

Exercício físico e menopausa

Physical exercise and menopause

Artigo de Revisão

Palavras-chave

Menopausa
Mulheres
Hipertensão
Exercício
Atividade motora

Keywords

Menopause
Women
Hypertension
Exercise
Motor activity

Resumo

A deficiência de estrógenos, as alterações do perfil lipídico, o ganho de peso e o sedentarismo são considerados os principais fatores para a maior prevalência de hipertensão arterial em mulheres na menopausa. Na tentativa de reduzir a incidência da hipertensão arterial nessa população, diversas abordagens têm sido empregadas, porém a maioria dos trabalhos mostra que, nesse momento, a mudança de estilo de vida parece ser a melhor estratégia para o controle da hipertensão arterial e de seus fatores de risco nessa fase de vida da mulher – entre elas a prática de atividade física regular. O exercício físico contínuo, no qual a intensidade é mantida constante (leve/moderada), tem sido empregado na maioria dos trabalhos dentro da área de Saúde, com evidentes efeitos benéficos sobre as doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas. A prescrição do exercício contínuo caracteriza-se por atividades de pelo menos 30 minutos, três dias por semana, numa intensidade de 50 a 70% da frequência cardíaca máxima. O exercício físico intermitente caracteriza-se por alterações em sua intensidade durante a realização do treinamento, podendo variar de 50 a 85% da frequência cardíaca máxima, durante dez minutos. Atualmente, o exercício físico intermitente tem sido também empregado como forma de treinamento físico em diversas clínicas de controle de peso e em treinamentos personalizados, o que é devido ao menor tempo de execução do exercício físico intermitente. Além disso, trabalhos mostram que as adaptações metabólicas e o condicionamento físico são similares aos observados no exercício contínuo, que exigem maior tempo de execução para obter as mesmas adaptações celulares. Assim, essa revisão abordou a importância do exercício físico no controle da pressão arterial bem como os principais estudos conduzidos em modelos experimentais de menopausa e em mulheres, relacionando a hipertensão arterial e os mecanismos envolvidos em sua gênese e as perspectivas futuras.

Abstract

It is believed that estrogen deficiency, lipid profile alterations, body weight gain, and sedentary lifestyle are strongly associated with the increased incidence of arterial hypertension in postmenopausal women. In an attempt to reduce the incidence of arterial hypertension in this population, a variety of approaches has been used, but the results are conflicting and the changing in lifestyle has been proposed and an important preventive action to control the arterial hypertension and associated risk factors in this women age – mainly practice of physical exercise. Continuous exercise has been used as an important approach in management cardiovascular disease and endocrine-metabolic disorders. Continuous exercise prescription is characterized by, at least, 30 minutes of moderate-intensity physical activity (60 to 70% of maximum heart rate), three days of the week. Intermittent exercise is characterized by low intensity exercise periods, alternating with high-intensity exercise periods, ranging of 50 to 85% of the maximum heart rate, during ten minutes. Intermittent exercise has been employed as training program in weight loss therapy and personal training because previous studies have shown similar metabolic adaptations and aerobic capacity after continuous or intermittent exercise. This review focused on the relevance of continuous and intermittent exercise on the blood pressure control, discussion of the data found in experimental model of menopause and in women and the relationship between incidence of arterial hypertension and its genesis in postmenopausal women.

Correspondência:

Angelina ZanESCO
Laboratório de Pesquisas Saúde da Mulher
Av 24A, 1515
13506-900 – Rio Claro (SP), Brasil
E-mail: azanESCO@rc.unesp.br

Recebido

24/3/09

Aceito com modificações

18/5/09

Instituto de Biotecnologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Rio Claro (SP), Brasil.

¹ Professor adjunto em Educação em Saúde do Instituto de Biotecnologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Rio Claro (SP), Brasil.

² Doutorando do Programa de Pós-graduação em Ciências da Motricidade do Instituto de Biotecnologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Rio Claro (SP), Brasil.

Introdução

O envelhecimento acarreta o aparecimento de diversas doenças, entre elas, o *diabetes mellitus* tipo 2, a osteoporose e a hipertensão arterial. As doenças cardiovasculares possuem grande importância na área de Saúde Pública, uma vez que são responsáveis por cerca de 16,6 milhões de óbitos no mundo, e a hipertensão arterial é responsável por cerca de 3 milhões de óbitos. A prevalência da hipertensão arterial eleva-se significativamente em adultos, podendo chegar a 20%, e continua a elevar-se com a idade, chegando a 80% da população acima de 80 anos¹. Quando se compara a incidência de hipertensão arterial entre gêneros, observa-se que as mulheres, até a menopausa, apresentam menor prevalência de hipertensão arterial e doenças relacionadas em relação aos homens. No entanto, após a menopausa, as mulheres passam a apresentar prevalência de hipertensão arterial similar a dos homens². Acredita-se que a deficiência de estrógenos, alterações do perfil lipídico, ganho de peso e sedentarismo sejam os principais fatores associados à maior prevalência de hipertensão arterial em mulheres na menopausa quando comparadas àquelas na pré-menopausa.

Evidências mostram que pessoas fisicamente ativas possuem maior longevidade e menor taxa de mortalidade e morbidade. Assim, o exercício físico regular, preferencialmente o aeróbico, é utilizado como abordagem não farmacológica na prevenção e/ou no tratamento de diversas doenças, como a hipertensão arterial, o *diabetes mellitus*, as dislipidemias e a disfunção erétil³. Diferentes tipos de exercício físico aeróbico têm sido empregados para a promoção da saúde, entre eles a caminhada, a natação e o ciclismo. O treinamento físico nestas modalidades de exercício físico pode ser contínuo ou intermitente. O exercício físico contínuo, no qual a intensidade é mantida constante (leve/moderada), é o mais empregado como abordagem não farmacológica dentro da área de Saúde com evidentes efeitos benéficos sobre as doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas. A prescrição do exercício contínuo dentro das diretrizes do American College of Sport Medicine (ACSM) para a saúde é de pelo menos 30 minutos (variando de 40 a 60 minutos), três dias por semana, numa intensidade de 50 a 70% da frequência cardíaca máxima (FC_{máx}). O exercício físico intermitente, por sua vez, se caracteriza por alterações em sua intensidade durante a realização do treinamento, podendo variar de 50 a 85% da FC_{máx}⁴. Atualmente, o exercício físico intermitente tem sido também empregado como forma de treinamento físico em diversas clínicas de controle de peso e em treinamentos personalizados devido ao menor tempo de execução deste tipo de treinamento. Além disso, trabalhos mostram que as adaptações metabólicas e o condicionamento físico desencadeados

pelo exercício físico realizado de forma intermitente são similares àquelas encontradas em exercício contínuo, que exigem maior tempo de execução para obter as mesmas adaptações celulares⁵. Considera-se que o exercício físico intermitente aproxima-se mais das atividades diárias, uma vez que a execução das diferentes tarefas do dia a dia envolvem diferentes ritmos ou intensidades. A prescrição do exercício físico intermitente é de dez minutos de duração (no máximo 30 minutos) por dia, três dias por semana, com diferentes intensidades.

Considerando que as mulheres possuem maior longevidade do que os homens, e que, após a menopausa, a incidência de doenças cardiovasculares é equivalente a dos homens, os gastos com saúde na população feminina aumentam significativamente nesta fase de vida⁶. Considerando ainda que, apesar dos avanços no diagnóstico e no tratamento da hipertensão arterial, nos últimos 25 anos, a incidência da hipertensão continua elevada, cerca de 25% da população apresenta hipertensão arterial, e, desses, cerca de 50% pertencem à faixa etária acima de 40 anos. Assim, medidas urgentes de controle dos níveis pressóricos na população precisam ser tomadas e políticas públicas baseadas em resultados de pesquisa devem ser priorizadas para a população brasileira. Diversas abordagens têm sido empregadas na tentativa de reduzir a incidência de hipertensão arterial e as complicações associadas em mulheres na menopausa. A maioria dos trabalhos mostra que, neste momento, a mudança de estilo de vida parece ser a melhor abordagem no controle da hipertensão arterial e seus fatores de risco nesta fase de vida da mulher – entre elas a prática de atividade física regular. Dessa maneira, essa revisão abordará a importância do exercício físico no controle da pressão arterial e os principais estudos conduzidos em modelos experimentais de menopausa e em mulheres, relacionando a hipertensão arterial e os mecanismos envolvidos em sua gênese e as perspectivas futuras.

Exercício físico e hipertensão arterial

Dentre as abordagens no estilo de vida, a prática do exercício físico tem importante papel, principalmente para mulheres no climatério, visto que, nessa fase, elas apresentam modificações antropométricas e bioquímicas que comprometem sobremaneira a qualidade de vida dessa população. As mudanças antropométricas incluem diminuição da massa livre de gordura, aumento da gordura corporal e redução da estatura, acarretando elevação no índice de massa corpórea (IMC). Alterações no perfil lipídico e deficiência de estrogênio são as principais mudanças bioquímicas que parecem comprometer a saúde das mulheres nessa fase de vida^{6,7}. Considerando-se que as mulheres vivem mais do que os homens e a importância da qualidade de vida na longevidade, intervenções

para reduzir a incidência de doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas nessa população são prioritárias na área de políticas públicas. Diversos trabalhos mostram que mudanças no estilo de vida são fundamentais para a manutenção da saúde da população em geral, sendo que a prática de exercício físico regular é uma intervenção desejável e eficaz na prevenção e/ou tratamento de diversas patologias, entre elas a hipertensão arterial, o *diabetes mellitus* tipo 2, as dislipidemias e a aterosclerose³.

Dados experimentais mostram que a redução da pressão arterial após exercício dinâmico crônico é maior em indivíduos hipertensos do que em normotensos, tanto em humanos quanto em animais de laboratório⁸⁻¹⁰. A redução dos valores de pressão arterial sistólica e diastólica decorrente de atividade física varia de 18 a 20 mmHg (Δ) e de 7 a 9 mmHg (Δ), respectivamente, em humanos com hipertensão leve ou moderada. Em indivíduos normotensos, a redução é de 8 a 10 mmHg (Δ) para a pressão sistólica, e de 3 a 5 mmHg (Δ) para a pressão diastólica¹¹. Esses dados foram avaliados independentemente do gênero. Por outro lado, observa-se que mulheres hipertensas respondem melhor e de maneira mais consistente a um programa de exercício físico do que os homens, com intensidade entre 75 a 85% VO_2 máx, durante 35 a 45 minutos, três vezes por semana, durante dois meses. Em relação à pressão arterial sistólica, as mulheres apresentam redução de cerca de 14,7 mmHg enquanto que os homens, de cerca de 8,7 mmHg após programa de exercício físico contínuo. Em relação à pressão arterial diastólica, resultados mostram que 89% das mulheres apresentaram uma redução média de 10,5 mmHg enquanto que 82% dos homens apresentaram redução nos valores de cerca de 7,8 mmHg¹².

Os exercícios aeróbios são mais eficientes como terapia alternativa (ou concomitante com terapia farmacológica) no tratamento da hipertensão arterial leve ou moderada. Os programas de condicionamento físico para hipertensos preconizam que os exercícios devem ser realizados de três a cinco vezes por semana, durante pelo menos 30 minutos por sessão (máximo de 60 minutos), numa intensidade entre baixa e moderada (40 a 60% de VO_2 máx ou 50 a 70% da frequência cardíaca máxima) (Quadro 1)¹³. Exercícios aeróbios, como ciclismo, natação, subir e descer escadas, corrida leve em esteira ou em movimento (trotar) são os que desencadeiam melhores resultados na redução da pressão arterial¹⁴. Assim, a prescrição de um programa de treinamento físico pelo profissional de educação física envolve pelo menos três parâmetros: duração (minutos), frequência (dias da semana) e intensidade (medida pela frequência cardíaca ou consumo máximo de oxigênio, VO_2 máx) (Quadro 1).

Quadro 1 - Valores de intensidade do exercício físico relacionados à porcentagem de consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx), frequência cardíaca máxima (FCmáx) e frequência cardíaca de reserva

% VO_2 máx	%FC reserva	%FC máxima
50	50	66
55	55	70
60	60	74
65	65	77
70	70	81
75	75	85
80	80	88
85	85	92
90	90	96

25 a 50% VO_2 máx: intensidade leve; 55 a 75% VO_2 máx: intensidade moderada; acima de 85% VO_2 máx: intensidade intensa.

Adaptado de Howley e Franks¹³.

A intensidade de um programa de exercício físico relacionada à frequência cardíaca pode ser feita usando a fórmula: 220 - idade.

A partir da fórmula acima, obtém-se o valor da FCmáx de treinamento físico. Calculando-se percentuais da FCmáx são, então, determinadas as diferentes intensidades do exercício físico a ser executado, no qual 25 a 50% da FCmáx é considerado de intensidade leve; 55 a 75% da FCmáx, moderada; e acima de 85% da FCmáx, intensa.

Pode-se ainda determinar a intensidade do treinamento físico a partir da frequência cardíaca de reserva, na qual se considera a frequência cardíaca basal do aluno/paciente pela seguinte equação

$$FC \text{ treino} = FC \text{ basal} + \%(FCmáx - FCbasal)^*$$

A aplicação dessa fórmula é mais usada pelo educador físico em populações especiais, como cardiopatas, idosos, hipertensos e diabéticos, uma vez que a frequência cardíaca basal é inserida no cálculo da intensidade do exercício físico, e o treino torna-se individualizado e mais dirigido ao aluno/paciente.

O exercício físico intermitente tem sido introduzido nas clínicas de controle de peso e por treinadores personalizados, como forma de obter resultados mais rápidos no condicionamento físico, uma vez que estudos epidemiológicos mostram que a falta de tempo é considerada o maior empecilho para ter uma vida ativa¹⁵. O exercício físico intermitente caracteriza-se por alterações em sua intensidade durante a realização do treinamento físico, podendo variar de 50 a 85% da FCmáx, e com períodos de repouso ativo ou passivo (quatro a dez minutos) entre as variações de intensidade⁴. Considera-se que o exercício físico intermitente aproxima-se mais das atividades

* Karvonen MJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate: a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol. Fenn.* 1957; 35(3):307-15.

diárias, nas quais as tarefas são realizadas com intensidades também variáveis.

Existem dois tipos diferentes de treinamento intermitente. O treinamento físico aeróbio tem intensidade do esforço de aproximadamente 80 a 85% da FCmáx, com duração entre as séries em cerca de três minutos e descanso passivo ou ativo. O descanso ativo é feito com intensidades abaixo de 85% da FCmáx. O treinamento físico anaeróbio tem intensidade entre 130 a 160% do VO₂máx, duração das séries de esforço físico de 10 a 15 segundos, com intervalos de recuperação passiva entre 15 a 40 segundos¹⁶⁻¹⁸. Trabalho recente mostra que as adaptações fisiológicas induzidas pelo treinamento intervalado são maiores do que aquelas induzidas pelo exercício físico contínuo. Os resultados mostram que pacientes obesos que praticaram exercício intervalado apresentaram elevação na capacidade aeróbia de cerca de 35% em relação ao grupo que praticou exercício contínuo, cerca de 16%. Além disso, o grupo que executou o exercício intervalado apresentou melhora na função endotelial de cerca de 9% comparado ao grupo que praticou exercício contínuo – cerca de 5%¹⁹. Outro estudo mostra que tanto o exercício contínuo como intervalado promovem redução dos valores de pressão arterial em pacientes hipertensos²⁰.

Mecanismos complexos e múltiplos foram propostos para explicar a redução da pressão arterial decorrente do treinamento físico aeróbio, entre eles a redução do tônus simpático e/ou aumento da sensibilidade dos barorreceptores aórticos e carotídeos²¹, o aumento da sensibilidade dos adrenoreceptores β-2-vasculares e/ou a diminuição da sensibilidade dos adrenoreceptores α, a diminuição dos níveis plasmáticos de renina e aldosterona e o aumento da liberação de peptídeos nos átrios e nos ventrículos²². Substâncias vasoativas presentes na circulação ou sintetizadas nas células endoteliais participam da regulação da pressão arterial por meio do controle no tônus vascular, modulando a resistência vascular periférica e o remodelamento celular^{3,23}.

O papel do óxido nítrico nos efeitos benéficos do exercício físico

A produção e liberação de óxido nítrico (NO) pelas células endoteliais é fundamental para a manutenção da homeostase do sistema cardiovascular por meio de sua regulação do tônus vascular e inibição da adesão e agregação de plaquetas. O NO é considerado o mais potente vasodilatador produzido pelo endotélio, e o controle de sua produção está diretamente relacionada a diversas patologias, como hipertensão arterial, aterosclerose e doença arterial coronária²⁴. Enzimas conhecidas como sintases do NO (NOS) são capazes de catalisar a oxidação do nitrogênio terminal do grupamento guanidino do aminoácido

L-arginina formando quantidades equimolares de NO e L-citrulina (Figura 1).

Uma vez produzido e liberado da célula endotelial, o NO difunde-se rapidamente para a célula muscular lisa, na qual interage com o grupamento heme da guanilato ciclase solúvel (GCs) estimulando a sua atividade catalítica, levando à formação de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) que, por sua vez, diminui os níveis intracelulares de Ca²⁺, levando à vasodilatação²⁵ (Figura 2).

A biodisponibilidade do NO para as células musculares lisas dos vasos é controlada pela ação de pelo menos dois sistemas enzimáticos: de enzimas oxidantes e antioxidantes. O sistema de enzimas oxidantes é composto principalmente pela xantina oxidase, pela sintase endotelial do óxido nítrico (eNOS) desacopladora e pela NADPH oxidase. Estas enzimas estão envolvidas na produção das espécies reativas de oxigênio, que são produzidas por todas as células do organismo em decorrência do

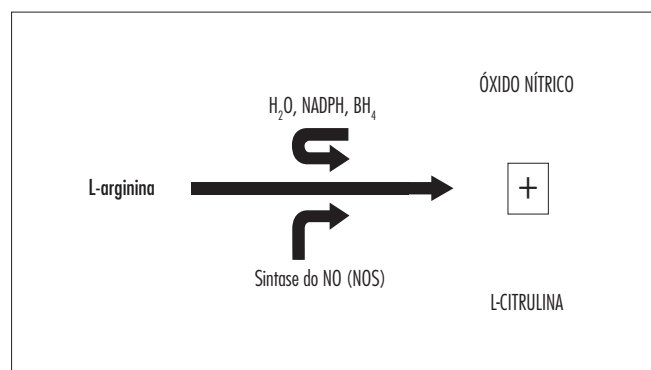


Figura 1 - Síntese do óxido nítrico [NO] a partir do aminoácido L-arginina. NADPH, nicotinamida adenina dinucleotídeo; BH₄, tetrahidrobiopterina.

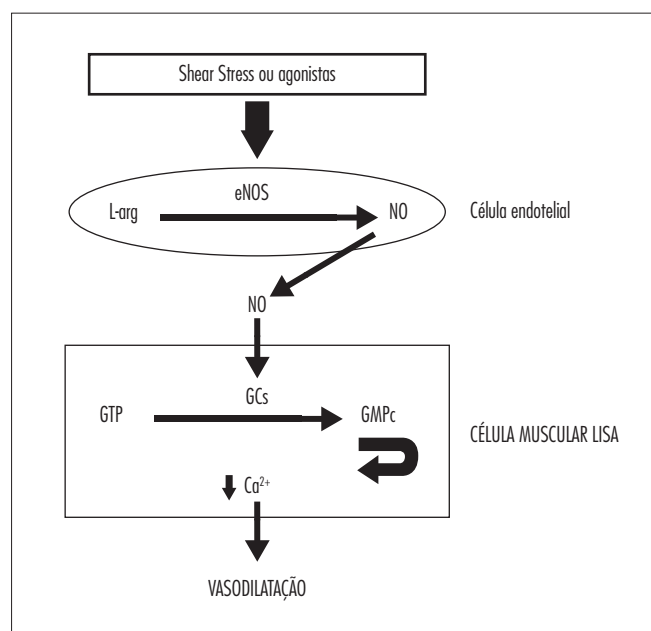


Figura 2 - Ação do NO na célula muscular lisa de vasos.

metabolismo celular pela utilização do oxigênio na cadeia respiratória mitocondrial. Em condições basais, apenas 5% de espécies reativas de oxigênio são formadas durante o metabolismo celular. No entanto, em estados patológicos, como a hipertensão arterial e o *diabetes mellitus*, sua produção aumenta de maneira significativa – fenômeno este chamado de estresse oxidativo. Assim, o termo estresse oxidativo descreve condições patológicas nas quais ocorre massiva produção de espécies reativas de oxigênio, e esta condição tem sido positivamente associada às doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas. As principais espécies reativas de oxigênio são o ânion superóxido (O_2^-), o radical hidroxila ($\cdot OH$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o peroxinitrito ($ONOO^-$)²⁶.

A NADPH oxidase é a principal enzima formadora de ânion superóxido (O_2^-), o qual possui grande citotoxicidade e tem atividade envolvida na gênese de processos patológicos como hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e aterosclerose. A NADPH oxidase é um complexo enzimático que possui várias subunidades, como a p22^{phox}, p91^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} e uma pequena guanosina trifosfato (GTP) ligada à proteína Rac. A enzima eNOS desacopladora também pode ser uma importante fonte de O_2^- e esta produção ocorre quando a biodisponibilidade de L-arginina ou de (6R)-5,6,7,8-tetraidrobiopterina (BH_4), substratos para a formação de NO, apresentam-se em concentrações reduzidas. A reação do O_2^- com o NO produzido pela célula endotelial reduz a biodisponibilidade deste agente, dando origem a uma molécula altamente instável, o peroxinitrito ($ONOO^-$), capaz de oxidar proteínas, lipídios e ácidos nucleicos provocando danos celulares em razão da ativação do fator nuclear kappa B (NF- κB), fatores de crescimento e de citocinas, que, por sua vez, desencadeiam alterações estruturais e funcionais, como o remodelamento vascular, aumento da deposição de proteínas da matriz extracelular, aumento do processo inflamatório e da permeabilidade endotelial nos tecidos envolvidos²⁷.

Assim, as espécies reativas de oxigênio promovem danos no endotélio, além de reduzirem a biodisponibilidade do NO para as células musculares lisas vasculares. Essa redução advém da reação do ânion O_2^- com a molécula de NO produzida pelas células endoteliais. Essa redução na oferta de NO para o processo de vasodilatação acarreta menor resposta relaxante dependente do endotélio com alterações na resistência vascular periférica, comprometendo os valores de pressão arterial e levando ao quadro hipertensivo.

Por outro lado, a função endotelial é melhorada pela ação das enzimas antioxidantes, que têm a função de tornar as espécies reativas de oxigênio menos reativas ou até mesmo inativá-las. Dentre as enzimas antioxidantes presentes no tecido vascular, temos a catalase, a

glutationa peroxidase e mais três tipos de superóxido dismutase (SOD), sendo a SOD-1 dependente de Cu/Zn, presente no núcleo e no citosol; a SOD-2 dependente de Mn, presente na mitocôndria; e a SOD-3 dependente de Cu/Zn, presente na matriz extracelular. Cada uma delas atua em etapas diferentes do processo de inativação das espécies reativas de oxigênio, para reagir com essas moléculas e torná-las menos reativas ou neutralizá-las. Por exemplo, a ação da SOD sobre o ânion O_2^- converte-o em peróxido do hidrogênio, uma molécula mais estável que, posteriormente, é convertida em água pelas enzimas catalase e glutatona peroxidase, evitando, assim, que o ânion superóxido inative a molécula de NO ou promova ações tóxicas. Assim, o papel das enzimas antioxidantes é o de proteger as células dos efeitos tóxicos e mutagênicos das espécies reativas de oxigênio ou radicais livres e aumentar a biodisponibilidade de NO para as células musculares lisas, regulando o tônus vascular e os valores de pressão arterial²⁸.

O aumento do fluxo sanguíneo pulsátil e a pressão que o sangue exerce sobre a parede vascular produzem a chamada força de cisalhamento (shear stress), que atua sobre a camada íntima dos vasos na qual residem as células endoteliais. A força de cisalhamento é um estímulo potente para a produção do NO, no sistema vascular. O exercício físico é um estímulo importante para o aumento do fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, promove elevação da produção de NO, que desencadeia vários efeitos, como relaxamento vascular e inibição da agregação plaquetária, prevenindo a hipertensão arterial e a aterosclerose²⁴.

A força de cisalhamento promove aumento na produção de NO pela ativação de diferentes proteínas de membrana denominadas mecanossensores. Estes mecanorreceptores podem ser a proteína Gs, os canais iônicos, a caveolina e as integrinas, que captam as alterações de tensão sobre a parede celular e convertem os estímulos mecânicos em químicos, para a ativação da eNOS. As vias envolvidas nesse processo estão relacionadas à ativação de proteínas com a PKC, da Ras/MEK/ERK, da c-Src e da Akt/PI3K, que fosforilam a eNOS, ativando-a. A produção de NO pelas células endoteliais induzida pelo *shear stress* ocorre independente da presença de Ca^{2+} na célula endotelial (Figura 3). A capacidade das células endoteliais de responder às mudanças no fluxo sanguíneo é um fator essencial na regulação do tônus vascular e envolve a ativação de fatores de crescimento celular, promovendo o remodelamento da parede arterial e manutenção da integridade do endotélio.

Assim, um dos efeitos benéficos do exercício físico regular está na sua capacidade em estimular a síntese de NO pelas células endoteliais pelo *shear stress*, e, conseqüentemente, controlar a pressão arterial a médio e longo prazo. A produção aumentada de NO promove

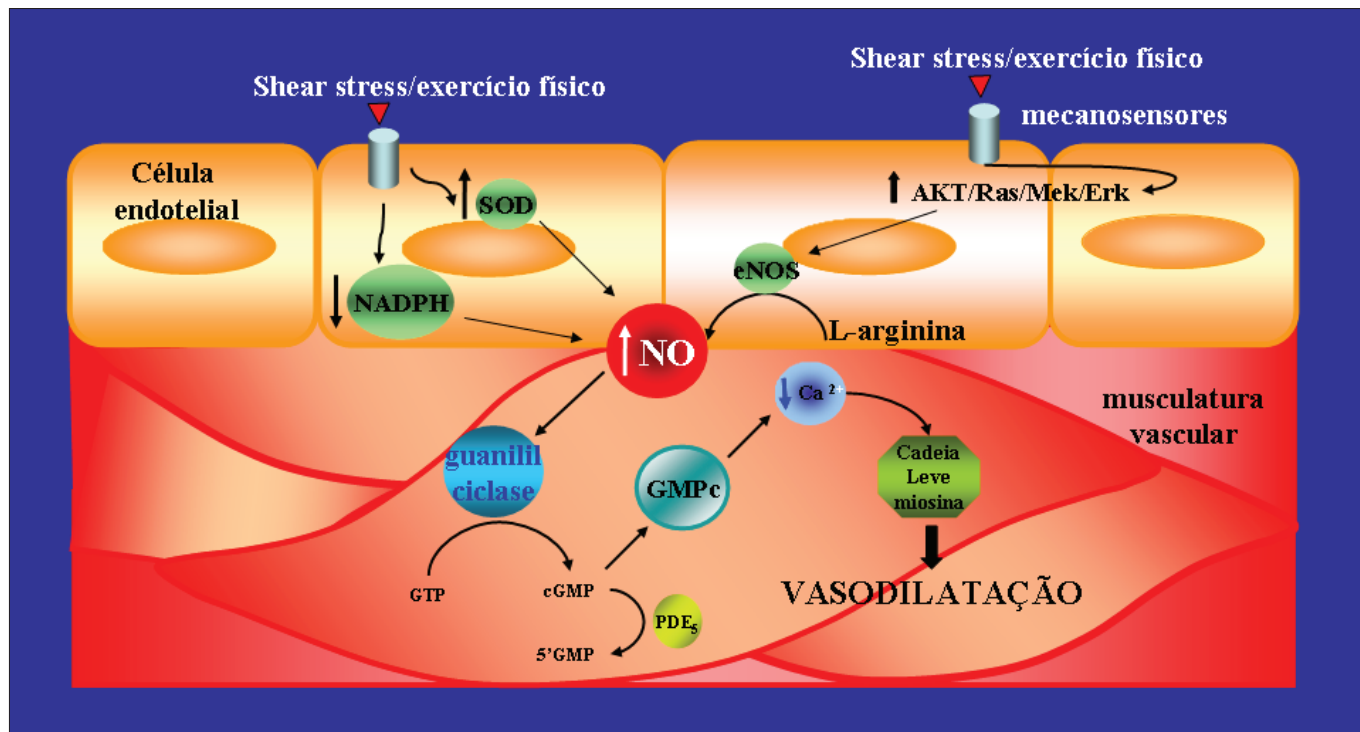


Figura 3 - Efeito do exercício físico estimulando a produção de óxido nítrico (NO) e/ou sua biodisponibilidade. O aumento do fluxo sanguíneo (shear stress) ativa proteínas de membrana que fosforilam a enzima eNOS, que passa a produzir NO. O exercício físico eleva diretamente a atividade da enzima antioxidante, SOD, ou reduz a atividade da enzima oxidante, NADPH oxidase, que aumenta a biodisponibilidade do NO para a célula muscular lisa. O NO produzido na célula endotelial migra para a musculatura lisa, gerando a formação de GMPc, que induz a redução do cálcio intracelular, promovendo o relaxamento do músculo liso vascular, que reduz a resistência vascular periférica, melhorando o quadro hipertensivo e reduzindo a formação de trombos nas artérias. NOS: sintase do óxido nítrico endotelial.

também efeitos antitrombóticos, prevenindo as doenças tromboembólicas e a aterosclerose, e isso se deve à inibição da agregação plaquetária pelo NO³. Além de estimular a produção de NO, o exercício físico promove também elevação da expressão de enzimas antioxidantes, como a SOD-1, aumentando a biodisponibilidade do NO para as células musculares lisas, promovendo melhor relaxamento da musculatura lisa vascular, e, conseqüentemente, reduzindo os valores de pressão arterial²³.

Menopausa, hipertensão arterial e exercício físico

Antes da menopausa, os valores de pressão arterial são, em geral, menores em mulheres quando comparados aos homens da mesma idade. Após a menopausa, observa-se significativa elevação nos valores de pressão arterial e na incidência de hipertensão arterial. Além disso, estudos epidemiológicos mostram que em algumas populações, como mulheres negras e de origem hispânica, a incidência de hipertensão arterial é maior do que àquela encontrada em homens, na faixa etária de 60 anos². Os mecanismos celulares e/ou moleculares pelos quais ocorre maior incidência de hipertensão arterial em mulheres após a menopausa ainda não são claros. Uma variedade de fatores parece contribuir para a elevação de pressão arterial na menopausa, entre

eles destacam-se a deficiência de estrogênio, o aumento do estresse oxidativo, a disfunção endotelial, a elevação da atividade do sistema renina-angiotensina, a elevação nos níveis plasmáticos de testosterona, as alterações no perfil lipídico e o aumento no ganho de peso²⁹⁻³⁴.

O efeito do estrogênio sobre o tônus vascular foi estudado, em modelos animais, de maneira exaustiva em diferentes artérias, como a coronária, a aorta, a mesentérica e as artérias cerebrais. Foi verificado que o endotélio vascular possui receptores para o estrogênio, e que este pode aumentar a liberação de fatores relaxantes derivados do endotélio, como o NO, bem como aumentar sua biodisponibilidade para as células musculares lisas³⁵. Experimentos usando animais ovariectomizados, como modelo de menopausa, mostraram que a liberação de NO é reduzida após a cirurgia, e que a administração de estrogênio restaurava a sua produção³⁶. Experimentos usando fêmeas geneticamente hipertensas mostraram que a ovariectomia exacerbava a hipertensão arterial destes animais, apresentando maior resposta contrátil à noradrenalina, e que a reposição de estrogênio promovia o retorno dos valores de pressão arterial aos valores dos animais controle³⁷.

Além de seu papel como liberador do NO, estudos prévios mostram que o estrogênio também possui propriedades antioxidantes por meio do aumento da atividade da

enzima SOD e/ou redução da enzima NADPH oxidase. Um estudo mostrou que etinilestradiol provocava redução de ânions O_2^- em células endoteliais de aorta bovina³⁸. Em células endoteliais de veia umbilical humana, observou-se que o 17-estradiol foi capaz de reduzir a atividade da enzima oxidante, NADPH oxidase e induzir up-regulation da eNOS, melhorando o equilíbrio entre a produção de ânion O_2^-/NO e restaurando a função endotelial³⁹. Confirmando esses resultados, pesquisadores alemães observaram que a adição de 17-estradiol em cultura de células de ratos ou em monócitos isolados de mulheres promovia significativa elevação da expressão das enzimas antioxidantes SOD-2 e SOD-3⁴⁰.

Por outro lado, a deficiência de estrogênio provoca aumento na produção das espécies reativas de oxigênio, o que tem sido associado ao aumento da expressão de receptores de angiotensina do subtipo AT1, desencadeando elevação do estresse oxidativo, distúrbios na excreção de sódio e hipertensão arterial⁴¹.

Com relação aos estudos com mulheres na menopausa, a associação entre estresse oxidativo, biodisponibilidade de NO, deficiência de estrogênio e hipertensão arterial não se mostrou tão positiva quanto àquela encontrada em modelo animal. Assim, alguns estudos mostram correlação positiva enquanto outros falharam em detectar qualquer inter-relação entre estes fatores.

Estudo recente observou que mulheres após a menopausa apresentam baixas concentrações plasmáticas de NO e GMPc, as quais foram positivamente associadas aos baixos níveis plasmáticos de estradiol⁴². Além disso, alguns estudos mostraram positiva associação entre a redução na concentração plasmática de estrogênio com a elevação na pressão arterial em mulheres na menopausa³². Por outro lado, a administração de inibidores de enzimas oxidantes ou agentes antioxidantes não afetou os valores de pressão

arterial, mostrando que a gênese da hipertensão arterial em mulheres após a menopausa é mais complexa do que aquela observada em modelo experimental de menopausa em animais de laboratório³³. Além disso, a reposição hormonal em mulheres após a menopausa mostrou-se de baixa eficácia na redução dos valores de pressão arterial como também na prevenção de eventos cardiovasculares, confirmando que os mecanismos envolvidos no controle da pressão arterial em mulheres após a menopausa são diferentes daqueles encontrados em modelos experimentais⁴³. Assim, mudanças no estilo de vida, como educação alimentar e a prática de atividade física regular, associadas à terapêutica efetiva no controle da hipertensão arterial, da hiperglicemia e da dislipidemia, parecem trazer melhores resultados na qualidade de vida de mulheres após a menopausa.

Conclusões

O efeito protetor da prática do exercício físico regular, contínuo ou intermitente, sobre o sistema cardiovascular, está diretamente relacionado à maior produção de NO pelas células endoteliais e/ou sua biodisponibilidade para as células musculares lisas, por meio do aumento do fluxo sanguíneo nas paredes dos vasos sanguíneos, que respondem a estas alterações por elevação da atividade da eNOS ou das enzimas antioxidantes. Na tentativa de reduzir a incidência de hipertensão arterial em mulheres na menopausa, diversas abordagens têm sido empregadas, porém, a maioria dos trabalhos mostra que a mudança de estilo de vida parece ser a melhor estratégia para o controle da hipertensão arterial e de seus fatores de risco nesta fase de vida da mulher – entre essas mudanças, encontra-se a prática de atividade física regular supervisionada com controle da duração, frequência e intensidade do programa de treinamento físico.

Referências

1. Fuchs SC, Petter JG, Accordi MC, Zen VL, Pizzol-Júnior AD, Moreira LB, et al. Establishing the prevalence of hypertension. Influence of sampling criteria. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(6):449-52.
2. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: an age-old debate. *Hypertension*. 2008;51(4):952-9.
3. Zanesco A, Antunes E. Effects of exercise training on the cardiovascular system: pharmacological approaches. *Pharmacol Ther*. 2007;114(3):307-17.
4. Rognmo Ø, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slørdahl SA. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(3):216-22.
5. Burgomaster KA, Howarth KR, Phillips SM, Rakobowchuk M, Macdonald MJ, McGee SL, et al. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. *J Physiol*. 2008;586(1):151-60.
6. Simkin-Silverman LR, Wing RR, Boraz MA, Kuller LH. Lifestyle intervention can prevent weight gain during menopause: results from a 5-year randomized clinical trial. *Ann Behav Med*. 2003;26(3):212-20.
7. Simkin-Silverman L, Wing RR, Hansen DH, Klem ML, Pasagian-Macaulay AP, Meilahn EN, et al. Prevention of cardiovascular risk factor elevations in healthy premenopausal women. *Prev Med*. 1995;24(5):509-17.

8. Blair SN, Goodyear NN, Gibbons LW, Cooper KH. Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. *JAMA*. 1984;252(4):487-90.
9. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med*. 2000;30(3):193-206.
10. Claudino MA, Priviero FB, Camargo EA, Teixeira CE, De Nucci G, Antunes E, et al. Protective effect of prior physical conditioning on relaxing response of corpus cavernosum from rats made hypertensive by nitric oxide inhibition. *Int J Impot Res*. 2007;19(2):189-95.
11. Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension*. 1993;22(5):653-64.
12. Brandão Rondon MU, Alves MJN, Braga AM, Teixeira OT, Barretto AC, Krieger EM, et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):676-82.
13. Howley ET, Franks BD. Health fitness instructor's handbook. 2nd ed. Champaign: Human Kinetics; 1992.
14. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(3):533-53.
15. Martin CK, Church TS, Thompson AM, Earnest CP, Blair SN. Exercise dose and quality of life: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2009;169(3):269-78.
16. Tabata I, Nishimura K, Kouzaki M, Hirai Y, Ogita F, Miyachi M, et al. Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and VO₂max. *Med Sci Sports Exerc*. 1996;28(10):1327-30.
17. Billat VL, Flechet B, Petit B, Muriaux G, Koralsztein JP. Interval training at VO₂max: effects on aerobic performance and overtraining markers. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(1):156-63.
18. Gibala MJ, McGee SL. Metabolic adaptations to short-term high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain? *Exerc Sports Sci Rev*. 2008;36(2):58-63.
19. Schjerve IE, Tyldum GA, Tjønnå AE, Stølen T, Loennechen JP, Hansen HE, et al. Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. *Clin Sci (Lond)*. 2008;115(9):283-93.
20. Ciolac EG, Guimarães GV, D'Ávila VM, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute effects of continuous and interval aerobic exercise on 24-h ambulatory blood pressure in long-term treated hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2009;133(3):381-7.
21. Krieger EM, Brum PC, Negrão CE. Role of arterial baroreceptor function on cardiovascular adjustments to acute and chronic dynamic exercise. *Biol Res*. 1998;31(3):273-9.
22. Freund BJ, Wade CE, Claybaugh JR. Effects of exercise on atrial natriuretic factor. Release mechanisms and implications for fluid homeostasis. *Sport Med*. 1988;6(6):364-77.
23. de Moraes C, Davel AP, Rossoni LV, Antunes E, Zanesco A. Exercise training improves relaxation response and SOD-1 expression in aortic and mesenteric rings from high caloric diet-fed rats. *BMC Physiol*. 2008;8:12.
24. Zanesco A, Antunes E. Células endoteliais. In: Carvalho HF, Buzato CBC, editores. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole; 2005.
25. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. *Hypertension*. 1988;12(4):365-72.
26. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension*. 2004;44(3):248-52.
27. Touyz RM, Schiffrin EL. Reactive oxygen species and hypertension: a complex association. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(6):1041-4.
28. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87(10):840-4.
29. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension*. 1996;28(4):576-82.
30. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, Black HR, Manson J, Wong N, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2000;36(5):780-9.
31. Rexrode KM, Manson JE, Lee IM, Ridker PM, Sluss PM, Cook NR, et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation*. 2003;108(14):1688-93.
32. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension*. 2004;43(5):918-23.
33. Sartori-Valinotti JC, Iliescu R, Fortepiani LA, Yanes LL, Reckelhoff JF. Sex differences in oxidative stress and the impact on blood pressure control and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(9):938-45.
34. Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB. Does insulin resistance, visceral adiposity, or a sex hormone alteration underlie the metabolic syndrome? *Studies in women*. *Metabolism*. 2008;57(6):838-44.
35. Tostes RC, Nigro D, Fortes ZB, Carvalho MH. Effects of estrogen on the vascular system. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36(9):1143-58.
36. Hayashi T, Fukuto JM, Ignarro LJ, Chaudhuri G. Basal release of nitric oxide from aortic rings is greater in female rabbits than in male rabbits: implications for atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(23):11259-63.
37. Dantas AP, Scivoletto R, Fortes ZB, Nigro D, Carvalho MH. Influence of female sex hormones on endothelium-derived vasoconstrictor prostanoid generation in microvessels of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1999;34(4 Pt 2):914-9.
38. Arnal JF, Tack I, Besombes JP, Pipry B, Nègre-Salvayre A. Nitric oxide and superoxide anion production during endothelial cell proliferation. *Am J Physiol*. 1996;271(5 Pt 1):C1521-6.
39. Wagner AH, Schroeter MR, Hecker M. 17beta-estradiol inhibition of NADPH oxidase expression in human endothelial cells. *FASEB J*. 2001;15(12):2121-30.
40. Strehlow K, Rotter S, Wassmann S, Adam O, Grohé C, Laufs K, et al. Modulation of antioxidant enzyme expression and function by estrogen. *Circ Res*. 2003;93(2):170-7.
41. Harrison-Bernard LM, Schulman IH, Raji L. Postovariectomy hypertension is linked to increased renal AT1 receptor and salt sensitivity. *Hypertension*. 2003;42(6):1157-63.
42. L'hermite M, Simoncini T, Fuller S, Genazzani AR. Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. *Maturitas*. 2008;60(3-4):185-201.
43. ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update*. 2006;12(5):483-97.