metab Syndr Obes**, v. 5, p. 75-87, 2012. ISSN 1178-7007 (Electronic) 1178-7007 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22570558> >.

PERSKY, A. M. et al. Protective effect of estrogens against oxidative damage to heart and skeletal muscle in vivo and in vitro. **Proc Soc Exp Biol Med**, v. 223, n. 1, p. 59-66, Jan 2000. ISSN 0037-9727 (Print) 0037-9727 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10632962> >.

PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **J Appl Physiol** (1985), v. 98, n. 4, p. 1154-62, Apr 2005. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15772055> >.

PFEILSCHIFTER, J. et al. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. **Endocr Rev**, v. 23, n. 1, p. 90-119, Feb 2002. ISSN 0163-769X (Print) 0163-769X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844745> >.

POLAK, J. et al. Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women. **Metabolism**, v. 55, n. 10, p. 1375-81, Oct 2006. ISSN 0026-0495 (Print) 0026-0495 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979409> >.

PUHAN, M. A. et al. How should COPD patients exercise during respiratory rehabilitation? Comparison of exercise modalities and intensities to treat skeletal muscle dysfunction. **Thorax** v. 60, p. 367-375, 2005.

ROGOWSKI, O.; SHAPIRA, I.; BERLINER, S. Exploring the usefulness of inflammation-sensitive biomarkers to reveal potential sex differences in relation to low-grade inflammation in individuals with the metabolic syndrome. **Metabolism**, v. 57, n. 9, p. 1221-6, Sep 2008. ISSN 1532-8600 (Electronic) 0026-0495 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18702947> >.

ROSETY-RODRIGUEZ, M. et al. Exercise reduced inflammation: but for how long after training? **J Intellect Disabil Res**, v. 58, n. 9, p. 874-9, Sep 2014. ISSN 1365-2788 (Electronic) 0964-2633 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24224738> >.

ROUBENOFF, R. Physical activity, inflammation, and muscle loss. **Nutr Rev**, v. 65, n. 12 Pt 2, p. S208-12, Dec 2007. ISSN 0029-6643 (Print) 0029-6643 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18240550> >.

SAMITZ, G.; BACHL, N. Physical training programs and their effects on aerobic capacity and coronary risk profile in sedentary individuals. Design of a long-term exercise training program. **J Sports Med Phys Fitness**, v. 31, p. 283-293, 1991.

SENN, J. J. et al. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. **Diabetes**, v. 51, n. 12, p. 3391-9, Dec 2002. ISSN 0012-1797 (Print) 0012-1797 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453891> >.

SHI, M. et al. Effects of anaerobic exercise and aerobic exercise on biomarkers of oxidative stress. **Environ Health Prev Med**, v. 12, n. 5, p. 202-8, Sep 2007. ISSN 1342-078X (Print) 1342-078X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21432082> >.

TADDEI, S. et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. **Hypertension**, v. 28, n. 4, p. 576-82, Oct 1996. ISSN 0194-911X (Print) 0194-911X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8843881> >.

TEHRANI, D. M. et al. Impact of inflammatory biomarkers on relation of high density lipoprotein-cholesterol with incident coronary heart disease: cardiovascular Health Study. **Atherosclerosis**, v. 231, n. 2, p. 246-51, Dec 2013. ISSN 1879-1484 (Electronic) 0021-9150 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267235> >.

TEIXEIRA, B. C. et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. **J Vasc Bras**, v. Abr.-Jun, n. 13(2), p. 108-115, 2014.

THACKER, H. L. Menopause. **Prim Care**, v. 24, n. 1, p. 205-21, Mar 1997. ISSN 0095-4543 (Print)

0095-4543 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9016737> >.

THOMPSON, D. et al. Time course of changes in inflammatory markers during a 6-mo exercise intervention in sedentary middle-aged men: a randomized-controlled trial. **J Appl Physiol** (1985), v. 108, n. 4, p. 769-79, Apr 2010. ISSN 1522-1601 (Electronic)

0161-7567 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368384> >.

TJONNA, A. E. et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. **Circulation**, v. 118, n. 4, p. 346-54, Jul 22 2008. ISSN 1524-4539 (Electronic)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606913> >.

VINA, J. et al. Exercise acts as a drug; the pharmacological benefits of exercise. **Br J Pharmacol**, v. 167, n. 1, p. 1-12, Sep 2012. ISSN 1476-5381 (Electronic)

0007-1188 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22486393> >.

VINCENT, H. K.; TAYLOR, A. G. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. **Int J Obes (Lond)**, v. 30, n. 3, p. 400-18, Mar 2006. ISSN 0307-0565 (Print)

0307-0565 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16302012> >.

VOZAROVA, B. et al. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 51, n. 2, p. 455-61, Feb 2002. ISSN 0012-1797 (Print)

0012-1797 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11812755> >.

WHO. **Research on the Menopause in the 1990s**. WHO technical report series 866. Geneva. 1996

WILUND, K. R. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? **Clin Sci (Lond)**, v. 112, n. 11, p. 543-55, Jun 2007. ISSN 1470-8736 (Electronic)

0143-5221 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17459004> >.

WISLOFF, U. et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. **Circulation**, v. 115, n. 24, p. 3086-94, Jun 19 2007. ISSN 1524-4539 (Electronic)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548726> >.

YOU, T. et al. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity : current evidence and potential mechanisms. **Sports Med**, v. 43, n. 4, p. 243-56, Apr 2013. ISSN 1179-2035 (Electronic)

0112-1642 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23494259> >.

ZAMBONI, M. et al. Body fat distribution in pre- and post-menopausal women: metabolic and anthropometric variables and their inter-relationships. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 16, n. 7, p. 495-504, Jul 1992. ISSN 0307-0565 (Print) 0307-0565 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1323546> >.

ZIMMET, P.; ALBERTI, K. G.; SHAW, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. **Nature**, v. 414, p. 782-787, 2001.