

**UNIVERSIDADE DE MARILIA – UNIMAR**  
**PROGRAMA DE MESTRADO INTERDISCIPLINAR EM INTERAÇÕES**  
**ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS NA REABILITAÇÃO**  
**PIERO BITELI**

**DISLIPIDEMIA, EXERCÍCIO FÍSICO E MARCADORES INFLAMATÓRIOS**  
**EM MULHERES PÓS-MENOPAUSA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Marília

2020

**UNIVERSIDADE DE MARÍLIA – UNIMAR**  
**PROGRAMA DE MESTRADO INTERDISCIPLINAR EM INTERAÇÕES**  
**ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS NA REABILITAÇÃO**

**PIERO BITELI**

**DISLIPIDEMIA, EXERCÍCIO FÍSICO E MARCADORES INFLAMATÓRIOS**  
**EM MULHERES PÓS-MENOPAUSA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada no Programa de Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília – UNIMAR – Marília – SP para obtenção do título de Mestre, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

Orientador: Professor PhD Eduardo Federighi Baisi Chagas

Co-orientadora: Professora PhD Sandra Maria Barbalho

Marília

2020

## Ficha catalográfica

Biteli, Piero

Dislipidemia, exercício físico e marcadores inflamatórios em mulheres pós-menopausa/ Piero Biteli. - Marília: UNIMAR,2020.

Dissertação (Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação – Arquitetura, Estrutura e suas Relações com a Reabilitação Funcional) – Universidade de Marília, Marília, 2020.

Orientação: Prof. Dr. Eduardo Federighi Baisi Chagas

Coorientadora: Professora Dra. Sandra Maria Barbalho

1. Doenças Cardiovasculares 2. Doença da Artéria Coronariana 3. Metabolismo  
I. Biteli, Piero

CDD – 615.8

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

**PIERO BITELI**

### **DISLIPIDEMIA, EXERCÍCIO FÍSICO E MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM MULHERES PÓS-MENOPAUSA**

Dissertação apresentada no Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

**Orientador: Prof. Dr. Eduardo Federighi Baisi Chagas**

**Aprovado em: \_\_/\_\_/\_\_\_\_**

---

Coordenação do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na  
Reabilitação

**Considerações** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

À Deus, por me dar esta vida plena de verdade e alegria!

À Elisa, minha esposa e companheira, obrigado, por me apresentar o verdadeiro significado de felicidade. Com você, meus sorrisos são mais verdadeiros e os motivos são cada dia maiores. Tenho certeza de que ainda vamos dividir muitos momentos juntos e eu mal posso esperar para ser cada dia mais seu. Que nosso amor e nossa alegria sempre se multipliquem. Eu amo você.

Aos meus filhos, Guilherme, Davi e Murilo minhas maiores riquezas.

À família de onde vim, Carlos e Sandra, meus amados pais. Hoje escrevo essa mensagem para agradecer por tudo que fizeram e ainda fazem por mim. Obrigado por me ensinarem a caminhar e assim poder seguir meus próprios passos. Pela educação que me deram e por sempre estarem ao meu lado, tanto nas alegrias como nos momentos difíceis.

Posso ter o nariz de um, ou os olhos do outro, mas meu caráter, meus valores e minha felicidade devo aos dois igualmente.

A cada um dos meus mestres e amigos da Universidade de Marília, que me acolheram, por complementarem aqueles sólidos valores culturais, éticos e morais que me permitiram percorrer essa jornada maravilhosa chamada “vida”.

## AGRADECIMENTOS

“Substantivo masculino: reconhecimento e declaração de se estar grato por algo dado ou feito por outrem; gratidão.”

Aqui, sabemos que não seremos justos ao expressar nossa gratidão, pois assim é nossa ínfima condição humana. Há tanto a agradecer a estes indivíduos, por partilharem comigo instantes de suas vidas em busca do conhecimento e da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Eduardo Federighi Baisi Chagas, que foi muito além da atribuição de orientador deste trabalho e nos entregou sua amizade e tempo preciosos. Meu eterno apreço, pois acreditou nos meus devaneios da dislipidemia dispondo-se a aprendermos juntos, buscando referências e discutindo, entre um e outro encontro, sempre animado e acolhedor, “Muito Obrigado”!

À Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho, minha coorientadora, pela oportunidade, amizade e confiança depositada em mim, quando me convidou para fazer parte da Biologia Celular e Molecular, como preceptor do curso de Medicina, e por acreditar no meu sonho de docência.

Ao Prof. Dr. Rogério Leone Buchaim, coordenador do programa de mestrado, pela amizade, paciência, colaboração e pelos momentos inesquecíveis, com sorrisos sinceros e bom humor, acumulados durante o mestrado.

À Mestra Jesselina Francisco dos Santos Haber, médica pediatra endocrinologista, fica aqui meu abraço especial, por todo apoio dado dentro da busca do conhecimento nesta área de atuação.

Aos professores do programa de pós-graduação da Universidade de Marília, que não mediram esforços para transmitir seus ensinamentos que transcendem os limites da Universidade.

Aos acadêmicos do curso de medicina, nutrição, enfermagem e educação física da Universidade de Marília, pela colaboração durante todas as etapas da pesquisa e retenção de dados, atuando de forma direta e indireta na busca do conhecimento, e por serem meu incentivo na carreira de docente, fato que se torna cada vez mais presente em minha vida.

Aos meus colegas e funcionários da universidade de Marília, hospital beneficente UNIMAR e ambulatório de múltiplas especialidades, que sempre estiveram ao meu lado, com palavras de apoio e incentivo.

E à Universidade de Marília, que me recebeu há 10 anos atrás, de portas abertas, proporcionando meu crescimento profissional e intelectual, e principalmente proporcionando a meu filho, Guilherme Biteli, a oportunidade de tornar-se um futuro médico de respeito, fica aqui meu apreço de forma incondicional.

## **AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS**

Ao Dr. Márcio Mesquita Serva, Magnífico Reitor da Universidade de Marília;

À Profa. Regina Lúcia Ottaiano Losasso Serva, Magnífica Vice-reitora da Universidade de Marília;

À Profa. Dra. Fernanda Mesquita Serva, Digníssima Pró-reitora de Pesquisa, Pós-graduação e Ação Comunitária da Universidade de Marília;

Ao Sr. Marco Antonio Teixeira, Digníssimo Pró-reitor Administrativo da Universidade de Marília;

Ao Prof. José Roberto Marques de Castro, Digníssimo Pró-reitor de Graduação da Universidade de Marília;

À Dra. Márcia Mesquita Serva Reis, Diretora Superintendente do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao Prof. Dr. Heron Fernando de Sousa Gonzaga, Digníssimo Coordenador do Curso de Medicina da Universidade de Marília;

À Profa. Dra. Maria Elizabeth da Silva Hernandes Corrêa, Diretora de Ensino e Pesquisa do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao Dr. Carlos Henrique Bertoni Reis, Diretor Técnico do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao Prof. Dr. José Pedro Trevisan Novaretti, Diretor Clínico do Hospital Beneficente UNIMAR;

Aos docentes do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação;

Às secretárias da Pós-graduação Thaís Helena Camprubi Brunetti e Andréa dos Santos Infante Hermínio;

Aos acadêmicos da Universidade de Marília;

**Meus sinceros agradecimentos a todos!**

## DISLIPIDEMIA, EXERCÍCIO FÍSICO E MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM MULHERES PÓS-MENOPAUSA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

### RESUMO

**Introdução:** As modificações hormonais observadas na pós-menopausa estão relacionadas ao aumento da adiposidade e alteração no perfil lipídico, além de alterações físicas e psicológicas. Os exercícios físicos podem atenuar essas condições associadas ao estado inflamatório de baixo grau, reduzindo o risco de doenças cardiovasculares. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo avaliar a influência da presença de dislipidemia no efeito do exercício físico nos marcadores inflamatórios IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$  em mulheres obesas na pós-menopausa. **Métodos:** foi realizado um ensaio clínico randomizado em setenta mulheres, que foram divididas em quatro grupos: exercício sem dislipidemia (EG / n = 11); exercício com dislipidemia (EGD = 24); controle com dislipidemia (CGD / n = 13); e controle sem dislipidemia (GC / n = 22) (Os grupos controles não praticaram atividade física). A obesidade foi definida pelo percentual de gordura corporal  $\geq 35\%$  por bioimpedância. Os valores séricos de IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$  foram medidos pré e pós período de intervenção e o programa de exercício teve duração de 20 semanas, em 3 sessões semanais de 75 minutos cada, com exercícios aeróbicos e de força (intensidade moderada de 50 a 60% do FC de reserva). A comparação das médias foi realizada pelo teste ANOVA, medidas repetidas para analisar a interação entre grupo e tempo de intervenção. **Resultados:** Houve redução significativa nos valores de IL-6 apenas no grupo EG. Para valores séricos de TNF- $\alpha$  os grupos EG e EGD apresentaram reduções significativas. Os grupos que praticaram exercícios não apresentaram variação significativa nos níveis de IL-10. Contudo, os grupos CGD e GC mostraram uma redução significativa na IL-10, após o período de intervenção. **Conclusão:** O exercício físico reduziu o processo inflamatório em mulheres obesas na pós-menopausa, mas o efeito na IL-6 foi encontrado apenas no grupo sem dislipidemia. Por outro lado, o TNF- $\alpha$ , que tem papel importante nos aspectos metabólicos, apresentou reduções significativas em ambos os grupos com exercício, independente da presença de dislipidemia. Também é importante notar que o grupo que permaneceu sedentário durante o estudo apresentou reduções significativas na IL-10 sugerindo que um estilo de vida sedentário pode contribuir para o aumento do risco cardiovascular.

**Palavras-chave:** Doenças Cardiovasculares; Doença da Artéria Coronariana; Metabolismo.

# DYSLIPIDEMIA, PHYSICAL EXERCISE AND INFLAMMATORY MARKERS IN POST-MENOPAUSE WOMEN: RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

## ABSTRACT

**Introduction:** The hormonal changes observed in post-menopause are related to increased adiposity and changes in the lipid profile, in addition to physical and psychological changes. Physical exercise can alleviate these conditions that are associated with low-grade inflammation, reducing the risk of cardiovascular disease. **Objective:** This study aimed to evaluate the influence of the presence of dyslipidemia on the effect of physical exercise on IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  in obese postmenopausal women. **Methods:** A randomized clinical trial was carried out in seventy women, who were divided into four groups: exercise without dyslipidemia (EG / n = 11); exercise with dyslipidemia (EGD = 24); control with dyslipidemia (CGD / n = 13); and control without dyslipidemia (GC / n = 22). The control groups remained without physical exercise. Obesity was defined by the percentage of body fat  $\geq 35\%$ . The serum values of IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  were measured before and after the intervention period and the exercise program lasted 20 weeks in 3 weekly sessions of 75 minutes each with aerobic and strength exercises (moderate intensity) / 50 to 60% of reserve FC). The comparison of means was performed using the ANOVA repeated measures test to analyze the interaction between group and intervention time. **Results:** A significant reduction in IL-6 values was observed only in the EG group. For serum TNF- $\alpha$  values, the EG and EGD groups showed significant reductions. The groups that practiced exercises did not present significant variation in the levels of IL-10. However, CGD and GC groups showed a significant reduction in IL-10 after the intervention period. **Conclusion:** Physical exercise reduced the inflammatory process in obese postmenopausal women, but the effect on IL-6 was found only in the group without dyslipidemia. On the other hand, TNF- $\alpha$ , which plays an important role in metabolic aspects, showed significant reductions in both groups with exercise, regardless the presence of dyslipidemia. It is also important to note that the group that remained sedentary during the study showed significant reductions in IL-10 suggesting that a sedentary lifestyle can contribute to increased cardiovascular risk.

**Keywords:** Cardiovascular Diseases; Coronary Artery Disease; Metabolism.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>6</b>
<b>2. MÉTODO</b>	<b>7</b>
<b>2.1 População de estudo e aspectos éticos</b>	<b>7</b>
<b>2.2 Variáveis do estudo</b>	<b>9</b>
<b>2.3 Programa de exercício físico</b>	<b>9</b>
<b>2.4 Análise estatística</b>	<b>10</b>
<b>3. RESULTADOS</b>	<b>10</b>
<b>4. DISCUSSÃO</b>	<b>14</b>
<b>5. CONCLUSÃO</b>	<b>18</b>
<b>REFERÊNCIA</b>	<b>18</b>
<b>APÊNDICE 1</b>	<b>21</b>
<b>APÊNDICE 2</b>	<b>22</b>
<b>APÊNDICE 3</b>	<b>23</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Devido a alterações hormonais, as mulheres na pós-menopausa são propensas ao sobrepeso e à obesidade, colaborando com 1,5 bilhões de adultos obesos no mundo. Além disso, 2,8 milhões de pessoas morrem anualmente em todo o mundo devido a condições relacionadas à obesidade, como diabetes mellitus tipo 2 (DM), síndrome metabólica (SM) e doença cardiovascular (DCV) (EL-KADER; AL-JIFFRI, 2019; NIJHAWANS; BEHL; BHARDWAJ, 2020; THYFAULT; SCOTT RECTOR, 2020).

As modificações hormonais na mulher estão relacionadas a reduções do estrogênio e progesterona circulantes, resultando em aumento da adiposidade, principalmente obesidade central. Além disso, existem modificações substanciais no metabolismo, gerando alteração no perfil lipídico, além de alterações físicas e psicológicas (MITA et al., 2020; RODRÍGUEZ-SAN NICOLÁS et al., 2020).

Associado às modificações hormonais, o aumento da ingestão calórica e a falta de exercício físico colaboram de forma significativa para o aumento do tecido adiposo branco (WAT). Assim, o aumento da deposição de WAT, a dislipidemia e outras alterações metabólicas aumentam a síntese de marcadores inflamatórios, contribuindo para um estado inflamatório de baixo grau, o que pode ser observado pelo aumento da interleucina-6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), bem como pela redução da IL-10. Esse cenário está associado a várias doenças degenerativas crônicas e aumento do risco cardiovascular (ALMEIDA et al., 2020; ARSENAULT et al., 2009; PERRY et al., 2009).

Também tem sido observado que a diminuição da função ovariana no período pós-menopausa pode contribuir para níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias (NIMROUZI et al., 2020; ORÓSTICA et al., 2020). Deste modo, os exercícios físicos regulares são amplamente recomendados, pois podem atenuar várias condições relacionadas à pós-menopausa e obesidade, incluindo melhoria da composição corporal e da força muscular. Além disso, a prática de exercícios físicos tem sido associada à melhora do estado inflamatório de baixo grau e redução do risco de problemas cardiovasculares (THYFAULT; SCOTT RECTOR, 2020; WADDINGTON, 2017).

É claro que os exercícios físicos são essenciais para manter a saúde da mulher em todas as fases da vida. Uma vez que as mulheres na pós-menopausa correm riscos

aumentados de inúmeras condições patológicas (CHAGAS et al., 2017). Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a influência da presença de dislipidemia no efeito do exercício físico nos marcadores inflamatórios IL6, IL10 e TNF- $\alpha$  em mulheres obesas na pós-menopausa, por meio de um ensaio clínico randomizado.

## 2. MÉTODO

### 2.1 População de estudo e aspectos éticos

O estudo é caracterizado por um ensaio clínico randomizado controlado e seguiu as recomendações do CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) (MOHER et al., 2010). Este estudo está vinculado ao projeto de pesquisa intitulado “Impacto do exercício físico sobre fatores de risco em mulheres com sobrepeso e obesidade pós-menopausa”, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (protocolo número 364/2011), Comitê Municipal de Avaliação e Pesquisa (COMAP) (processo número 476/11-SS) e pelo Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC) (número do processo RBR-8fdmb8).

O tamanho mínimo da amostra foi estimado em 68 elementos para uma margem de erro do tipo I de 1%, poder do estudo de 80% e tamanho médio de efeito de 0,25 (IMAYAMA et al., 2012). O estudo foi realizado em uma Unidade de Saúde da Família da cidade de Marília - São Paulo, que possui 786 mulheres entre 50 e 79 anos em seu registro. Inicialmente, 140 mulheres foram selecionadas probabilisticamente para visitas domiciliares e um convite para participar do estudo.

Os critérios de inclusão foram considerados: a) falta de menstruação por, pelo menos, cinco anos; b) percentual de gordura corporal (% GC)  $\geq$  35% (diagnóstico de obesidade) (VAN DIJK et al., 2012); c) acúmulo de menos de 150 minutos por semana de exercícios moderados a vigorosos nos últimos 6 meses; d) não estar em terapia de reposição hormonal; e, e) sem limitações físicas e restrições médicas para participar do programa de intervenção com exercícios.

Após a visita domiciliar, 94 mulheres concordaram em participar da pesquisa, mas apenas 82 preencheram os critérios de inclusão. Após a entrevista inicial, 12 mulheres foram excluídas por apresentarem problemas de saúde que limitam sua capacidade de realizar o programa de exercícios ou a incapacidade de participar das rotinas de avaliação

e intervenção. As mulheres incluídas ( $n = 70$ ) foram aleatoriamente designadas para o grupo de exercício sem dislipidemia (EG /  $n = 11$ ); grupo de exercício com dislipidemia (EGD = 24); grupo controle com dislipidemia (CGD /  $n = 22$ ); e grupo controle sem dislipidemia (GC /  $n = 13$ ). A presença de dislipidemia (isolada ou mista) foi determinada quando uma das frações lipídicas se apresentou alterada considerando valores de: LDL-c  $\geq 160$  mg/dL; TG  $\geq 150$  mg/dL; colesterol não HDL  $\geq 190$  mg/dL; e/ou HDL-c  $< 50$  mg/dL (FALUDI et al., 2017). A figura 1 resume a inclusão dos participantes.

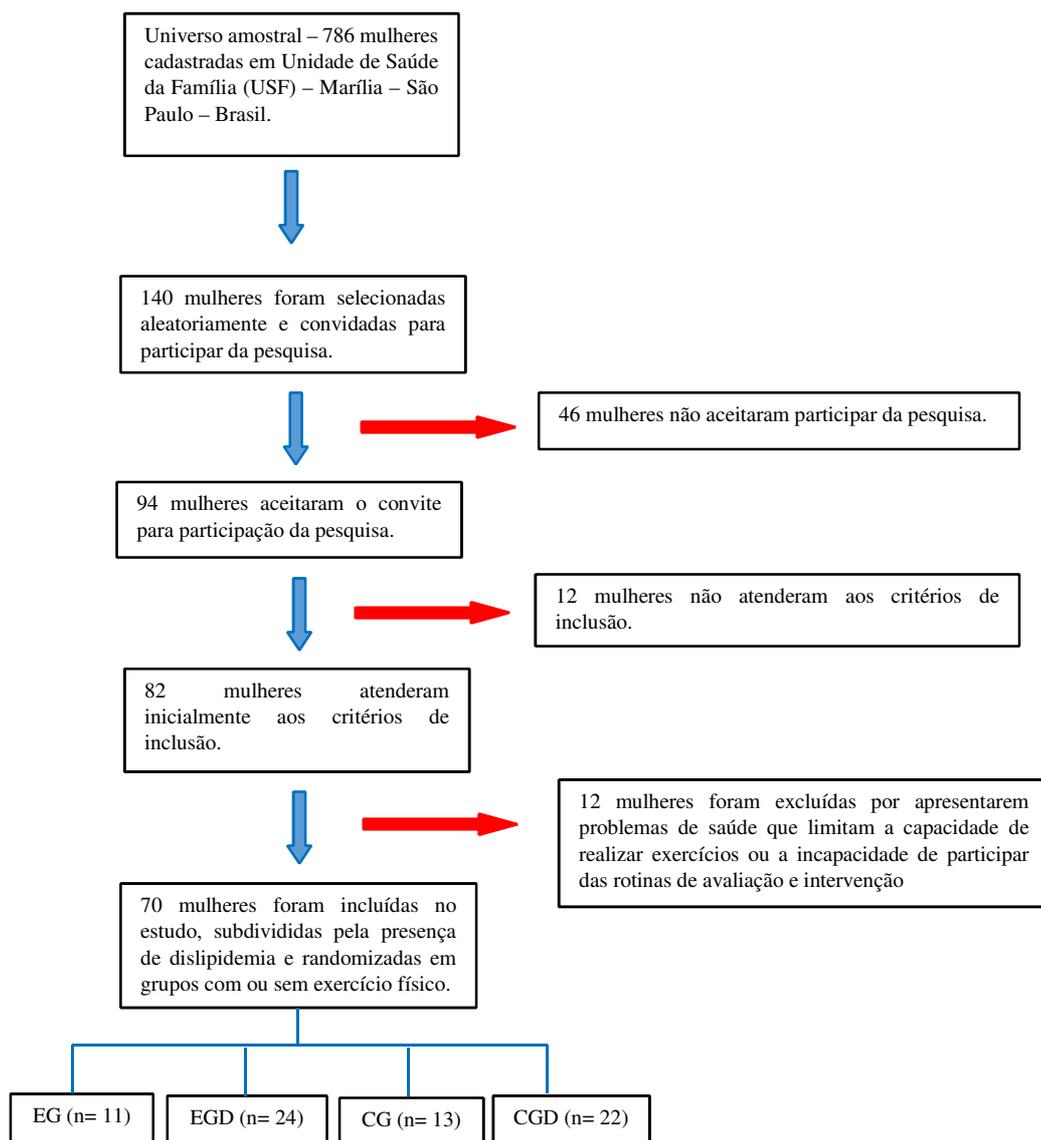


Figura 1. Diagrama da inclusão de mulheres na pós-menopausa no estudo.

## 2.2 Variáveis do estudo

### Variáveis independentes

Dados sobre a presença de doenças crônicas, medicamentos em uso e período pós-menopausa foram coletados por meio de entrevistas e confirmados nos prontuários. Todas as avaliações foram realizadas antes e após o período de intervenção para todos os grupos. A ingestão alimentar foi avaliada por meio de recordatório de 24 horas, fornecendo estimativas da ingestão calórica diária (DCI). As medidas da circunferência da cintura (CC) foram realizadas para avaliar a obesidade abdominal. A massa corporal magra e a gordura corporal foram estimadas por análise de bioimpedância usando equações específicas para mulheres na pós-menopausa (KANELLAKIS et al., 2010).

### Variáveis bioquímicas

As participantes do estudo foram instruídas a jejuar por, pelo menos, 12 horas, não praticar atividade física nas 24 horas anteriores e não tomar bebidas alcoólicas 72 horas antes da coleta de sangue. A coleta de sangue foi realizada após sete dias do término da intervenção. As avaliações incluíram IL-6, IL-10, e TNF- $\alpha$ . Os níveis das citocinas foram realizados por técnica imunoenzimática ELISA (Kit BD Biosciences) com limite de detecção de 2,0 pg / mL para IL-10 e TNF- $\alpha$ . e 2,2 pg / mL para IL-6. As razões entre IL-10 e TNF- $\alpha$  (IL-10 / TNF- $\alpha$ ) e IL-10 e IL-6 (IL-10 / IL-6) foram calculadas para avaliar a taxa de síntese entre citocinas anti e pró-inflamatória (BATISTA et al., 2010). Glicemia de jejum (GL), Colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL-c), colesterol não HDL (nHDL-c) e triglicerídeos (TG) também foram avaliados.

## 2.3 Programa de exercício físico

O programa de exercícios envolveu 20 semanas, divididas em três sessões/semana de 75 minutos cada, acumulando 225 minutos/semana. O conteúdo das sessões de treino foram divididas em três partes: i) inicial, com duração de 10 minutos (incluindo medidas da pressão arterial e atividades de aquecimento); ii) principal 1, com duração de 25 minutos (treinamento neuromuscular/ força e flexibilidade); principal 2, com duração de 50 minutos (treinamento aeróbico realizado com caminhada em intensidade moderada); e, iii) final, com duração de 5 minutos, composta de atividades de relaxamento. O

programa de exercícios seguiu as recomendações propostas pelo Colégio Americano de Medicina Esportiva (CHODZKO-ZAJKO et al., 2009).

O treinamento neuromuscular incluiu alongamentos e exercícios de força isométricos e dinâmicos. O treinamento aeróbico consistiu em caminhada de 50 minutos sobre uma superfície plana com uma intensidade de 50% a 60% da reserva de frequência cardíaca (% FC de reserva) (CHAGAS et al., 2017). A frequência cardíaca máxima (FC<sub>máx</sub>) foi estimada pela equação para mulheres assintomáticas entre 35 e 85 anos (GULATI et al., 2010). Para participantes em uso de medicação betabloqueadora, a frequência cardíaca (FC) foi ajustada de acordo com a dosagem e o tipo de medicamento.

## **2.4 Análise estatística**

Os resultados foram apresentados em média e desvio padrão (DP) ou distribuição de frequência absoluta (N) e relativa (%) para variáveis qualitativas. O teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors foi aplicado para analisar a distribuição de normalidade. As alterações percentuais delta foram calculadas ( $\Delta\% = [\text{pós-pré}] \times 100 / \text{pré}$ ). A ANOVA mista de medidas repetidas (Split plot) analisou o efeito da interação entre grupo e tempo de intervenção. As comparações post-hoc foram realizadas usando o teste de Holm-Sidak. O tamanho do efeito para ANOVA foi determinado pelos valores de  $\text{Eta}^2$ . Os valores de  $\text{Eta}^2$  foram interpretados como: 0,10 pequeno; 0,25 médio; e 0,40 grande (ESPÍRITO-SANTO; DANIEL, 2018). As relações entre variáveis quantitativas foram realizadas pelo teste de correlação de Pearson. A associação entre variáveis qualitativas foi analisada pelo teste do Qui-quadrado. A significância estabelecida foi de 5% ( $p\text{-valor} \leq 0,05$ ) e as análises foram realizadas no software SPSS, versão 24.0 para Windows.

## **3. RESULTADOS**

Em relação às variáveis idade e tempo sem menstruação, não foram observadas diferenças entre os grupos de estudo, o que indica que essas variáveis não representam fatores que influenciam as variações nos valores dos marcadores inflamatórios estudados. Não houve diferenças significativas na distribuição da proporção de hipertensão entre os

grupos estudados, mas nos grupos com dislipidemia sem exercício (CGD), observou-se uma proporção maior de pessoas com diabetes (Tabela 1).

Tabela 1: Comparação da média e desvio padrão (DP) para idade e tempo sem menstruação e distribuição da frequência absoluta (N) e relativa (%) de hipertensão e diabetes entre os grupos.

	EG (n=11)		EGD (n=24)		CG (n=13)		CGD (n=22)		p-valor
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	58,5	6,5	62,3	6,7	61,2	7,7	59,3	6,2	0,325
TSM (meses)	159	100	177	97	169	123	140	91	0,648
Hipertensão - n (%)	5 (45,5)		17 (70,8)		8 (61,5)		13 (59,1)		0,867
Diabetes - n (%)	0 (0,0)		3 (12,5)		2 (15,4)		7 (31,8)		0,018*

Nota: Tempo sem menstruação (TSM). O p-valor para comparação das médias foi calculado pelo teste Anova-one-way.\* indica associação significativa pelo teste do Qui-quadrado para valor de  $p \leq 0,05$ .

A tabela 2 mostra os valores da ingestão calórica diária (kcal) e os indicadores de composição corporal. A ingestão calórica diária (kcal) não mostrou diferenças significativas entre os grupos ou interação entre grupo e tempo. Em relação à circunferência da cintura (CC), foi observada interação significativa entre grupo e tempo, apontando para uma redução significativa nos grupos com exercício, independente da presença da dislipidemia. O percentual de gordura corporal também mostrou interação significativa entre grupo e tempo, mas com reduções significativas somente no grupo EG e aumentos significativos no grupo CG. Tanto a CC, quanto o percentual de gordura, apresentaram um tamanho de efeito pequeno ( $<0,25$ ).

A tabela 2 também mostra as variáveis bioquímicas de glicemia de jejum e perfil lipídico, que apontaram interação significativa entre grupo e tempo para os valores de GL, CT, TG, VLDL-c e nHDL-c, porém todas apresentam tamanho de efeito pequeno ( $<0,25$ ). Não foram observadas variações significativas da glicemia nos grupos com exercício, porém ambos os grupos controle, independente da presença de dislipidemia apresentaram aumento significativo da GL. Apenas o EGD apresentou reduções significativas do CT, TG, VLDL-c e nHDL-c. Porém o grupo CG sem dislipidemia apresentou aumentos significativos de TG e VLDL-c.

Tabela 2: Comparações da média e desvio padrão (DP) da ingestão calórica diária, composição corporal e variáveis bioquímicas entre grupos para os períodos pré e pós-intervenção.

	Tempo	Grupo								Anova	
		EG (n=11)		EGD (n=24)		CG (n=13)		CGD (n=22)		p-valor	Eta <sup>2</sup>
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP		
ICD (kcal)	Pré	1473	259	1412	216	1340	389	1410	350	0,766	0,071
	Pós	1526	289	1555	344	1385	314	1517	372		
CC (cm)	Pré	96,3	14	93,49	12	94,8	11	98,3	13	0,001*	0,221
	Pós	89,0†	13	89,9†	12	95,1	13	97,6	12		
Gordura (%)	Pré	56,0	2	54,3	3	55,7	4	54,5	4	0,017*	0,142
	Pós	55,8	3	52,7†	4	56,3	8	56,0†	3		
GL (mg/dL)	Pré	84,5	6	98,4	17	91,5	13	101,7	23	0,012*	0,152
	Pós	91,0	12	94,5	12	107,7†	21	116,1†	32		
CT (mg/dL)	Pré	206,3	18	217,2	41	204,0	29	207,1	31	0,041*	0,117
	Pós	204,9	15	205,5†	40	214,3	41	217,2	36		
TG (mg/dL)	Pré	102,4	26	165,5	68	102,3	30	176,9	63	0,001*	0,223
	Pós	91,9	28	126,2†	38	131,0†	56	176,1	65		
HDL-c (mg/dL)	Pré	62,1	8	49,7	12	64,9	8	46,9	8	0,080	0,097
	Pós	62,7	9	50,7	12	59,3	11	45,0	7		
LDL-c (mg/dL)	Pré	124,7	18	140,9	34	118,6	31	124,9	27	0,067	0,102
	Pós	124,0	17	129,7	35	128,8	44	137,0	33		
VLDL-c (mg/dL)	Pré	20,5	5	33,1	14	20,5	6	35,4	13	0,001*	0,223
	Pós	18,4	6	25,2†	8	26,2†	11	35,2	13		
nHDL-c (mg/dL)	Pré	144,2	21	167,5	37	139,1	32	160,2	31	0,014*	0,147
	Pós	142,2	19	154,9†	37	155,0	39	172,2	40		

Nota: \* indica efeito da interação significativo ( $p$ -valor  $\leq 0,05$ ) entre grupo e tempo pela Anova mista de medidas repetidas; † indica diferença significativa ( $p$ -valor  $\leq 0,05$ ) em relação ao tempo pré pelo teste Post-Hoc. Eta<sup>2</sup> indica tamanho do efeito para Anova mista de medidas repetidas. Ingestão calórica diária (DCI); Circunferência da cintura (cm); Circunferência da cintura (CC). Glicemia de jejum (GL); Colesterol Total (CT); Triglicerídeos (TG).

A Tabela 3 mostra os valores de IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 e as razões de IL-10/IL-6 e IL-10/TNF- $\alpha$ . Para IL-6, foi observado o efeito principal do tempo apenas para o EG, com reduções significativas. Foi observada interação significativa entre o grupo e tempo para os valores de TNF- $\alpha$ , com reduções significativas nos grupos EG e EGD, e aumento no grupo CG, para um tamanho de efeito médio (Eta<sup>2</sup> = 0,350). Para os valores de IL-10, também foi observada uma interação significativa com tamanho de efeito pequeno, que apontaram reduções nos valores de IL-10 nos grupos sem exercício, independente da presença de dislipidemia. Interações significativas para um tamanho de efeito pequeno entre o grupo e o tempo foram observadas para razão entre citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias. Para a razão de IL-10/IL-6 foi observada redução significativa no grupo CGD. Para razão de IL-10/TNF- $\alpha$  foi observado aumento no EG e reduções no CGD.

Tabela 3: Comparação da média e desvio padrão (DP) dos valores séricos de IL-10, IL-6 e TNF- $\alpha$  entre os grupos para os tempos pré e pós-intervenção.

	Tempo	Grupo								Anova	
		EG (n=11)		EGD (n=24)		CG (n=13)		CGD (n=22)		p-valor	Eta <sup>2</sup>
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP		
IL-6 (pg/mL)	Pré	5,0	3,8	4,0	2,7	3,5	2,0	3,6	2,5	<b>0,189</b>	<b>0,069</b>
	Pós	2,4†	1,1	2,9	1,7	2,6	1,0	3,9	5,5		
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	Pré	11,1	4,4	9,5	4,7	10,0	3,8	6,9	4,7	<b>&lt;0,001*</b>	<b>0,350</b>
	Pós	4,9†	3,1	7,2†	3,9	12,1†	4,5	7,7	5,1		
IL-10 (pg/mL)	Pré	10,9	3,8	9,9	3,2	14,8	5,2	14,2	4,0	<b>0,005*</b>	<b>0,178</b>
	Pós	9,3	3,5	8,7	2,9	10,1†	3,3	8,0†	1,9		
IL10/IL6 (pg/mL)	Pré	3,6	3,0	3,2	1,6	5,3	3,3	5,0	2,2	<b>0,018*</b>	<b>0,140</b>
	Pós	4,0	1,0	3,7	2,0	4,1	1,2	3,2†	1,2		
IL10/TNF- $\alpha$ (pg/mL)	Pré	1,2	0,9	1,7	2,0	1,9	1,4	3,5	2,7	<b>&lt;0,001*</b>	<b>0,236</b>
	Pós	2,9†	2,4	1,7	1,3	1,2	1,4	1,8†	1,4		

Nota: \* indica efeito da interação significativo (p-valor  $\leq 0,05$ ) entre grupo e tempo pela Anova mista de medidas repetidas; † indica diferença significativa (p-valor  $\leq 0,05$ ) em relação ao tempo pré pelo teste Post-Hoc. Eta<sup>2</sup> indica tamanho do efeito para Anova mista de medidas repetidas

As análises de correlação foram realizadas considerando a variação delta percentual entre os momentos pré e pós-intervenção para os valores de IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  e as razões de IL-10/IL-6 e IL-10/TNF- $\alpha$ , com os valores de GL, CT, TG, LDL-c, HDL-c, VLDL-c, percentual de gordura e CC. A tabela 4 mostra apenas as variáveis que apresentaram correlação significativa. O aumento da porcentagem de gordura, glicemia de jejum, TG e VLDL-c apresentaram uma correlação significativa com o aumento dos valores de TNF- $\alpha$ . Reduções na porcentagem de gordura mostraram uma correlação significativa com um aumento nos valores de IL-10. Além disto, reduções na circunferência da cintura e no percentual de gordura também demonstraram correlação significativa com o aumento da razão IL-10/IL-6. O aumento da glicemia de jejum, TG e VLDL-c também apresentaram correlação significativa com a redução da razão IL-10/TNF- $\alpha$ .

Tabela 4: Análise de correlação da variação delta dos valores de TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-10/IL-6 e IL-10/ TNF- $\alpha$  com valores de delta e pré-intervenção para variáveis bioquímicas e de composição corporal.

Delta %	Delta % (pg/mL)							
	TNF- $\alpha$		IL-10		IL10/IL6		IL10/TNF	
	r	p-valor	R	p-valor	r	p-valor	r	p-valor
CC (cm)	0,084	0,491	-0,192	0,111	<b>-0,251</b>	<b>0,035*</b>	-0,093	0,442
Gordura (%)	<b>0,287</b>	<b>0,015*</b>	<b>-0,329</b>	<b>0,005*</b>	<b>-0,283</b>	<b>0,017*</b>	-0,186	0,124
GL (mg/dL)	<b>0,299</b>	<b>0,011*</b>	-0,232	0,053	-0,093	0,445	<b>-0,239</b>	<b>0,045*</b>
TG (mg/dL)	<b>0,382</b>	<b>0,001*</b>	-0,151	0,213	-0,115	0,342	-0,042	0,732
VLDL-c (mg/dL)	<b>0,382</b>	<b>0,001*</b>	-0,151	0,213	-0,115	0,342	-0,042	0,732
nHDL-c (mg/dL)	0,226	0,060	-0,091	0,454	-0,008	0,949	-0,152	0,209

Nota: Coeficiente de correlação de Pearson (r). \* indica correlação significativa pelo teste de Pearson para p-valor  $\leq 0,05$ .

#### 4. DISCUSSÃO

Os resultados mostraram que houve uma redução significativa no percentual de gordura corporal e nos níveis de IL-6 apenas no grupo sem dislipidemia que praticava exercício (EG). No grupo EG sem dislipidemia, também foram observados aumentos nas razões entre citocinas anti-inflamatórias (IL-10) e pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- $\alpha$ ), porém aumentos significativos foram observados somente na razão IL-10/TNF- $\alpha$ .

Por outro lado, no grupo CGD houve uma redução nas razões de IL-10/IL-6 e IL-10/TNF- $\alpha$ , o que indica uma piora do equilíbrio anti-inflamatório e pró-inflamatório. Tanto o EG quanto o EGD mostraram uma redução significativa nos níveis de TNF- $\alpha$  e circunferência da cintura, porém sem variação significativa nos níveis de IL-10. No entanto, ambos os grupos controle (CGD e CG) apresentaram uma redução significativa na IL-10, após o período de intervenção.

Reduções significativas nos valores de TG e VLDL-c também foram observadas nos grupos de exercícios, especialmente no grupo EGD. As análises de correlação sugerem que reduções nos valores de percentual de gordura, glicemia de jejum, TG e VLDL-c têm efeito na redução dos valores de TNF- $\alpha$ . No entanto, reduções na glicemia

de jejum, TG e VLDL-c também demonstram um efeito significativo no aumento da razão IL-10/TNF, o que sugere que a melhora do controle glicêmico e parâmetros lipídicos contribuam para melhora do equilíbrio entre citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias (ALZAMIL, 2020).

A análise de correlação também mostrou que um aumento no percentual de gordura tem uma correlação significativa com uma redução na IL-10. No grupo CG, foram observados aumentos significativos no percentual de gordura, o que pode explicar parcialmente as reduções significativas nos valores de IL-10. Além disso, as reduções na circunferência da cintura e no percentual de gordura apresentam correlação significativa com o aumento da razão IL-10/IL-6. Estes resultados confirmam achados da literatura que associam o aumento da gordura corporal e obesidade abdominal com a piora no equilíbrio entre citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias (SINDHU et al., 2020).

No grupo EGD, embora tenha sido observada uma redução significativa na circunferência da cintura, não houve variações significativas na porcentagem de gordura, IL-6, IL-10 e razões de IL-10 / IL-6 e IL-10 / TNF-  $\alpha$ . Por outro lado, no grupo CGD, foram observadas reduções significativas nos valores de IL-10 sem variações significativas na CC, mas com aumentos significativos da glicemia jejum e do percentual de gordura corporal. Deste modo, o percentual de gordura corporal parece representar um fator importante na síntese de IL-10, levando a uma piora na resposta anti-inflamatória (GAZZAZ et al., 2020).

Não é novidade que haja aumento da adiposidade em mulheres na pós-menopausa, provavelmente devido a alterações nos níveis de estrogênio e progesterona. Essa condição leva ao comprometimento androgênico devido aos efeitos adrenais. Paralelamente à modificação no perfil hormonal, há também uma redução da taxa metabólica com uma consequente diminuição no gasto calórico, resultando em ganho de peso (CARRANZA-LIRA; AZPILCUETA; ORTIZ, 2016; RODRÍGUEZ-SAN NICOLÁS et al., 2020).

As alterações metabólicas também contribuem para o aumento dos níveis de triglicerídeos, colesterol total, LDL-c e alterações do HDL-c, que, juntamente com sobrepeso e obesidade, aumentam o risco de DM2, SM e DCV (MAYNERIS-PERXACHS et al., 2020; VITALE et al., 2018). Deste modo, as reduções de gordura corporal, CC, CT, TG, VLDL-c e nHDL-c no EGD podem ter contribuído para a melhora do quadro inflamatório (GAZZAZ et al., 2020).

De fato, sobrepeso e obesidade estão relacionados a um processo inflamatório crônico. O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino que excreta adipocinas capazes de modular uma infinidade de funções como apetite, gasto de energia, papel da insulina, imunidade e inflamação. Assim, o aumento do tecido adiposo contribui com o estado de inflamação de baixo grau, que também aumenta o risco de desenvolvimento e progressão da SM e DCV (PRASAD et al., 2020; SINDHU et al., 2020). Além disso, estudos demonstraram que a dislipidemia também resulta em aumento dos níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$  (SPARKS; CHATTERJEE, 2012; ZHANG et al., 2020).

Semelhante ao nosso estudo, ABD EL-KADER e AL-JIFFRI (EL-KADER; AL-JIFFRI, 2019) investigaram os efeitos da prática de exercícios físicos e biomarcadores de inflamação em mulheres obesas na pós-menopausa e mostraram que os valores de IL-2, IL-4, IL-6 e TNF- $\alpha$  foram reduzidos no grupo que realizou exercícios aeróbios e de força. Os autores também mostraram que a redução foi maior no grupo de treinamento aeróbio, sugerindo que o treinamento de força possa ser menos efetivo na modulação de biomarcadores inflamatórios de mulheres obesas na pós-menopausa.

Outro estudo que investigou os níveis de citocinas inflamatórias em mulheres obesas na pós-menopausa (ARSENAULT et al., 2009), observou uma redução significativa nos valores de IL-6 e TNF- $\alpha$ , porém sem redução do peso corporal. You et al (YOU et al., 2004) estudaram os efeitos de um programa de seis meses de dieta hipocalórica e treinamento físico sobre os níveis de IL-6, TNF- $\alpha$  e outros marcadores em mulheres obesas na pós-menopausa e mostraram que o exercício combinado ou não com dieta, reduziu os níveis de biomarcadores de inflamação e estimularam a lipólise nas áreas abdominal e glútea.

Entretanto, Giannopoulou et al. (GIANNOPOULOU et al., 2005) realizaram um estudo semelhante, mas em mulheres na pós-menopausa com diabetes. Esses autores descobriram que, apesar da redução do peso corporal no grupo com exercícios e intervenção na dieta, não foram encontradas modificações nos níveis de TNF- $\alpha$ . Porém, pessoas com diabetes apresentam maior risco de dislipidemia (GAZZAZ et al., 2020) e esta associação está relacionada ao aumento nas concentrações de marcadores inflamatórios e alterações vasculares e cardíacas (KOZAKOVA et al., 2019).

Assim, tanto o diabetes (KARAN et al., 2020) quanto a dislipidemia estão relacionados com o aumento da disfunção endotelial (FAN et al., 2018), que, por sua vez,

contribuiu para maior expressão de fatores inflamatórios (HAYBAR et al., 2019). No presente estudo foi observada uma maior proporção de mulheres com diabetes nos grupos com dislipidemia, principalmente no CGD, porém no grupo EGD foi observado uma redução significativa nos valores de TNF- $\alpha$ , mesmo com uma maior proporção de pacientes com diabetes, mas sem efeito significativo nos valores de IL-6.

Embora o exercício físico esteja relacionado com redução do risco cardiovascular e inversamente associado à espessura médio-íntima da carótida comum em pacientes com doença vascular, a presença de fatores de risco vasculares como dislipidemia, diabetes e hipertensão pode afetar esta relação (BOSS et al., 2017). Portanto, em mulheres pós-menopausa obesas com dislipidemia e diabetes, o efeito do exercício sobre marcadores inflamatórios pode ser atenuado pela presença destes fatores.

Como a expressão do TNF- $\alpha$  tem relação com o metabolismo da glicose e resistência insulínica (ALZAMIL, 2020), como também com o metabolismo dos lipídeos (LAU et al., 2017), as reduções de TG observadas no grupo EGD podem ter contribuído com a redução do TNF- $\alpha$ . Porém, a ausência de efeito significativo sobre a expressão da IL-6 no grupo EGD pode estar relacionada a outros fatores, como a disfunção endotelial, que apresenta alta prevalência em mulheres obesas na pós-menopausa com dislipidemia e diabetes associadas (BHATI et al., 2019).

Em estudo que avaliou a resposta inflamatória e a disfunção endotelial por meio de estágios progressivos da menopausa (peri-menopausa e pós-menopausa tardia) e a prática de exercícios físicos, os resultados mostraram que, após o exercício agudo, os níveis de IL-8, TNF- $\alpha$  e proteína quimioatrativa de monócitos eram mais baixos na peri-menopausa, mas apenas a IL-8 foi reduzida na pós-menopausa, sugerindo que diferentes estágios da menopausa apresentam níveis inflamatórios e respostas endoteliais diferentes ao exercício agudo (SERVIENTE et al., 2016).

No estudo de Nunes et al (NUNES et al., 2016), mulheres na pós-menopausa foram expostas ao exercício de força em baixo ou alto volume (três vezes / semana) por 16 semanas. Os grupos treinados exibiram uma redução na circunferência da cintura, % de gordura e hipercolesterolemia, no entanto, reduções da IL-16 foram mais expressivas no grupo de baixo volume e alta intensidade. Porém, Tartibian et al (TARTIBIAN et al., 2015), observaram reduções significativas de IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  após 16 semanas de exercício aeróbio de intensidade baixa a moderada (30 minutos/dia e 3 dias /semana).

Assim, a combinação de exercício de força e aeróbio se mostra necessário para se observar efeitos significativos sobre os marcadores inflamatórios. A redução na inflamação é de grande relevância clínica, pois desempenha um papel crucial no início e no progresso das DCV. No entanto, a complexidade das vias que regulam as células imunes e as lesões ateroscleróticas é desafiadora, e terapias anti-inflamatórias para a prevenção de problemas cardíacos devem ser incentivadas (POZNYAK et al., 2020). Por outro lado, o exercício físico regular pode reduzir os processos inflamatórios através de diferentes mecanismos e, portanto, continua sendo uma maneira barata e eficaz de minimizar as mortes por DCV em mulheres na pós-menopausa.

## 5. CONCLUSÃO

O exercício físico reduziu o processo inflamatório em mulheres obesas na pós-menopausa, mas o efeito na IL-6 foi encontrado apenas no grupo sem dislipidemia. Como essa condição está relacionada a um processo aterogênico mais intenso, associado ao aumento da IL-6, é possível que o efeito do exercício na redução do risco cardiovascular seja reduzido na presença de dislipidemia. Por outro lado, o efeito do exercício físico sobre o TNF- $\alpha$ , que apresenta maior relação com aspectos metabólicos, não foi influenciado pela presença de dislipidemia. Também é importante notar que o grupo que permaneceu sedentário durante o estudo apresentou reduções significativas na IL-10, reforçando que um estilo de vida sedentário pode contribuir para o aumento do risco cardiovascular.

## REFERÊNCIA

1. ALMEIDA, C. D. G. DE et al. The fatty acid profile of adipose tissue as a predictor of the ponderal and inflammatory response in adult women six years after bariatric surgery. **Lipids in Health and Disease**, v. 19, n. 1, p. 1–11, 2020.
2. ALZAMIL, H. Elevated Serum TNF- $\alpha$  Is Related to Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Associated with Glycemic Control and Insulin Resistance. **Journal of Obesity**, v. 2020, p. 5–9, 2020.
3. ARSENAULT, B. J. et al. Effect of exercise training on cardiometabolic risk markers among sedentary, but metabolically healthy overweight or obese post-menopausal women with elevated blood pressure. **Atherosclerosis**, v. 207, n. 2, p. 530–533, 17 dez. 2009.
4. BATISTA, M. L. et al. Exercise training changes IL-10/TNF- $\alpha$  ratio in the skeletal muscle of post-MI rats. **Cytokine**, v. 49, n. 1, p. 102–108, 2010.
5. BHATI, P. et al. Subclinical inflammation and endothelial dysfunction are linked to cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes. **Journal of Diabetes and Metabolic**

- Disorders**, v. 18, n. 2, p. 419–428, 2019.
6. BOSS, H. M. et al. Physical Activity and Characteristics of the Carotid Artery Wall in High-Risk Patients-The SMART (Second Manifestations of Arterial Disease) Study. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 7, 2017.
  7. CARRANZA-LIRA, S.; AZPILCUETA, Y. M. M.; ORTIZ, S. R. Relation between visceral fat and carotid intimal media thickness in Mexican postmenopausal women: A preliminary report. **Przeгляд Menopauzalny**, v. 15, n. 2, p. 81–84, 2016.
  8. CHAGAS, E. F. B. et al. Effect of Moderate-Intensity Exercise on Inflammatory Markers Among Postmenopausal Women. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 14, n. 6, p. 479–485, jun. 2017.
  9. CHODZKO-ZAJKO, W. J. et al. Exercise and physical activity for older adults. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 41, n. 7, p. 1510–1530, 2009.
  10. EL-KADER, S. M. A.; AL-JIFFRI, O. H. Impact of aerobic versus resisted exercise training on systemic inflammation biomarkers and quality of life among obese postmenopausal women. **African Health Sciences**, v. 19, n. 4, p. 2881–2891, 2019.
  11. ESPÍRITO-SANTO, H.; DANIEL, F. Calcular e apresentar tamanhos do efeito em trabalhos científicos (3): Guia para reportar os tamanhos do efeito para análises de regressão e ANOVAs Calculating and reporting effect sizes on scientific papers (3): Guide to report regression models and ANOV. **Portuguese Journal of Behavioral and Social Research**, v. 4, n. 1, p. 43–60, 2018.
  12. FALUDI, A. et al. ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 1, 2017.
  13. FAN, D. et al. Effect of hyperlipidemia on the incidence of cardio-cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes. **Lipids in Health and Disease**, v. 17, n. 1, p. 1–7, 2018.
  14. GAZZAZ, Z. J. et al. Association of dyslipidemia and comorbidities with risk factors among diabetic patients: A retrospective analysis. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 13, p. 935–941, 2020.
  15. GIANNOPOULOU, I. et al. Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 54, n. 7, p. 866–875, 2005.
  16. GULATI, M. et al. Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: The St. James women take heart project. **Circulation**, v. 122, n. 2, p. 130–137, 2010.
  17. HAYBAR, H. et al. Involvement of circulating inflammatory factors in prognosis and risk of cardiovascular disease. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 132, n. March, p. 110–119, 2019.
  18. IMAYAMA, I. et al. Effects of a Caloric Restriction Weight Loss Diet and Exercise on Inflammatory Biomarkers in Overweight/Obese Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. **Cancer Research**, v. 72, n. 9, p. 2314–2326, 1 maio 2012.
  19. KANELLAKIS, S. et al. Development and validation of two equations estimating body composition for overweight and obese postmenopausal women. **Maturitas**, v. 65, n. 1, p. 64–68, 2010.
  20. KARAN, A. et al. The pivotal role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in diabetes-induced endothelial dysfunction. **Pharmacological Research**, v. 153, p. 104601, 2020.
  21. KOZAKOVA, M. et al. Cardiovascular organ damage in type 2 diabetes mellitus: the role of lipids and inflammation. **Cardiovascular Diabetology**, v. 18, n. 1, p. 61, 10 dez. 2019.
  22. LAU, W. B. et al. Role of Adipokines in Cardiovascular Disease. **Circulation Journal**, v. 81, n. 7, p. 920–928, 2017.
  23. MAYNERIS-PERXACHS, J. et al. The APOA1bp–SREBF–NOTCH axis is associated with reduced atherosclerosis risk in morbidly obese patients. **Clinical Nutrition**, n. xxx, p. 1–11, 2020.
  24. MITA, V. et al. Female adipose tissue has improved adaptability and metabolic health compared to males in aged obesity. **Ageing**, v. 12, n. 2, p. 1725–1746, 2020.
  25. MOHER, D. et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for

- reporting parallel group randomised trials. **BMJ**, v. 340, n. mar23 1, p. c869–c869, 23 mar. 2010.
26. NIJHAWANS, P.; BEHL, T.; BHARDWAJ, S. Angiogenesis in obesity. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 126, n. November 2019, p. 110103, 2020.
  27. NIMROUZI, M. et al. Thyme oxymel by improving of inflammation, oxidative stress, dyslipidemia and homeostasis of some trace elements ameliorates obesity induced by high-fructose/fat diet in male rat. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 126, n. December 2019, 2020.
  28. NUNES, P. R. P. et al. Effect of resistance training on muscular strength and indicators of abdominal adiposity, metabolic risk, and inflammation in postmenopausal women: controlled and randomized clinical trial of efficacy of training volume. **Age**, v. 38, n. 2, 2016.
  29. ORÓSTICA, L. et al. Pro-Inflammatory Markers Negatively Regulate IRS1 in Endometrial Cells and Endometrium from Women with Obesity and PCOS. **Reproductive Sciences**, v. 27, n. 1, p. 290–300, 2020.
  30. PERRY, C. D. et al. NIH Public Access. v. 15, p. 619–627, 2009.
  31. POZNYAK, A. V. et al. In search for genes related to atherosclerosis and dyslipidemia using animal models. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 6, p. 1–14, 2020.
  32. PRASAD, M. et al. Autoimmune responses and inflammation in type 2 diabetes. **Journal of Leukocyte Biology**, n. March, p. 1–10, 2020.
  33. RODRÍGUEZ-SAN NICOLÁS, A. et al. Relationship between central obesity and oxidative stress in premenopausal versus postmenopausal women. **Nutrición Hospitalaria**, 2020.
  34. SERVIENTE, C. et al. Endothelial and inflammatory responses to acute exercise in perimenopausal and late postmenopausal women. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 311, n. 5, p. R841–R850, 2016.
  35. SINDHU, S. et al. Enhanced Adipose Expression of Interferon Regulatory Factor (IRF)-5 Associates with the Signatures of Metabolic Inflammation in Diabetic Obese Patients. **Cells**, v. 9, n. 3, p. 730, 16 mar. 2020.
  36. SPARKS, D. L.; CHATTERJEE, C. Purinergic signaling, dyslipidemia and inflammatory disease. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 30, n. 6, p. 1333–1339, 2012.
  37. TARTIBIAN, B. et al. A randomized controlled study examining the effect of exercise on inflammatory cytokine levels in post-menopausal women. **Post Reproductive Health**, v. 21, n. 1, p. 9–15, 2015.
  38. THYFAULT, J. P.; SCOTT RECTOR, R. Exercise combats hepatic steatosis: Potential mechanisms and clinical implications. **Diabetes**, v. 69, n. 4, p. 517–524, 2020.
  39. VAN DIJK, S. B. et al. Different anthropometric adiposity measures and their association with cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. **Netherlands Heart Journal**, v. 20, n. 5, p. 208–218, 10 maio 2012.
  40. VITALE, S. G. et al. Isoflavones, calcium, Vitamin D and inulin improve quality of life, sexual function, body composition and metabolic parameters in menopausal women: Result from a prospective, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. **Przegląd Menopauzalny**, v. 17, n. 1, p. 1–7, 2018.
  41. WADDINGTON, G. S. Exercise intensity and inflammation in type 2 diabetes. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 20, n. 10, p. 885, 2017.
  42. YOU, T. et al. Effects of Hypocaloric Diet and Exercise Training on Inflammation and Adipocyte Lipolysis in Obese Postmenopausal Women. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 4, p. 1739–1746, abr. 2004.
  43. ZHANG, H. et al. Anthocyanin supplementation improves anti-oxidative and anti-inflammatory capacity in a dose–response manner in subjects with dyslipidemia. **Redox Biology**, v. 32, n. January, p. 101474, 2020.

**APÊNDICE 1****Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa.**

CEP – UNIMAR

*Comitê de Ética em Pesquisa***COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE DE MARÍLIA - SP  
CEP – UNIMAR****RESOLUÇÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Marília (CEP – UNIMAR) que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/CNS/MS), sob o registro n.º 25000.007064/2007-47 de 18/01/2007, revalidado sob o registro n.º 25000.113733/2010-14 de 05/07/2010 analisou o Protocolo do Projeto de Pesquisa de n.º 364, intitulado:

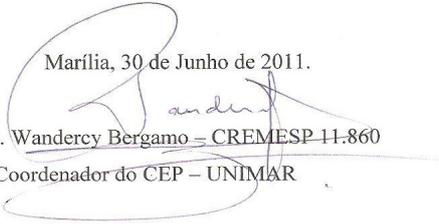
“IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE FATORES DE RISCO EM  
MULHERES COM SOBREPESO E OBESIDADE PÓS-MENOPAUSA”

**Projeto do Curso de Fisioterapia da Universidade de Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho de Presidente Prudente-SP**

**Pesquisadora Responsável: Prof<sup>a</sup>. Eduardo Federighi Baisi Chagas**

Este Protocolo de Projeto de Pesquisa foi **APROVADO**, seguindo as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais especialmente as Resoluções n.º 196/96 e Complementares do Conselho Nacional de Saúde. O Projeto de Pesquisa poderá ser iniciado, e toda e qualquer alteração no projeto deverá ser comunicada ao CEP - UNIMAR.

Marília, 30 de Junho de 2011.

  
Dr. Wandercy Bergamo – CREMESP 11.860  
Coordenador do CEP – UNIMAR

**APÊNDICE 2**

Folha de aprovação do Comitê Municipal de Avaliação em Pesquisa.



*Prefeitura Municipal de Marília*

ESTADO DE SÃO PAULO

SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE



Ofício SS.10 n° 168

Marília, 08 de novembro de 2011.

Prezado Senhor,

Em atenção ao contido na solicitação datada de 29/08/2011, Protocolada sob n° 476/11-SS, vimos pelo presente autorizar a realização da pesquisa intitulada: **“Impacto do Exercício Físico sobre Fatores de Risco em Mulheres com Sobrepeso e Obesidade Pós-menopausa”**, junto às USFs Aeroporto e Altaneira e na UBS São Judas.

Na oportunidade, esclarecemos que só será permitida a pesquisa na Unidade de Saúde mediante a apresentação deste ofício de autorização, bem como a Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da instituição de origem.

Solicitamos ainda, que após a coleta de dados, sejam encaminhados a este Conselho Municipal de Avaliação em Pesquisa – COMAP, os resultados obtidos.

Atenciosamente,

Dr. MARCOS ANTONIO GIROTTI  
Coordenador do COMAP

DR. JÚLIO CEZAR ZORZETTO  
Secretário Municipal da Saúde

Ao Prof. Mtdo. Eduardo Federighi Baisi Chagas  
Rua José Bonifácio, 1185, Apto. 12, Bloco D – Jardim Cristo Rei  
MARÍLIA

JLR/brs

## APÊNDICE 3

### Aprovação no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC)

07/04/2015

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos



REGISTRO BRASILEIRO DE  
**Ensaios Clínicos**

usuário: efbchagas    SUBMISSÃO: 001    PROFICIÊNCIA: 000

Perfil: Perfil SAR 

[PT](#) | [ES](#) | [EN](#)

---

[NOTÍCIAS](#) | [SOBRE](#) | [AJUDA](#) | [CONTATO](#)

Buscar ensaios

[BUSCA AVANÇADA](#)

---

[HOME](#) / [ENSAIOS REGISTRADOS](#) /

**RBR=8fdmb8**  
**Impacto do exercício físico sobre fatores de risco em mulheres com sobrepeso e obesidade pós-menopausa**

Data de registro: 30 de Ago. de 2013 às 17:36  
 Last Update: 7 de Abril de 2015 às 13:55

**Tipo de estudo:**  
 Intervenções

**Título científico:**

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <span>PT=BR</span> <span>EN</span> </div> <p>Impacto do exercício físico sobre fatores de risco em mulheres com sobrepeso e obesidade pós-menopausa</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <span>PT=BR</span> <span>EN</span> </div> <p>Impact of exercise on risk factors in overweight and obese postmenopausal women</p>
---	--

**Identificação do ensaio**

Número de UIN: U1111-1147-4598

**Título público:**

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <span>PT=BR</span> <span>EN</span> </div> <p>Efeito do exercício físico em mulheres pós-menopausa</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <span>PT=BR</span> <span>EN</span> </div> <p>Effects of exercise in postmenopausal women</p>
---	--