

Efeito do Estradiol sobre as Respostas Cardiopulmonar e Metabólica em Mulheres Normotensas após a Menopausa Submetidas à Cicloergoespirometria

Roberto Calvoso Júnior, José Mendes Aldrighi, Carlos Eduardo Negrão, Ivani Credidio Trombetta, José Antonio F. Ramires
São Paulo, SP

Objetivo

Avaliar pela cicloergoespirometria as respostas cardiopulmonar e metabólica, em 30 usuárias de estrogênio após a menopausa, durante exercício físico máximo, sendo que 25 completaram o estudo.

Métodos

Em estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo foram avaliados dois grupos de mulheres: um, constituído por 14 mulheres (57,6±4,8 anos) após a menopausa, usuárias de estradiol na dose de 2 mg/dia por via oral durante 90 dias, e, outro, por 11 mulheres (55,8±6,7 anos) usuárias de placebo no mesmo período. Ambos os grupos foram submetidos a testes cicloergoespirométricos e analisadas as variáveis: volume de oxigênio consumido por kg/min no pico do exercício (VO_2 pico), limiar anaeróbio (LA), volume de oxigênio consumido por Kg/min no limiar anaeróbio (VO_2 no LA), ponto de descompensação respiratória (PDR), tempo de exercício (TE), carga máxima atingida (CM), frequência cardíaca máxima (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), antes e após administração dos medicamentos.

Resultados

Constataram-se reduções estatisticamente significantes em VO_2 pico ($p=0,002$), LA ($p=0,01$), VO_2 no LA ($p=0,001$) e TE ($p=0,05$) somente no grupo de usuárias de estradiol. As outras variáveis não sofreram alterações.

Conclusão

O estradiol não promoveu melhora nas respostas cardiopulmonar e metabólica, quando comparado ao placebo.

Palavras-chave

pós-menopausa, terapia de reposição de estrógenos estradiol, placebo e exercício

Medidas apropriadas dos gases ventilatórios possibilitam graduar a adequação da função cardiorrespiratória, sendo que testes com exercícios físicos possibilitam o estudo simultâneo das respostas dos sistemas celular, cardiovascular e ventilatório, sob condições de estresse metabólico controlado¹.

A ergoespirometria é um teste que avalia a capacidade cardiopulmonar e metabólica, medida pelo consumo máximo de oxigênio. Determina as fases metabólicas durante o exercício progressivo, a partir da relação entre consumo de oxigênio, ventilação pulmonar e produção de dióxido de carbono².

O estrogênio estimula a vasodilatação, segundo Lieberman e cols.³; Gilligan e cols.⁴ que relataram que concentrações fisiológicas de estradiol potencializam a vasodilatação endotélio-dependente em mulheres saudáveis após a menopausa e aumentam tanto a vasodilatação endotélio-dependente como a endotélio-independente em mulheres com fatores de risco; Tze e cols.⁵ confirmaram que a administração de estrogênio associa-se à redução do índice de pulsatilidade e aumento do fluxo sanguíneo periférico. Para De Meersman e cols.⁶, a reposição estrogênica aumenta a distensibilidade arteriolar, a sensibilidade dos baroreceptores e os parâmetros hemodinâmicos em mulheres após a menopausa.

Baseados nesses estudos e nas observações de que mulheres após a menopausa apresentam menor capacidade vasodilatadora, por redução do estrogênio, sugerimos que a reposição de estradiol estimularia a vasodilatação com incremento da circulação muscular periférica, do débito cardíaco, do consumo de oxigênio, diminuição da pressão arterial e, conseqüente melhora das respostas cardiopulmonar e metabólica, quando submetidas ao exercício físico.

Diante da ausência de estudos que analisaram, pela cicloergoespirometria, as respostas cardiopulmonar e metabólica, foram estudadas mulheres normotensas usuárias e não-usuárias de estradiol, após a menopausa, com dose determinada de reposição estrogênica, durante 90 dias submetidas ao exercício físico máximo.

Métodos

O estudo foi desenvolvido no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP, no período de outubro de 2001 a dezembro de 2002 e aprovado pela Comissão de Ética da Instituição. Foram incluídas no estudo, 30 pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade e assinaram termo de concordância dos exames a que se submeteriam.

Os critérios de inclusão foram: mulheres após a menopausa há, pelo menos, um ano; sem terapêutica de reposição hormonal nos seis meses precedentes; pacientes normotensas (pressão arterial \leq a 130x85 mm Hg)^{7,8}; presença de útero; endométrio, medido pela ultra-sonografia endovaginal, \leq 5 mm de espessura⁹ e os de exclusão: doenças neoplásicas; doenças crônicas, como diabetes mellitus, hepatopatias; doenças valvares, arritmias, insuficiência coronariana e insuficiência cardíaca; tabagismo; antecedentes de doença tromboembólicas; asma, enfisema e usuárias de drogas hipolipemiantes e anticoagulantes.

Para estabelecer os critérios de inclusão, todas as pacientes foram submetidas aos exames de determinação sérica do colesterol total e frações, triglicérides, glicose, mamografia, ultra-sonografia pélvica endovaginal, colpocitologia oncológica, densitometria óssea (para detecção de possível perda de massa óssea), FSH, LH, prolactina, estradiol, provas de função tireoidiana (para diagnóstico de hipo ou hipertireoidismo) e anticorpos antitireoidianos. Todas apresentavam concentrações séricas de estradiol, FSH e LH, respectivamente < 3 ng/dl, ≥ 30 UI/L, e ≥ 15 UI/L.

Ultra-sonografia pélvica endovaginal foi realizada no tempo zero, com a finalidade de descartar a possibilidade de doença neoplásica endometrial pré-existente e após tempo 1 (90 dias), com o objetivo de avaliar a ocorrência ou não de hiperplasia de endométrio.

A mamografia e a colpocitologia oncológica cérvico-vaginal foram realizadas para o rastreamento de neoplasia de mamas e colo do útero, respectivamente.

Foram observados ainda, idade, peso, altura e índice de massa corpórea (calculado pela relação entre peso – em Kg - dividido pela altura – em metro - ao quadrado)¹⁰.

O estudo foi prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. As 30 mulheres após a menopausa, foram divididas em dois grupos de 15 e avaliadas quanto às respostas cardiopulmonar e metabólica durante um teste de esforço progressivo máximo após três meses de utilização de estradiol, por via oral, na dose de 2 mg/dia (grupo de estudo – 57,55 \pm 4,78 anos) e placebo (grupo controle – 55,79 \pm 6,73 anos).

Todas pacientes foram avaliadas quanto à resposta cardiopulmonar e metabólica durante um teste de esforço progressivo máximo previamente ao início do estudo.

O seguimento das pacientes foi feito pela realização de consultas ginecológica e cardiológica nos tempos: zero (admissão no estudo) e tempo 1 (3 meses).

Para avaliar as respostas cardiopulmonar e metabólica durante o exercício as pacientes foram submetidas a testes cicloergoespirométricos em cicloergômetro eletromagnético (Medfit) e a análise dos gases respiratórios foi feita com o uso de um *MedGraphics Cardiopulmonary Exercise System (Medical Graphics Corporation, St Paul, Minnesota)* e submetidas também, a eletrocardiograma de repouso e monitoradas eletrocardiograficamente durante o período de exercício até 6min após a atividade. As medidas da pressão arterial não invasiva foram obtidas manualmente (esfigmomanômetro Tycos) em repouso e a cada 2min durante o exercício físico até o 6º após a atividade.

Os testes cicloergoespirométricos foram realizados em sala com temperatura e umidade constantes. Consistiram em 2min de adaptação da paciente à válvula de medição dos gases, 2min de

aquecimento sem carga com velocidade de 60 rotações por minuto e, a partir daí, seguido protocolo escalonado com a mesma velocidade e incrementos de carga de 10 W por minuto até a exaustão, que era obtida a partir do momento em que a paciente não conseguia mais pedalar. Esta avaliação foi realizada nos tempo zero (admissão) e tempo 1 (3 meses) do procedimento experimental. Das 30 pacientes, 25 completaram o estudo.

Após três meses, todas pacientes foram submetidas ao teste do progestógeno (acetato de medroxiprogesterona na dose de 10 mg/dia, por 10 dias), como forma indireta de observar descamação do endométrio porventura estimulado. Observou-se que todas pacientes usuárias de estradiol apresentaram sangramento de privação.

As respostas cardiopulmonar e metabólicas avaliadas no teste cicloergoespirométrico consistiram nas variáveis: quociente respiratório (RQ), relação entre volume de dióxido de carbono expirado (VCO_2) e volume de oxigênio aspirado (VO_2), cuja finalidade é a detecção do exercício máximo, quando essa relação ultrapassa 1,10¹¹; consumo máximo de oxigênio (VO_2 pico) medido em ml/Kg/min, importante indicador da capacidade física e/ou aeróbia do indivíduo, definido como o consumo mais alto de oxigênio (O_2) obtido pelo indivíduo^{1,11,12}; equivalentes ventilatórios para oxigênio e para dióxido de carbono (VE/VO_2 e VE/VCO_2), úteis na determinação do limiar anaeróbio (LA) e do ponto de descompensação respiratória (PDR), medidos em porcentagem do volume total expirado por minuto^{1,11,12}; limiar anaeróbio (LA), definido como o maior consumo de O_2 que pode ser mantido durante o exercício prolongado, sem que ocorra acúmulo importante de ácido láctico, com predominância do metabolismo aeróbio, atingido entre 40 e 60% do VO_2 máximo e pode ser detectado por meio de variáveis ventilatórias, como, perda da linearidade entre a ventilação pulmonar (VE) e o consumo de oxigênio (VO_2), a partir do equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) somado à tendência à elevação da relação entre o volume de dióxido de carbono expirado por minuto (VCO_2) e o consumo de oxigênio (VO_2), denominada razão de troca respiratória (VCO_2/VO_2), o LA é expresso em porcentagem do VO_2 pico, ou seja, a partir das observações acima, determina-se o VO_2 do momento em que elas ocorreram e calcula-se a porcentagem em relação ao pico^{1,11,13}; VO_2 no limiar anaeróbio (VO_2 no LA), volume de oxigênio consumido no momento do limiar anaeróbio, medido em ml/Kg/min; carga aplicada no momento do limiar anaeróbio (carga no LA): medida em Watts; ponto de descompensação respiratória (PDR), alcançado entre 65 e 90% do VO_2 máximo; expresso em porcentagem do VO_2 pico, calculado da mesma forma que o descrito no LA; momento no qual passa a ocorrer perda da linearidade da relação entre VE e VCO_2 , verificada a partir do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2)^{1,2,12}; tempo de exercício (TE), em minutos; carga máxima atingida durante o exercício (CM), em Watts; frequência cardíaca máxima (FC), em bpm; pressão arterial sistólica máxima (PAS máx), e pressão arterial diastólica máxima (PAD máx), medidas em mmHg. Todas as pacientes atingiram o exercício físico máximo, tanto no tempo zero, como no tempo 1.

Na caracterização da amostra, o teste t de Student¹⁴ foi utilizado para a comparação dos resultados médios dos grupos de pacientes que tomaram placebo ou estradiol quanto às variáveis quantitativas. A verificação da suposição de normalidade de cada

uma das variáveis contínuas não foi rejeitada pelo teste não paramétrico de Kolmogorov-Smirnov, que apresentou todos os p-valores maiores que 5%. Assim, a técnica estatística utilizada para a avaliação dos efeitos de grupo (placebo ou estradiol) e momento do estudo (tempo zero e tempo 1) em cada uma das variáveis foi a análise de variância com medidas repetidas¹⁴⁻¹⁷.

Resultados

As pacientes de ambos os grupos possuíam as seguintes características: idade $57,8 \pm 9,6$ anos, peso $63,8 \pm 9,6$ Kg e altura $1,5 \pm 0,1$ m no grupo placebo; idade $55,8 \pm 6,7$ anos, peso $62,7 \pm 7,8$ Kg e altura $1,6 \pm 0,1$ m no grupo estradiol. Realizados testes t de Student para comparação das médias dos dois grupos para cada uma das variáveis apresentadas, não tendo sido observada nenhuma diferença significativa entre os grupos ($p > 0,45$), comprovando que os grupos placebo e estradiol eram homogêneos em relação às variáveis idade, peso e altura (Tabs. I e II).

Com relação ao VO_2 pico, o grupo de pacientes que recebeu estradiol apresentou queda na média em relação ao tempo zero ($p = 0,002$) (fig. 2) e a diferença média entre os tempos 1 e zero é negativa ($p = 0,018$). No tempo zero, a média do VO_2 pico das pacientes do grupo E2 foi maior que a média do grupo placebo ($p = 0,018$). Os resultados da análise de variância com dois fatores (grupo e tempo) e medidas repetidas em um fator (tempo) para a variável VO_2 pico encontram-se na tabela III.

Quanto ao LA os grupos apresentaram queda nas médias em relação ao tempo zero ($p = 0,01$) (fig. 3). Os resultados da análise de variância com dois fatores (grupo e tempo) e medidas repetidas em um fator (tempo) para a variável LA acham-se na tabela IV.

Os dois grupos apresentaram comportamentos muito semelhantes quanto ao VO_2 no LA. Em ambos houve queda na média em relação ao tempo zero ($p < 0,001$) (fig. 4).

O grupo estradiol apresentou diminuição no TE após três meses ($p = 0,047$). No tempo zero, a média do TE das pacientes do grupo E2 foi maior que a média do grupo placebo ($p = 0,041$).

As outras variáveis estudadas não apresentaram mudanças estatisticamente significantes.

Grupo	Frequência	
	Absoluta	Relativa
Placebo	11	44%
E2	14	56%
Total	25	100%

Variáveis	Grupo	Estatísticas Descritivas					p-valor (teste t)
		Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	
Idade (anos)	Placebo	57,55	4,78	51,00	57,00	66,00	0,471
	E2	55,79	6,73	47,00	54,50	69,00	
Peso (Kg)	Placebo	63,76	9,57	44,50	62,00	78,90	0,762
	E2	62,70	7,81	49,00	62,00	72,70	
Altura (m)	Placebo	1,53	0,07	1,40	1,54	1,62	0,534
	E2	1,55	0,05	1,44	1,56	1,62	

Discussão

O presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do estradiol na dose de 2 mg/dia, por via oral, na capacidade funcional de mulheres após a menopausa. Nosso racional era o fato de que o estrogênio, ao favorecer a vasodilatação, provocaria aumento na capacidade oxidativa muscular e, conseqüentemente, aumento da capacidade funcional, mas os resultados mostraram-se totalmente diferentes do fisiologicamente esperado, diferindo dos estudos de Redberg e cols.¹⁸, que constataram aumento na resposta ao exercício - medido pelo VO_2 - e no LA das usuárias de terapia de reposição hormonal.

Os resultados obtidos quanto ao LA, VO_2 e carga no LA, também não se mostraram diferentes com o uso do estradiol. Estes resultados assemelham-se aos observados por Snabes e cols.¹⁹, Mccole e cols.²⁰, Redberg e cols.¹⁸ e Green e cols.²¹.

Da mesma forma, admitíamos que o uso de estradiol provocaria

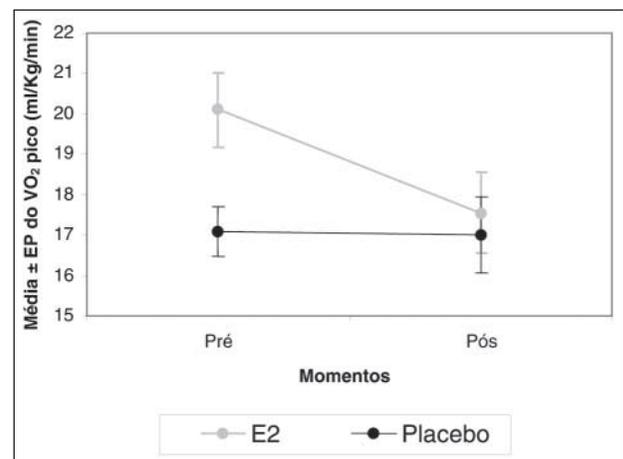


Fig. 1 - Perfis médios ± erros padrão (EP) da variável VO_2 pico quanto ao grupo de pacientes e ao momento do estudo. * $p=0,018$ * $p=0,002$

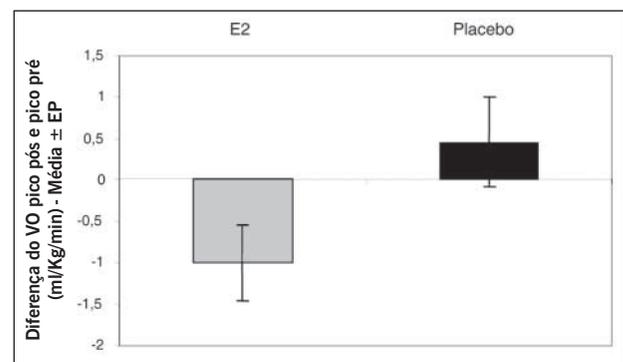


Fig. 2 - Média ± erro padrão (EP) da diferença (pós - pré) da variável VO_2 pico quanto ao grupo de pacientes. * $p=0,018$

Tabela III - Resultados da análise de variância com dois fatores (grupo e tempo) e medidas repetidas em um fator (tempo) para a variável VO ₂ pico		
H ₀₁	P=0,018	Os grupos têm comportamentos diferentes ao longo dos momentos estudados.
Grupo Placebo		
Pré x Pós	p=0,917	A média do tempo zero é igual à média do tempo 1.
Grupo E2		
Pré x Pós	p=0,002	A média do tempo zero é maior que a média do tempo 1.
Placebo x E2		
Pré	p=0,018	A média do grupo placebo é menor que a média do grupo E2.
Pós	p=0,707	As médias dos grupos placebo e E2 são iguais.

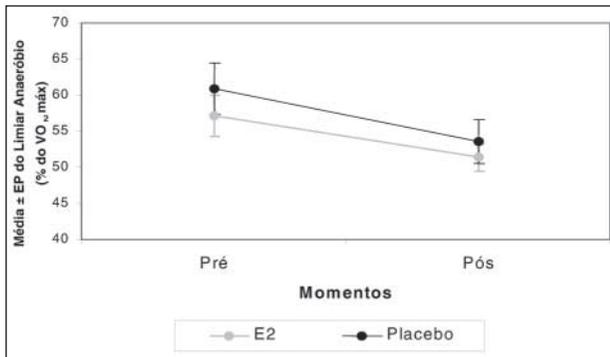


Fig. 3 - Perfis médios ± erros padrão (EP) da variável LA quanto ao grupo de pacientes e ao momento do estudo. *p=0,01 *p=0,01

Tabela IV - Resultados da análise de variância com dois fatores (grupo e tempo) e medidas repetidas em um fator (tempo) para a variável LA		
H ₀₁	P=0,741	Os grupos têm comportamentos semelhantes ao longo dos tempos estudados.
H ₀₂	P=0,362	Não há diferença entre os grupos que receberam placebo e estradiol.
H ₀₃	P=0,010	Há diferença entre os tempos estudados. Momentos do Estudo
Pré x Pós	p=0,010	A média no momento pré é maior que a média do pós.

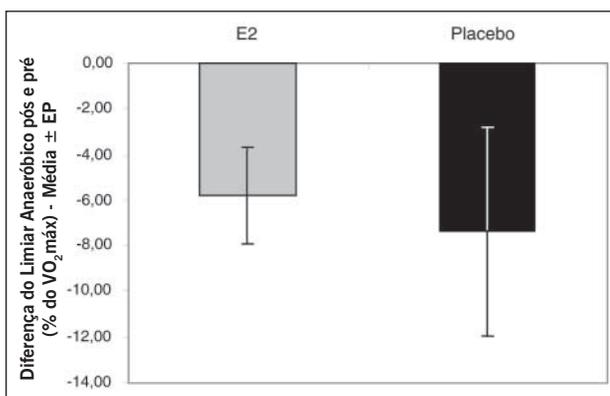


Fig. 4 - Média ± erro padrão (EP) da diferença (pós – pré) da variável LA quanto ao grupo de pacientes.

aumento na carga máxima atingida durante o teste cardiopulmonar, o que não foi observado.

Quanto à PAD, aventávamos a hipótese de que o grupo estradiol apresentaria menor pico no exercício que o grupo placebo, em decorrência da resposta vasodilatadora do esteróide, o que também não foi verificado; este resultado assemelha-se ao obtido por Green e cols.²¹.

Apesar dos resultados obtidos não terem revelado melhora das respostas metabólicas e cardiopulmonares, enfatizamos que as pacientes do grupo estradiol referiram melhora das principais queixas das mulheres ao procurarem o ginecologista, isto é, calores, insônia e atrofia vaginal. Indubitavelmente, o estrogênio é o medicamento que melhor atende a essa sintomatologia. Acrescente-se também a sensação de bem estar referida pelas pacientes deste grupo.

Ao se tentar explicar nossos resultados, tão diferentes do esperado, emergiram algumas possibilidades: curta duração do uso do estradiol (3 meses), a dose de esteróide utilizada poderia ter sido alta e, possivelmente, o estradiol poderia ter piorado a capacidade oxidativa da fibra muscular e entre outras possíveis explicações, a diminuição do volume sistólico e do fluxo sanguíneo para a musculatura esquelética.

De todas as possibilidades propostas para explicar nossos resultados, acreditamos que o curto intervalo de tempo, em que as mulheres fizeram uso do fármaco, poderia ser a melhor. Talvez, tempo maior de exposição ao esteróide pudesse desencadear melhores respostas cardiopulmonar e metabólica.

A implicação clínica destes resultados seria a necessidade de orientação das mulheres usuárias de reposição estrogênica da possibilidade de, pelo menos nos primeiros meses de utilização do esteróide, poderem apresentar uma diminuição de sua capacidade funcional frente à atividade física.

Apesar dos nossos resultados não terem revelado melhora, não invalida que estimulemos a prática adequada de exercícios regulares. Ao contrário, os exercícios podem potencializar os efeitos do estradiol ou mesmo prevenir o aparecimento e desenvolvimento de doenças crônicas em mulheres após a menopausa. Por outro lado, nas pacientes com doenças já estabelecidas, a promoção da atividade física melhoraria o prognóstico²².

Outro aspecto importante seria o efeito contrarregulador do exercício físico crônico sobre a capacidade funcional das mulheres após a menopausa, já que sabidamente, a atividade física frequente provoca aumento tanto da capacidade oxidativa muscular como do VO₂¹.

Nossos resultados também não invalidam a utilização da reposição hormonal em determinadas pacientes, pois, além dos inúmeros benefícios sobre a sintomatologia climatérica, adicionam-se outros, como os cardiovasculares, com suas ações anti-ateroscleróticas diretas nas artérias; aumento do catabolismo da LDL-colesterol, bem como, do número e da atividade dos receptores da lipoproteína; aumento dos níveis séricos da HDL-colesterol; ação anti-agregante plaquetária e vasodilatação, dependentes do efeito do óxido nítrico; vasodilatação independente do endotélio; ação inotrópica no coração e grandes vasos; melhora no metabolismo glicídico; atividade antioxidante; inibição do crescimento das células musculares lisas dos vasos; impacto favorável na fibrinólise; redução dos níveis da enzima de conversão da renina e angiotensina; redução dos níveis de homocisteína¹. Destacamos, ainda, a importante ação da reposição hormonal sobre a remodelação óssea, com supressão da reabsorção, que permite estabilidade e/ou ganho de massa óssea, além da redução no risco de doença de Alzheimer²³⁻²⁵.

Desta forma, é fundamental orientar as pacientes nas possibilidades de intervenções no climatério, uma vez que a promoção da atividade física contribui de forma inequívoca para a melhoria da sintomatologia climatérica, na prevenção da osteoporose, nos



distúrbios do sono, dos cânceres de mama, endométrio, cólon-retal e, sem dúvida, da doença cardiovascular²⁶⁻³¹.

Nosso estudo abre caminhos para novas investigações sobre o binômio atividade física e hormônios. É provável que a associação dessas duas intervenções e um tempo maior de administração de estradiol propicie resultados totalmente diferentes. Além disso, seria de grande interesse investigar a relação entre a possível

melhora da capacidade funcional e o comportamento vascular na mulher no climatério por meio da pletismografia e do estudo da atividade simpática.

Concluindo, o uso de estradiol, ministrado durante 90 dias, em mulheres após a menopausa, submetidas ao teste cicloergoespirométrico, não revelou melhora das respostas cardiopulmonar e metabólica, quando comparado ao placebo.

Referências

1. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation. 2nd ed. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1994.
2. Yazbek P, Carvalho RT, Sabbag LMS, et al. Ergoespirometria. Teste de esforço cardiopulmonar, metodologia e interpretação. Arq Bras Cardiol 1998;71:719-24.
3. Lieberman EH, Gerhard MD, Uchata A et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilatation in postmenopausal women. Ann Intern Med 1994;121:936-41.
4. Gilligan DM, Badar DM, Panza JA, et al. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. Circulation 1994;90:786-91.
5. Tze K, Lau MRCOG, Din Wan BS, et al. Prospective, randomized, controlled study of the effect of hormone replacement on peripheral blood flow velocity in postmenopausal women. Fertil Steril 1998;70:284-8.
6. De Meersman RE, Zion AS, Giardina EG, et al. Estrogen replacement, vascular distensibility, and blood pressures in postmenopausal women. Am J Physiol (USA) 1998;274(5 Pt 2):1539-44.
7. III Consenso Brasileiro de Hipertensão. Campos do Jordão (SP): Sociedade Brasileira de Hipertensão 1998.
8. Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997;157:2413-46.
9. Menopause Core Curriculum Study Guide, Second Edition. The North American Menopause Society 2002.
10. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, et al. Indices of relative weight and obesity. J Chron Dis 1972; 25:329-43.
11. Skinner JS, McLellan TH. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. Res Q Exerc Sport 1980;51:234-48.
12. Zhang YY, Johnson MC 2nd, Chow N, et al. Effect of exercise testing protocol on parameters of aerobic function. Med Sci Sports Exerc 1991; 23:625-630.
13. Wasserman K. The anaerobic threshold: definition, physiological significance and identification. Adv Cardiol (Switzerland) 1986;35:1-23.
14. Bussab WO, Morettin PA. Estatística Básica – Métodos Quantitativos. 4^a ed. São Paulo 1987.
15. Siegel S. Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences. Kogakusha: McGraw-Hill 1956.
16. Andrade DF, Singer JM. Análise de Dados Longitudinais (VII Simpósio Nacional de Probabilidade e Estatística). Campinas. Associação Brasileira de Estatística 1986.
17. Winer BJ. Statistical Principles in Experimental Design. 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill 1971.
18. Redberg RF, Nishino M, McElhinney DB, et al. Long-term estrogen replacement therapy is associated with improved exercise capacity in postmenopausal women without known coronary artery disease. Am Heart J 2000;139:739-744.
19. Snabes MC, Herd JA, Schuyler N, et al. In normal postmenopausal women physiologic estrogen replacement therapy fails to improve exercise tolerance: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Am J Obstet Gynecol 1996;175: 110-4.
20. McCole SD, Brown MD, Moore GE, et al. Enhanced cardiovascular hemodynamics in endurance-trained postmenopausal women athletes. Med Sci Sports Exerc 2000;32:1073-9.
21. Green JS, Stanforth PR, Gagnon J et al. Menopause, estrogen, and training effects on exercise hemodynamics: the HERITAGE study. Med Sci Sports Exerc 2002; 34: 74-82.
22. Castelli WP. Cardiovascular disease in women. Am J Obstet Gynecol 1988; 158:1553-60.
23. Aldrighi JM, Pires ALR. Climatério/TRH. Reprodução & Climatério, Suplemento 2001;16:24-30.
24. Bjarnason MH, Hassager C, Christiansen C. Postmenopausal bone remodelling and hormone replacement. Climateric. 1998;1:72-79.
25. Paganini – Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk Alzheimer's disease in women. Am J Epidemiol 1994;140:256261.
26. American College of Sports Medicine – Position Stand – Exercise and physical activity for older adults. Med Sci Sports Exerc 1998;30:992-1008.
27. American College of Sports Medicine – Position Stand - Exercise for patients with coronary artery disease. Med Sci Sports Exerc 1994;26:1-5.
28. American College of Sports Medicine – Position Stand – Osteoporosis and exercise. Med Sci Sports Exerc 1995;27: 1-7.
29. American College of Sports Medicine – Position Stand – Physical activity, physical and hypertension. Med Sci Sports Exerc 1993;25: 1-10.
30. Kalil LMP, Barreto ACP, Guimarães GV, et al. Capacidade física em idosos submetidos a programa de condicionamento físico. Rev Soc Cardiol SP 1996;1:68-76.
31. McTiernan A. Physical activity and the prevention of breast cancer. Medscape Women's Health eJournal 2000;5(5).