



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS – RIO CLARO**



**VALÉRIA RIBEIRO NOGUEIRA BARBOSA**

**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO INTERVALADO NA  
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE NITRITO/NITRATO E ADIPONECTINA EM  
MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA**

**Rio Claro – SP**

**2011**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS**  
**Campus de Rio Claro**

**VALÉRIA RIBEIRO NOGUEIRA BARBOSA**

**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO INTERVALADO NA  
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE NITRITO/NITRATO E ADIPONECTINA EM  
MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências da Motricidade, área de Biodinâmica da Motricidade Humana.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Angelina Zanesco.

**Rio Claro – SP**

**2011**

**VALÉRIA RIBEIRO NOGUEIRA BARBOSA**

**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO INTERVALADO NA  
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE NITRITO/NITRATO E ADIPONECTINA EM  
MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências  
do Campus de Rio Claro, Universidade  
Estadual Paulista, como parte dos requisitos  
para obtenção do título de Doutor em Ciências  
da Motricidade Humana.

**Comissão Examinadora**

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Angelina Zanesco – Orientadora

---

Prof. Dr. Edson Antunes

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Cláudia Cavaglieri

---

Prof. Dr. Rodrigo Pauli

---

Prof. Dr<sup>ª</sup>. Maria Andréia Delbin

**Rio Claro, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_**

*Aos meus pais João e Ivone, pelos ensinamentos, exemplos de caráter e dedicação;*

*Ao meu esposo Josimar (Joba), pelo incentivo e paciência;*

*Aos meus filhos Felipe (Lipe) e Flávio (Flá), âncoras da minha vida;*

*Aos meus irmãos Marcelo e Luciana, pelo apoio, amizade e carinho.*

## AGRADECIMENTOS

A DEUS, por me dar determinação e força para superar todos os obstáculos encontrados nos caminhos que escolho;

À orientadora Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Angelina Zanesco, pelas valiosas sugestões na orientação e por ter pacientemente acreditado na viabilidade deste trabalho;

À UEPB, por me proporcionar a oportunidade de participar do Programa de Doutorado Interinstitucional – DINTER - UNESP/UEPB/UFPB;

Às voluntárias, pelo carinho, acolhimento, paciência e disposição durante a pesquisa, que tornaram nosso trabalho uma agradável convivência;

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, pelo apoio financeiro;

Ao Laboratório de Atividade Física e Saúde da Mulher – LAFSM – Departamento de Educação Física – UNESP - Rio Claro – SP, Coordenadora Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Angelina Zanesco;

Ao Laboratório de Farmacologia – UNICAMP – Campinas – SP, Coordenador Prof. Dr. Edson Antunes;

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Lilian e Prof. Dr. Sebastião Gobbi, pelo terno acolhimento, carinho e disponibilidade;

Ao Prof. Dr. Cláudio Gobatto e Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup>. Fúlvia pela receptividade e atenção;

Ao Prof. Dr. Eduardo Kokubun e Clarisse, pelo grande apoio;

Ao Prof. Dr Riani, pelas palavras de sabedoria e conforto, durante a caminhada;

Aos colegas de Laboratório: Carlos Sponton, Pedro Zaros, Maria Andréia Delbin, Rômulo Fernandes; Autran Jr., Tiago Rezende, Guilherme Puga, Iane Novais, Pâmela Malagrino, Rodrigo Degli e Emeline Peres, por me ajudarem na construção deste trabalho, sem demonstrar qualquer hesitação;

Aos colegas do DINTER UNESP/UEPB/UFPB: Giselda, Cláudio, Walnia, Roseni,

Alexandre, Giselly, Goretti, Jozilma, Sandra, Álvaro, Josenaldo, Sandy, Rogério, Dinoá e Wellington;

Ao pessoal da Seção de Pós-Graduação da UNESP, pela paciência;

Às colegas professoras do Departamento de Fisioterapia da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, Prof<sup>a</sup> Ms. Socorro Barbosa, Prof<sup>a</sup> Ms. Eliane Nóbrega, Prof<sup>a</sup> Dra. Carlúcia Ithamar, Prof<sup>a</sup> Dra. Vitória Regina, Prof<sup>a</sup> Ms. Cláudia Holanda, Prof Dra. Doralúcia Pedrosa, e do Departamento de Farmácia Prof<sup>a</sup> Dra. Lindomar Belém e Prof<sup>a</sup> Dra. Sayonara Lia Fook, pela força e palavras de incentivo;

À Prof<sup>a</sup> Wilma Ximenes pela revisão lingüística desta tese.

A todos que, embora não mencionados aqui, compartilharam dessa longa caminhada, contribuindo para a concretização desta pesquisa.

Obrigada!

*O Senhor é a minha rocha, a minha cidadela,  
o meu libertador; o meu Deus, o meu rochedo  
em que me refugio; o meu escudo, força da  
minha salvação, o meu baluarte.*

*Sl. 18:2*

## RESUMO

O período de pós-menopausa tem sido associado com maior risco para o ganho de peso e acúmulo de gordura abdominal em mulheres o que pode levar à alta incidência de doenças cardiometabólicas. O exercício físico promove efeitos benéficos sobre esses transtornos. Até o presente momento não foram encontrados na literatura estudos avaliando o efeito do treinamento intervalado em variáveis relacionadas à saúde da mulher. Assim a adiponectina tem sido estudada em diferentes estados patológicos, porém poucos estudos existem avaliando os níveis plasmáticos de adiponectina em mulheres na pós-menopausa. Além disso, o risco de doença cardiovascular aumenta após a menopausa, o qual pode estar relacionado com a resistência à insulina e à rigidez arterial que é um significativo preditor da aterosclerose. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do treinamento físico aeróbio intervalado, por doze semanas, sobre as alterações nas concentrações plasmáticas de nitrito/nitrato e adiponectina em mulheres na pós-menopausa. Foram selecionadas vinte e três mulheres com idade de  $55 \pm 5$  anos, na pós-menopausa, com sobrepeso. As voluntárias foram submetidas a treinamento aeróbio intervalado que foi composto por três ciclos de 10 minutos de duração (totalizando 30 min/sessão) divididos em três momentos: 4 min a 60% da FCreserva; 4 min a 70% da FCreserva; e 2 min com 80% da FCreserva, que consistiu em um treinamento de três dias por semana durante doze semanas; a intensidade foi reajustada na 6ª semana do período de treinamento. Foram realizadas avaliações antropométricas (Índice de Massa Corpórea e Circunferência Abdominal), hemodinâmicas (Pressão Arterial Sistólica, Pressão Arterial Diastólica e Frequência Cardíaca), e cardiorespiratórias com o teste de uma milha, para mensurar a potência aeróbia. As concentrações plasmáticas de nitrito/nitrato e adiponectina foram determinadas. Todos os dados foram analisados antes e após o treinamento físico aeróbio intervalado por doze semanas, foram empregados os testes *t* de Student pareado e Coeficiente de Correlação de Pearson, por meio do programa estatístico, SPSS, versão 13.0. Os resultados mostraram que as mulheres na pós-menopausa apresentaram redução significativa da circunferência abdominal (3,8%) com os valores (antes:  $92,8 \pm 2,5$  e após:  $89,3 \pm 2,2$  cm,  $p < 0.001$ ) sem alteração de IMC. O protocolo de exercício físico foi eficiente em reduzir o valor da pressão arterial diastólica em 6,7%, sendo antes:  $120 \pm 3,5$  e após:  $117,3 \pm 1,8$  mmHg, sem modificações nos valores de pressão arterial sistólica (2,5%) que era antes:  $120 \pm 3,5$  e após  $117,3 \pm 1,8$ , sendo considerada normal. Quanto ao tempo de execução do teste de uma milha, foi observado um decréscimo significativo de 3,8%, indicando maior aptidão física. Verificou-se melhora significativa nos valores  $VO_{2max}$  (antes:  $25,1 \pm 0,8$  e após:  $26,5 \pm 0,9$  ml/kg/min), aproximadamente 5,5%,  $p < 0.002$ . De maneira similar, o treinamento físico elevou a concentração plasmática de adiponectina, (antes:  $5,0 \pm 0,1$  µg/ml e após:  $7,5 \pm 0,4$  µg/ml) aproximadamente 50% com relação aos seus valores basais ( $p = 0.001$ ). A concentração de nitrito/nitrato também foi aumentada, aproximadamente 55% após o



treinamento físico aeróbio intervalado por doze semanas, comparando com os seus valores basais ( $p=0.001$ ), sendo antes:  $9\pm 1$  e após:  $14\pm 1\mu\text{M}$ . Portanto, os resultados permitem concluir que o exercício físico aeróbio intervalado por doze semanas promoveu efeitos benéficos na saúde das voluntárias, como a redução da circunferência abdominal e melhora da potência aeróbia. Além de ter sido útil como ferramenta não farmacológica, para melhorar os níveis de adiponectina no plasma, cujos valores estão associados ao aparecimento de diversas doenças como a doença arterial coronariana, o diabetes tipo 2 e a obesidade.

**Palavras-chave:** Pós-menopausa. Exercício físico aeróbio intervalado. Nitrito/nitrato. Adiponectina.

## ABSTRACT

Post menopause period has been associated with increased risk for weight gain and accumulation of abdominal fat in women which can lead to high incidence of cardio-metabolic disease. On the other hand, physical exercise promotes beneficial effects on this disorder. Regarding the influence of intermittent physical exercise on the cardio-metabolic parameters in women after menopause, no studies exist at the present time. Therefore, the purpose of this study was to evaluate the effect of aerobic interval training for twelve (12) weeks, on the plasma nitrite/nitrate and adiponectin levels in postmenopausal women. Twenty-three overweight women were selected with mean age of  $55 \pm 5$  years old. They were submitted to aerobic training intervals consisting of twelve (12) weeks, with a frequency of three sessions per week during 30 minutes of aerobic exercise intensity between 60% and 80% heart rate reserve. The training program was adjusted at 6-week. Anthropometric data were evaluated (body mass index and waist circumference) and hemodynamics parameters (systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart frequency). One mile walking test was also performed to evaluate the cardio-respiratory capacity at the initial and final time of the study. Plasma nitrite/nitrate and adiponectin levels were determined. All data was analyzed before and after aerobic exercise. Our data show that postmenopausal women present a significant reduction in waist circumference (3.8%) without changing in body mass index. The exercise protocol was effective in reducing diastolic blood pressure by 6.7% as well as the time to perform the one mile walking test (3.8%) indicating an improvement in physical fitness. Moreover, there was an increase in VO<sub>2</sub>max values (baseline:  $25.1 \pm 0.8$ , trained:  $26.5 \pm 0.9$  ml / kg / min) approximately 5.5%,  $p < 0.002$ . Similarly, plasma adiponectin levels after intermittent aerobic exercise of twelve (12) weeks, was increased by 50% as compared with baseline values ( $p = 0.001$ ). The concentration of nitrite/nitrate, which reflect the production of nitric oxide were increased by 55% after the aerobic exercise training compared to baseline values ( $p = 0.001$ ). Therefore, we can conclude that intermittent aerobic exercise for three (3) months was positively associated with reduced waist circumference and time to perform the one mile walking test. We also observed an improvement of cardio-metabolic parameters suggesting that intermittent exercise has a beneficial effect on the cardiovascular endocrine-metabolic disease in postmenopausal women.

**Keywords:** Postmenopause. Aerobic exercise interval. Nitrite/nitrate. Adiponectin.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Esquema mostrando as fases do climatério, tendo como marco a menopausa.....	21
Figura 2 –	Estrutura da adiponectina humana. ....	32
Figura 3 –	Efeitos da adiponectina no fígado, músculo e parede vascular.....	35
Figura 4 –	Representação esquemática das vias para a transdução de sinal de adiponectina .....	37
Figura 5 –	Representação esquemática do desenho experimental do estudo. ....	49
Figura 6 –	Representação esquemática do programa de treinamento físico aeróbio intervalado realizado com as mulheres na pós-menopausa, durante o estudo. ....	53
Figura 7 –	Efeito do treinamento intervalado sobre indicadores antropométricos de mulheres na pós-menopausa .....	57
Figura 8 –	Efeito do treinamento físico aeróbio intervalado sobre os parâmetros cardiovasculares de mulheres na pós-menopausa.....	59
Figura 9 –	Indicadores de desempenho no teste de uma milha em mulheres na pós-menopausa, antes e após o programa de treinamento físico aeróbio intervalado.....	60
Figura 10 –	Concentração plasmática de adiponectina em mulheres na pós-menopausa, antes e após um programa de treinamento físico aeróbio intervalado com duração de doze (12) semanas.....	61
Figura 11 –	Concentração plasmática de nitrito/nitrato (NOx) em mulheres na pós-menopausa, antes e após um programa de treinamento físico aeróbio intervalado durante doze (12) semanas.....	62
Figura 12 –	Diagrama de dispersão dos deltas de circunferência abdominal e tempo gasto no teste de uma milha em mulheres na pós-menopausa.....	63

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação da pressão arterial de acordo com a medida no consultório (> 18 anos) .....	24
Tabela 2 – Classificação de peso pelo IMC .....	30
Tabela 3 – Valores normativos para o teste de caminhada de uma milha, para pessoas com idade entre 30 e 69 anos. Os valores representam os minutos e segundos, respectivamente. ....	52

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>Acrp 30</b>	– Adiponectina
<b>ADIPOR1</b>	– Receptor 1 de Adiponectina
<b>ADIPOR2</b>	– Receptor 2 de Adiponectina
<b>AKt</b>	– Proteína Quinase Serina/ Treonina
<b>AMP</b>	– Monofosfato de Adenosina
<b>AMPK</b>	– Adenina Monofosfato Quinase
<b>Ang</b>	– Angiotensina
<b>AT1</b>	– Receptor de Angiotensina 1
<b>ATP</b>	– Adenosina Trifosfato
<b>AVDs</b>	– Atividades da Vida Diária
<b>C1q</b>	– Proteínas do Complexo C1
<b>CA</b>	– Circunferência Abdominal
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	– Cálcio
<b>CScr</b>	– Concentração de Creatinina Sérica
<b>CV</b>	– Córdio-Vasculares
<b>DAC</b>	– Doença Arterial Coronariana
<b>DCV</b>	– Doença Córdio-Vascular
<b>ECA</b>	– Enzima Conversora de Angiotensina
<b>EDHF</b>	– Fator Hiperpolarizante Derivado do Endotélio
<b>EDTA</b>	– Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
<b>ELISA</b>	– Ensaio Imunoenzimático Direto
<b>eNos</b>	– Isoforma Endotelial do Óxido Nítrico Sintase
<b>FCmáx</b>	– Frequência Cardíaca Máxima
<b>FCrep</b>	– Frequência Cardíaca de Repouso
<b>FCreserva</b>	– Frequência Cardíaca de Reserva
<b>FFA</b>	– Ácidos Graxos Livres
<b>FRCM</b>	– Fatores de Riscos Córdio-Metabólicos
<b>FSH</b>	– Hormônio Folículo Estimulante
<b>G1</b>	– Grupo 1
<b>G2</b>	– Grupo 2
<b>GBP28</b>	– Proteína de Ligação a Gelatina Purificada
<b>GCs</b>	– Guanilato Ciclase Solúvel

<b>GLP-1</b>	– Glucagon Como Peptideo
<b>GLUT4</b>	– Transportador de Glicose Tipo 4
<b>GMPc</b>	– Guanosina Monofosfato Cíclico
<b>GTP</b>	– Trifosfato de Guanosina
<b>HA</b>	– Hipertensão Arterial
<b>HDL-colesterol</b>	– Lipídios de Alta Deensidade
<b>HMW</b>	– Alto Peso Molecular
<b>IL- 6</b>	– Interleucina -6
<b>IMC</b>	– Índice de Massa Corporal
<b>IRM</b>	– Imagem de Ressonância Magnética
<b>kCAL</b>	– Kilocalorias
<b>KDa</b>	– Kilodaltons
<b>LDH</b>	– Desidrogenase Láctica
<b>LDL colesterol</b>	– Lipídios de Baixa Densidade
<b>LDL-ox</b>	– Lipídios de Baixa Densidade Oxidado
<b>LH</b>	– Hormônio Luteinizante
<b>mmHg</b>	– Milímetros de Mercúrio
<b>mRNA</b>	– Mensageiro RNA
<b>NG/ml</b>	– Nanograma por Mililitro
<b>NO</b>	– Óxido Nítrico
<b>NOS</b>	– Óxido Nítrico Sintase
<b>NOx</b>	– Concentração Plasmática de Nitrito/Nitrato
<b>P13K</b>	– Fosfatidilinositol-3 Quinase
<b>PA</b>	– Pressão Arterial
<b>PAD</b>	– Pressão Arterial Diastólica
<b>PAI-1</b>	– Plasminogênio Ativador Inibidor 1
<b>PAS</b>	– Pressão Arterial Sistólica
<b>PCR</b>	– Proteína C Reativa
<b>PGC1-alfa</b>	– Proliferador Ativado de Peroxissoma Coativador Gama do Receptor Alfa-
<b>PKC</b>	– Proteína Kinase C
<b>PPAR<math>\alpha</math></b>	– Receptor Ativado Proliferador de Peroxissomo $\alpha$
<b>RAS</b>	– Sistema Renina-Angiotensina
<b>RCM</b>	– Riscos Cárdio-Metabólicos
<b>RM, RPM</b>	– Rotações por Minuto

<b>SHBG</b>	– Hormônio Globulina Sexual
<b>SM</b>	– Síndrome Metabólica
<b>SPSS</b>	– Programa Estatístico para as Ciências Sociais
<b>TG</b>	– Triglicerídeos
<b>TGF</b>	– Fator Beta de Transformação do Crescimento
<b>TH</b>	– Terapia Hormonal
<b>TIAI</b>	– Treinamento Intervalado de Alta Intensidade
<b>TNF-alfa</b>	– Fator de Necrose Tumoral - Alfa
<b>VO<sub>2</sub>máx</b>	– Capacidade de Consumo Máximo de Oxigênio ou Capacidade Aeróbia
<b>µg/ml</b>	– Microgramas por Mililitros

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>2 OBJETIVO GERAL .....</b>	<b>20</b>
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	20
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>21</b>
3.1 CLIMATÉRIO E MENOPAUSA .....	21
3.1.1 Alterações Hormonais e Pressão Arterial .....	22
3.1.2 Mecanismos de Controle da Pressão Arterial .....	24
3.2 SÍNTESE DO ÓXIDO NÍTRICO (NO).....	24
3.3 ÓXIDO NÍTRICO E EXERCÍCIO FÍSICO .....	27
3.4 TECIDO ADIPOSEO COMO ÓRGÃO ENDÓCRINO .....	28
3.4.1 Ganho de Peso .....	29
3.5 ADIPONECTINA .....	31
3.5.1 Receptores da Adiponectina .....	35
3.6 ADIPONECTINA E OBESIDADE .....	38
3.7 ADIPONECTINA E PÓS-MENOPAUSA .....	39
3.8 EXERCÍCIO FÍSICO .....	41
3.8.1 Exercício Físico Intervalado.....	45
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>47</b>
4.1 TIPO DE PESQUISA.....	47
4.2 ASPECTOS ÉTICOS .....	47
4.3 PARTICIPANTES.....	47
4.3.1 Critérios de Inclusão.....	47
4.3.2 Critérios de Exclusão.....	48
4.4 DESENHO EXPERIMENTAL .....	48
4.5 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	49
4.5.1 Índice de Massa Corpórea (IMC).....	49
4.5.2 Circunferência Abdominal (CA).....	50
4.6 MEDIDAS HEMODINÂMICAS.....	50
4.6.1 Frequência Cardíaca de Repouso ( $FC_{\text{repouso}}$ ) .....	50
4.6.2 Frequência Cardíaca de Reserva ( $FC_{\text{reserva}}$ ).....	50
4.7 AVALIAÇÃO CARDIOPULMONAR.....	51



4.7.1 Consumo Máximo de Oxigênio ( $VO_{2max}$ ) através do Teste de uma Milha.....	51
4.7.2 Medidas da Pressão Arterial .....	52
4.8 PROTOCOLO DE TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO INTERVALADO .....	53
4.9 COLETA SANGUÍNEA .....	54
4.9.1 Adiponectina .....	54
4.9.2 Nitrito e Nitrato.....	55
4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	55
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>56</b>
5.1 VOLUNTÁRIAS.....	56
5.2 PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS .....	56
5.3 PARÂMETROS CARDIOVASCULARES.....	58
5.4 APTIDÃO AERÓBIA.....	59
5.5 CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE ADIPONECTINA.....	61
5.6 CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE NITRITO/NITRATO.....	61
5.7 DIAGRAMA DE DISPERSÃO DOS DELTAS DE CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL E TEMPO GASTO NO TESTE DE UMA MILHA .....	62
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>64</b>
<b>7 SÍNTESE DOS RESULTADOS .....</b>	<b>69</b>
<b>8 CONCLUSÕES.....</b>	<b>70</b>
<b>9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....</b>	<b>71</b>
<b>10 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>72</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>73</b>
<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE .....</b>	<b>95</b>
<b>APÊNDICE B – PANFLETO CONVITE .....</b>	<b>96</b>
<b>ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....</b>	<b>97</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O climatério é uma etapa marcante do envelhecimento feminino caracterizada pelo estabelecimento de estado fisiológico de hipoestrogenismo progressivo e culminando com a interrupção definitiva dos ciclos menstruais. Inicia-se normalmente entre 35 e 40 anos, estendendo-se até os 65 anos, sendo frequentemente acompanhado por sintomas característicos e dificuldades na esfera emocional e social (DE LORENZI et al., 2005). Dessa forma, a percepção dos sintomas e dos sentimentos desencadeados pelo climatério determinará sua qualidade de vida (UTIAN, 2007; LINDH-ÅSTRAND et al., 2007).

Na maioria das mulheres, o climatério desencadeia sintomas vasomotores, psicológicos, urogenitais, sexuais e de distúrbios do sono (FREEDMAN, 2005; PARRY et al., 2006), que comprometem sua qualidade de vida.

Dados do censo do IBGE mostram que há 12.772.805 mulheres com mais de 50 anos de idade no Brasil, o que representa 15% da população feminina do país (IBGE, 2009). Assim, atualmente, as mulheres passam cerca de um terço de suas vidas em período pós-menopausa (WHO, 1996), justificando o grande interesse no estudo nessa fase de vida, tanto em termos epidemiológicos como de saúde pública. Cerca de 70% das mulheres no Brasil confirmam a presença de sintomas menopáusicos nos períodos da transição menopáusica ou na pós-menopausa (PEDRO et al., 2003). Estes resultados são semelhantes aos encontrados em outras populações latino-americanas, como mulheres mexicanas (73%) e chilenas (77%) (CHEDRAUI et al., 2007).

Por outro lado, em populações orientais a prevalência de sintomas menopáusicos, como fogachos, situa-se em torno de 22% e, mais frequentemente as mulheres japonesas referem a presença de sintomas como “ondas de frio” (MELBY, 2007).

A pós-menopausa abrange os estágios precoce e tardio. O estágio pós-menopausa precoce inclui os cinco primeiros anos depois do último sangramento menstrual; e a menopausa tardia, os anos posteriores (SOULES et al., 2001). O período pós-menopausa traz intensas modificações hormonais, principalmente a diminuição nos níveis de estrogênio (CLARKSON, 2007), embora o impacto clínico dessas alterações hormonais seja variável entre as diferentes mulheres, etnias e populações e apresente influência de fatores sócio-culturais e psicológicos (OBERMEYER; REHER; SALIBA, 2007).

Com relação às doenças cardiovasculares, mulheres na pós-menopausa, em comparação com mulheres na pré-menopausa, apresentam duas vezes mais riscos de insuficiência coronariana (GOLDEN et al., 2002; GOLDSTEIN; SCALIA, 2004), sendo a

doença cardiovascular a principal causa de morte em mulheres na pós-menopausa (MOSCA et al., 2006). Evidências indicam que o estrogênio endógeno, produzido durante o menacme (reprodutivo), teria efeito cardioprotetor, especialmente com relação à função endotelial (MIKKOLA; CLARKSON, 2002). Estudo prévio mostra que a menopausa relaciona-se com disfunção endotelial e diminuição da vasodilatação endotélio-dependente (DUBEY et al., 2005).

A redução das concentrações circulantes de estradiol no período climatérico parece também promover modificações no metabolismo do tecido adiposo, resultando em acúmulo de gordura abdominal (MISSO et al., 2005; DONATO et al., 2006; DOUCHI et al., 2007), acarretando aumento na medida da circunferência abdominal.

O ponto de corte estabelecido para a circunferência abdominal, 102 cm para homens e 88 cm para mulheres, tem sido questionado por não se adequar a populações de diferentes etnias. Em alguns estudos, níveis mais baixos, 94 cm para homens e 80 cm para mulheres, têm sido considerados mais apropriados (GANG et al., 2004; OH, et al., 2004; LEAN; HAN; MORRISON, 1995). Recomenda-se para mulheres com circunferência de cintura abdominal entre 80–88 cm e homens entre 94–102 cm uma monitorização mais freqüente dos fatores de risco para doenças coronarianas.

Sendo assim o ganho de peso nesta fase da vida, tem como característica o acúmulo excessivo de gordura especialmente nos músculos e fígado, e com isso ocorre o aumento do risco da mulher na pós-menopausa desenvolver também, resistência a insulina, diabetes tipo 2, vários tipos de câncer e outras doenças crônicas (HAYES; KRISKA, 2008).

A prevalência da doença cardiovascular em países industrializados tem aumentado nas últimas décadas.

Sabe-se que a adiponectina é uma proteína secretada pelo tecido adiposo, desempenha importantes funções no músculo, aumentando a fosforilação de tirosina do receptor de insulina, assim como a captação de glicose, aumentando a oxidação de ácidos graxos livres via AMP quinase; porém no fígado, reduz a liberação de glicose hepática e aumenta o influxo e oxidação de ácidos graxos; por fim, na parede vascular, reduz a aderência de monócitos no endotélio, reduz a transformação de macrófagos em células espumosas, como também a proliferação de músculo liso vascular e aumenta a produção de óxido nítrico (NO) nas células endoteliais. Assim, a adiponectina possui importante efeito benéfico nas doenças cardiometabólicas (BROCHU-GAUDREAU et al., 2010).

Um estudo transversal realizado com 142 mulheres na pós-menopausa evidenciou que baixos níveis de adiponectina estavam associados com alterações morfo-funcionais de

vasos, independentemente da presença ou não de outros fatores para doenças cardiovasculares (STÖRK et al., 2007). Por outro lado, dados da literatura mostram de maneira consistente que os níveis plasmáticos de adiponectina não são afetados pelos níveis de estrogênio (ADAMCZAK et al., 2003; MILEWICZ et al., 2005; SIEMINSKA et al., 2005; ADAMCZAK et al., 2005).

A adiponectina tem sido estudada em diferentes estados patológicos, porém poucos estudos existem avaliando os níveis plasmáticos de adiponectina em mulheres na pós-menopausa. Além disso, o risco de doença cardiovascular aumenta após a menopausa, o qual pode estar relacionado com a resistência a insulina e a rigidez arterial que é um significativo preditor da aterosclerose (PARK et al., 2010; BROCHU-GAUDREAU et al., 2010).

O TNF-alfa, citocina inflamatória secretada em grande quantidade por humanos obesos e pacientes com resistência insulínica, não somente iniciando, mas também propagando a formação de lesão aterosclerótica. A TNF-alfa participa da aceleração da aterogênese por meio da indução da expressão de VCAM-1, ICAM-1, MCP-1 e E-selectina. Também reduz a biodisponibilidade do óxido nítrico nas células endoteliais e prejudica a vasodilatação endotélio-dependente, promovendo disfunção endotelial. Além disso, provoca a apoptose nas células endoteliais, contribuindo para a injúria endotelial (HOTAMISLIGIL G. et al., 1995).

O exercício físico é um importante estímulo (estímulo físico) para a geração de óxido nítrico (NO) no sistema arterial e com isso aumenta a resposta de relaxamento para o controle cardiovascular (ZAGO; ZANESCO, 2006). Sabe-se que o NO, produzido pelo endotélio vascular, tem um potente efeito vasodilatador, e foi proposto para ter propriedades antiateroscleróticas (MONCADA et al., 1991), além de desempenhar importante papel no controle da pressão arterial. O controle de sua produção está diretamente relacionado a doenças cardiovasculares, como a hipertensão arterial, que atinge significativamente mulheres após a menopausa.

## **2 OBJETIVO GERAL**

Avaliar o efeito do treinamento físico aeróbio intervalado por (doze) 12 semanas na concentração plasmática de nitrito/nitrato e adiponectina em mulheres na pós-menopausa.

### **2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar a concentração plasmática de adiponectina, antes e após o treinamento físico aeróbio intervalado.
- Avaliar a concentração plasmática de nitrito/nitrato, antes e após o treinamento físico aeróbio intervalado.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 CLIMATÉRIO E MENOPAUSA

Climatério é uma fase de limites pouco precisos na vida feminina; compreende a transição do período reprodutivo para o não reprodutivo (compreende a faixa etária dos 40 aos 65 anos), enquanto que a menopausa caracteriza-se pela última menstruação da vida (que ocorre por volta dos 50 anos). O climatério pode ser dividido em etapas: pré-menopausa, perimenopausa, menopausa e pós-menopausa (veja Figura 1), e a etapa mais marcante é, indubitavelmente, a menopausa (UTIAN, 1996).

Ela é considerada uma etapa normal do processo de envelhecimento da mulher, e é definida como sendo a falência total da função ovariana em produzir hormônios esteróides e ovulação, acarretando em amenorreia permanente (GALLO et al., 2001; FREITAS et al., 2002). Assim, segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 1996) existem quatro estádios do ciclo menstrual, a fase da pré-menopausa, definida pela irregularidade menstrual durante os últimos doze meses; a perimenopausa, período de tempo que vai de dois a oito anos que antecede a menopausa, quando não se verifica ainda um período de amenorreia, que atinja doze meses consecutivos, mas os ciclos são irregulares e menores, aumentando o número de dias entre menstruações e caracteriza-se pelo início das alterações endócrinas e comportamentais; a menopausa, quando a cessação de menstruações é permanente; e a pós-menopausa, que se inicia um ano após a amenorreia de doze meses consecutivos.

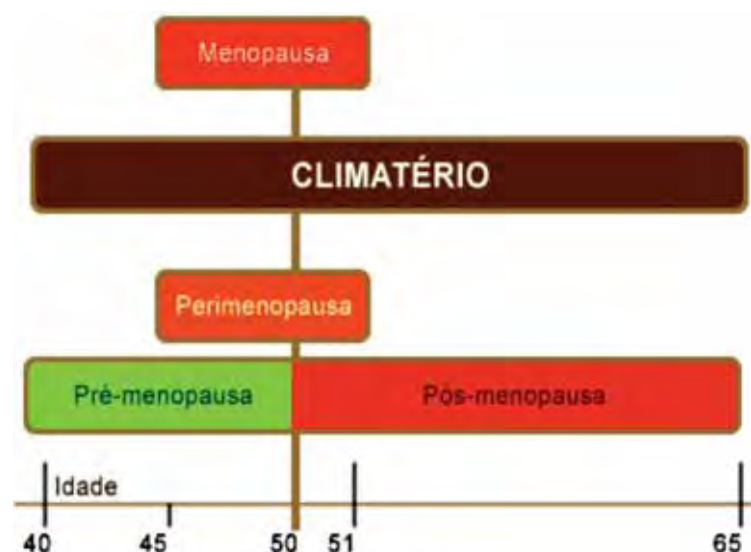


Figura 1 – Esquema mostrando as fases do climatério, tendo como marco a menopausa.

Fonte: (UTIAN, 1996).

### *3.1.1 Alterações Hormonais e Pressão Arterial*

Antes da menopausa, os valores de pressão arterial são, em geral, menores em mulheres quando comparados aos homens da mesma idade. Entretanto, após a menopausa, observa-se significativa elevação nos valores de pressão arterial (WASSERTHEIL-SMOLLER et al., 2000; REXRODE et al., 2003; RECKELHOFF; FORTEPIANI, 2004; SARTORI-VALINOTTI et al., 2007; PHILLIPS; JING; HEYMSFIELD, 2008).

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 após a 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 peso (TADDEI et al., 1996; REIS et al., 2000; FORJAZ et al., 2007; PHILLIPS; JING; HEYMSFIELD, 2008).

Existem fortes evidências que relacionam as reduções nas concentrações séricas de estrogênio com a elevação na pressão arterial. O efeito do estrogênio sobre o tônus vascular foi estudado em modelos animais em diferentes artérias, como a coronária, a aorta, a mesentérica e as artérias cerebrais (ZANESCO; ZAROS, 2009). Foi verificado que o endotélio vascular possui receptores para o estrógeno 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 lisas (WASSERTHEIL-SMOLLER et al., 2000; GALLO et al., 2001; FREITAS et al., 2002; TOSTES et al., 2003; FORJAZ et al., 2007; COYLEWRIGHT; RECKELHOFF; OUYANG, 2008). Além disso, sabe-se que o estradiol (um dos tipos de estrogênio) pode promover proteção cardiovascular através do controle do sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluindo redução da expressão dos receptores AT1 em vasos e rins e reduzir a atividade da ECA (Enzima Conversora de Angiotensina) (HARRISON-BERNARD; SCHULMAN; RAIJ, 2003; YANE et al., 2010). No entanto, a gênese da hipertensão arterial em mulheres após a menopausa é mais complexa do que aquela observada em modelo experimental de menopausa. 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 não se limitam aos encontrados em modelos experimentais (ESHRE CAPRI WORKSHOP GROUP,

2006).

Estudos epidemiológicos clínicos e experimentais vêm demonstrando que a incidência de doenças cardiovasculares aumenta com a menopausa (CERAVOLO et al., 2007). As doenças cardiovasculares são mais prevalentes em mulheres na menopausa do que em mulheres no período pré-menopausa, o que sugere um efeito protetor dos hormônios femininos sobre o sistema cardiovascular (FORJAZ et al., 2007). A deficiência estrogênica tem implicação com sintomas vasomotores, atrofia urogenital, declínio cognitivo, e também aumento do risco de doenças crônico-degenerativas (CASANOVA et al., 2007).

Sabe-se que a hipertensão arterial sistêmica é uma doença crônica não transmissível que apresenta maior prevalência no mundo moderno, e é caracterizada pelo aumento da pressão arterial, tendo como causas a hereditariedade, a obesidade, o sedentarismo, o etilismo, o estresse entre outras. Dórea e Lotufo (2004) mostraram em seu estudo que a incidência da hipertensão arterial aumenta com o envelhecimento. Apesar dos avanços no diagnóstico e no tratamento da hipertensão arterial, sua incidência continua elevada, e cerca de 50% das pessoas acima dos 40 anos apresentam hipertensão arterial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2006).

Os limites de Pressão Arterial aceitos como normais, são definidos por convenção. Os valores que classificam os indivíduos acima de 18 anos estão na Tabela 1.

A linha demarcatória que define a Hipertensão Arterial Sistólica, considera valores de PA sistólica  $\geq 140$ mmHg e/ou de Pressão Arterial Diastólica  $\geq 90$  mmHg em medidas de consultório. O diagnóstico deverá ser sempre validado por medidas repetidas, em condições ideais, em pelo menos três ocasiões (VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO – DBH – VI, 2010)



Tabela 1 – Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório (> 18 anos).

<b>Classificação</b>	<b>Pressão sistólica (mmHg)</b>	<b>Pressão diastólica (mmHg)</b>
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Limítrofe*	130-139	85-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	< 90

Quando as pressões sistólica e diastólica situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da pressão arterial

\* Pressão normal-alta ou pré-hipertensão são termos que se equivalem na literatura.

Fonte: VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2010.

### 3.1.2 Mecanismos de Controle da Pressão Arterial

O controle da pressão arterial é complexo e envolve diferentes sistemas e substâncias vasoativas. O sistema nervoso autônomo (simpático e parassimpático) associado aos pressorreceptores, quimiorreceptores e mecanorreceptores desempenham importante papel na gênese e/ou manutenção da hipertensão arterial. Substâncias vasoativas presentes na circulação ou sintetizadas pelas células endoteliais participam na regulação da pressão arterial por meio do controle no tono vascular, modulando a resistência vascular periférica e o remodelamento celular (ZANESCO; ANTUNES, 2005).

O óxido nítrico produzido pelas células endoteliais tem um papel particularmente importante no controle cardiovascular, a resistência vascular periférica, bem como o controle da agregação plaquetária (VANHOUTTE, 2003). O óxido nítrico é um potente vasodilatador e, assim, seu papel de controle na pressão arterial é extremamente relevante. Além disso, o NO inibe a agregação plaquetária, evitando a formação de trombos, e conseqüentemente, prevenindo trombose e processos de doenças aterotrombóticas (VANHOUTTE, 2003; MONCADA et al., 1991).

### 3.2 SÍNTESE DO ÓXIDO NÍTRICO (NO)

A biossíntese do NO compreende uma das funções mais importantes do metabolismo da L-

arginina no organismo. O NO é formado a partir do nitrogênio da guanidina presente na L-arginina, sob a ação catalítica da enzima óxido nítrico sintase (NOS), gerando concentrações equimolares de L-citrulina e NO (PALMER et al., 1988; BREDT et al., 1991; MONCADA et al., 1991; COHEN; VANHOUTTE, 1995; LEHNINGER, 2002; SIASOS et al., 2007). Em especial, a NOS endotelial (eNOS) exerce grande influência no controle cardiovascular, haja vista que ela é responsável por aproximadamente 90% da concentração de nitrito presente no plasma (VIARO et al., 2000; KLEINBONGARD et al., 2006).

Desta forma, com a ativação da eNOS, a produção de NO é desencadeada e, uma vez liberado, o NO difunde-se rapidamente da célula geradora para a célula alvo, ou seja, das células endoteliais para as células musculares lisas do vaso sanguíneo. Na célula muscular lisa, o NO ativa uma enzima catalítica, a guanilato ciclase solúvel (GCs). Essa ativação é feita pelo acoplamento do NO com o grupamento heme desta enzima (sítio receptor), formando o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), a partir da quebra do trifosfato de guanosina (GTP). A formação do GMPc promove a ativação da bomba de cálcio dentro da célula muscular lisa, diminuindo as concentrações de cálcio intracelular, promovendo assim a redução do tônus vascular e, conseqüentemente, vasodilatação (PALMER et al., 1988; MONCADA, 1994; GUYTON; HALL, 1996; MONCADA; HIGGS; FURCHGOTT, 1997; VIARO et al., 2000; WEBB, 2003; ZAGO; ZANESCO, 2006).

Os íons  $\text{Ca}^{2+}$  desempenham importante papel no controle do tônus vascular. Como a musculatura lisa não possui a troponina, proteína reguladora presente no músculo esquelético, que é ativada pelos íons  $\text{Ca}^{2+}$  para promover a contração muscular, a contração da musculatura lisa ocorre devido à combinação entre o cálcio e a calmodulina. Essa combinação ativa uma enzima fosforilativa, a miosina quinase, que tem a função de fosforilar as cadeias leves da miosina, adquirindo a capacidade de se fixar ao filamento de actina e realizar a contração muscular.

Desta forma, a diminuição da concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  impediria a combinação cálcio/calmodulina, gerando um relaxamento da musculatura lisa vascular e a conseqüente vasodilatação (LEHNINGER, 2002; WEBB, 2003). Para que a eNOS seja ativada e o NO possa ser produzido em níveis satisfatórios, o estímulo pode ocorrer basicamente por dois mecanismos: um estímulo químico proveniente da interação de agonistas endógenos/exógenos com receptores específicos presentes nas células endoteliais, como por exemplo a acetilcolina, o ATP e a bradicinina (COHEN; VANHOUTTE, 1995; MOMBOULI; VANHOUTTE, 1999; VANHOUTTE, 2003; MONCADA; HIGGS, 2006), ou por estímulos mecânicos provenientes da força que o sangue exerce na parede das artérias, denominada de força de cisalhamento, ou *shear stress* (MONCADA et al., 1991; COHEN; VANHOUTTE, 1995).

Sabe-se que as células endoteliais possuem mecanorreceptores, que podem ativar diretamente as proteínas G, os canais iônicos e as enzimas do grupo das proteínas quinases e fosfatases que, por sua vez, promoverão a formação de segundos mensageiros, desencadeando uma série de reações químicas, que envolvem a participação dos íons cálcio, até a vasodilatação propriamente dita (SESSA, 1994; HIGASHI et al., 1999; FISHER et al., 2001; BOO; JO, 2005).

Neste contexto, o exercício físico tem sido considerado um importante mecanismo para o estímulo da produção de NO pelas células endoteliais, pois durante o exercício ocorre um aumento do fluxo sanguíneo devido à intensa demanda de oxigênio para o músculo em atividade e, conseqüentemente um maior estímulo do *shear stress*, (HIGASHI et al., 1999; HAGBERG et al., 2000; KINGWELL; JENNINGS; DART, 2000; HIGASHI; YOSHIZUMI, 2004). Devido a sua potente ação vasodilatadora, o NO tem exercido um importante papel cardioprotetor reduzindo a incidência de várias doenças cardiovasculares em especial a hipertensão arterial (MONCADA, 1994; COHEN; VANHOUTTE, 1995; ROSSELLI et al., 1995; DREXLER; HORNIG, 1999; KINGWELL; JENNINGS; DART, 2000; VIARO et al., 2000; MCARDLE; KATCH; KATCH, 2003). Sua ação vasodilatadora promove uma diminuição da resistência periférica, com conseqüente diminuição dos níveis pressóricos, além de possuir uma ação inibitória da oxidação das moléculas de LDL colesterol, impedindo a agregação plaquetária.

Isto ocorre porque sua ligação com a molécula de guanilato-ciclase induz a formação de guanilato monofosfato cíclico (GMPc) que promove a redução da concentração de íons cálcio dentro da plaqueta, inibindo sua ativação e agregação (MORO et al., 1996; HOBBS et al., 1999; MOMBOULI; VANHOUTTE, 1999; HOBBS; MONCADA, 2003; ZANESCO; ANTUNES, 2005; PEREIRA et al., 2006).

Por possuir uma correlação inversa com as disfunções endoteliais e com a incidência de fatores de risco para as doenças cardiovasculares, concentrações baixas de NO podem significar uma diminuição de sua função cardioprotetora (HEISS et al., 2006; KLEINBONGARD et al., 2006; SIASOS et al., 2007). Assim, diversas doenças, como as dislipidemias, aterosclerose e hipertensão arterial, apresentam em sua gênese, e/ou em seus mecanismos, alterações na função endotelial que contribuem para uma menor produção e/ou uma diminuição da biodisponibilidade de NO (KLEINBONGARD et al., 2006). Heiss et al. (2006) confirmaram tal afirmação ao concluir que pacientes com disfunção endotelial, medidos através do fluxo sanguíneo da artéria braquial, possuíam níveis mais baixos de NO quando comparados com pacientes com função endotelial normal.

### 3.3 ÓXIDO NÍTRICO E EXERCÍCIO FÍSICO

Estudos mostraram a importância da prática de exercício físico regular na prevenção e tratamento de diversas doenças, em especial as doenças cardiovasculares. A partir da descoberta da molécula de NO, inúmeros trabalhos foram realizados avaliando-se o efeito do exercício físico sobre as células endoteliais, sobre a produção de fatores relaxantes e sobre a correlação com os efeitos benéficos produzidos pelo exercício físico (DELP et al., 1993; SESSA, 1994; HIGASHI et al., 1999; KINGWELL; JENNINGS; DART, 2000).

Estudos com seres humanos e animais de laboratório mostraram que o *shear stress* induzido pelo exercício físico é um poderoso estímulo para a liberação de fatores vasorrelaxantes produzidos pelo endotélio vascular, como o NO e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), acarretando assim redução dos valores de pressão arterial (KINGWELL; JENNINGS; DART, 2000; KURU et al., 2002).

Foi demonstrado que o treinamento físico moderado aumenta o relaxamento da musculatura lisa vascular e não vascular, e que esse maior relaxamento seria devido à maior produção de EDHF e NO pelas células endoteliais em resposta ao exercício físico (CLARKSON et al., 1999; GRIFFIN; LAUGHLIN; PARKER, 1999; HIGASHI et al., 1999; CLAUDINO et al., 2004). Além disso, foi observado que o *shear stress* induzido pelo exercício físico aumenta a expressão da NOS endotelial e neuronal (SESSA, 1994; SHEN et al., 1994; ROBERTS et al., 1999).

Assim, os efeitos benéficos da prática de exercício regular sobre as doenças cardiovasculares foram associados, principalmente, à maior produção de agentes vasodilatadores derivados do endotélio (NO e EDHF), com conseqüente redução da resistência vascular periférica, diminuição dos níveis de LDL colesterol e inibição da agregação plaquetária (KINGWELL et al., 1997; KINGWELL, JENNINGS; DART, 2000). Este efeito estaria gerando uma melhora nos níveis pressóricos e, conseqüentemente, uma menor incidência de hipertensão arterial.

É importante salientar que o exercício físico parece ter efeito de proteção na integridade do endotélio, quer seja aumentando a produção de NO em vasos com endotélio íntegro, quer restaurando a disfunção endotelial. Higashi et al. (1999) confirmaram esta afirmação ao comparar a responsividade vascular entre indivíduos hipertensos e normotensos diante do exercício físico aeróbio. Os autores observaram que, voluntários normotensos apresentaram relaxamento dos vasos sanguíneos significativamente maiores do que o grupo

hipertenso após a sessão de exercício físico, sugerindo a existência de disfunção endotelial no grupo hipertenso.

### 3.4 TECIDO ADIPOSEO COMO ÓRGÃO ENDÓCRINO

Sabe-se hoje que o tecido adiposo produz diversas substâncias regulando funções nos organismos como o balanço ponderal, a pressão arterial, a sensibilidade à insulina, homeostase, regulação do eixo gonadotrófico e cortico-supra-renal, entre outras. O tecido adiposo é um tipo especial de tecido conjuntivo frouxo onde se observa predominância de adipócitos. Essas células podem ser encontradas isoladas ou em pequenos grupos no tecido conjuntivo frouxo, porém a maioria delas forma grandes agregados constituindo o tecido adiposo distribuído pelo corpo. As células adiposas uniloculares ou brancas são grandes, medindo em geral 50-150 milimicra de diâmetro. Quando isoladas, essas células são esféricas, tornando-se poliédricas no tecido adiposo pela compressão recíproca. Em pessoas de peso normal, o tecido adiposo corresponde a 20-25% do peso corporal na mulher e 15-20% no homem. O tecido adiposo é o maior depósito corporal de energia, sob a forma de triglicerídeos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2006).

Compreendido por células preenchidas de lipídios e cercadas por uma matriz de fibras colágenas, vasos sanguíneos, fibroblastos e células do sistema imune, o tecido adiposo, em determinadas áreas por exemplo, subcutâneas e regiões mesentéricas, é organizado em grandes estruturas lobulares. O tecido adiposo branco, o predominante em humanos, é caracterizado por adipócitos com uma única inclusão lipídica e núcleo localizado excentricamente (AHIMA; FLIER, 2000). Esse tecido forma o panículo adiposo, camada disposta sob a pele e que é de espessura uniforme por todo o corpo do recém-nascido. Com a idade, o panículo adiposo tende a desaparecer de certas áreas, desenvolvendo-se em outras. Essa deposição seletiva de gorduras é regulada, principalmente, pelos hormônios sexuais e pelos hormônios produzidos pela camada cortical da glândula adrenal (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2006).

Anatomicamente o tecido adiposo abdominal pode ser dividido em subcutâneo (anterior posterior) e intra-abdominal (visceral e retroperitoneal) (TCHERNOF et al., 2006). Esses tecidos exibem diferenças metabólicas no padrão de expressão de adipocinas (KLEIN, 2004). O tecido adiposo visceral é metabolicamente mais ativo, possui maior sensibilidade à

ação lipolítica, maior resistência à ação da insulina, além de secretar maiores quantidades de adipocinas quando comparado ao tecido subcutâneo (TCHERNOF et al., 2006). Essa situação favorece a liberação de ácidos graxos livres diretamente na veia porta, induzindo ao aumento na produção hepática de glicose e o acúmulo de lipídeos em outros tecidos que não o tecido adiposo (FULOP; TESSIER; CARPENTIER, 2006).

O tecido adiposo tem também atividade endócrina, sintetizando diversos tipos de substâncias, entre eles: hormônios sexuais e glicocorticóides, hormônios precursores do peptídeo, (ex: angiotensinogênio) fatores complementares (ex: adipina/proteína estimulante da acilação) citocinas antiinflamatórias [ex: fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina 6 (IL-6)], fator de transformação do crescimento beta (TGF-beta), fator do tecido, plasminogênio ativador inibidor 1 (PAI-1), adipoQ, adiponectina e leptina (FRIEDMAN; HALAAS, 1998). Humanos obesos têm níveis reduzidos de adiponectina (RUDERMAN; BERCHTOLD; SCHNEIDER; 1982; SIMS, 1982), e os baixos níveis deste hormônio são responsáveis por desempenhar importantes funções no músculo, reduzindo a fosforilação de tirosina do receptor de insulina, assim como a captação de glicose e aumentando ainda a oxidação de ácidos graxos livres via AMP quinase, porém, no fígado reduz a liberação de glicose hepática e aumenta o influxo e a oxidação de ácidos graxos, (RUDERMAN; BERCHTOLD; SCHNEIDER, 1982), na aterosclerose e na hipertensão arterial reduz a aderência de monócitos no endotélio, reduz a transformação de macrófagos em células espumosas, como também a proliferação de músculo liso vascular e aumenta a produção de óxido nítrico nas células endoteliais (SIMS, 1982; KARELIS et al., 2004).

### *3.4.1 Ganho de Peso*

A incidência de obesidade aumentou drasticamente e tornou-se epidemia no mundo ocidental (ZIMMET; THOMAS, 2003). Atualmente, é um dos maiores problemas de saúde pública em muitos países, tanto pelo seu impacto na expectativa média de vida como pela piora na sua qualidade (WHO, 2003).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o número de obesos entre 1995 e 2000 passou de 200 para 300 milhões, perfazendo quase 15% da população mundial. Estimativas mostram que, em 2025, o Brasil será o quinto país no mundo a ter problemas de obesidade em sua população. Assim, a obesidade é considerada, em países desenvolvidos e

em desenvolvimento, um importante problema de saúde pública, e para a OMS, uma epidemia global (DÂMASO, 2003).

A etiologia da obesidade não é de fácil identificação, uma vez que a mesma é caracterizada como uma doença multifatorial, ou seja, é resultado de uma complexa interação entre fatores comportamentais, culturais, genéticos, fisiológicos e psicológicos. Pode, dessa forma, ser classificada em dois contextos: por determinação genética ou fatores endócrinos e metabólicos, ou então, influenciada por fatores externos, sejam eles de origem dietética, comportamental ou ambiental. Acredita-se que os fatores externos são mais relevantes na incidência de obesidade do que os fatores genéticos (NÓBREGA, 1998; BOUCHARD, 2000; DÂMASO, 2003).

Não é difícil reconhecer a obesidade ou até mesmo o sobrepeso, mas o diagnóstico correto requer que se identifiquem os níveis de risco, o que, frequentemente, necessita de algumas formas de quantificação. Dentre as medidas antropométricas, a mais favorável medida de massa corporal tradicionalmente tem sido o peso isolado ou peso ajustado para a altura. Mais recentemente, tem-se notado que a distribuição de gordura é mais preditiva de saúde (RANKINEN et al., 1999; LEAN; HAN; SEIDELL, 1998). A combinação de massa corporal e distribuição de gordura é, provavelmente, a melhor opção para preencher a necessidade de avaliação clínica (MOLARIUS et al., 1999). Deve-se notar, a princípio, que não há avaliação perfeita para sobrepeso e obesidade.

Com relação ao IMC (Índice de Massa Corporal), tem-se identificado que o ponto de corte para adultos foi identificado com base na associação entre IMC e doença crônica ou mortalidade (CALLE et al., 1999). A classificação adaptada pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2000), apresentada na Tabela 2, baseia-se em padrões internacionais desenvolvidos para pessoas adultas descendentes de europeus.

Tabela 2 – Classificação de peso pelo IMC

<b>Classificação</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Risco de comorbidades</b>
Baixo peso	< 18,5	Baixo
Peso normal	18,5-24,9	Médio
Sobrepeso	≥ 25	-
Pré-obeso	25,0 a 29,9	Aumentado
Obeso I	30,0 a 34,9	Moderado
Obeso II	35,0 a 39,9	Grave
Obeso III	≥ 40,0	Muito grave

Fonte: WHO (2000).

Estudos populacionais têm demonstrado que o excesso de tecido adiposo, principalmente na região abdominal, está intimamente relacionado ao risco de desenvolvimento de doença arterial coronária, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e dislipidemias (BARTNESS; BAMSHAD, 1998; PÉNICAUD et al., 2000) principalmente em mulheres na pós-menopausa (LOBO, 2008). E essa associação eleva-se na medida em que o índice de massa corporal (IMC) aumenta. No entanto, muitas mulheres pós-menopáusicas obesas são encontradas, sem alterações metabólicas, bem como mulheres que têm peso normal e IMC, mas mostram um conjunto de anomalias relacionadas à obesidade.

Durante a transição da pré-menopausa à pós-menopausa, muitas mulheres experimentam ganho de peso (WING et al., 1991; MACDONALD et al., 2003) e deposição central de gordura (ZAMBONI et al., 1997). Antes da menopausa, as mulheres parecem estar protegidas contra doenças ateroscleróticas, quando comparadas com os homens de semelhante idade, após a menopausa, porém, têm risco aumentado para essa patologia (BARRETT-CONNOR, 1993). Isso é causado, pelo menos em parte, pela maior prevalência de obesidade visceral (COLOMBEL; CHARBONNEL, 1997). Além disso, mulheres na pós-menopausa são caracterizadas por dislipidemia, resistência à insulina, e aumento dos níveis de plasminogênio ativador inibidor do tipo 1. Tem sido sugerido que alterações nos níveis de esteróides sexuais, principalmente marcadas pela diminuição da produção de estradiol, contribuem para o aumento da adiposidade visceral.

### 3.5 ADIPONECTINA

Produto do gene ApM1, é uma proteína plasmática que contém 244 aminoácidos e massa molecular de aproximadamente 30KDa, relativamente abundante, que é secretada especificamente pelo tecido adiposo, sendo sua expressão maior no tecido adiposo subcutâneo do que no visceral (COSTA; DUARTE, 2006; CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006). Foi descoberta por Yuji Matsuzawa da Universidade de Osaka, Japão e descrita em 1995; sua concentração plasmática em indivíduos saudáveis varia de 1,9 a 17 µg/ml (BERG et al., 2001). É relativamente alta, em torno de 0,05% do total das proteínas plasmáticas (SCHNEIDER et al., 2005; RONTI; LUPATTELLI; MANNARINO, 2006).

A ampla distribuição de receptores de adiponectina em vários órgãos e tecidos sugere que ela tem efeitos pleiotrópicos em vários processos fisiológicos. Além de sua conhecida função sensibilizadora de insulina, propriedades antiinflamatórias e antiateroscleróticas, a



evidência sugere que a adiponectina também pode ter propriedades anticancerígenas e ser cardioprotetora. Sua estrutura pode ser dividida em três domínios (MAEDA et al., 1996; RICHARDS et al., 2006) e está demonstrada na Figura 2. Domínio N-Terminal, com grande variação na sequência de aminoácido; Domínio semelhante ao colágeno (assim chamado devido à homologia com o colágeno VII, X e ao fator complemento C1q); Domínio globular da região C-terminal.

Segundo Fantuzzi (2005), a adiponectina circula em altas concentrações no sangue humano comparada com outros hormônios e possui várias atividades biológicas. Seus efeitos biológicos dependem não somente dos níveis circulantes na corrente sanguínea, mas também da especificidade tecidual e de seus receptores, ADP-R1 e ADP-R2 (FONSECA-ALANIZ et al., 2007). A meia vida da adiponectina na corrente sanguínea é de 2,5h (HOFFSTEDT et al., 2004). É conhecida por seu envolvimento em distúrbios relacionados à obesidade, tais como resistência à insulina, diabetes mellitus do tipo 2 e aterosclerose. Além disso, a modulação da concentração de adiponectina circulante é observada em patologias que são mais ou menos relacionadas à obesidade, como câncer e artrite reumatóide. Dentre as principais morbidades, relacionadas à obesidade, se destacam as doenças cardiovasculares (DCV). Essas lideram o *ranking* das doenças crônico- degenerativas como causa de mortalidade, seguidas pelo câncer, doenças pulmonares crônicas e diabetes (PELLANDA *et al.*, 2002).

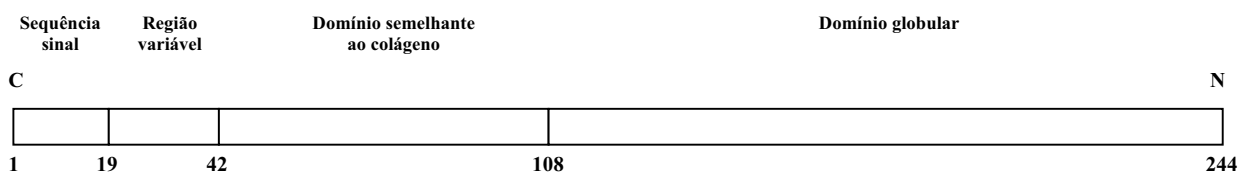


Figura 2 – Estrutura da adiponectina humana.

Fonte: Adaptado de Whitehead, J. P. et al. (2006).

As ações da adiponectina são diversas; entre elas, efeitos antiinflamatórios, antidiabéticos e antiaterogênicos. No músculo esquelético, a adiponectina estimula a utilização de glicose e a oxidação de ácidos graxos. Na parede vascular, inibe a adesão de monócitos, reduzindo a expressão de moléculas de adesão, inibe a transformação de macrófagos em células espumosas (fase inicial da aterogênese) e reduz a proliferação de células de músculo liso em resposta a fatores de crescimento. Sua síntese e secreção são reguladas por diversos mecanismos. Ao contrário da maioria das proteínas secretadas pelo tecido adiposo, a expressão de adiponectina diminui à medida que o tecido adiposo aumenta

(COSTA; DUARTE, 2006; FONSECA et al., 2006; GREENBERG; OBIN, 2006; GUIMARÃES et al., 2007). Concentrações séricas de adiponectina são menores em indivíduos obesos com estado de resistência à insulina, uma vez que se correlacionam negativamente com a porcentagem de gordura corpórea, tolerância oral de glicose, insulina plasmática em jejum, além de fatores de risco cardiovascular, como pressão arterial, colesterol total, LDL-colesterol, triglicérides e ácido úrico (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

Outros fatores que influenciam na concentração plasmática dessa adipocina são sexo, idade e estilo de vida. Estudos mostram que os níveis plasmáticos de adiponectina são inversamente correlacionados com a concentração de leptina. De fato, adultos obesos apresentam níveis circulantes de leptina elevados enquanto que os níveis de adiponectina se mostravam diminuídos (GOUMENOU et al., 2003; SPRITZER et al., 2001; YOU et al., 2005). Além disso, tem sido sugerido que indivíduos obesos apresentam resistência tanto a leptina, que antagoniza a ação metabólica da insulina, quanto a diminuição de adiponectina, sérica, aumentando o risco para diabetes tipo 2, doença coronariana e síndrome metabólica (DIEZ; IGLESIAS, 2005). Mulheres possuem nível de adiponectina circulante maior do que homens, o que reflete um efeito androgênico (ADAMCZAK et al., 2003; ADAMCZAK et al., 2005; GREENBERG; OBIN, 2006). Há um dimorfismo sexual em suas concentrações plasmáticas, com mulheres tendo níveis superiores aos dos homens (COPPOLA et al., 2007)

Existem poucos trabalhos avaliando as concentrações de leptina e adiponectina nas fases de vida reprodutiva em mulheres. Estudo recente mostra que as concentrações de leptina eram significativamente mais baixas durante a fase folicular do ciclo menstrual em relação ao meio do ciclo e a fase lútea. Por outro lado, os autores não encontraram uma associação entre os níveis séricos de adiponectina e as concentrações plasmáticas dos esteróides sexuais em mulheres jovens e com índice de massa corporal normal. Demonstrando assim que as concentrações de adiponectina permaneceram praticamente estáveis durante o ciclo menstrual (ASIMAKOPOULOS et al., 2009). De maneira similar, estudo prévio mostrou ausência de correlação entre as concentrações séricas de adiponectina em relação aos hormônios sexuais (KLEIBLOVA et al., 2006).

A leptina e a adiponectina desempenham importante papel na homeostase metabólica (XITA et al., 2007). Vários fatores, incluindo peso, composição de gordura, resistência à insulina e distúrbios metabólicos associados à atividade física podem modular as concentrações de leptina e adiponectina (MOSCHOS, CHAN, MANTZOROS, 2002; GOUMENOU et al., 2003; DIEZ; IGLESIAS, 2003). Além disso, evidências sugerem que o risco de aumento de resistência à insulina após a menopausa, pode estar relacionado com o

declínio nos níveis de estrogênio e que pode ser predominantemente influenciada pelo IMC (CHU et al., 2006; DONATO et al., 2006).

De fato, acúmulo de gordura abdominal e obesidade na pós-menopausa promovem secreção anormal de adipocinas, particularmente o aumento dos níveis plasmáticos de leptina contribui para a resistência à insulina (HONG, 2007). Acúmulo de tecido adiposo na cavidade abdominal tem sido proposto como um mediador de obesidade relacionado com distúrbios metabólicos, levando ao desenvolvimento de componentes da síndrome metabólica e realçando ainda mais o risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa (ANTUNAPUENTE et al., 2008).

Há relatos contraditórios sobre os níveis plasmáticos de adiponectina após a menopausa. Alguns apresentam uma diminuição (CHU et al., 2006), enquanto outros não encontram nenhuma mudança (HONG et al., 2007) ou até mesmo tem sido detectado aumento das concentrações de adiponectina (LEE et al., 2009). Um estudo de corte transversal com mulheres mexicanas amenorreicas com sintomas do climatério e sem terapia de reposição hormonal, mostrou que os níveis plasmáticos de adiponectina não apresentavam nenhuma variação significativa quando comparados com os das mulheres com ciclos menstruais normais (VALENCIA et al., 2008). Além disso, os níveis plasmáticos de adiponectina diminuíram significativamente, enquanto os níveis de leptina foram aumentados em mulheres obesas na pós-menopausa em comparação às mulheres com normopeso (HONG et al., 2007).

Além disso, a adiponectina possui efeitos antiaterogênicos, ou seja, demonstra a capacidade de inibir a adesão de monócitos ao endotélio vascular, a expressão de moléculas de adesão e também a expressão de TNF- $\alpha$  (GOLDSTEIN; SCALIA, 2004). Como demonstra o esquema da Figura 3.



Figura 3 – Efeitos da adiponectina no fígado, músculo e parede vascular.  
Fonte: Damiani (2011).

Um estudo de coorte transversal realizado com 142 mulheres na pós-menopausa evidenciou que baixos níveis de adiponectina estavam associados com alterações morfo-funcionais de vasos, independentemente da presença ou não de outros fatores para doenças cardiovasculares (STÖRK et al., 2007).

Assim, o conhecimento das adipocinas, e como elas atuam em diferentes condições clínicas e patológicas, é crucial para entender seu papel na obesidade, na doença cardiovascular e na síndrome metabólica.

### 3.5.1 Receptores da Adiponectina

A ação da adiponectina é feita primariamente através de dois subtipos de receptores denominados Adipo R1 e Adipo R2. Esses dois subtipos de receptores estão expressos, principalmente, nos músculos esqueléticos e no fígado; sua estimulação produz aumento da oxidação de ácidos graxos e redução da produção hepática de glicose. Além disso, foi demonstrado que altos níveis de adiponectina plasmática se correlacionam positivamente com aumentada sensibilidade à insulina, em ambos os sexos, independentemente do IMC, percentual de gordura corporal ou relação cintura quadril (TSCHRITTER et al., 2003).

Observa-se na Figura 4, uma representação esquemática das vias conhecidas para a transdução de sinal de adiponectina. O AdipoR1 expressa-se primariamente no músculo e tem alta afinidade para a adiponectina globular enquanto que o AdipoR2 expressa-se primariamente no fígado e tem afinidade intermediária tanto para a adiponectina globular quanto para a molécula completa(full-length adiponectin).

A ligação da adiponectina aos seus receptores provoca a ativação da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), e a ativação de várias moléculas de sinalização, como proteína quinase ativada por mitógeno p38 (MAPK p38), receptor ativado proliferador de peroxissomo  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ), o Rab5 proteína RAS-associados, fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K). A ativação da AMPK também pode bloquear o fator nuclear  $\kappa$  B (NF $\kappa$ B) de sinalização, conhecido por ser um mediador de inflamação nas células endoteliais (BROCHU-GAUDREAU et al., 2010). Veja figura 4 para maiores detalhes.

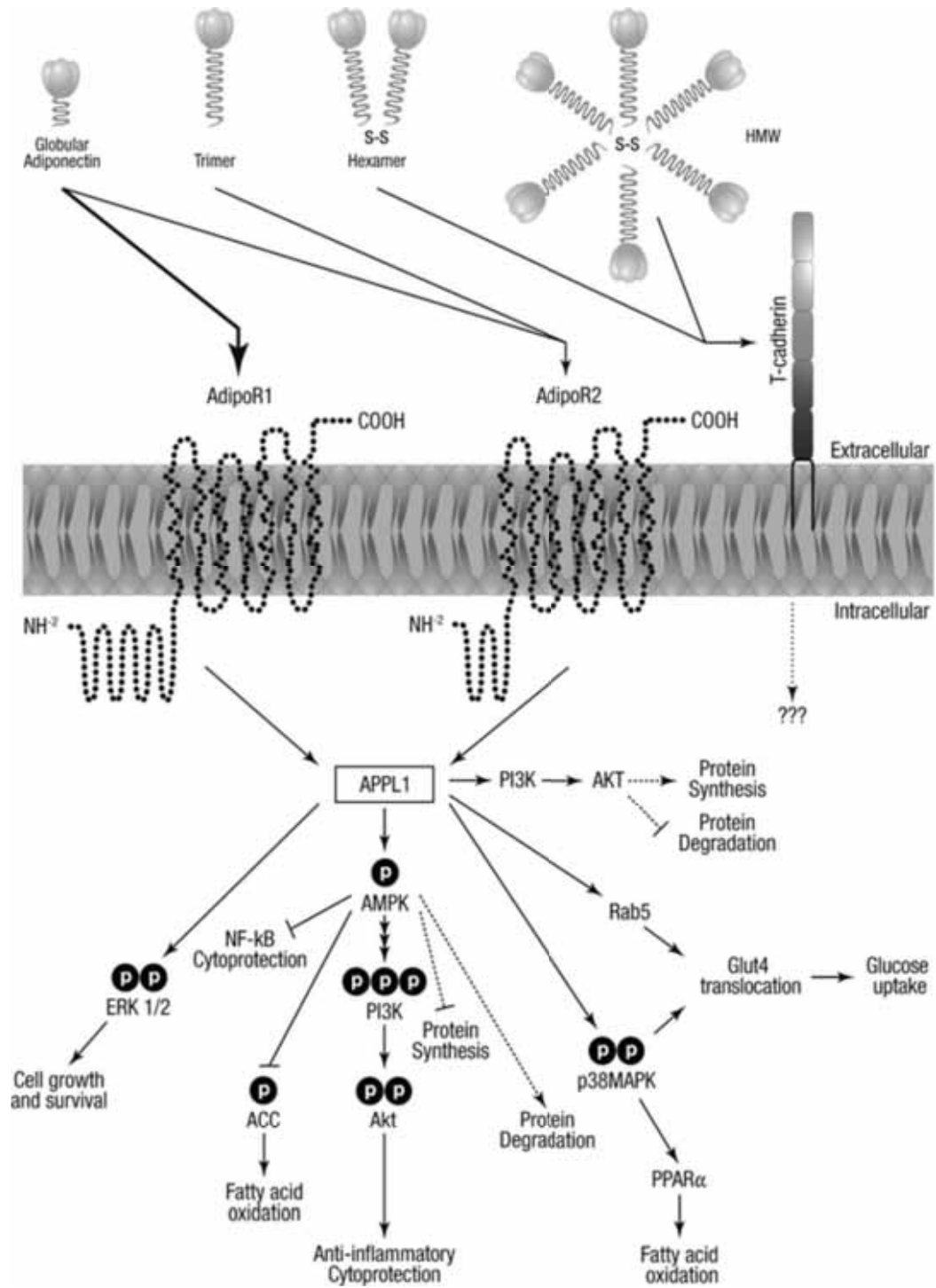


Figura 4 – Representação esquemática das vias para a transdução de sinal de adiponectina.  
 Fonte: Brochu-Gaudreau et al. (2010).

### 3.6 ADIPONECTINA E OBESIDADE

A obesidade tem-se mostrado um fator de risco para o desenvolvimento de Diabetes Mellitus. Nos últimos 10 anos tem-se estudado as propriedades de diversos hormônios envolvidos nos processos metabólicos e de homeostase nutricional. Supõe-se que a disfunção desses hormônios possa estar relacionada com diversos mecanismos que promovem o desenvolvimento de obesidade e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Entre os hormônios envolvidos nos processos metabólicos e de homeostase nutricional, analisaram-se as adipocinas - leptina e adiponectina, a resistina, a grelina, o peptídeo YY, a oxintomodulina e o GLP-1 (glucagon-like peptide). Foram encontradas diversas funções para estes hormônios, envolvidos especialmente com a resistência insulínica e processos de fome, saciedade e modificações na motilidade gastrointestinal. Verificou-se que a obesidade pode ser causa ou consequência da disfunção desses hormônios e há fortes evidências da sua relação com a obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (ROMANI; DREWS; YAMAGUCHI, 2008).

Diversos estudos mostram de maneira sistemática que existe uma correlação negativa entre a concentração de adiponectina e IMC, circunferência abdominal, distribuição do tecido adiposo, e deposição de gordura andróide (TAJTÁKOVA et al., 2006; SALAS-SALVADÓ et al., 2007; HUNG et al., 2008). Além disso, a adiponectina pode contribuir para a regulação da atividade da lipase hepática e pode representar o elo entre as condições de resistência à insulina e triglicérides plasmáticos elevados e baixos níveis de HDL colesterol (MATSUBARA; MARUOKA; KATAYOSE, 2002; SANTANIEMI; KESÄNIEMI; UKKOLA, 2006).

Estudos mostram que, além da obesidade em geral, a distribuição de gordura central é um preditor negativo independente de adiponectina sérica e sugere que este mediador pode representar um elo entre a obesidade abdominal e a resistência à insulina. Além disso, o estradiol está negativo e independentemente associado com a adiponectina, por outro lado não existe associação entre adiponectina e leptina, cortisol, ou níveis de testosterona livre (MATSUBARA; MARUOKA; KATAYOSE, 2002; NISHIZAWA et al., 2002; GAVRILA et al., 2003).

### 3.7 ADIPONECTINA E PÓS-MENOPAUSA

A menopausa é um evento que decorre de alterações nos níveis dos hormônios sexuais femininos, como a diminuição dos níveis circulantes de estrogênio e progesterona, concomitante à elevação dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) (FONSECA et al., 2001). Essas alterações hormonais promovem uma série de modificações fisiológicas que culminam com a predisposição ao surgimento ou agravamento de diversas doenças, como as de ordem cardiovascular e metabólica (ROSSI et al., 2002).

Após a transição da menopausa, o risco de uma mulher apresentar doença cardiovascular é aumentado (GORDON et al., 1978; KANNEL; 1987). Uma parcela significativa desse aumento de risco é provavelmente devido a mudanças nos níveis plasmáticos de lipoproteínas que ocorrem secundário a deficiência do estrogênio (STEVENSON et al., 1994). No entanto, uma série de outras mudanças hormonais e fisiológicas que ocorrem durante a transição da menopausa também podem contribuir para o crescimento desse risco.

Estudos preliminares sugerem que a transição da menopausa está associada a mudanças deletérias na distribuição da gordura corporal (POEHLMAN et al., 1995). Cerca de 40% de mulheres no climatério apresentam a chamada síndrome metabólica da menopausa. Esta síndrome é caracterizada por obesidade visceral (causada pela redistribuição do tecido adiposo, ou seja, um aumento de depósitos de gordura visceral em detrimento da gordura ginóide), hiperinsulinemia, resistência à insulina, hipertensão arterial e disfunção do metabolismo lipídico e da coagulação (aumento dos triglicérides com uma redução da lipoproteína de alta densidade (HDL) - fração de colesterol) (YOKOTA et al., 2000; MCFARLANE; BANERJI; SIWERS, 2001).

Entre os aspectos endócrinos e metabólicos que explicam o acúmulo de gordura na região abdominal e a relação com outras comorbidades que elevam o risco cardiovascular, está o papel das adipocinas liberadas pelos adipócitos. Assim, um aumento na adiposidade pode ter implicações importantes em vários fatores de risco cardiometabólicos. A produção de adipocinas difere entre a gordura abdominal e subcutânea, sendo que os adipócitos intra-abdominais secretam altos níveis de adipocinas, incluindo interleucina-6 (IL-6) e inibidor do ativador do plasminogênio-1(PAI-1) e possivelmente baixos níveis de adiponectina (CURAT; MIRANVILLE; SENGENES, 2004).

O controle dos níveis plasmáticos das adipocinas no período do climatério é ainda



controverso. Em particular, os níveis plasmáticos de adiponectina na menopausa parecem ser controlados por vários fatores. Nishizawa et al., (2002) e Lanfranco et al. (2004) demonstraram que a testosterona é capaz de suprimir a secreção de adiponectina e que os hormônios sexuais femininos não modulam essa adipocina. Combs et al. (2003) observaram que a prolactina leva a uma redução da produção de adiponectina. Sabe-se que a resistência à hiperinsulinemia e/ou insulina predispõe a uma menor produção de adiponectina (WEYER et al., 2001; CNOP et al., 2004). Foi também demonstrado que as catecolaminas têm efeito inibitório sobre a expressão de adiponectina (FASSHUER et al., 2001). No entanto, a influência de estrógenos, estradiol, sobre a adiponectina ainda não é totalmente compreendido. A deficiência de estrogênio em mulheres na pós-menopausa foi proposta como uma explicação para o aumento do risco cardiovascular associados com a menopausa. Por outro lado, baixos níveis de adiponectina são considerados um fator de risco para a resistência à insulina e risco cardiovascular (WEYER et al., 2001; HOTTA; FUNAHASHI; ARITA, 2000; CNOP et al., 2004; MATSUBARA; MARUOKA; KATAYOSE, 2002). Portanto, assumiu-se que as mulheres na pós-menopausa com baixos níveis de estradiol podem ter menores níveis de adiponectina do que as mulheres pré-menopausa com maiores níveis de estradiol. No entanto, evidências mostram que os níveis de adiponectina são similares para as mulheres pré e pós-menopausa (NISHIZAWA et al., 2002; CNOP et al., 2004; SIEMINSKA et al., 2005). Por outro lado, outros estudos relataram que as mulheres na pós-menopausa têm níveis mais elevados de adiponectina na pré-menopausa (MATSUBARA; MARUOKA; KATAYOSE, 2002; GAVRILA et al., 2003). Essas discrepâncias podem ser atribuídas a diferenças na composição corporal dos indivíduos.

Recentemente, constatou-se também que três e seis meses de duração da terapia hormonal não afetaram o nível de adiponectina (SUMINO et al., 2004). A falta de diferenças nas concentrações de adiponectina não é o argumento para a influência positiva da terapia de reposição hormonal sobre o sistema cardiovascular.

Assim, são necessários mais estudos das relações entre todos os hormônios esteróides sexuais, distribuição de gordura e adiponectina em mulheres pós-menopáusicas para elucidar associações fisiológicas e patológicas, do tecido adiposo e presença de menopausa.

### 3.8 EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício físico vem sendo usado como terapia não farmacológica de diversas doenças crônicas, dentre elas a hipertensão arterial e o diabetes mellitus. De fato, foi verificada diminuição da pressão arterial, quando comparada ao estado pré-exercício, imediatamente após um período de exercício físico dinâmico (BENNETT; WILCOX; MACDONALD, 1984; FORJAZ et al., 1997; HALLIWILL, 2001).

Ele pode constituir uma ferramenta valiosa na tentativa de implementar abordagens terapêuticas mais eficientes que melhorem a capacidade funcional e qualidade de vida. Assim, preceitos adotados tradicionalmente no passado, os quais sugeriam que o estresse físico induzido pelo exercício podia ser prejudicial ao coração em condições anormais, foram recentemente desmentidos por estudos que mostram os benefícios do exercício físico, mesmo em pacientes com prejudicada função cardíaca (SULLIVAN; HIGGINBOTHAM; COBB, 1989; MAIORANA et al., 2002). Além disso, o exercício físico regular pode levar a um aumento da autonomia das tarefas da vida diária e atividades de rotina prevenindo incapacidade funcional e condições de dependência (SHEPHARD, 1994; WILLENHEIMER et al., 1998; WILLENHEIMER et al., 2001).

O exercício físico é caracterizado pela contração muscular esquelética, e durante sua execução ocorrem algumas alterações cardiovasculares como: aumento do fluxo sanguíneo para a musculatura em atividade, redução da resistência vascular periférica proporcional ao aumento do débito cardíaco e, conseqüentemente elevação da pressão arterial sistólica. Para o ajuste de todas estas alterações cardiovasculares, o exercício dinâmico provoca alterações neurais e humorais (SILVA, 2009). Os fatores humorais que irão provocar o relaxamento da musculatura vascular, com redução da resistência vascular periférica e conseqüentemente da pressão arterial, são dependentes do endotélio (MAEDA et al., 2001).

O exercício físico está associado com saúde física, psicológica e social e tem um impacto positivo na qualidade de vida. Num estudo tipo caso-controle (VILLAVARDE-GUTIÉRREZ et al., 2006), ao examinarem os efeitos do exercício físico na qualidade de vida de 48 mulheres com idade entre 55 e 72 anos, menopausadas, os autores identificaram que o grupo submetido a exercícios físicos adequados para a idade e estado de saúde, durante doze meses, teve melhora significativa na qualidade de vida. Comparando o grupo submetido a exercícios com o grupo sedentário, identificaram também um decréscimo da severidade de sintomas menopausais (58,3 contra 66,7%, respectivamente).

Diversos trabalhos mostram os efeitos benéficos do exercício físico no período do climatério. Estudo envolvendo 133 mulheres com idade de 44 a 60 anos, submetidas a atividades físicas durante doze meses, mostrou melhora da percepção de severidade dos sintomas menopausais (ELAVSKY; MCAULEY, 2005). Reforçando, esses dados prévios mostraram que a atividade física regular contribuiu para a preservação da massa muscular e da flexibilidade articular, reduzindo a intensidade dos sintomas somáticos e levando a uma sensação de maior bem-estar no climatério (LIAO; HUNTER, 1999). Além disso, outro estudo mostrou que o exercício físico não somente aumenta a secreção de beta-endorfinas hipotalâmicas, aliviando as ondas de calor e melhorando o humor, como aumenta a densidade mineral óssea, diminui a frequência cardíaca de repouso, melhora o perfil lipídico e normaliza a pressão arterial (BOSSEMEYER, 2003). Por fim, a atividade física melhorou a imagem corporal, aumentando a autoestima feminina (FERRIANI, 2001).

No estudo de Miszko e Cress (2000) avaliando mulheres no climatério e menopausa, observou-se que tanto os exercícios resistidos quanto os aeróbios melhoram a qualidade de vida e retardam muitas alterações fisiológicas relacionadas ao envelhecimento, amenizando o declínio da força muscular e da massa óssea, e conseqüentemente promovendo maior independência na realização das atividades da vida diária. Além disso, praticar exercícios físicos regularmente proporciona maior bem estar mental, além de aumentar a deposição mineral óssea devido ao estresse mecânico causado pelos exercícios (MATSUDO; MATSUDO, 1991; MEEKS, 2005).

Diferentes protocolos de treinamento físico podem acarretar ganho de massa muscular (hipertrofia), perda de peso corporal, redução das frações lipídicas, da glicemia e da insulinemia, diminuição da pressão arterial, entre outros. Cada protocolo de treinamento possui diferentes intensidades, que são realizadas com determinada frequência (dias por semana) e duração (de cada sessão). O protocolo de exercício físico preconizado para melhora da capacidade cardiorespiratória é aquele no qual o indivíduo faz exercício aeróbio (corrida, natação e ciclismo) com intensidade entre 50 a 85% do  $VO_{2máx}$ , com 3 a 5 sessões semanais e duração entre 20 e 60 minutos de atividade contínua. A interação entre intensidade, frequência e duração determina o dispêndio calórico, cujos limites necessários para haver melhora significativa no  $VO_{2máx}$ , perda de peso, ou redução do risco de doenças podem ser diferentes (ACMS, 2000). É importante salientar que toda a prescrição do exercício depende da condição inicial e da progressão do indivíduo dentro do protocolo escolhido (SILVA, 2009).

Balducci et al. (2009), mostraram que o efeito do exercício físico é eficaz na redução dos níveis de alta sensibilidade da proteína C-reativa (hs-CRP) em pacientes diabéticos tipo 2 com síndrome metabólica e indica que o efeito antiinflamatório é estritamente dependente das

modalidades de exercício, incluindo intensidade, volume e tipo, de acordo com um estudo anterior em indivíduos com intolerância à glicose (HERDER et al., 2009). Em particular, a fase aguda da proteína C-reativa reagente (PCR) mostrou ser um preditor independente de doença cardiovascular (PAI et al., 2004; TUOMISTO et al., 2006) e do resultado das síndromes coronarianas agudas (JAFFE, 2007) .

Além de hs-CRP, treinamento de alta intensidade, especialmente o programa de exercícios combinados induziu melhoria de outros biomarcadores de inflamação e resistência à insulina, com uma redução de IL-1b, IL-6, TNF-a, IFN-g, leptina e resistina (associada com a diminuição insulina, peptídeo-C e HOMA-IR) e um aumento de IL-4, IL-10, e a adiponectina, indicando que o exercício tem efeito antiinflamatório e sensibilizador de insulina (WILUND et al., 2007; BALDUCCI et al., 2009).

Em estudo realizado por Prestes (2009) e colaboradores, observou-se que talvez o exercício de resistência, seja usado para prevenir processos degenerativos e inflamação, associados com a idade, em mulheres pós-menopausa, sedentárias. Após a intervenção de 16 semanas, houve redução da interleucina-6, leptina e resistina, comparando os valores pré e pós-treinamento. Entretanto, não houve nenhuma modificação no fator de necrose tumoral-alfa e interleucina-15. Uma possível explanação dos resultados, é que ocorreu uma baixa produção da citocina pró-inflamatória, pelo sistema imune inato, e o treinamento com resistência periodizada, parece ser uma importante intervenção para reduzir a inflamação sistêmica nesta população.

Embora a literatura ainda seja inconsistente em relação aos efeitos agudos e crônicos do treinamento aeróbico e o papel da intensidade do exercício nos níveis de adiponectina, Ring-Dimitriou et al. (2006) e St-Pierre et al. (2006) sugeriram uma correlação positiva entre a adiponectina e a atividade física. Kraemer et al. (2003), sugeriram que o efeito era mais frequentemente observado com atividade física vigorosa. Entretanto, Blüher et al. (2006) e Oberbach et al. (2006), mostraram aumentos significantes nos níveis de adiponectina em indivíduos obesos e insulino-resistentes que se exercitavam moderadamente. Tem sido estimado (MARCELL et al., 2005) que o exercício aeróbico vigoroso (80 a 90% da FC máxima) pode representar um aumento nos níveis de adiponectina de 0,9  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , enquanto exercícios moderadamente intensos podem levar a um aumento de 0,7  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ .

O exercício produz um aumento na liberação de interleucina-6 de músculos ativos, os quais, por sua vez, suprimem outros marcadores pró-inflamatórios, tais como TNF- $\alpha$  e podem estar associados com o aumento nos níveis de adiponectina (LEVINGER et al., 2009). Por outro lado, Esposito et al. (2003) e Hulver et al. (2002), sugerem que o exercício físico, apenas, não é suficiente para aumentar os níveis de adiponectina. Eles concluíram que alguma

perda de gordura abdominal é necessário para aumentar os níveis de adiponectina em indivíduos sedentários. Kim et al. (2007), mostraram um aumento de 10% nos níveis de adiponectina após treinamento (exercício de pular cordas com supervisão), cinco vezes por semana, 40 minutos por dia por seis semanas em jovens coreanos obesos. Os níveis de adiponectina aumentaram 81% após exercícios vigorosos por 2 semanas (expedição de esqui nas montanhas suecas), mas retornaram aos valores basais após 6 semanas em 20 homens (ERIKSSON et al., 2008).

Em relação ao efeito agudo do exercício, o estudo de Jürimäe et al. (2005) não observou mudanças nos níveis de adiponectina imediatamente após exercícios aeróbicos com duração aproximada de 1 hora em indivíduos saudáveis. Entretanto, os níveis de adiponectina estavam alterados nos atletas altamente treinados após exercícios de alta intensidade envolvendo vários grupos musculares e aumentaram significativamente acima do valor de repouso após os primeiros 30 minutos de recuperação (JÜRIMÄE; PURGE; JÜRIMÄE, 2005).

Exercício e obesidade têm mostrado modificarem o sistema imune (SHAMSHIEV et al., 2007; SIMONSON, 2001) A obesidade é uma doença ambígua, está associada com o aumento de eventos cardiovasculares bem como uma alta incidência de neoplasias (MURTHY et al., 2009; YUSUF et al., 2004)

Nickel et al. (2011), focou no efeito do exercício aeróbico regular nos marcadores da resposta imune inata. (HOU; REIZIS; DeFRANCO, 2008). Descreveram as novas descobertas imunomoduladores em que o exercício aeróbico regular modula a resposta do sistema imunológico, aumenta a resistência inflamatório final e medeia a proteção cardiovascular na obesidade. Futuros estudos são necessários para determinar em que medida esses efeitos imunomoduladores influenciam o sistema cardiovascular. E com relação a concentração de adiponectina, observou-se no estudo de Nickel et al. (2011), que os níveis basais, foram mais altos em LE (7642 ng/mL), seguido por LNE (5972ng/mL) e o mais baixo em ONE (5459 ng/mL) e após a intervenção, o exercício físico induziu um aumento dos níveis de adipnectina em todos os grupos (LE 8220 ng/mL; LNE 7713ng/mL; ONE 5964 ng/mL) ( NICKEL et al., 2011).

Assim, ainda é preciso esclarecer quanto de gordura corporal é necessário reduzir para que os níveis de adiponectina aumentem.

### 3.8.1 Exercício Físico Intervalado

O exercício intervalado ou treinamento intervalado é definido como uma forma de condicionamento físico que intercala períodos curtos porém regulares de esforço, com períodos de recuperação dentro de uma mesma sessão de exercício e surgiu como uma alternativa para corridas de longa distância, como uma forma de intensificar os treinamentos.

O exercício intervalado provoca adaptações em diferentes níveis (teciduais, celulares e moleculares), e assim pode contribuir com as estratégias de redução da gordura corporal. Entre as décadas de 30 e 50 este tipo de treinamento começou a ser elaborado e estruturado conforme a distância escolhida, ritmo e duração dos períodos de esforço e recuperação. Esse tipo de treino, em especial o intervalado de alta intensidade, pode ser utilizado como estratégia para aumentar a atividade celular das vias metabólicas glicolíticas e oxidativas (BURGOMASTER et al., 2008; GIBALA et al., 2009).

Além disto, o treinamento intervalado parece elevar a utilização da glicose circulante através do aumento no número de receptores GLUT4 e menor uso de glicogênio muscular (armazenado). Isto indicaria a ocorrência do “*sparing effect*”, onde há menor uso de glicogênio e maior oxidação de gordura (CHRISTOPHER et al., 2008). Num contexto geral, o exercício intervalado tem recebido crescente atenção na literatura científica e também parece estender alguns benefícios em variáveis cardiovasculares (MICHAEL et al., 1976; NORRIBON; SUNDENBERG; AMELN, 2004; BURGOMASTER et al., 2008; CHRISTOPHER et al., 2008; GIBALA et al., 2009; GURD et al., 2010).

Nos dias atuais, o treinamento intervalado passou a ser o principal método de treinamento dos esportes ligados à resistência, como, por exemplo, corrida de média e longa distância, natação e ciclismo, além de ser bastante utilizado para formar atletas olímpicos (BILLAT, 2001).

O exercício intervalado pode ser usado para melhorar qualquer um dos três sistemas energéticos, pois o intervalo de recuperação neste tipo de exercício pode ser ativo ou passivo. Ao se priorizar o sistema aeróbio aplica-se o método extensivo que é caracterizado por um volume elevado e uma intensidade relativamente baixa. Em contrapartida, quando o volume é baixo e a intensidade elevada o principal sistema atuante é o anaeróbio (MCARDLE; KATCH; KATCH, 2003).

Além disso, o exercício intervalado é considerado um método de treinamento aeróbio que estimula os músculos periféricos sem produzir estresse cardiovascular significativo. Este método utiliza curtos períodos de exercício em moderada a alta intensidade, chamados de

intervalos-trabalho, alternados com exercício de leve intensidade ou nenhum exercício, chamados de intervalos-recuperação, que são repetidos em sequências dentro de uma série (MOREIRA, 2008).

Diferentemente do treinamento contínuo, não há um estado estável (“steady-state”), ou seja, não é alcançado um estado de equilíbrio do metabolismo a partir da realização de um exercício em carga fixa (MOREIRA, 2008). Classicamente as pesquisas com exercício intervalado foram realizadas com atletas, em busca de melhores rendimentos durante as competições (BILLAT et al., 2000). Com o passar dos anos, alguns pesquisadores extrapolaram os limites do esporte e vêm investigando o efeito do treinamento intervalado em variáveis relacionadas à saúde, como na reabilitação cardiovascular, melhora do sistema cardiopulmonar, redução do peso corporal, adequação do perfil lipídico e como forma de tratamento de pessoas obesas (MAKRIDES; HEIGENHAUSER; JONES, 1990; KAMINSKY; WHALEY, 1993; GEORGIU et al., 2001; KING et al., 2001; TJØNNA et al., 2009).

Até o presente momento não foram encontrados na literatura estudos avaliando o efeito do treinamento intervalado em variáveis relacionadas à saúde da mulher.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 TIPO DE PESQUISA

Foi realizado um estudo descritivo, experimental por conveniência.

### 4.2 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP (protocolo Nº 14/2008) e, após todas as voluntárias terem suas dúvidas esclarecidas, um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foi assinado.

### 4.3 PARTICIPANTES

As voluntárias deste estudo foram recrutadas por meio de panfletos- convite e anúncios dentro do Campus Universitário e áreas adjacentes. O instrumento utilizado para a coleta de dados foi um questionário, com questões objetivas e subjetivas. O ergômetro utilizado foi a esteira elétrica. Participaram do estudo trinta e duas (32) mulheres, brasileiras, pós-menopausadas com idade média de  $55 \pm 5$  anos. Deste grupo, vinte e três mulheres concluíram o estudo de acordo com alguns critérios descritos.

#### 4.3.1 Critérios de Inclusão

Para serem incluídas no estudo, as voluntárias deveriam ser sedentárias (tempo  $< 150$  minutos de atividade física semanal de intensidade moderada ou  $< 60$  minutos de atividade



física semanal de intensidade vigorosa nos últimos três meses); hipertensas, não tabagistas, não diabéticas (nível de glicose em jejum menor que 100mg/dl), apresentarem IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> e  $\leq 34,9$  kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso e obeso I respectivamente – WHO (2000)), e não apresentar outra condição médica que tornasse imprópria a prática de exercício físico.

As voluntárias selecionadas foram convidadas a comparecer ao Laboratório de Atividade Física e Saúde da Mulher, para uma avaliação inicial, e explicação completa do estudo pela pesquisadora responsável.

#### *4.3.2 Critérios de Exclusão*

Não foram consideradas as que apresentavam: patologias pulmonares (obstrutivas e restritivas), hepáticas, renais, gastrointestinais (colecistite), infarto do miocárdio, angina pectoris, insuficiência cardíaca, diabetes melitus, doenças cerebrovasculares ou periféricas, artrite limitante à atividade física, doenças neurológicas ou psiquiátricas, uso de medicamentos que alterassem o funcionamento do metabolismo de glicose, consumo frequente de álcool, bem como a reposição hormonal.

#### 4.4 DESENHO EXPERIMENTAL

Este estudo aconteceu no Laboratório de Atividade Física e Saúde da Mulher do Departamento de Educação Física da Unesp, Rio Claro, SP, com treinamento físico aeróbio intervalado e teve duração de três (3) meses correspondendo a doze (12) semanas. As voluntárias foram agendadas de acordo com sua disponibilidade para uma melhor sistematização de treino, frequentavam três (3) dias por semana, tendo cada sessão duração de 30 minutos, totalizando 35 treinos com tempo completo correspondente a 16h30min.

Na primeira semana foram realizadas as avaliações pré-treinamento, com mensuração de pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), circunferência abdominal (CA), VO<sub>2máx</sub> indireto e coleta sanguínea que aconteceu 48 horas antes do início do treinamento para posterior análise da concentração de nitrito/nitrato e adiponectina. Na sexta

semana de treinamento físico aeróbio intervalado, que correspondeu à metade do protocolo de treinamento, foi necessária uma reavaliação da intensidade do treinamento, visto que, nessa fase o exercício físico já havia se tornado crônico.

O treinamento físico aeróbio intervalado teve continuidade por mais seis semanas, completando as doze (12) semanas do protocolo, e assim foram realizadas novas avaliações no pós-treinamento com as mesmas variáveis avaliadas anteriormente (ver figura 5 para maiores detalhes).



Figura 5 – Representação esquemática do desenho experimental deste estudo.

## 4.5 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

### 4.5.1 Índice de Massa Corpórea (IMC)

O IMC foi calculado com base na avaliação antropométrica (peso e estatura) que leva em consideração a razão entre o peso corporal e a estatura ao quadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). A aferição do peso foi realizada usando uma balança digital, da marca Plenna® com precisão de 0,1kg;

estando as voluntárias com roupas leves e descalças para a pesagem.

Os pontos de corte de IMC adotados foram os preconizados pela Organização Mundial da Saúde, ou seja, baixo peso (IMC < 18,5); eutrofia (IMC 18,5 – 24,99); sobrepeso (IMC 25 – 29,99) e obesidade (IMC  $\geq$  30). A estatura foi mensurada através de uma fita métrica fixada à parede sem rodapé, com extensão de 2m, dividida em centímetros e subdividida em milímetros, estando as voluntárias descalças para esta mensuração.

#### 4.5.2 Circunferência Abdominal (CA)

A circunferência abdominal, foi obtida com a medida no meio da distância entre a borda superior da crista ilíaca e a última costela. Os valores preconizados para CA em mulheres, de acordo com o grau de risco para doenças cardiovasculares: risco aumentado (CA > 80cm) e risco muito aumentado (CA > 88cm) (LEAN; HAN; MORRISON, 1995).

### 4.6 MEDIDAS HEMODINÂMICAS

#### 4.6.1 Frequência Cardíaca de Repouso ( $FC_{\text{repouso}}$ )

Para aferição da  $FC_{\text{repouso}}$ , as voluntárias ao chegarem ao Laboratório de Atividade Física e Saúde da Mulher, permaneciam sentadas em repouso total durante 15 minutos, então eram registrados os menores valores de  $FC_{\text{repouso}}$  por meio de um frequencímetro da marca Polar (FS1).

#### 4.6.2 Frequência Cardíaca de Reserva ( $FC_{\text{reserva}}$ )

Para o cálculo da  $FC_{\text{reserva}}$ , utilizou-se a Equação (1) de Karvonen, Kentala e Mustala (1957), conforme descrição:

$$FC_{\text{reserva}} = FC_{\text{rep}} + X (FC_{\text{máx}} - FC_{\text{rep}}) \quad (1)$$

onde:

$FC_{\text{reserva}}$  = Frequência Cardíaca de reserva

$FC_{\text{rep}}$  = Frequência Cardíaca de repouso;

$FC_{\text{máx}}$  = Frequência Cardíaca máxima estimada (220-idade);

X = Intensidade de treinamento em decimais)

## 4.7 AVALIAÇÃO CARDIOPULMONAR

### 4.7.1 Consumo Máximo de Oxigênio ( $VO_{2\text{máx}}$ ) através do Teste de uma Milha

A capacidade aeróbia foi determinada pela medida do  $VO_{2\text{máx}}$ , calculada de forma indireta utilizando-se o protocolo do teste de 1 milha (1609m) preconizado por Kline et al. (1987). Este teste foi realizado na pista de atletismo da UNESP/Rio Claro e consistiu em caminhar 1.609 metros, o mais rápido possível, sem correr. Ao final do teste, o tempo total percorrido (em minutos), aferido por meio de cronômetro, e a frequência cardíaca final, aferida com o uso de frequencímetro da marca Polar (FS1) foram utilizados para o cálculo, a partir da equação de Rockport, preconizada por Kline et al. (1987):

$$VO_{2\text{max}} = 132,853 - (0,0769 \times \text{peso corporal em libras} \times 2,2) - (0,3877 \times \text{Idade}) + (6,315 \times \text{gênero}) - (3,2649 \times \text{tempo de caminhada}) - (0,1565 \times \text{frequência cardíaca final}) \quad (2)$$

onde:

Peso corporal em libras – O peso corporal foi convertido de kg para libras (1 libra = 0,4539kg)

Idade – A idade foi representada em anos;

Gênero – Foi utilizado o número 0 (zero), conforme proposto pela equação para o sexo feminino;

Tempo de caminhada – Representado em minutos;

Frequência cardíaca final – Avaliada imediatamente após o término da caminhada, através

do frequencímetro, em batimentos por minuto (bpm).

Além do cálculo do  $VO_{2max}$ , o protocolo do teste também oferece uma tabela normativa (Tabela 3), para que se possa classificar a condição aeróbia da voluntária de acordo com o tempo total gasto para execução da distância de uma milha (MORROW JR et al., 2003).

Tabela 3 – Valores normativos para o teste de caminhada de uma milha, para pessoas com idade entre 30 e 69 anos. Os valores representam os minutos e segundos, respectivamente.

<b>Classificação</b>	<b>Masculino</b>	<b>Feminino</b>
Excelente	<10 : 12	<11 : 40
Bom	10 : 13 – 11: 42	11 : 41 – 13: 08
Média alta	11 : 43 – 13 : 13	13 : 09 – 14: 36
Média baixa	13 : 14 – 14 : 44	14 : 37 – 16 : 04
Regular	14 : 45 – 14 : 44	16 : 05 – 17 : 31
Ruim	> 16 : 24	> 17 : 32

Fonte: Morrow Jr. et al. (2003).

O teste de caminhada de uma milha foi realizado em dois momentos: (a) Inicial – após o período de familiarização; (b) Após 12 semanas de treinamento físico.

#### 4.7.2 Medidas da Pressão Arterial

A aferição da pressão arterial foi feita por meio do método auscultatório, utilizando um esfigmomanômetro com aneróide (Tycos, Raleigh, NC, USA). A medida foi realizada com a voluntária na posição sentada (durante o repouso, posteriormente a cada 10 minutos de realização do exercício na esteira e ao final da atividade), com o braço direito na altura do coração, apoiado, em posição de supinação, com o cotovelo ligeiramente fletido. Colocava-se o manguito sem deixar folgas acima da fossa cubital e centralizava-se o meio da parte compressiva sobre a artéria braquial. Inflava-se rapidamente o manguito até ultrapassar 20 a 30mmhg, o nível estimado da pressão sistólica. Desinflava-se o manguito lentamente e determinava-se a PAS na ausculta do primeiro som (Fase I de Korotkoff) e a PAD no desaparecimento do som (Fase V de Korotkoff) (VI DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2010). A escolha do manguito apropriado foi realizada de acordo com a circunferência do braço avaliada para cada voluntária.

#### 4.8 PROTOCOLO DE TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO INTERVALADO

O Laboratório de Atividade Física e Saúde da Mulher, do Departamento de Educação Física (UNESP/Rio Claro), estava preparado para o desenvolvimento da presente pesquisa, com condições favoráveis para o treinamento físico aeróbio intervalado de (doze) 12 semanas com as 23 mulheres na pós-menopausa. Na primeira semana, foram realizadas três sessões de familiarização, com duração entre 20 e 30 minutos e intensidade de 50% da  $FC_{\text{reserva}}$ . Posteriormente, todas as participantes foram submetidas a três sessões/semanais de treinamento físico supervisionado por profissionais de Educação Física, durante o tempo supracitado.

O treinamento aeróbio intervalado foi composto por 3 ciclos de 10 minutos de duração (totalizando 30 minutos/sessão), divididos em 3 momentos: 4 minutos a 60% da  $FC_{\text{reserva}}$ ; 4 minutos a 70%  $FC_{\text{reserva}}$  e 2 minutos a 80%  $FC_{\text{reserva}}$ . (Figura 6). A intensidade do treinamento físico aeróbio intervalado foi controlada com a utilização do frequencímetro da marca Polar FS1. Ao final de cada ciclo de 10 minutos, era questionado o nível de esforço percebido, utilizando-se a escala de Borg (1982), graduada de 6 a 20 pontos.

Após seis semanas de treinamento físico aeróbio intervalado, houve uma reavaliação da  $FC_{\text{repouso}}$  das voluntárias para um reajuste da intensidade do treinamento pelo cálculo da  $FC_{\text{reserva}}$ . Veja figura 5 para maiores detalhes.



Figura 6 – Representação esquemática do programa de treinamento físico aeróbio intervalado realizado com as mulheres na pós menopausa, durante este estudo.

## 4.9 COLETA SANGUÍNEA

A coleta sanguínea foi realizada em dois momentos, 48h antes do treinamento físico aeróbio intervalado e 48h após o treinamento físico aeróbio de 12 semanas.

Após jejum de aproximadamente doze (12) horas, as amostras de sangue foram obtidas através de técnica asséptica com material de punção venosa descartável e apropriado para a população estudada. As veias puncionadas foram a radial ou a basílica, a coleta foi realizada por uma profissional técnica de enfermagem especializada.

Foi acrescentado o anticoagulante, ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), ao sangue coletado que, logo após, foi centrifugado durante 15 minutos numa rotação de 3000 rpm, e em seguida, o plasma foi armazenado em freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$ , para posterior análise dos níveis de concentração de nitrito/nitrato e adiponectina. Os níveis de concentração de nitrito/nitrato e adiponectina foram analisados no mesmo plasma armazenado a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

### 4.9.1 *Adiponectina*

A concentração de adiponectina circulante foi quantificada através do método ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) utilizando-se o kit específico de enzima imunoensaio seguindo as instruções do fabricante SPI-BIO. Um anticorpo monoclonal específico para o domínio globular da Adiponectina reveste uma microplaca. Nessa microplaca foram pipetados em duplicadas os padrões com amostras de 50  $\mu\text{L}$  de plasma; assim, moléculas de adiponectina presentes na amostra ligaram-se a esse anticorpo; após um período de 2 h de incubação a microplaca foi lavada 3 vezes, com uma solução de lavagem. Após a lavagem um segundo anticorpo específico para adiponectina e marcado com uma enzima foi pipetado em cada poço. Após incubação de 10-15 min foi realizada uma lavagem para remover os anticorpos que não ligaram as moléculas de adiponectina. Após a lavagem uma solução de substrato foi adicionada aos poços, e a enzima ligada ao anticorpo reagiu com o substrato fazendo com que o cromógeno mudasse de cor. A placa foi lida com faixa de comprimento de onda de 450 nanômetros, em espectrofotômetro marca Spectra Max 340 (Molecular Devices Canadá) e o cálculo da absorbância de cada amostra foi executado no SoftMax (Molecular Devices Canadá).

A presença de cor nos poços indicou a presença da adiponectina, e os poços que não mudarem de cor indicaram a ausência do antígeno em questão.

#### 4.9.2 Nitrito e Nitrato

Amostras de plasma foram utilizadas para determinação da produção endógena de Óxido Nítrico (NO) por meio da quantificação dos ânions nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) e nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ), produtos terminais da oxidação do NO. Amostras de 500  $\mu\text{l}$ , foram ultra-filtradas por meio de microfiltros (Microcon Centrifugal Filter Units, 10 kDa; Millipore, Bedford, MA, USA), durante 45-60 min com 10.000 rpm. Após esse procedimento, 40  $\mu\text{l}$  do ultra-filtrado foi utilizado para determinar as concentrações de  $\text{NO}_x$ - utilizando kit comercial (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA) seguindo o manual de instruções do fabricante.

#### 4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a descrição da amostra foram empregados procedimentos de estatística descritiva: cálculo de medidas de tendência (média) e de dispersão (erro-padrão da média). Foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da amostra. Para as comparações entre o momento inicial e ao final do estudo foi empregado o teste  $t$  de Student para dados pareados. Utilizando os valores iniciais e finais, calculou-se o delta percentual da diferença entre esses valores e, por fim, a correlação momento produto de Pearson foi empregada para analisar as relações entre estes deltas. Todas as análises foram efetuadas considerando uma significância pré-fixada em  $p < 0,05$ . Os dados foram analisados por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, version 13.0).



## 5 RESULTADOS

### 5.1 VOLUNTÁRIAS

O protocolo de estudo teve início com 32 mulheres pós-menopausa, porém, após iniciar o treinamento, nove foram excluídas (ausência na coleta de sangue) ou desistiram de continuar antes do término do protocolo de treinamento (motivos: falta de tempo e cirurgia marcada).

Em relação ao perfil da amostra analisada, a variação de idade observada nas 23 pessoas voluntárias foi entre 45 e 67 anos, bem como foi identificada uma idade média de  $55 \pm 5$  anos. Quanto ao nível de escolaridade, 04 (17,3%) tinham o ensino superior completo, 08 (34,6%) terminaram o ensino médio (1º a 3º ano do segundo grau), 09 (39,1%) estudaram entre a primeira e oitava série e 02 (9%) não reportaram nenhum grau de escolaridade. No que se refere às profissões das voluntárias, detectou-se grande variedade: cabeleireira (n= 02), manicure (n= 01), professora (n= 02), do lar (n= 11), aposentada (contadora, professora, comerciante) (n= 03), telefonista (n= 01), técnica em enfermagem (n= 01), dentista (n= 01) e empresária (n= 01).

### 5.2 PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Com relação aos parâmetros antropométricos, observou-se (Figura 7) que o treinamento físico intervalado não modificou o índice de massa corpórea (antes:  $28,1 \pm 0,9$  e após:  $27,7 \pm 1,1$  kg/m<sup>2</sup>, p = 0,149), sendo o peso inicial  $70 \pm 12$  e o pós treinamento  $60 \pm 13$ kg . Entretanto, a circunferência abdominal das mulheres avaliadas apresentou redução significativa de cerca de 3,8% após o treinamento físico de 12 semanas (antes:  $92,8 \pm 2,5$  e após:  $89,3 \pm 2,2$  cm, p < 0,001).

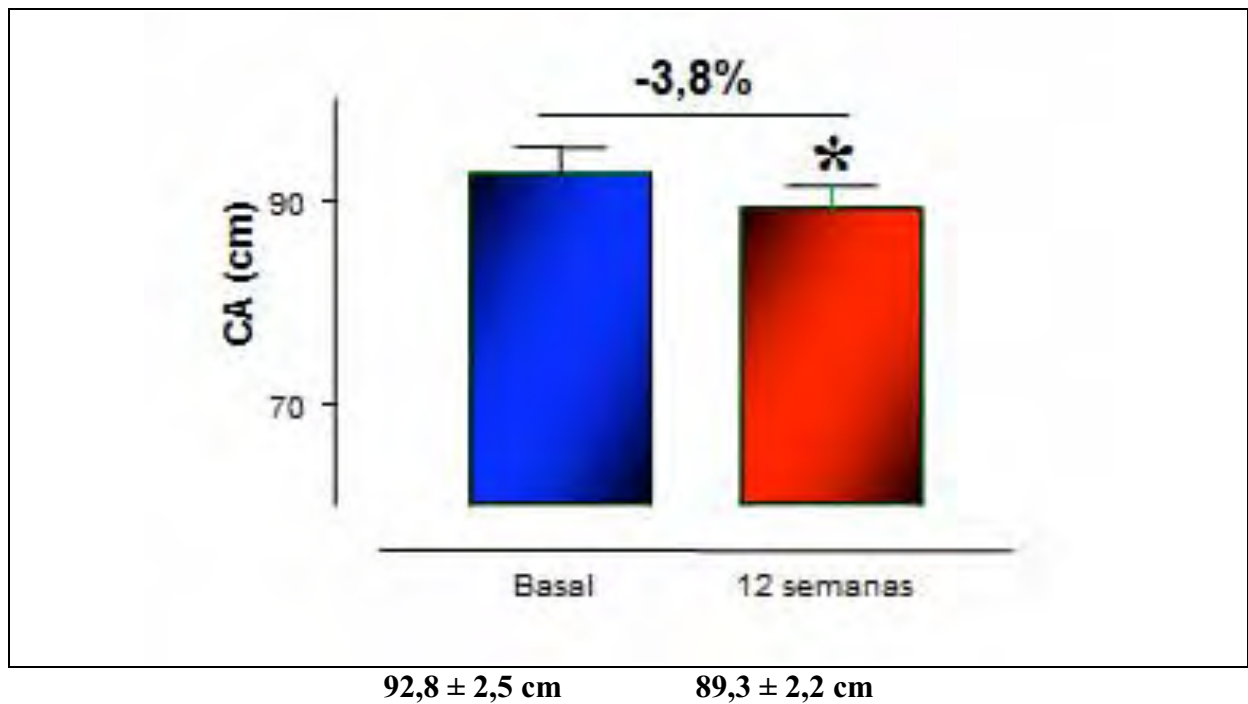
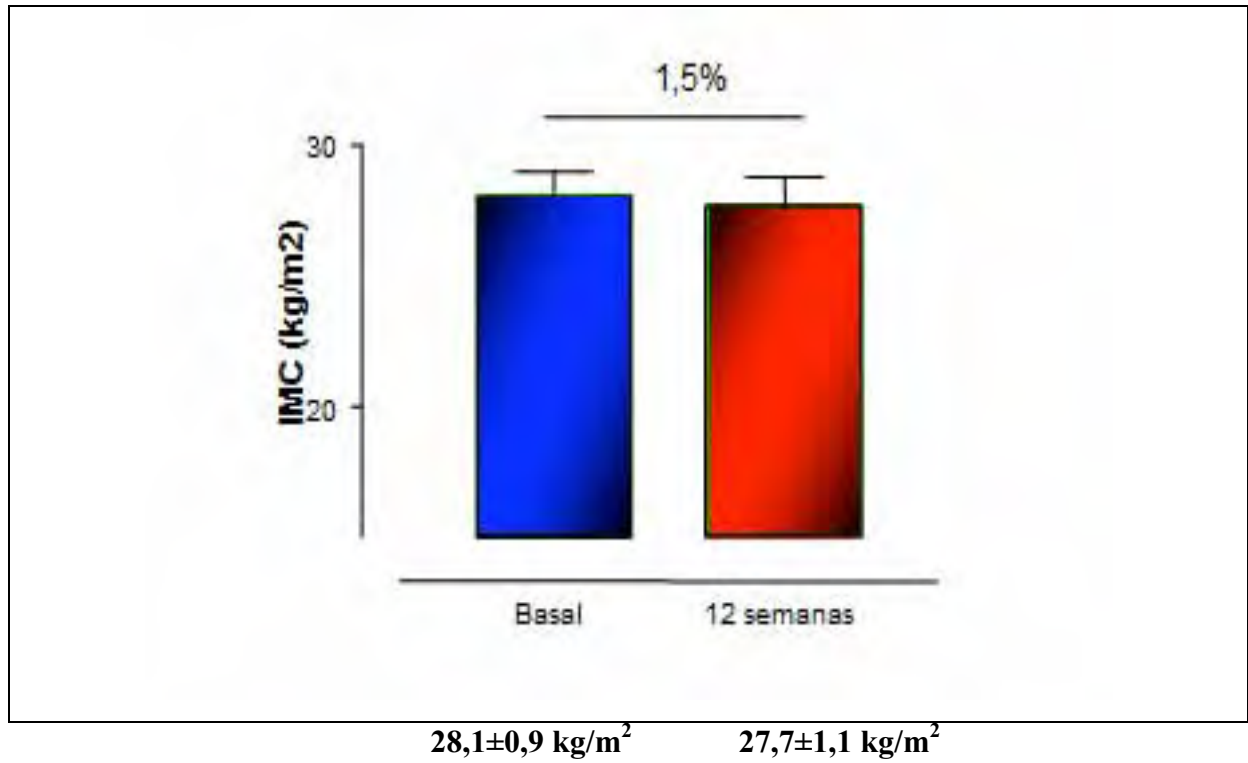
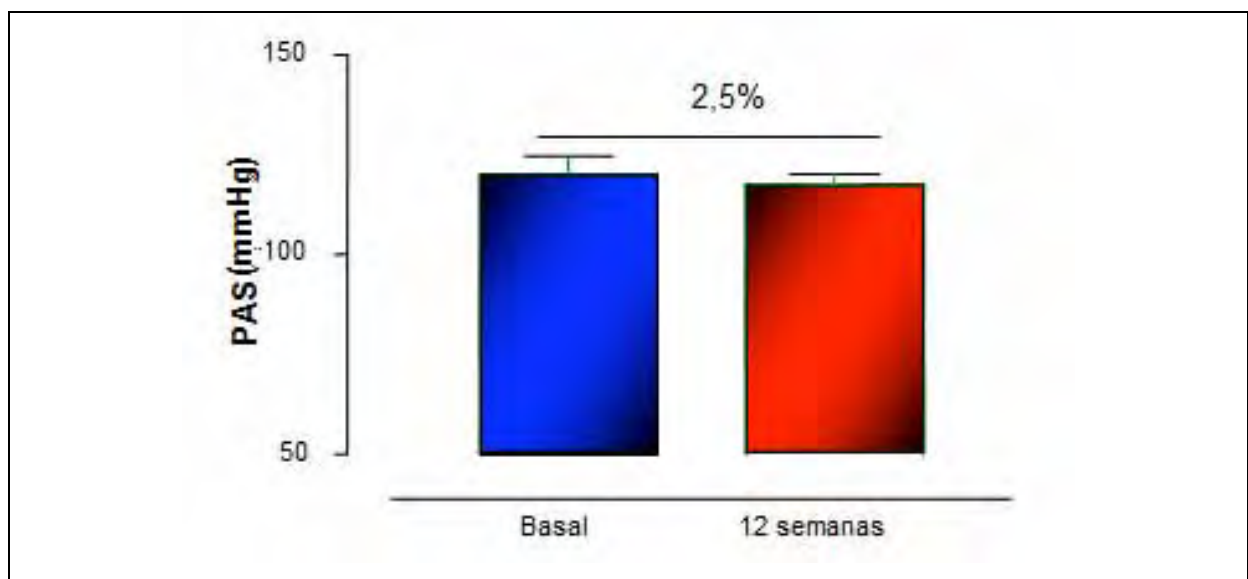


Figura 7 – Efeito do treinamento intervalado sobre indicadores antropométricos de mulheres na pós-menopausa.

Nota: CA= circunferência abdominal; IMC= índice de massa corporal

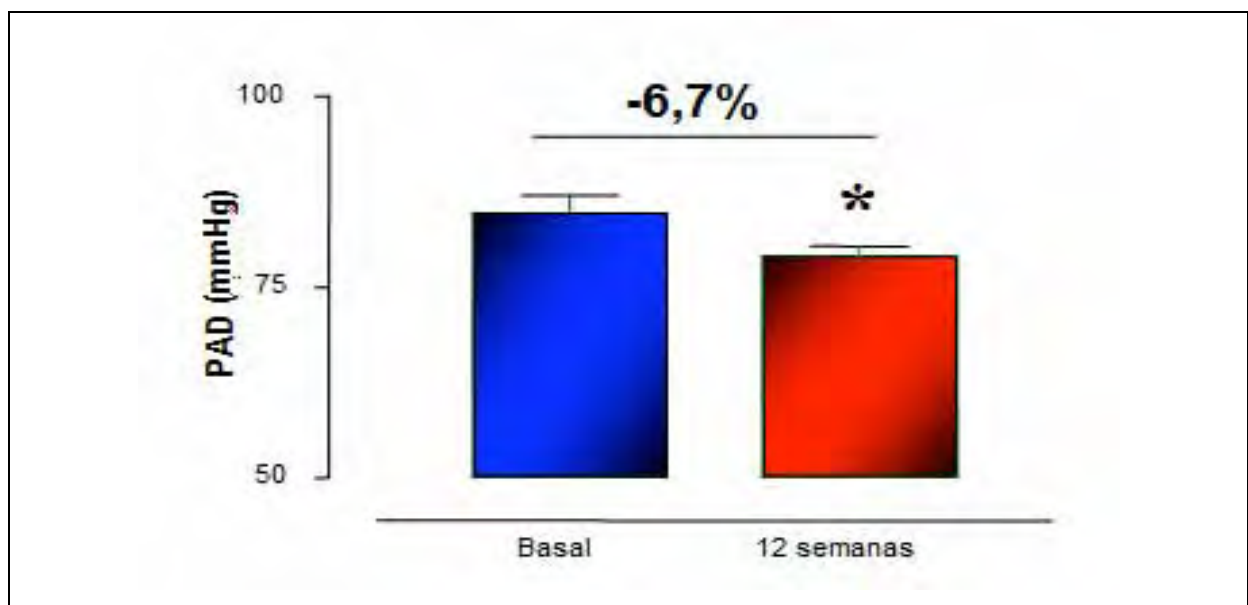
### 5.3 PARÂMETROS CARDIOVASCULARES

Pôde-se observar que o programa de treinamento físico empregado foi eficiente em reduzir significativamente a pressão arterial diastólica (6,7%), porém, sem modificações nos valores de pressão arterial sistólica (2,5%). A frequência cardíaca de repouso também não foi afetada pelo treinamento físico intervalado.



120±3,5 mmHg

117,3±1,8 mmHg



84,7±2,3 mmHg

79,1±1,3 mmHg

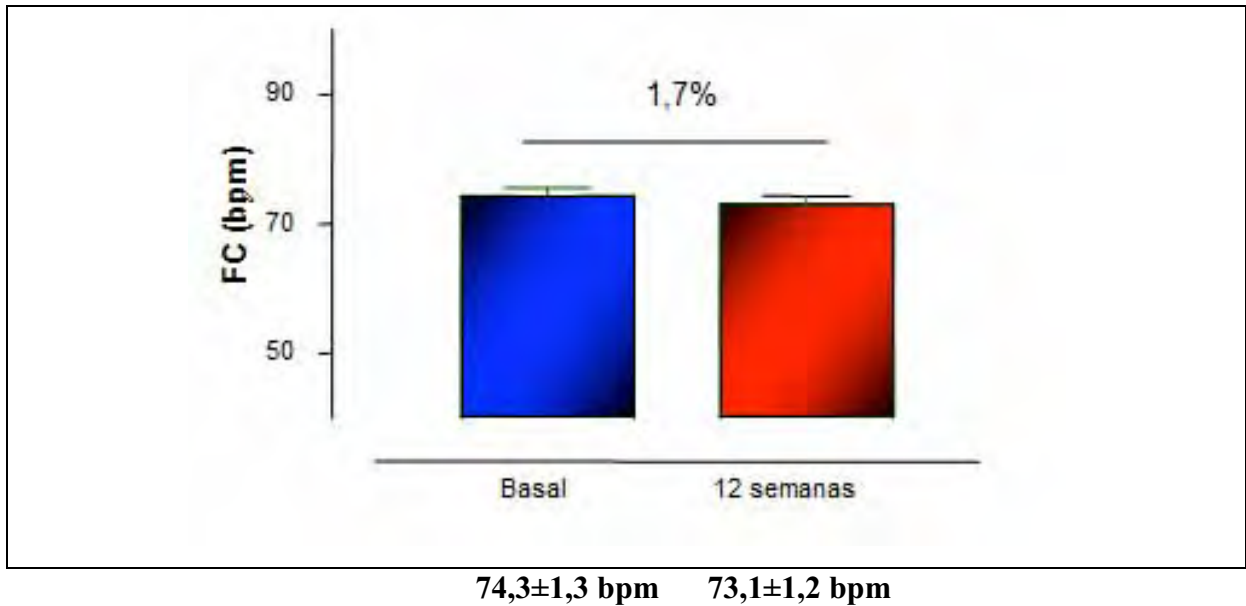
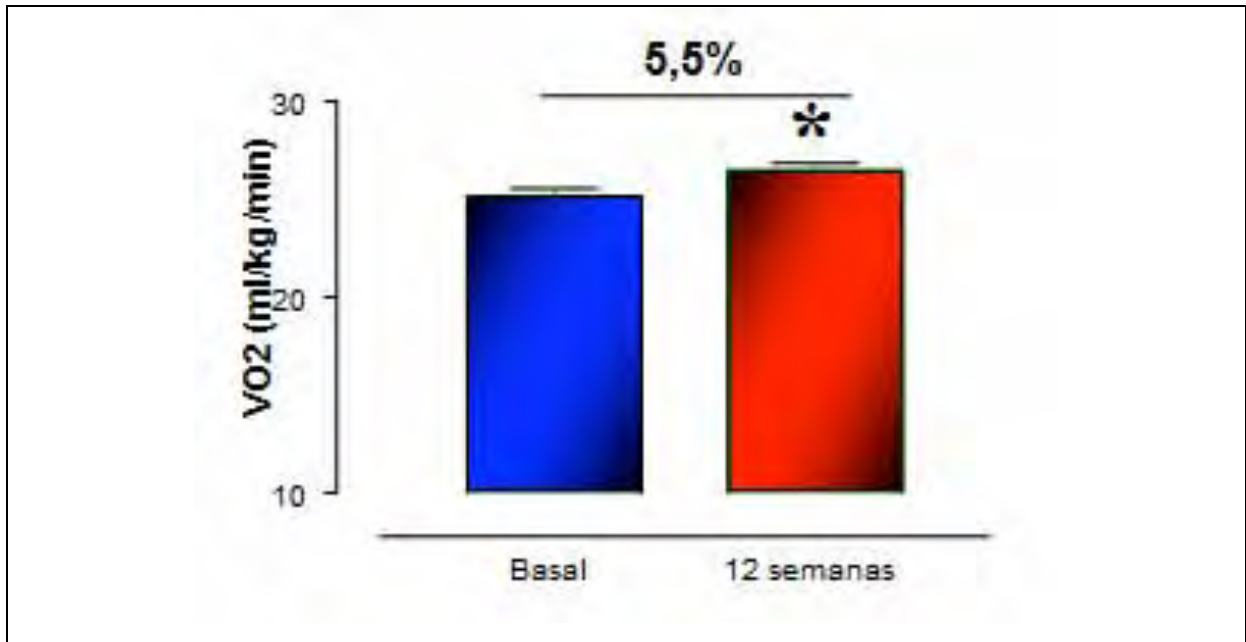


Figura 8 – Efeito do treinamento físico aeróbio intervalado sobre os parâmetros cardiovasculares de mulheres na pós-menopausa.

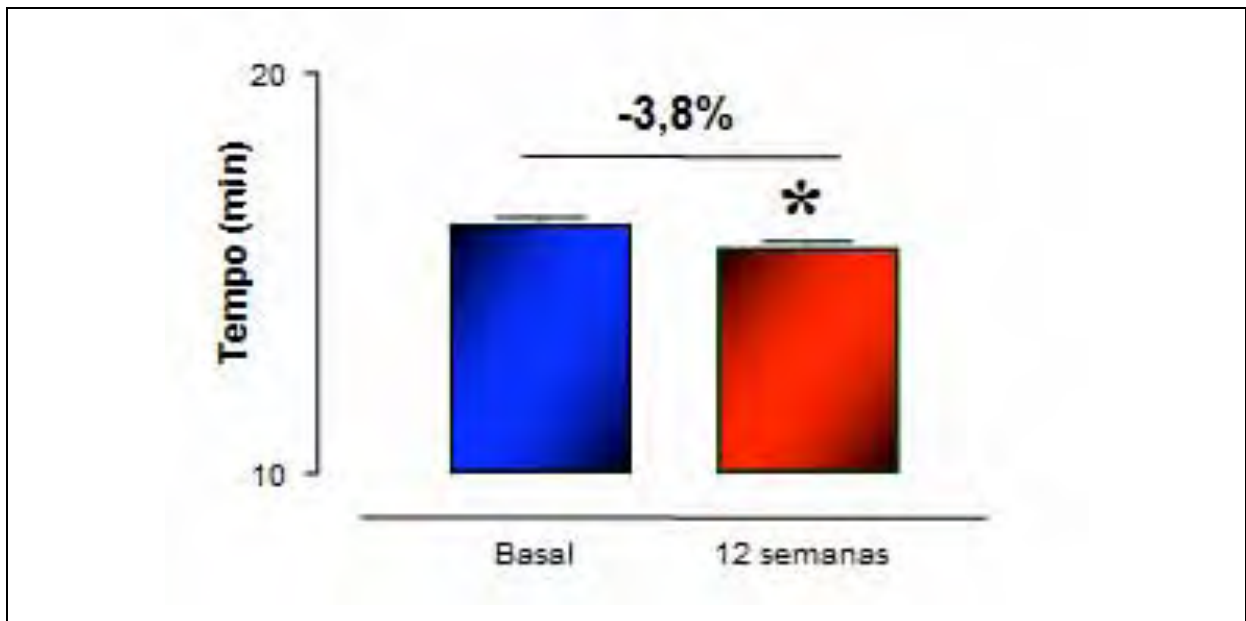
Nota: PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; FC= frequência cardíaca

#### 5.4 APTIDÃO AERÓBIA

São apresentados na Figura 9, os dados relacionados ao  $VO_{2max}$  e ao teste de uma milha. Observou-se que as mulheres pós-menopausa apresentaram uma melhora significativa nos valores de  $VO_{2max}$  (basal:  $25,1 \pm 0,8$  e treinadas:  $26,5 \pm 0,9$  ml/kg/min) de aproximadamente 5.5% ( $p < 0.002$ ). Em relação ao tempo de execução para o teste de 1 milha, foi observado um decréscimo significativo de 3,8% após o treinamento físico aeróbio intervalado (basal:  $16,2 \pm 0,2$  e treinadas:  $15,6 \pm 0,2$  min,  $p < 0.001$ ).



25,1±0,8 ml/kg/min    26,5±0,9 ml/kg/min



16,2±0,2 min    15,6±0,2 min

Figura 9 – Indicadores de desempenho no teste de uma milha em mulheres na pós-menopausa, antes e após o programa de treinamento físico aeróbio intervalado.

### 5.5 CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE ADIPONECTINA

Os valores médios de adiponectina antes e após o treinamento físico aeróbio intervalado de (doze) 12 semanas são ilustrados na Figura 10. A intervenção foi eficiente para elevar os níveis plasmáticos de adiponectina (basal:  $5,0 \pm 0,1 \mu\text{g/ml}$  e treinadas:  $7,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ) em 50% com relação aos valores basais ( $p = 0,001$ ).

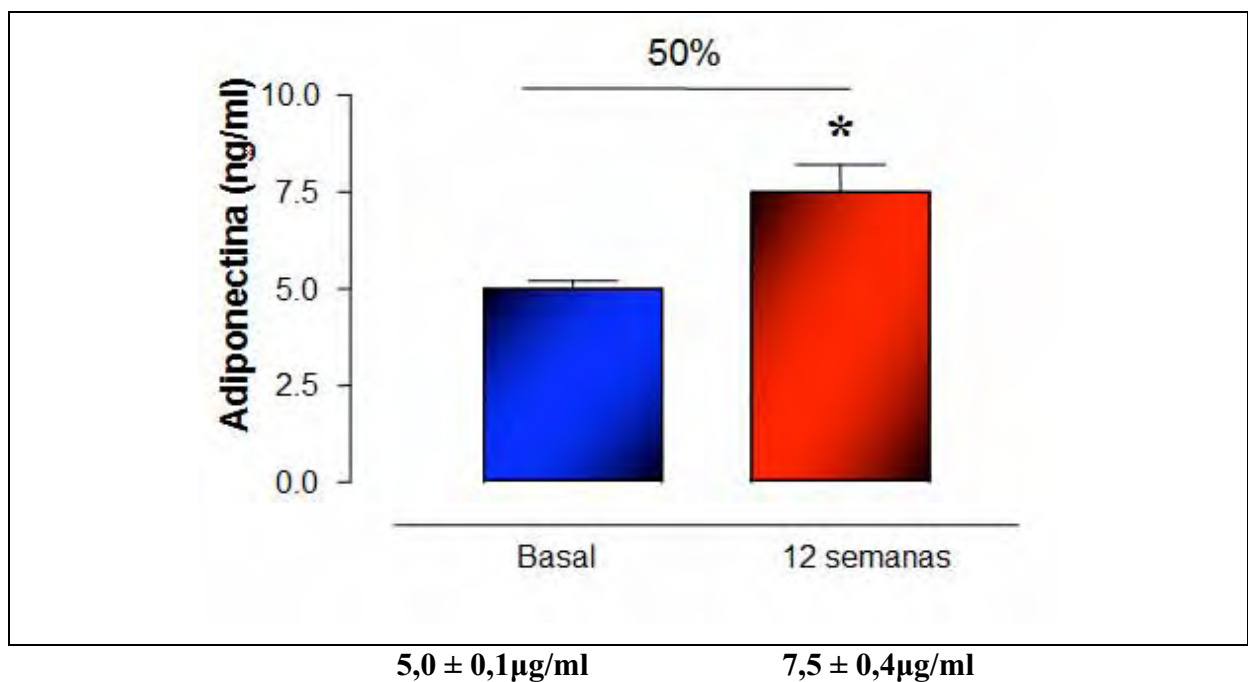


Figura 10 – Concentração plasmática de adiponectina em mulheres na pós-menopausa, antes e após o programa de treinamento físico aeróbio intervalado com duração de doze (12) semanas.

### 5.6 CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE NITRITO/NITRATO

O treinamento físico aeróbio intervalado foi eficiente em elevar as concentrações plasmáticas de nitrito/nitrato, que refletem a produção de óxido nítrico, (basal:  $9 \pm 1$  e treinadas:  $14 \pm 1 \mu\text{M}$ ) com aumento de aproximadamente 55% em relação aos seus valores basais, como mostra a Figura 11.

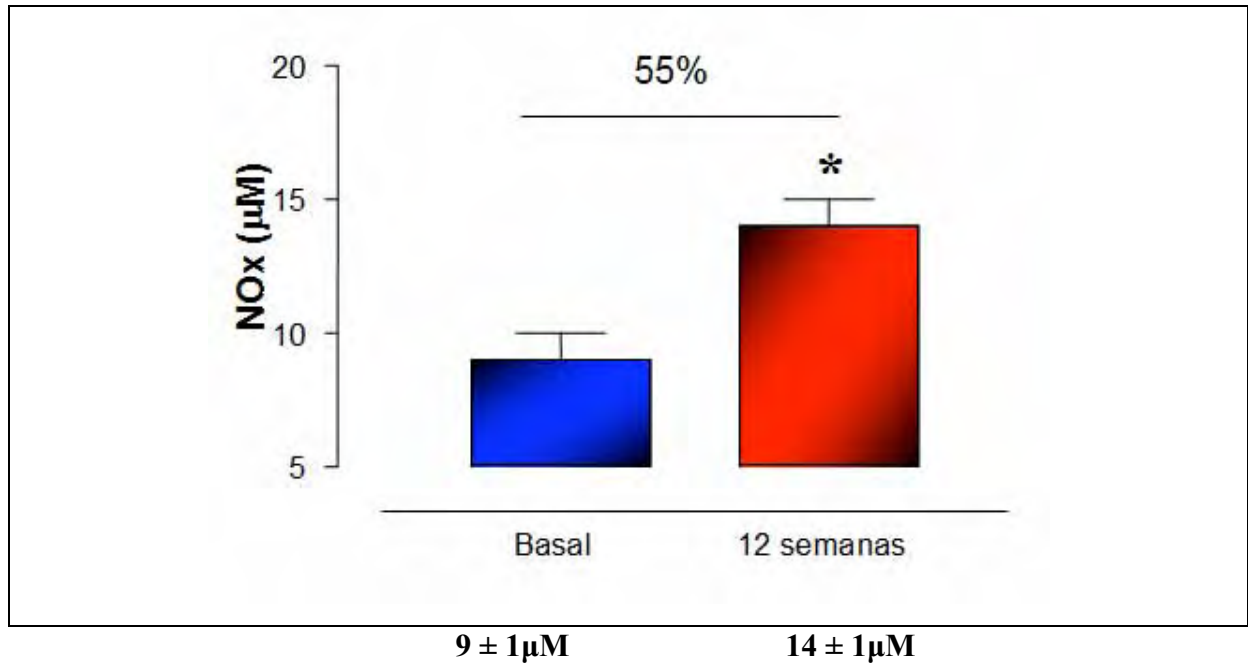


Figura 11 – Concentração plasmática de nitrito/nitrato (NOx) em mulheres na pós-menopausa, antes e após o programa de treinamento físico aeróbio intervalado de doze (12) semanas.

### 5.7 DIAGRAMA DE DISPERSÃO DOS DELTAS DE CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL E TEMPO GASTO NO TESTE DE UMA MILHA

Considerando os valores observados em ambos os momentos de análise (Basal e 12 semanas), calculou-se a diferença percentual (delta) entre estes dois valores. Assim, foram feitos gráficos de correlação momento produto de Pearson com esses deltas de algumas variáveis, como é apresentado a seguir. No diagrama de dispersão (Figura 12), observa-se uma correlação moderada, positiva e significativa ( $r = 0.43$ ) entre os deltas de circunferência abdominal e o tempo para realizar o teste de uma milha. Tal correlação indica que as maiores diminuições nos valores de circunferência abdominal foram observadas nas mulheres que obtiveram melhor desempenho no teste de uma milha.

Os deltas de adiponectina foram correlacionados com os deltas de todas as variáveis envolvidas no estudo (IMC, CA,  $VO_{2máx}$ , PA e NO), porém, em todas as análises testadas não se alcançou significância estatística para os coeficientes de correlação produzidos.

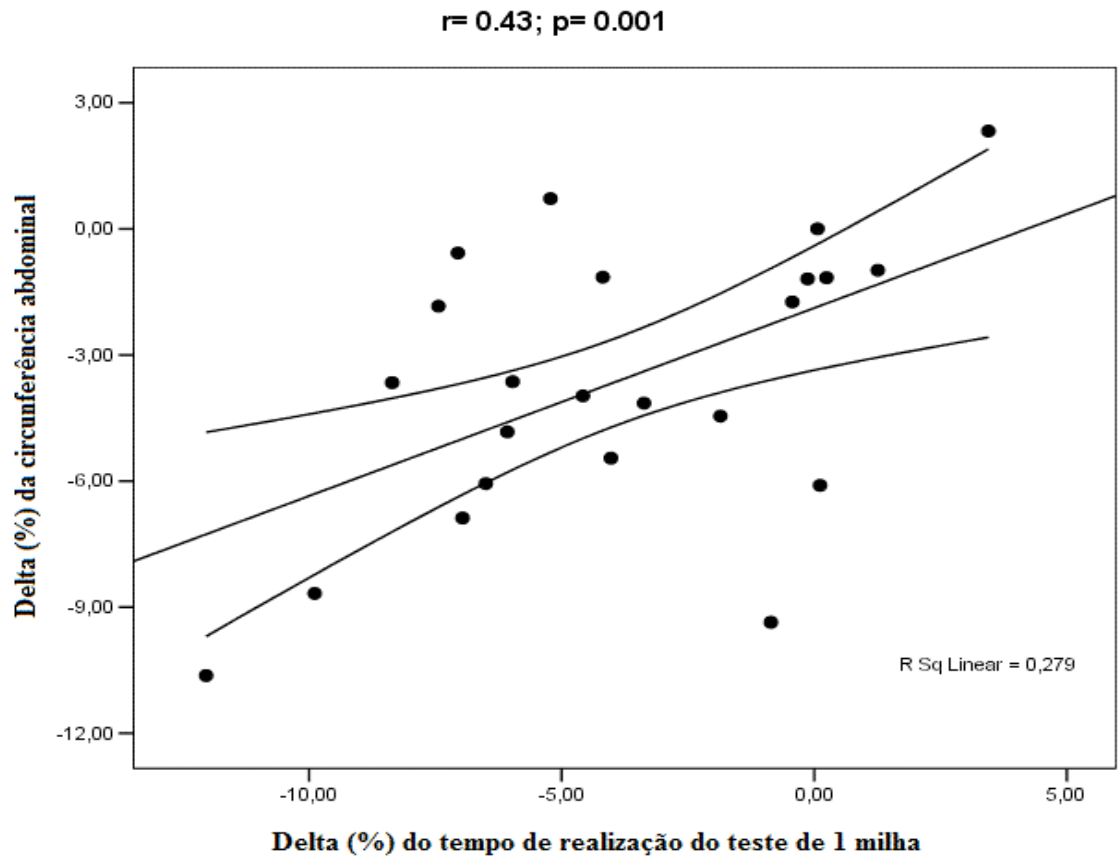


Figura 12 – Diagrama de dispersão dos deltas de circunferência abdominal e tempo gasto no teste de uma milha em mulheres na pós-menopausa.



## 6 DISCUSSÃO

O exercício físico provoca uma série de respostas fisiológicas nos sistemas corporais e, em especial, no sistema cardiovascular, tanto pelo benefício no controle da pressão arterial (PA) como pela inibição da agregação plaquetária e da formação de LDL-ox, atuando de forma preventiva e/ou terapêutica em diversas patologias como a aterosclerose, hipertensão e as dislipidemias (ZAGO; ZANESCO, 2006). Contudo, os mecanismos de ação pelos quais o exercício físico promove estes efeitos benéficos não são totalmente compreendidos.

No estudo atual, verificou-se que o protocolo de exercício físico aeróbio intervalado, durante três meses, em mulheres na pós-menopausa, não promoveu qualquer mudança no índice de massa corporal. O que confirma estudos anteriores os quais mostraram somente ocorrer perda de peso corporal e consequente redução do IMC quando existe uma interação entre a restrição alimentar e o exercício físico (HANSEN et al., 2007; DUNN et al., 2006; ZAROS et al., 2009; SPONTON et al., 2010). Sabe-se da necessidade do exercício físico como modulador do ganho de peso, então, considerando que as mulheres no climatério estão mais propensas ao ganho de peso, é importante o período de treinamento para a manutenção desse peso corporal. Além disso, algumas das divergências encontradas nos resultados relatados quanto ao efeito do exercício físico na massa corporal, na composição corporal e na taxa de metabolismo basal de pessoas obesas podem ser atribuídas a vários fatores, como a intensidade do exercício, magnitude da restrição calórica, quantidade e distribuição da gordura corporal inicial, assim como a utilização de diferentes protocolos de exercício (SABIA et al., 2004).

Nosso estudo mostra também que as mulheres apresentavam em sua maioria sobrepeso, em condição basal ( $IMC 28,1 \pm 0,9 kg/m^2$ ). Esse diagnóstico também foi visto num estudo transversal (LINS; SICHERI, 2001), no qual avaliaram 1506 mulheres e observaram que a prevalência de sobrepeso foi de 40% na faixa etária entre 50-59 anos. A medida da circunferência abdominal, acima de 80 cm nas mulheres apresenta forte correlação com outros fatores de risco cardiovasculares e cardiometabólicos, sendo um método simples de avaliação de mulheres com maior risco para eventos cardiovasculares (MOSCA et al., 2006). Entretanto, é importante salientar que outros aspectos relacionados com esta fase da vida podem também influenciar na distribuição central da adiposidade. Os resultados do atual estudo mostram que o exercício físico intervalado reduziu os valores de circunferência abdominal indicando seus efeitos benéficos neste fator de risco cardiovascular.

Os mecanismos que determinam os efeitos diretos dos estrógenos na parede arterial, ainda não estão completamente elucidados. Os efeitos hemodinâmicos podem ser mediados, em parte, pela atividade dos estrógenos sobre a síntese de óxido nítrico endotelial (HISHIKAWA et al., 1995). Tem sido sugerido que os estrógenos podem melhorar a função endotelial e diminuir os riscos de aterosclerose em mulheres na pré-menopausa. O óxido nítrico tem sua bioatividade reduzida na mulher pós-menopausa; entretanto, não está claro se isto ocorre devido à sua menor produção pela óxido nítrico sintase, ou, se o óxido nítrico é inativado pela reação com o radical superóxido, também gerado pelas células endoteliais, formando o anion peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), que é um forte agente oxidante (PEREIRA et al., 2003).

O controle da pressão arterial deve ser feito através de diversas abordagens, uso de medicamentos, mudanças no estilo de vida como: escolha adequada da alimentação, moderação no consumo de bebidas alcoólicas, controle do tabagismo, diminuição do estresse, controle do peso e a prática regular de atividade física (SYKOWSKY et al., 1996; KANNEL, 1996; PADWAL; STRAUS; MCALISTER, 2001).

Em estudo realizado por Berlezi et al. (2009), investigou-se a prevalência de risco cardiometabólico em uma população de mulheres pós-menopausa. As mulheres nessa condição, além da tendência ao ganho de peso, também estão suscetíveis a apresentar alterações no metabolismo lipídico, devido à privação estrogênica. Segundo Pasquali et al. (1997), esta situação eleva os níveis de colesterol total, lipoproteínas e triglicerídios acarretando a essa população um perfil lipídico altamente favorável a aterogênese, principalmente quando associado a diabetes mellitus e hipertensão.

Os mecanismos celulares e/ou moleculares pelos quais ocorre maior incidência de hipertensão arterial em mulheres após a menopausa ainda não são claros. Existem fortes evidências que relacionam as reduções nas concentrações séricas de estrogênio com a elevação na pressão arterial (WASSERTHEIL-SMOLLER et al., 2000; GALLO et al., 2001; FREITAS et al., 2002; FORJAZ et al., 2007; COYLEWRIGHT; RECKELHOFF; OUYANG, 2008). No atual estudo, houve redução somente da pressão diastólica, sem alteração da pressão arterial sistólica, fator que pode ter ocorrido devido à eficiência do mecanismo vasodilatador local dos músculos em atividade, que é tanto maior quanto maior for a densidade capilar local (BARROS NETO; CESAR; TEBEXRENI, 1999). Também foi observada elevação dos níveis plasmáticos de nitrito/nitrato, marcadores da produção de NO. Sabe-se que o exercício físico é um estimulante para o aumento da produção e biodisponibilidade do óxido nítrico e seu efeito controla a pressão arterial e tem sido correlacionado com os benefícios do exercício físico no sistema cardiovascular (ZANESCO;

ANTUNES, 2007). A integridade endotelial é essencial na regulação do tônus vascular, do fluxo sanguíneo, da perfusão tissular e na proteção contra espasmo, trombose e na própria aterogênese (EVORA; NOBRE, 1999). Assim, este estudo mostra que o exercício físico intervalado é capaz de promover efeitos benéficos no sistema cardiovascular de mulheres na pós-menopausa.

Em relação a aptidão aeróbia, observa-se que o protocolo de treinamento físico aeróbio melhorou os valores de  $VO_{2max}$  bem como promoveu melhora do consumo aeróbio através da redução do tempo do teste de uma milha. Estes achados mostram que o programa empregado por nós foi eficiente em promover mudanças no consumo aeróbio das voluntárias. De fato, trabalhos prévios com população semelhante mostram aumento do consumo de oxigênio e da sensibilidade a insulina após seis meses de treinamento aeróbio realizado em cicloergômetro (KING et al., 2001; FORJAZ et al., 2007).

Com relação a adiponectina, os dados na literatura ainda são divergentes. Diversos trabalhos verificaram que não há alteração nos níveis plasmáticos de adiponectina em resposta ao exercício físico, apesar de melhora na sensibilidade à insulina (HULVER et al., 2002; YATAGAI et al., 2003; JAMURTAS et al., 2006). No estudo realizado por Hulver et al. (2002) onze indivíduos com idade média de 51 anos e IMC de  $29 \text{ kg/m}^2$  saudáveis e sedentários, sendo 3 mulheres e 8 homens, foram submetidos a um programa de caminhada/corrida durante 6 meses, 4 dias por semana, com intensidade de 65-80% do  $VO_{2max}$ . Após o período de treinamento, observou-se que os níveis de adiponectina plasmática não foram alterados, apesar de haver maior sensibilidade à insulina. Contudo, nesse mesmo estudo, outro grupo experimental no qual os indivíduos perderam peso, houve aumento significativo tanto na adiponectinemia quanto na sensibilidade à insulina, mesmo sem participarem do esquema de exercícios. Esses resultados sugerem que a melhora na ação da insulina pode ser propiciada por mecanismos diferentes, e que a maior sensibilidade à insulina em resposta ao treinamento físico não está associada à adiponectinemia.

Por outro lado, outros estudos mostram que o exercício físico em alta intensidade pode modificar os níveis plasmáticos de adiponectina.

Fatouros et al. (2005) estudaram 50 homens idosos durante 1 ano. Nos seis meses iniciais, o experimento envolveu treinamento físico resistido e, nos outros seis, houve a interrupção do protocolo de treinamento com o objetivo de verificar também o efeito do destreinamento sobre os níveis de adiponectina. A frequência do treinamento era de três dias por semana, e 8 exercícios para grandes grupos musculares foram executados por sessão. Os indivíduos foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos: 1) controle, que mantiveram o estilo de vida sedentário; 2) treinamento de baixa intensidade; 3) treinamento de moderada

intensidade e 4) treinamento de alta intensidade, nos quais as cargas eram de 48%, 63% e 83% de 1RM, respectivamente. Após o período de treinamento, foram encontrados aumentos na adiponectinemia apenas para os grupos de alta e moderada intensidade. Por outro lado, houve somente manutenção nos grupos de baixa intensidade e controle. O mais interessante é que, mesmo após seis meses de destreinamento, apenas o grupo que treinou com alta intensidade manteve os níveis de adiponectina elevados em relação aos valores basais.

Observou-se que a concentração sérica de adiponectina é significativamente menor nos homens que nas mulheres, e correlação negativa da concentração de adiponectina com nível de FT, corrobora com a sugestão de Arita e colaboradores (1999), que o nível de adiponectina depende do perfil dos hormônios sexuais. No entanto, mais estudos são necessários para definitivamente confirmar esta relação. Pode-se supor que a concentração de adiponectina e similares em mulheres obesas na pós-menopausa e homens está associada a um risco elevado de doença cardiovascular em ambos os grupos (MCFARLANE et al., 2001).

Blüher et al. (2006) investigaram o efeito do treinamento físico aeróbio de 4 semanas, constituído de 60 minutos por sessão, 3 dias por semana, em 60 participantes, homens e mulheres, divididos em três grupos, conforme a glicemia: normoglicêmicos, intolerantes à glicose e diabéticos do tipo 2. As sessões de treinamento eram estruturadas em 3 períodos de 20 minutos, sendo a primeira parte de ciclismo na bicicleta ergométrica ou caminhada/corrida, na esteira rolante, a segunda na piscina com natação e a final incluía exercícios de alongamento e relaxamento muscular como volta à calma. A intensidade das sessões de treinamento era controlada através de monitores de frequência cardíaca e mantinha-se em níveis submáximos, conforme os resultados de  $VO_{2max}$  obtidos na linha de base do estudo. Os resultados, ao final das 4 semanas, mostraram elevação na concentração de adiponectina com o treinamento físico aeróbio, tanto em sujeitos normoglicêmicos como em indivíduos com intolerância a glicose e diabéticos tipo 2. Houve aumento da ordem de 13% nos participantes saudáveis, de 97% nos intolerantes a glicose e de 86% nos diabéticos. Contrasta com este estudo no que se refere aos critérios de inclusão, que a amostra era constituída apenas por mulheres normoglicêmicas. Outro achado interessante desse trabalho é que o aumento dos níveis de adiponectinemia encontrados se correlacionou forte e positivamente com uma elevação no consumo celular de glicose pelo corpo como um todo, e negativamente com a diminuição nos níveis de ácidos graxos livres.

Em nosso estudo, observamos que as mulheres treinadas apresentaram elevação nos níveis plasmáticos de adiponectina (antes:  $5,0 \pm 0,1 \mu\text{g/ml}$  e após o treinamento  $7,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ).

Da mesma forma, Kondo et al. (2006) observaram elevação dos níveis plasmáticos de adiponectina em mulheres obesas após treinamento aeróbico de 7 meses. Nesse estudo, o protocolo de treinamento físico foi de 30 minutos, de quatro a cinco vezes por semana, com intensidade de 60-70% da frequência cardíaca de reserva. No grupo controle (não obesas), por sua vez, não houve alteração na adiponectinemia. Esses achados sugerem que o efeito do treinamento físico sobre os níveis de adiponectina pode ser dependente também do estado inicial de adiposidade dos participantes.

O papel dos estrogênios na concentração de adiponectina em mulheres ainda não é claro. Trabalho prévio mostrou que mulheres na pós-menopausa possui menor nível de adiponectina quando comparadas àquelas que possuem gordura generalizada (TANKÓ et al., 2004). Em outro estudo, foi verificado que os níveis de estradiol são inversamente relacionados a concentração de adiponectina (GAVRILA et al., 2003). Em um estudo com terapia de reposição hormonal mostrou que a concentração plasmática de adiponectina apresentava-se significativamente menor ( $4.68 \pm 2.10 \text{ug/ml}$ ) quando comparada às mulheres que nunca haviam feito reposição hormonal ( $5.59 \pm 2.29 \text{ug/ml}$ ), (IM et al., 2006). Por outro lado, o uso oral contínuo combinado de estrogênio e progesterona em mulheres pós-menopáusicas reduziu a sensibilidade à insulina em 17% no período de seis meses e que esses efeitos nocivos persistiram com o tratamento por 2 anos (SITES et al., 2005). Por outro lado, Kalish et al. (2003) observaram que os níveis plasmáticos elevados de estradiol preveniu a resistência à insulina em mulheres após a menopausa precoce.

Com base nesses dados, observamos que o papel dos estrogênios no metabolismo e nas doenças cardiovasculares ainda não são totalmente compreendidos em mulheres no climatério. Por outro lado, a redução dos níveis plasmáticos de adiponectina durante a terapia hormonal, pode ter implicações para os riscos de doença arterial coronariana nessa população, e que o exercício físico parece ser neste momento a melhor abordagem para a manutenção da qualidade de vida das mulheres no período do climatério.

## 7 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Os dados obtidos neste estudo demonstram que o treinamento físico aeróbio intervalado em mulheres na pós-menopausa, foi eficaz em promover:

**a) Redução nos valores de:**

1. Circunferência Abdominal;
2. Pressão Arterial Diastólica;
3. Tempo de execução do Teste de 1 milha.

**b) Aumento dos valores de:**

1.  $VO_{2máx}$ ;
2. Concentração plasmática de adiponectina circulante;
3. Concentração plasmática de nitrito/nitrato.

## 8 CONCLUSÕES

Neste estudo verificou-se que o treinamento físico aeróbio intervalado durante doze semanas em mulheres na pós-menopausa foi eficaz em promover efeitos benéficos ao sistema cardiovascular e endócrino-metabólico devido aos aumentos significativos tanto nas concentrações de nitrito/nitrato como na de adiponectina.

Além disso, o exercício físico promoveu melhora significativa da aptidão física, além da redução da circunferência abdominal ao final do treinamento, fatores importantes no sentido de evitar a predisposição a riscos cardiovasculares.

Assim, é possível afirmar que o treinamento físico aeróbio intervalado por 12 semanas pode ser empregado em mulheres na pós-menopausa promovendo melhor qualidade de vida nesta fase.

## 9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A amostra mais representativa para este estudo seria com um *n* maior que 150 voluntárias; o desejado foi acima de 40, porém conseguiu-se recrutar apenas 32 mulheres na pós-menopausa. Após as desistências de algumas por diferentes motivos, permaneceram 23 mulheres até o final do estudo que, com muita disposição e dedicação, contribuíram para que esta pesquisa fosse realizada.



## **10 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Mais esclarecimentos se fazem necessários para que se estabeleça o papel do exercício físico agudo e crônico na modulação das variáveis medidas e a contribuição do treinamento seguramente representará um avanço para estudos futuros.

## REFERÊNCIAS

- ADAMCZAK, M. et al. Ageing and plasma adiponectin concentration in apparently healthy males and females. **Clinical Endocrinology**, n. 62, p. 114–118, 2005.
- \_\_\_\_\_. Decreased Plasma Adiponectin Concentration in Patients With Essential Hypertension. **American Journal of Hypertension**, n. 16, p.72–75, 2003.
- AHIMA, R. S.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends Endocrinol Metabolism**, v. 11, n. 8, p. 327-32, 2000.
- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. A. C. S. M. Manual do ACMS para teste de esforço e prescrição de exercício. **REVINTER**, Rio de Janeiro, p. 66, 2000.
- ANTUNA-PUENTE, B. et al. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. **Diabetes Metab**, v. 34, p. 2-11, 2008.
- ARITA, Y. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin in obesity. **Biochem Biophys Res Commun.**, v. 257, p. 79–83, 1999.
- ASIMAKOPOULOS, B. et al. Serum pattern of circulating adipokines throughout the physiological menstrual cycle. **Endocr J**, v.56, p. 425-433, 2009.
- BALDUCCI S, et al., Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss, **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, doi:10.1016/j.numecd.2009.04.015, 2009.
- BARRETT-CONNOR E. Epidemiology and the menopause: a global overview. **Int J Fertil Menopausal Stud** ; v. 38 , p. 6-14, 1993.
- BARROS NETO, T. L.; CÉSAR, M. C.; TEBEXRENI, A. S. Fisiologia do exercício. In: Ghorayeb N, BARROS, T. L. **O exercício. Preparação fisiológica, avaliação médica, aspectos especiais e preventivos**. São Paulo: Atheneu, 1999, p. 3-13.
- BARTNESS, T. J.; BAMSHAD, M. Innervation of mammalian white adipose tissue: implications for the regulation of total body fat. **Am J Physiol**, v. 275, n. 44, p. 1399-411, 1998.
- BENNETT, T.; WILCOX, R. G.; MACDONALD, I. A. Post-exercise reduction of blood pressure in hypertensive men is not due to acute impairment of barorefl ex function. **Clin Sci.**, v. 67, n. 1, p. 97-103, 1984.

BERG, A. H. et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. **Nat Med**, v. 7, p. 947–953, 2001.

BERLEZI E.M, et al. Comparação antropométrica e do nível de aptidão física de mulheres acima de 60 anos praticantes de atividade física regular e não praticantes. **Rev Bras Geriat Gerontol.** v.9, n.3. 2006;

\_\_\_\_\_. Estimativa dos fatores de risco cardiometabólico em mulheres pós-menopausa e a associação com a reposição hormonal. **Revista Contexto & Saúde, Ijuí**, v. 8, n. 16, Jan./Jun. 2009.

BILLAT, L. V. et al. Intermittent runs at the velocity associated with maximal oxygen uptake enables subjects to remain at maximal oxygen uptake for a longer time than intense but submaximal runs. **European Journal of Applied Physiology**, v. 81, n. 3, p. 188-196, 2000.

BILLAT, L. V. Interval training for performance: a scientific and empirical practice. Special recommendations for middle and long-distance running. Part I: aerobic interval training. **Sports Medicine, Auckland**, v. 31, n. 1, p. 13-31, 2001.

BLÜHER, M.; BULLEN, J. W. Jr, LEE, J. H.; KRALISCH, S.; FASSHAUER, M.; KLÖTING, N. et al. Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.91, n.6, p. 2310-6, 2006.

BOO, Y. C.; JO, H. Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein kinases. **Am J Physiol**, v. 285, p. 499-508, 2005.

BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Med Sci Sports Exerc.**, v. 14, n. 5, p. 377-81, 1982.

BOSSEMEYER R. P. Atividade física no climatério. In: FERNANDES, C. E. **Menopausa e tratamento**. São Paulo: Editora Segmento, 2003. p. 201-9.

BOUCHARD, C. **Atividade física e obesidade**. São Paulo: Manole, 2000.

BREDT, D. S. et al. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase. **Nature**, v. 351, n. 6329, p. 714-718, 1991.

BROCHU-GAUDREAU, K. et al. Adiponectin action from head to toe. **Endocr**, v. 37, p. 11-32, 2010.

BURGOMASTER, K. A. et al., Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. **J Physiol**, v. 586, p. 151-60, 2008.

CALLE, E. E et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. **N Engl J Med.**, v. 341, p. 1097-105, 1999.

CARVALHO, M. H.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 2, p. 304-312, 2006.

CASANOVA et al. Counting the number of proteins coupled to single nanoparticles. **J Am Chem Soc.**, v. 129, n. 42, p. 12592-3, 2007.

CERAVOLO, G. S. et al. Angiotensin II chronic infusion induces B1 receptor expression in aorta of rats. **Hypertension**, v. 50, n. 4, p. 756-61. 2007.

CHEDRAUI, P. et al. Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale. **Maturitas**, v. 57, n. 3, p. 271-278, 2007.

CHRISTOPHER, G. R. et al. High-intensity aerobic interval training increases fat and carbohydrate metabolic capacities in human skeletal muscle. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* v. 33, p. 1112–1123, 2008.

CHU, M. C. et al. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. **Am J Obstet Gynecol**, v.194, p. 100-104, 2006.

CLARKSON, P. et al. Exercise training enhances endothelial function in young mens. **Jornal on the American College of Cardiology**, v. 33, p. 1379-85, 1999.

CLARKSON, T. B. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. **Menopause**, v. 14, n. 3, p. 373-384, 2007.

CLAUDINO, M. A. et al. Improvement in relaxation response in corpus cavernosum from trained rats. **Urology**, v. 63, p. 1004-8, 2004.

CNOP, M et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. **Diabetologia**, v. 46, p. 459–69, 2004.

COHEN, R. A.; VANHOUTTE, P. M. Endothelium - dependent hyperpolarization: beyond nitric oxide and cyclic GMP. **Circulation**, v. 92, p. 3337-3349, 1995.

COLOMBEL, A.; CHARBONNEL, B. Weight gain and cardiovascular risk factors in the postmenopausal women. **Hum Reprod**, v. 1, p. 134-45, 1997.

COMBS, T. P. et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. **Diabetes**, v. 52, p. 268-76, 2003.

COPPOLA, A. et al. "Effect of weight loss on coronary circulation and adiponectin levels in obese women". **Int. J. Cardiol.** March, 2008. [DOI:10.1016/j.ijcard.2007.12.087](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.12.087). [PMID 18378021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378021/).

COSTA, J. V.; DUARTE, J. S. Tecido adiposo e adipocinas. **Acta Med Port**, v. 19, n. 3, p. 251-256, 2006.

COYLEWRIGHT, M.; RECKELHOFF, J. F.; OUYANG, P. Menopause and hypertension: an age-old debate. **Hypertension**, v. 51, n. 4, p. 952-9, 2008.

CURAT, C. A. et al. From blood monocytes to adipose tissue-residente macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. **Diabetes**, v. 53, n. 1, p. 2851.292, 2004.

DÂMASO A. **Etiologia da obesidade**. Rio de Janeiro: Medsi. 2003.

DAMIANI, D. **Tecido adiposo**: depósito de gordura ou um complexo órgão endócrino? Disponível em: [http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?id\\_materia=3272&fase=imprime](http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?id_materia=3272&fase=imprime)>. Acesso em: 10 jan. 2011.

DE LORENZI, D. R. S. et al. Fatores indicadores da sintomatologia climatérica. **RBGO**, v. 27, p. 12-9, 2005.

DELP, M. D. et al. Exercise training alters endothelium-dependent vasoreactivity of rat abdominal aorta. **J. Appl. Physiol**, v. 75, n. 3, p. 1354-1363, 1993.

DIEZ, J. J.; IGLESIAS, P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. **Eur J Endocrinol**. v.148, p. 293-300, 2003.

DONATO, G. B.; FUCHS, S. C.; OPPERMAN, K.; BASTOS, C.; SPRITZER, P. M. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. **Menopause**, v.13, p. 280-285., 2006;.

DÓREA, E. L.; LOTUFO, P. A. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. **Hipertensão**, v. 7, n. 3, p. 86-89, 2004.

DOUCHI, T. et al. Difference in segmental lean and fat mass components between pre- and postmenopausal women. **Menopause**, 2007.

DREXLER, H.; HORNIG, B. Endothelial dysfunction in human disease. **J. Mol. Cell. Cardiol**, v. 31, n. 1, p. 51-60, 1999.

DUBEY, R. K.; et al. Vascular consequences of menopause and hormone therapy: importance of timing of treatment and type of estrogen. **Cardiovasc. Res**, v. 66, n. 2, p. 295-306, 2005.

DUNN, C. L. et al. The comparative and cumulative effects of a dietary restriction and exercise on weight loss. **Int. J. Obes.**, v. 30, n. 1, p. 112-121. 2006.

ELAVSKY, S.; MCAULEY, E. Physical activity, symptoms, esteem, and life satisfaction during menopause. **Maturitas**, v. 52, n. 3-4, p. 374-85, 2005.

ERIKSSON, M. et al. Improved fibrinolytic activity during exercise may be an effect of the adipocyte-derived hormones leptin and adiponectin. **Thromb Res.**, v. 122, n. 5, p. 701-8, 2008.

ESHRE CAPRI WORKSHOP GROUP. Hormones and cardiovascular health in women. **Hum Reprod Update**, v. 12, n. 5, p. 483-97, 2006.

ESPOSITO, K.; et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. **JAMA**, v. 289, n.14, p.1799-804, 2003.

EVORA, P. R. B.; NOBRE, F. O papel das G-proteínas na fisiopatologia das doenças cardiovasculares. **Arq Bras Cardiol**, v. 72, n. 2, 1999.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines and inflammation. **J Allergy Clin Immunol**, v. 115, n. 5, p. 911-919, 2005.

FASSHAUER, M. et al. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. **FEBS Lett**, v. 507, p.142-6, 2001.

FATOUROS, I. G, et al. Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. **J Clin Endocrinol Metab**, Nov; v. 90, n. 11, p. 5970-7, 2005.

FERRIANI, R. A. Tratamento do climatério: medidas alternativas e estilo de vida. **Reprod Clim Supl**, v. 16, p. 54-60, 2001.

FISHER, A. B. et al. Endothelial cellular response to altered shear stress. **Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol**, v. 281, p. 529-533, 2001.

FONSECA, A. M.; BAGNOLI, R. V.; HALBE, H. W.; PINOTTI, J. A. **Terapia de reposição hormonal em situações especiais**. Rio de Janeiro. 2001. 204 p.

FONSECA-ALANIZ, M. H. et al. O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. **J Pediatr**, v. 83, n. 5, p. 192-203, 2007.

FONSECA, A. M. et al. Terapia de reposição hormonal em situações especiais. Rio de Janeiro. 2001. 204 p.

FORJAZ, C. L. et al. Low-intensity exercise provokes post-exercise hypotension and bradycardia in humans. **Hypertension**, p. 29:893, 1997.

FORJAZ, C. L. M. et al Climatério, hipertensão arterial e qualidade de vida: efeitos do treinamento aeróbico e da terapia hormonal. **J.Hipertens.**, v. 10, n. 4, p. 144-151, 2007.

FREEDMAN, R. R. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. **Am J Med.**, v.118, n. 12, p. 124-130, 2005.

FREITAS, E. V.; PY, L.; NERI, A. L.; CANÇADO, F.; GORZONI, M. L.; ROCHA, M. **Tratado de geriatria e gerontologia**. Guanabara Koogan, 2002.

FRIEDMAN, J. M.; HALAAS, J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 395, p. 763–770, 1998.

FULOP, T.; TESSIER, D.; CARPENTIER, A. The metabolic syndrome. **Pathol Biol.**, v. 54, n. 7, p. 375-386, 2006.

GALLO, J. J., et al. **Assistência ao idoso**: aspectos clínicos do envelhecimento. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

GANG, H., et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men in women. **Arch Intern Med**, v. 164, p. 1066–1076, 2004.

GAVRILA A. et al. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88. n. 10, p. 4823-31, 2003.

GEORGIU, D., et al. Cost-effectiveness analysis of longterm moderate exercise training in chronic heart failure. **The American Journal of Cardiology**, New York, v. 87, n. 8, p. 984-988, 2001.

GIBALA, M. J. et al. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1alpha in human skeletal muscle. **J Appl Physiol**, v. 106, n. 3, p. 929-34, 2009.

GOLDEN, S. H. et al. Endogenous postmenopausal hormones and carotid atherosclerosis: a case-control study of the atherosclerosis risk in communities cohort. **Am J Epidemiol**, v. 155, n. 5, p. 437-445, 2002.

GOLDSTEIN, B. J.; SCALIA, R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 6, p. 2563-2568, 2004.

GORDON, T. W. B. et al. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. **Ann. Intern. Med.**, v.89 p.157–161, 1978.

GOUMENOU, A. G. et al. The role of leptin in fertility. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 106, p. 118-124, 2003.

GREENBERG, A. S.; OBIN, M. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. **Am J Clin Nutr**, v. 83, p. 461-465, 2006.

GRIFFIN, K. L.; LAUGHLIN, M. H.; PARKER, J. L. Exercise training improves endothelium mediated vasorelaxation after chronic coronary occlusion. **J Appl Physiol**, v. 87, p. 1948-56, 1999.

GUIMARÃES, D. E. D., et al. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. **Rev Nutr**, v. 20, n. 5, p. 549-559, 2007.

GURD, B. J. et al. High-Intensity Interval Training Increases SIRT-1 Activity in human Skeletal Muscle. **Appl. Physiol. Nutr. Metab.**, v. 35:, p. 350-357, 2010.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 1014 p.:il.



HAGBERG, J. M. et al. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. **Sports Med.**, v. 30, n. 3, p. 193-206, 2000.

HALLIWILL, J. R. Mechanisms and clinical implications of post-exercise hypotension in humans. **Exerc Sport Sci Rev.**,v. 29, n.2, p. 65-70, 2001.

HANSEN, D. et al .The importance of an exercise testing protocol for detecting changes of peak oxygen uptake in cardiac rehabilitation. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 88, n.12, p. 1716-9, Dec. 2007.

HARRISON-BERNARD, L. M.; SCHULMAN, I. H.; RAIJ, L. Postovariectomy Hypertension is Linked to increased renal AT1 receptor and salt sensitivity. **Hypertension**, v. 42, p. 1157-1163, 2003.

HAYES, C.; KRISKA, A. Role of physical activity in diabetes management and prevention. **J Am Diet Assoc.**, v. 108. p. 19-23, 2008.

HEISS, C. et al. Plasma nitroso compounds are decreased in patients with endothelial dysfunction. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 47, n. 3, p. 573-579, 2006.

HERDER, C. et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Antiinflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. **Diabetologia.**, v. 52, p. 433-42, 2009.

HIGASHI, Y. et al. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. **Hypertension**, v. 33, n. 1, p. 591-597, 1999.

HIGASHI, Y.; YOSHIKUNI, M. Exercise and endothelial function: Role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. **Pharmacol Ther**, v. 102, n. 1, p. 87-96, 2004.

HISHIKAWA, K.; NAKAKI, T.; MARUMO, H.; SUZUKI, H.; KATO, R.; SARUTA, T. Up-regulation of nitric oxide synthase by estradiol in human aortic endothelial cells. **FEBS Lett**, v. 360, p. 291-3, 1995.

HOBBS, A. J. et al. Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol**, v. 39, p. 191-220, 1999.

HOBBS, A. J.; MONCADA, S. Antiplatelet properties of a novel, non-NO-based soluble guanylate cyclase activator, BAY 41-2272. **Vascular Pharmacology**, v. 40, n. 3, p. 149-154, 2003.

HOFFSTEDT, J., et al. Adipose tissue adiponectin production and adiponectin serum concentration in human obesity and insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 89, p. 1391-6, 2004.

HONG, S. C. et al. Correlation between estrogens and serum adipocytokines in premenopausal and postmenopausal women. **Menopause**, v. 14, p. 835-840, 2007.

HOTTA, K.; FUNAHASHI, T.; ARITA, Y. et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 20, p.1595-9, 2000.

HOTAMISLIGIL G. et al. Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. **J Clin Invest.** v.95, p. 2409-15, 1995.

HULVER, M. W. et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 283, p. 861- 865, 2002.

HUNG, J.; MCQUILLAN, B. M.; THOMPSON, P. L.; BEILBY, J. P. Circulating adiponectin levels associate with inflammatory markers, insulin resistance and metabolic syndrome independent of obesity. **Int J Obes.**, v. 32, p. 772-779, 2008.

IM, JEE-AEE A., et al. Plasma adiponectin levels in postmenopausal women with or without long-term hormone therapy. **Maturitas** , v. 54, p. 65-71, 2006.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Estatísticas populacionais. Expectativa de vida das mulheres no Brasil.** Disponível em: <[www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)>. Acesso em: 20 jun 2009.

JAFFE, A. S. Cardiovascular biomarkers: the state of the art in 2006. **Clin Chim Acta**, v. 381, p. 9-13, 2007.

JAMURTAS, A. Z., et al. Effect of exercise on oxidative stress in individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **In Vivo**, v. 20, n. 6, p. 875-80, 2006.

JUNQUEIRA, L. C. U. E.; CARNEIRO, J. **Histologia básica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

JÜRIMÄE, J.; PURGE, P.; JÜRIMÄE, T. Adiponectin is altered after maximal exercise in highly trained male rowers. **Eur J Appl Physiol**, v. 93, n. 4, p.502-5, 2005.

KALISH, G.M., et al. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the Post-menopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. **J Clin Endocrinol Metab.** v.88, p.1646–52, 2003.

KAMINSKY, L. A.; WHALEY, M. H. Effect of interval type exercise on excess post-exercise oxygen consumption (EPOC) in obese and normal-weight women. **Medicine in Exercise, Nutrition and Health**, v. 2, p. 106-111, 1993.

KANNEL, W. B. Pressão arterial como fator de risco cardiovascular. **JAMA**, n. 4, p. 689-696, 1996.

KANNEL, W.B. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: prospective results from the Framingham Study. **Am. Heart J.**, v. 114, p. 413–419, 1987.

KARELIS, A. D., et al. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 89, n. 6, p. 2569-75, 2004.

KARVONEN, M. J.; KENTALA, E.; MUSTALA, O. The effects of training on heart rate; a longitudinal study. **Ann Med Exp Biol Fenn**, v. 35, n. 3, 1957.

KIM, E. S. et al. Improved insulin sensitivity and adiponectin level after exercise training in obese Korean youth. **Obesity.** v.15, n. 12, p. 3023-30, 2007.

KING, J., et al. A comparison of high intensity vs. Low intensity exercise on body composition in overweight women. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Madison, v. 33, n. 5, p. 228, 2001.

KINGWELL, B. A.; JENNINGS, G. L.; DART, M. A. Exercise and endothelial function. **Circulation**, v.102, n. 22, 2000.

KINGWELL, B. A.; JENNINGS, G. L.; DART, M. A. Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. **Am J Physiol**, v. 272, p.1070-1077, 1997.

KLEIBLOVA, P.; SPRINGER, D. HALUZIK, M. The influence of hormonal changes during menstrual cycle on serum adiponectin concentrations in healthy women. **Physiol Res.**, v.55, p. 661-666, 2006.

KLEIN, S. The case of visceral fat: argument for the defense. **Journal of Clinical Investigation**, v. 113, n. 11, p. 1530-32, 2004.

KLEINBONGARD, P. et al. Plasma nitrite concentrations reflect the degree of endothelial dysfunction in humans. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 40, n. 2, p. 295-302, 2006.

KLINE, G. M. et al. Estimation of  $VO_{2max}$  from a one-mile trackwalk, gender, age and body weight. **Med Sci Sports Exerc.**, v. 19, n. 3, p. 253-9, 1987.

KONDO, T.; KOBAYASHI, I.; MURAKAMI, M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. **Endocrine Journal**, v. 53, n. 2, p. 189-195, 2006.

KRAEMER, R. R. et al. Adiponectin responses to continuous and progressively intense intermittent exercise. **Med Sci Sports Exerc.** v. 35, n. 8, p.1320-5, 2003.

KURU, O., et al. Effect of exercise on blood pressure in rats with chronic NOS inhibition. **Eur J Appl Physiol**, v. 87, p. 134-40, 2002.

LANFRANCO, F. et al. Serum adiponectin levels in hypogonadal males: influence of testosterone replacement therapy. **Clin Endocrinol**, v. 60, p. 500-7, 2004.

LEAN, M. E. J.; HAN, T. S.; MORRISON, C. E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. **BMJ**, v. 311, p. 158-61, 1995.

LEAN, M. E.; HAN, T. S.; SEIDELL, J. C. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. **Lancet**, v. 351, p. 853-6, 1998.

LECKE S.B. et al. Influence of habitual physical activity on body composition, adipokine serum levels and gene expression on adipose tissue of PCOS women: a pilot study. *Abstract book of the Androgen Excess and PCOS Society: Update Meeting. The heterogeneous nature of PCOS: Implications for treatment.* Gramado: 2010.

LEE, J. M. et al. The relationship between adipokines, metabolic parameters and insulin resistance in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes. **J Int Med Res**, v. 37, p.1803-1812, 2009.

LEHNINGER A. **Princípios da bioquímica**. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.

LEVINGER, I. et al. Inflammation, hepatic enzymes and resistance training in individuals with metabolic risk factors. **Diabet Med.**, v. 26, n.3, p.220-7, 2009.

LIAO, K. K. M.; HUNTER, M. S. Preparação para a menopausa: avaliação das expectativas de uma intervenção educativa de saúde na mulher de meia-idade. **Maturitas-Brasil**, v. 1, p. 59-67, 1999.

LINDH-ÅSTRAND, L. et al. Women's conception of the menopausal transition—a qualitative study. **J Clin Nurs.**, v. 16, n. 3, p. 509-17, 2007.

LINS, A. P. M.; SICHIERI, R. Influência da Menopausa no Índice de Massa Corporal. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 45, n. 3, 2001.

LOBO, R. A. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones, **Maturitas**, v. 60, p. 10-18, 2008.

MACDONALD, H. M. et al. Longitudinal changes in weight in perimenopausal and early postmenopausal women: effects of dietary energy intake, energy expenditure, dietary calcium intake and hormone replacement therapy. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 27, p. 669–676, 2003.

MAEDA, K. et al. cDNA Cloning and Expression of a Novel Adipose Specific Collagen-like Factor, apM1 (Adipose Most Abundant Gene Transcript 1). **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 221, p. 286-289, 1996.

MAEDA, S., et al. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. **Life Sci**, v. 69, n. 9, p. 1005-16. 2001.

MAIORANA, A., et al. Combined aerobic and resistance exercise training improves functional capacity and strength in CHF. **Journal of Applied Physiology**, v. 88, p. 1565-70, 2002.

MAKRIDES, L.; HEIGENHAUSER, G. J.; JONES, N. L. High-intensity endurance training in 20- to 30- and 60- to 70-yr-old healthy men. **Journal of applied physiology**, Bethesda, v. 69, n. 5, p. 1792-1798, 1990.

MARCELL, T. J. et al. Exercise training is not associated with improved levels of C-reactive protein or adiponectin. **Metabolism**, v.54, n. 4, p.533-41, 2005.

MATSUBARA, M.; MARUOKA, S.; KATAYOSE S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, p. 2764-69, 2002.

MATSUDO, S. M. M.; MATSUDO, V. K. R. Osteoporose e atividade física. **Rev Bras Cienc Mov**, v. 5, n. 3, p. 33-59, 1991.

MCARDLE, W.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

MCFARLANE, S. I.; BANERJI, M.; SIWERS, J, R. Insulin resistance and cardiovascular disease. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 86, p.713–718, 2001. MEEKS, S. M. P. T. The role of the physical therapist in the recognition, assessment, and exercise intervention in persons with, or at risk for, osteoporosis. **Top Geriatr Rehabil**, v. 21, n. 1, p. 42-50, 2005.

MELBY, M. K. **Chilliness**: a vasomotor symptom in Japan. *Menopause*, 2007.

MICHAEL, J., et al. A Sparing Effect of Increased Plasma Fatty Acids on Muscle and Liver Glycogen Content in the Exercising Rat. **Biochem. J.**, v. 156, p. 647-655, 1976.

MIKKOLA, T. S.; CLARKSON, T. B. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. **Cardiovascular Research**, v. 53, n. 3, p. 605–619, 2002.

MILEWICZ, A. et al. Serum adiponectin concentration and cardiovascular risk factors in climacteric women. **Gynecol Endocrinol**, v. 20, n. 2, p. 68-73, 2005.

MISSO, M. L.; JANG, C.; ADAMS, J. et al. Differential expression of factors involved in fat metabolism with age and the menopause transition. **Maturitas**, v. 51, n. 3, p. 299-306, 2005.

MISZKO, T. A.; CRESS, M. E. A lifetime of fitness. Exercise in the perimenopausal and postmenopausal woman. **Clin Sports Med**, v. 19, n. 2, p. 215-32, 2000.

MOLARIUS, A., et al. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the who monica project. **J Clin Epidemiol**, v. 52, p. 1213-24, 1999.

MOMBOULI, J. V.; VANHOUTTE, P. M. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 31, n. 1, p. 61-74, 1999.

MONCADA, S. et al. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. **Pharmacol. Rev.**, v. 43, n. 2, p. 109-142, 1991.

MONCADA, S. Nitric oxide. **J. Hypertens. Suppl.**, v. 12, n. 10, p. 35-39, 1994.

MONCADA, S.; HIGGS, E. A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. **Br. J. Pharmacol**, v. 147, suppl 1, p. 193-201, 2006.

MONCADA, S.; HIGGS, E. A.; FURCHGOTT, R. International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research. **Pharmacol Rev.**, v. 49, n. 2, p. 137-42, Jun. 1997. Review. No abstract available.

MOREIRA, P. B. B. Treinamento Aeróbico Intervalado na Insuficiência Cardíaca. **Revista do Derc: Órgão oficial do Departamento de Ergometria, Reabilitação Cardíaca e Cardiologia Desportiva da SOCERJ**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 35, p. 11-12, 2008. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/sbc-derc/revista/2008/43/pdf/Rev43-p11-12.pdf>>. Acesso em: 03 jun 2009.

MORO, M. A. et al. cGMP mediates the vascular and platelet actions of nitric oxide: confirmation using an inhibitor of the soluble guanylyl cyclase. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 93, n. 4, p. 1480-1485, 1996.

MORROW JR, D. A., et al. Evaluation of the AccuTnI cardiac troponin I assay for risk assessment in acute coronary syndromes. **Clin Chem.**, v. 49, n. 8, p. 1396-8, Aug. 2003. No abstract available.

MOSCA, L. et al. Waist circumference predicts cardiometabolic and global Framingham risk among women screened during National Woman's Heart Day. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 15, n. 1, p. 24-34, 2006.

MOSCHOS, S.; CHAN, J. L.; MANTZOROS, C. S. Leptin and reproduction: a review. **Fertil Steril**, v. 77, p. 433-444, 2002.

MURTHY, N. et al. Dietary factors and cancer chemoprevention: an overview of obesity-related malignancies. **Journal of Postgraduate Medicine**. v. 55, n. 1, p. 45-54, 2009.

NICKEL, T. et al. Immunomodulatory Effects of Aerobic Training in Obesity. Hindwi Publishing Corporation, **Mediators of Inflammation**. v. 2011, Articles ID 308965, p.10, 2011.

NISHIZAWA, H.; SHIMOMURA, I.; KISHIDA, K. et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. **Diabetes**, v. 51, p 2734-41, 2002.

NÓBREGA, F. J. **Distúrbios da nutrição**. Rio de Janeiro: Revinter, 1998.

NORRIBON, J.; SUNDENBERG, C. J.; AMELN, H. PGC-1 $\alpha$  mRNA expression is influenced by metabolic perturbation in exercising human skeletal muscle. **J Appl Physiol.**, v. 96, p. 189–194, 2004.

OBERBACH, A. et al. Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. **Eur J Endocrinol**, v. 154, n. 4, p.577-85, 2006.

OBERMEYER, C. M.; REHER, D.; SALIBA, M. Symptoms, menopause status, and country differences: a comparative analysis from DAMES. **Menopause**, v. 14, n. 4, p. 788-797, 2007.

OH, J-Y, et al. Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in an urban Korean population. **Diabetes Care**, v. 27, p. 2027-2032, 2004.

PADWAL, R.; STRAUS, S. E.; MCALISTER, F. A. Cardiovascular risk factors and their impact on decision to treat hypertension: an evidence-based review. **BMJ**, v. 322, n. 1292, p. 977-80, 2001.

PAI, J. K. et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. **N Engl J Med.**, v. 351, p.2599-610, 2004.

PALMER, R. M. J. et al. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. **Nature**, v. 333, n. 6174, p. 664-666, 1988.

PARK, J. S., et al. Insulin resistance independently influences arterial stiffness in normoglycemic normotensive postmenopausal women. **Menopause**, v. 17, n. 4, p.779-84, Jul, 2010.

PARRY, B. L., et al. Sleep, rhythms and women's mood. Part II. Menopause. **Sleep Med Rev**, v. 10, n. 3, p. 197-208, 2006.

PASQUALI, R. et al. Influence of menopause on blood cholesterol levels in women: the role of body composition, fat distribution and hormonal milieu. Virgilio Menopause Health Group. **J Intern Med.**, v.241, p. 195-203, 1997.

PEDRO, A. O. et al. Síndrome do climatério: inquérito populacional domiciliar em Campinas, SP. **Rev Saúde Pública**, v. 37, n. 6, p. 735-42, 2003.

PÉNICAUD, L. et al. The autonomic nervous system, adipose tissue plasticity, and energy balance. **Nutrition**, v. 16, p. 903-908, 2000.

PEREIRA, et al., Peroxidação Lipídica e Inativação do Óxido Nítrico na Pós-Menopausa. **Arq Bras Cardiol**, v. 80, n. 4, 406-14, São Paulo, SP, 2003.

PEREIRA, A. C. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene variant modulates the relationship between serum cholesterol levels and blood pressure in the general population: new evidence for a direct effect of lipids in arterial blood pressure. **Atherosclerosis**, v. 184, n. 1, p. 193-200, 2006.



PHILLIPS, G. B.; JING, T.; HEYMSFIELD, S. B. Does insulin resistance, visceral adiposity, or a sex hormone alteration underlie the metabolic syndrome? **Studies in women. Metabolism.**, v. 57, p. 838-844, 2008.

POEHLMAN, E. T.; M. J.; TOTH ; A.W. GARDNER. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. **Ann. Intern. Med.**, v.123, p 673–675, 1995.

PRESTES, J. et al. Effects of resistance training on resistin, leptin, cytokines, and muscle force in elderly post-menopausal women. *Journal of Sports Sciences*. p.1-9, *iFirst* article, 2009.

RANKINEN, T. et al. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: roc analysis. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 23, p. 801-9, 1999.

RECKELHOFF, J. F.; FORTEPIANI, L. A. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. **Hypertension**, v. 43, p. 918-923, 2004.

REIS, C. M., et al. Composição Corpórea, Distribuição de Gordura e Metabolismo de Repouso em Mulheres Histerectomizadas no Climatério - Há Diferenças de Acordo com a Forma da Administração do Estrogênio? **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 44, n. 2, p. 178-85, 2000.

REXRODE, K. M. et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. **Circulation**, v.108, p.1688-93, 2003.

RICHARDS, A. A. et al. Adiponectin Multimerization Is Dependent on Conserved Lysines in the Collagenous Domain: Evidence for Regulation of Multimerization by Alterations in Posttranslational Modifications. **Molecular Endocrinology**, v. 20, n. 7, p. 1673-1687, 2006.

RING-DIMITRIOU, S. et al. The effect of physical activity and physical fitness on plasma adiponectin in adults with predisposition to metabolic syndrome. **Eur J Appl Physiol**, v.98, n.5, p. 472-81, 2006.

ROMANI R. F.; DREWS F. B.; YAMAGUCHI, H. M. Regulação da alimentação, homeostase nutricional e processos metabólicos: a relação entre os hormônios envolvidos, obesidade e diabetes mellitus tipo 2. 28ª Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Rev HCPA**, 28(Supl), 2008.

RONTI, T.; LUPATTELLI, G. MANNARINO, E. The endocrine function of adipose tissue: an update. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 64, n. 4, p. 355-65, 2006.

ROSSELLI, M. et al. Circulating Nitric Oxide (Nitrite/Nitrate) Levels in Postmenopausal Women Substituted With 17 $\beta$ -Estradiol and Norethisterone Acetate - A Two-Year Follow-up Study. **Hypertension**, v. 25, p. 848-853, 1995.

ROSSI, R.; et al. Menopause and cardiovascular risk. **Pathophysiol Haemost Thromb**, v. 32, n. 5-6, p. 325-8, 2002

RUDERMAN, N. B.; BERCHTOLD, P.; SCHNEIDER, S. Obesity-associated disorders in normal-weight individuals: some speculations, **Int J Obes**, v. 6, p. 151-157, 1982.

SABIA, R. V.; SANTOS, J. E.; RIBEIRO, R. P. P. Efeito da atividade física associada à orientação alimentar em adolescentes obesos: comparação entre o exercício aeróbio e anaeróbio. **Rev Bras Med Esporte**, v. 10, n. 5, 2004.

SALAS-SALVADÓ, J., et al. Plasma adiponectin distribution in a Mediterranean population and its association with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. **Metabolism**, v. 56, p. 1486-1492, 2007.

SANTANIEMI, M.; KESÄNIEMI, Y. A.; UKKOLA, O. Low plasma adiponectin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. **Eur J Endocrinol**, v. 155, p. 745-750, 2006.

SARTORI-VALINOTTI, J. C. et al. Sex differences in oxidative stress and the impact on blood pressure control and cardiovascular disease. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 34, n. 9, p. 938-45, 2007.

SCHNEIDER, J. G. et al. Low plasma adiponectin levels are associated with increased hepatic lipase activity in vivo. **Diabetes Care**, v. 28, p. 2181-2186, 2005.

SESSA, W. C., et al. Chronic exercise in dog increase coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. **Circ Res**. v.74. p.349-53, 1994.

\_\_\_\_\_. The nitric oxide synthase family of proteins. **J Vasc Res.**, v. 31, n. 3, p. 131-43, May-Jun. 1994. Review.

SHAMSHIEV, A.T. et al. Dyslipidemia inhibits Toll-like receptor-induced activation of CD8 $\alpha$  – negative dendritic cells and protective Th1 type immunity, **Journal of Experimental Medicine**. v. 204, n. 2, p. 441-452, 2007.

SHEN W. et al. Role of EDRF in the regulation of regional blood flow and vascular resistance at rest and during exercise in conscious dog. **J Appl Physiol**. v.77, p.165-72, 1994.

SHEPHARD, R. J. Physiological basis of training in the elderly. **Science & Sports**, v. 9, p. 189-96, 1994.

SIASOS, G. et al. l-Arginine, the substrate for NO synthesis: An alternative treatment for premature atherosclerosis? **Int. J. Cardiol.**, v. 116, n. 3, p. 300-308, 2007.

SIEMINSKA, L. et al. Effect of postmenopause and hormone replacement therapy on serum adiponectin levels. **Metabolism**, v. 54, n.12, p. 1610-4, 2005.

SILVA, A. S. **Efeitos do treinamento físico associado a suplementação de L-arginina na resposta relaxante de artéria femoral de ratos.** p. 83. Tese (Doutorado em Ciências da Motricidade) – Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2009.

SIMONSON, S.R. The immune response to resistance exercise. *Journal of Strength and Conditioning Research*, v.15, n.3, p.378-384, 2001.

SIMS, E. A. H. Characterization of the syndromes of obesity, diabetes mellitus and obesity. **Obes Res.** v. 6, p. 246–254, 1982.

SITES, C. K. et al. The effect of hormone replacement therapy on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 90, p. 2701–7, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2006.

VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO – DBH – VI. Revista Brasileira de Hipertensão. v.17, p. 11-17, 2010.

SOULES, M. R. et al. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). **J Womens Health Gen. Based. Med.**, v. 10, n. 9, p. 843-848, 2001. *Kardiologia Polska.* v. 68, n. 7, p. 753–760, 2010.

SPONTON, C. H. et al. Women with TT genotype for eNOS gene are more responsive in lowering blood pressure in response to exercise. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.** 2010.

SPRITZER, P. M. et al Leptin concentrations in hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism: influence on LH and relationship with hormonal, metabolic, and anthropometric measurements. **Hum Reprod**, 16: 1340-1346, 2001.

STEVENSON, J. C.; D. CROOK, I. F.; GODSLAND, P.; COLLINS & M. I. WHITEHEAD. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: nonlipid effects. **Drugs**, 47: 35–41, 1994

STÖRK, S. et al. Low levels of adiponectin predict worsening of arterial morphology and function. **Atherosclerosis**. v. 194, n. 2, p. 147-53, 2007.

ST-PIERRE, D. H. et al. Lifestyle behaviours and components of energy balance as independent predictors of ghrelin and adiponectin in young non-obese women. **Diabetes Metab.**, 32(2):131-9, 2006.

SULLIVAN, M. J.; HIGGINBOTHAM, M. B.; COBB, F. R. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. **Circulation**. v. 79, p. 324-29, 1989.

SUMINO, H. et al. Plasma adiponectin levels in post-menopausal women receiving hormone replacement therapy. **J Int Med Res.**, 639-45, 2004.

SYKOWSKY, P. A et al. Secular trends in Long term Sustained Hypertension, Long Term Treatment and Cardiovascular Morbidity. The Framingham heart Study 1950 to 1990. **Circulation**. v. 93, n.4, p. 697-703, 1996.

TADDEI, S. et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. **Hypertension**. v. 28, n. 4, p. 576-82, Oct. 1996.

TAJTÁKOVA, M. et al. Adiponectin as a biomarker of clinical manifestation of metabolic syndrome, **Endocr Regul**. v. 40, p. 15-19, 2006.

TANKO, L. B. et al. Novel associations between bioavailable estradiol and adipokines in elderly women with different phenotypes of obesity: implications for atherogenesis. **Circulation**. v. 110, p. 2246–52, 2004.

TCHERNOF, A. et al. Regional Differences in Adipose Tissue Metabolism in Women. **Diabetes**. v. 55, n. 5, p. 1353-1360, 2006.

TJØNNA, A. E. et al. Aerobic interval training reduces cardiovascular risk factors more than a multitreatment approach in overweight adolescents. **Clinical science**. Londres, v. 116, n. 4, p. 317-326, 2009.

TOSTES, R. C. et al. Effects of estrogen on the vascular system. **Braz J Med Biol Res**. v. 36, n. 9, p. 1143-1158, 2003.

TSCHRITTER, O., et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. **Diabetes**. v. 52, p. 239-243, 2003.

TUOMISTO, K. et al. C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study. **Thromb Haemost**, v. 95, p. 511- 8, 2006.

UTIAN, W. H. Direction, misdirection and misconception in menopause research and management. **Br J Obstet Gynaecol**. v. 103, n. 8, p. 736-9.1996.

UTIAN, W. H. Quality of life (QOL) in menopause. **Maturitas**. v. 57, n.4, p.100-2, 2007.

VALENCIA, M. H.; ZARATE, A.; GALVAN, R. E. [Adiponectin levels in perimenopause]. **Ginecol Obstet Mex**, v. 76, p. 450-45, 2008.

VANHOUTTE, P. M. Endothelial control of vasomotor function: from health to coronary disease. **Circ. J**. v. 67, n. 7, p. 572-575, 2003.

VIARO, F. et al. Expression of nitric oxide synthases in the pathophysiology of cardiovascular diseases. **Arq. Bras. Cardiol**. v. 74, n. 4, p. 380-393, 2000.

VILLAVERDE-GUTIÉRREZ, C. et al. Quality of life of rural menopausal women in response to a customized exercise programme. **J Adv Nurs**. v. 54, n 1, p.11-9, 2006.

WASSERTHEIL-SMOLLER, S. et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women:baseline data from the Women's Health Initiative. **Hypertension**, v. 36, p. 780-789, 2000.

WEBB, R. C. Smooth muscle contraction and relaxation. **Adv. Physiol. Educ**. v. 27, n. 1-4, p. 201-206, 2003.

WEYER, C. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 86, p.1930-5, 2001.

WHITEHEAD, J. P. et al. Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome. . **Diabetes, obesity and Metabolism**. v.8, p.264-280,2006.

WILLENHEIMER, R. et al. Effects on quality of life, symptoms, and daily activity 6 months after termination of an exercise training programme in heart failure patients. **International Journal of Cardiology**. v .77, p. 25-31, 2001.

WILLENHEIMER, R. et al. Exercise training in heart failure improves quality of life and exercise capacity. **European Heart Journal**. v. 19, p.774-81, 1998.

WILUND, K. R. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? **Clin Sci.**, v.112, p. 543-55, 2007.

WING, R. R. et al. Weight gain at the time of menopause. **Arch Intern Med**. v. 151, p. 97-102, 1991.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Study Group**. Geneva: World Health Organization; 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. report of a world health organization consultation. geneva: World Health Organization. **Who Obesity Technical Report Series**. n. 284. p. 256. 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech. **Rep. Ser.** v. 866, p. 1-107, 1996.

XITA, N. et al. The adiponectin-to-leptin ratio in women with polycystic ovary syndrome: relation to insulin resistance and proinflammatory markers. **Metabolism**, v. 56, p.766-771, 2007.

YANE, S L. L. et al. Postmenopausal Hypertension: Role of the Renin-Angiotensin **System Hypertension**.v. 56, p. 359-363, 2010.

YATAGAI, T.; . et al. Relationship between exercise training-induced increase in insulin sensitivity and adiponectinemia in healthy men. **Endocr J.**, 50(2):233-8, 2003.

\_\_\_\_\_ et al. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. **Metabolism**. v. 52 , n. 10, p.1274-8, 2003.

YOKOTA, T. et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. **Blood**, v. 96, p. 1723–1732, 2000.

YOU, T. et al Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 288, p. 741- 747, 2005.

YUSUF, P. S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries ( the INTERHEART study): case-control study. **The Lancet**, v. 364, n. 9438, p.937-952, 2004.

ZAGO, A, S; ZANESCO, A. Óxido Nítrico, Doenças Cardiovasculares e Exercício Físico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 87, p. 264-270, 2006.

ZAMBONI, M. et al. Effects of age on body fat distribution and cardiovascular risk factors in women. **Am J Clin Nutr**. v. 66, p. 111-115, 1997.

ZANESCO, A.; ANTUNES, E. Células Endoteliais. In: HERNANDES F. C.; COLLARES-BUZATO, C. B. (Eds). **Células**. São Paulo: Manole, 2005.

ZANESCO, A.; ANTUNES, E. Effects of exercise training on the cardiovascular system: Pharmacological approaches. **Pharmacol Ther**. v. 114, p. 307-17, 2007.

ZANESCO, A.; ZAROS, P.R. Exercício físico e menopausa. **Rev Bras Ginecol Obstet**. v.31, n. 5 p.254-61,2009.

ZAROS, P. R.; PIRES, C. E.; BACCI, M. J. R.; de MORAES, C.; ZANESCO A. Effect of 6-months of physical exercise on the nitrate/nitrite levels in hypertensive postmenopausal women. **BMC Womens Health**. v. 19, p. 9-17, 2009.

ZIMMET, P.; THOMAS, C. R. Genotype, obesity and cardiovascular disease – has technical and social advancement outstripped evolution? **J Intern Med**. v. 254, p. 114-25, 2003.

## APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Convidamos você para participar do nosso projeto de pesquisa, cujo título é “Influência do treinamento aeróbio no nível de óxido nítrico, leptina e adiponectina em mulheres na menopausa” e tem como objetivo avaliar o efeito do treinamento físico aeróbio na concentração de leptina, adiponectina e óxido nítrico. Os procedimentos e as avaliações serão exame físico, medida de peso, altura, circunferência abdominal, frequência cardíaca e medida de pressão arterial. Uma amostra de sangue (10ml) para análise da bioquímica básica e para a determinação da leptina, adiponectina e óxido nítrico será coletada. Todas as participantes serão submetidas também a um programa de atividades físicas supervisionadas no período de (03 sessões por semana/ 60 minutos de duração cada sessão). Seus riscos serão minimizados, pois todos os materiais utilizados para as coletas sanguíneas serão descartáveis e profissionais qualificados farão as coletas sanguíneas (enfermeiras). Como benefício, você poderá apresentar melhora no quadro funcional geral, decorrente do próprio efeito da atividade física, além dos benefícios específicos na diminuição e/ou manutenção dos valores pressóricos. Na realização da atividade física os possíveis riscos serão dores musculares e câimbras que poderão ser controlados com alongamentos antes e após o treinamento físico. Com relação às coletas sanguíneas os riscos são o surgimento de possíveis hematomas, que serão controladas seguindo as orientações da técnica de enfermagem após a coleta.

**Confidencialidade:** Todas as informações obtidas no estudo serão confidenciais e, o seu nome não será divulgado em momento algum. Apenas você e o pesquisador responsável pelo estudo terão acesso a esses dados. Ainda, toda e qualquer informação será utilizada apenas para os fins acadêmicos exclusivos deste projeto. Além disso, serão retiradas duas cópias deste termo, ficando uma em seu poder e outra com o responsável deste estudo.

**Liberdade para interromper a participação:** Entende-se que a qualquer momento você (voluntária), poderá pedir para interromper sua participação na realização do projeto de pesquisa e, também assim que desejar, lhe serão entregues os dados referentes ao estudo pelo pesquisador responsável em oportunidade posterior.

**Esclarecimento:** Declaro que todas as informações foram esclarecidas por este termo ou em conversa com o responsável e que estou ciente de todos os procedimentos que serão realizados. Assim, concordo em participar do estudo em questão.

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Angelina Zanescio

Orientadora

Valéria Ribeiro Nogueira Barbosa

Pesquisadora Responsável – Doutoranda

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – Campus Rio Claro

Endereço: Av. 24 A, 1515, Telefone 3523 8618

[valeriarnb@gmail.com](mailto:valeriarnb@gmail.com)



**APÊNDICE B – Panfleto convite****CONVITE**

Convidamos mulheres acima de 50 anos para desenvolver atividade física.

Havendo interesse entre em contato com Valéria ou Giselda (19-8184.4106), em qualquer horário.

Ou no Departamento de Educação Física: Telefone: 3526-4324 (das 14:00 as 17:00h)

Ou no Laboratório de atividade física e saúde (prédio Novo): (das 08:30 as 11:00h)

Período: 13 a 29 de agosto de 2008

## ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Rio Claro



## DECISÃO CEP N° 14/2008

Instituição: <b>UNESP – IB – CRC</b>	Departamento: Educação Física
Protocolo nº: 5037	Data: 19.08.08
Projeto de Pesquisa: "Influência do treinamento físico aeróbio no nível de óxido nítrico, leptina e adiponectina em mulheres na menopausa"	

Pesquisa Individual	Pesquisador Responsável:
---------------------	--------------------------

Pesquisa Alunos de Graduação	Pesquisador Responsável:
	Orientando(a):

Pesquisa Alunos de Pós-Graduação	Pesquisador Responsável: Valéria Ribeiro Nogueira Barbosa
	Orientador(a): Profa.Dra. Angelina ZanESCO

Objetivo Acadêmico:	<input type="checkbox"/> TCC
	<input type="checkbox"/> Mestrado
	<input checked="" type="checkbox"/> Doutorado
	<input type="checkbox"/> Outros (especificar)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Biociências da UNESP – Campus de Rio Claro, em sua 31ª reunião ordinária, realizada em 16/09/2008,	
<input checked="" type="checkbox"/>	<b>Aprovou</b> o Projeto de Pesquisa acima citado, ratificando o parecer emitido pelo relator.
<input type="checkbox"/>	<b>Referendou</b> o Projeto de Pesquisa acima citado, ratificando o parecer emitido pelo relator.
<input type="checkbox"/>	Aprovou <b>retornar</b> ao interessado para atendimento das <b>pendências</b> encontradas (prazo máximo de 60 dias):
<input type="checkbox"/>	<b>Não Aprovou.</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Retirou</b> , devido à permanência das pendências.
<input type="checkbox"/>	Aprovou o Projeto de Pesquisa acima citado e o <b>encaminha</b> , com o devido parecer, para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa- <b>CONEP/MS</b> , por se tratar de um dos casos previstos no capítulo VIII, item 4.c.

Rio Claro, 16 de setembro de 2008.

Profa. Dra. Maria Izabel Souza Camargo  
Coordenadora do CEP