



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



**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO INTERVALADO NAS  
PRESSÕES RESPIRATÓRIAS NA CONCENTRAÇÃO DE  
NITRITO/NITRATO E DO RECEPTOR DE LEPTINA SOLÚVEL  
EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA**

**GISELDA FÉLIX COUTINHO**

**Rio Claro**  
**Outubro, 2010**

GISELDA FÉLIX COUTINHO

**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO INTERVALADO NAS  
PRESSÕES RESPIRATÓRIAS NA CONCENTRAÇÃO DE  
NITRITO/NITRATO E DO RECEPTOR DE LEPTINA SOLÚVEL  
EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências – UNESP/Rio Claro, como requisito obrigatório para obtenção do título de Doutor do Programa de Pós Graduação em Ciências da Motricidade Área de Biodinâmica da Motricidade Humana.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Angelina ZanESCO

**Rio Claro  
Outubro, 2010**

*Posso ter defeitos, viver ansioso  
e ficar irritado algumas vezes, mas  
não esqueço de que minha vida é  
a maior empresa do mundo, e posso  
evitar que ela vá à falência.*

*Ser feliz é reconhecer que vale  
a pena viver apesar de todos os  
desafios, incompreensões e períodos de crise.*

*Ser feliz é deixar de ser vítima dos  
problemas e se tornar um autor  
da própria história. É atravessar  
desertos fora de si, mas ser capaz de  
encontrar um oásis no recôndito  
de sua alma.*

*É agradecer a Deus a cada manhã  
pelo milagre da vida.*

*Ser feliz é não ter medo dos próprios sentimentos.*

*É saber falar de si mesmo*

*É ter coragem para ouvir um “não”.  
É ter segurança para receber uma crítica, mesmo que injusta.*

*Pedras no caminho? Guardo todas, um dia vou construir um castelo...  
( **Fernando Pessoa** )*

*Dedico este trabalho*

*Consagração dos esforços de todos os que estiveram envolvidos  
na sua realização...*

*A Deus: fonte suprema e inesgotável de amor e força, a qual me possibilitou enfrentar os  
empecilhos e que hoje me concede atingir mais uma meta em minha vida,*

*Aos meus filhos: Sávio e Cecília, minha razão de viver, dando-me coragem para  
prosseguir com confiança necessária para realizar meus sonhos*

*Aos meus pais: Pedro (in memoriam) e Cecília, meus verdadeiros orientadores e  
colaboradores em minhas conquistas,*

*Ao meu esposo Muniz: pela paciência, amizade e companheirismo*

*As minhas irmãs: Geralda e Giselly, por serem o meu suporte, força e equilíbrio,*

*Aos meus irmãos: Geraldo e Guilherme: pelo afeto e carinho*

## *Agradecimentos*

*São muitas as pessoas às quais devo agradecer, pois nenhuma atividade científica é isolada. Ao longo do caminho, tive o apoio e a orientação de todas as pessoas que depositaram sua confiança em mim. Gostaria de agradecer em particular:*

*À Profa.Dra Angelina Zanesco: pela sua luz infinita. Nada teria sentido nesta hora se não reconhecesse a sabedoria daquela que deposita em cada uma de nós, a esperança de um crescimento contínuo, de uma vitória. Obrigada pela paciência, confiança e pelo tempo dedicado só para acrescentar*

*À Profa.Dra Lilian Gobbi por me fazer acreditar em mim sempre e me ensinar a levantar todas as vezes que cai e...pela sua delicadeza e presença de espírito que torna o mundo um lugar menos inóspito e mais habitável,*

*Aos Professores Doutores, Sebastião Gobbi, Cláudio Gobatto e Eduardo Kokubum pela eterna e agradável acolhida*

*Aos amigos: Valéria, Pedro, Autran,, Carlos , Rômulo e Tiago, sem os quais esse trabalho não aconteceria*

*Aos amigos do DINTE:Roseni, Walnia, Álvaro, Josenaldo, Sandra, Jozilma, Goretti, Cláudio, Rogério, Sandy e Alexandre pela amizade, companheirismo e ajuda nos momentos difíceis*

*A minha madrinha Sidilene, pelo incentivo ao meu crescimento*

*A minhas queridas cunhadas: Dilma e Ana .pela força imensa*

*Ao meu cunhado: François pela sua atenção e carinho*

*Aos meus sobrinhos e sobrinhas pelo apoio,força e gargalhadas*

*A amiga Mara que me acolheu nesta última etapa, obrigada por suas sábias palavras.*

*As voluntárias que de forma incondicional contribuíram para que esse trabalho acontecesse.*

*Aos meus amigos do Departamento de Fisioterapia da UEPB, em especial: Eliane Nóbrega, Socorro Barbosa, Vitória Quirino, Maria de Lourdes, Sheila, Márcia e Carlúcia pela força e apoio*

*A todos que estiveram envolvidos com este trabalho, colaborando durante as etapas do processo e possibilitando fazer de cada parte um todo...*

*Muito obrigada!*

## RESUMO

A menopausa é um advento na vida da mulher que se caracteriza por alterações antropométricas, metabólicas e hemodinâmicas e que culmina com a predisposição do aparecimento ou agravamento de diversas doenças. O exercício físico aeróbio é considerado uma importante estratégia por promover melhora na função cardiovascular, respiratória e metabólica. Nenhum estudo avaliou a influência do exercício físico intervalado sobre os níveis de NO, receptor de leptina e pressões respiratórias em mulheres na menopausa. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbio intervalado nos níveis plasmáticos do receptor solúvel de leptina (Rb-e) e nitrito/nitrato sua correlação com a pressão arterial em mulheres no climatério. Participaram deste estudo, 23 mulheres ( $55 \pm 5$  anos) treinadas por 12 semanas, frequência de 3 vezes por semana, duração de 30 minutos, com intensidade entre 60% a 80% da frequência cardíaca de reserva. Medidas antropométricas (IMC e CA), cardio-respiratórias (teste de capacidade aeróbia e aferições da pressão arterial e respiratória) e bioquímicas dos níveis plasmáticos do receptor de leptina e nitrato/nitrito foram realizadas. Nossos resultados mostram que as mulheres no climatério apresentaram: reduções significativas da circunferência abdominal (3,8%) e redução de 6,7% na pressão arterial diastólica. Observamos também aumento no  $VO_{2max.}$  ( $25,1 \pm 0,8$  para  $26,5 \pm 0,9$  ml/kg/min) e nas pressões expiratória e inspiratória (11 e 20%, respectivamente). De maneira similar, tanto os níveis plasmáticos do receptor de leptina (basal:  $47,2 \pm 3,5$  TR:  $54,1 \pm 3,6$  ng/ml) quando de nitrito/nitrato (55%) foram aumentados pelo treinamento físico aeróbio intervalado por 3 meses. Em nosso estudo, podemos concluir que o exercício físico aeróbio intervalado por 3 meses promoveu aumento na concentração plasmática dos receptores de leptina circulante que foi positivamente associado com a redução de pressão arterial diastólica sugerindo que o receptor de leptina circulante possa ser um marcador dos efeitos benéficos do exercício físico sobre o sistema cardio vascular

**Palavras Chave:** Exercício Físico intervalado. Menopausa. Pressões respiratórias. Receptor de leptina circulante

## ABSTRACT

Menopause is characterized by a variety of alterations including weight gain and increase in the incidence of cardio-metabolic disorders in women life. Although it is well known that physical exercise plays an important role in preventing and/or reducing the deleterious effect of cardio-metabolic diseases, no studies have been investigated the effect of intermittent aerobic physical exercise on the plasma soluble leptin receptor, nitrite/nitrate levels, lung function in postmenopausal women. Therefore, the aim of this work was to evaluate the effect of intermittent aerobic physical training for three months on the plasma soluble leptin receptor and nitrite/nitrate levels and its relationship with pulmonary function and blood pressure in postmenopausal women. Twenty-three volunteers were enrolled in the training program, 3 days/week, 30 minutes, during 3 months. The range of the training intensity was from 60 to 80 % of reserve heart rate. Anthropometric, cardio-respiratory and biochemical parameters were evaluated at the basal and after 3 months of exercise training. Our findings show that intermittent exercise training promotes a significant decrease in the waist circumference (3.8%) as well as diastolic blood pressure (6.7%). An increase in both VO<sub>2</sub> max (basal: 25.1±0.8 Trained: 26.5±0.9 ml/kg/min) and respiratory function (Insp: 11 and exp: 20%). Similarly, both plasma soluble leptin receptor (basal: 47.2±3.5 TR: 54.1± 3.6 ng/ml) as well as nitrite/nitrate levels were increased after exercise training (55%) in postmenopausal women. Therefore, our findings show that intermittent aerobic training during 3 months promoted beneficial effects on the cardiovascular function that was positively associated with increase in soluble leptin receptor and nitrite/nitrate levels in postmenopausal women. Furthermore, our data suggest that plasma soluble leptin receptor might be a marker for the beneficial effect of interval exercise training.

**Keywords:** Interval exercise. Menopause. Respiratory press. Soluble leptin. receptor



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### LISTA DE FIGURAS:

- Figura 1.** Foto ilustrativa do manuvacuômetro.....34
- Figura 2.** Representação esquemática do programa de treinamento físico aeróbio das voluntárias .....36
- Figura 3.** Valores de IMC e CA no início e ao final do estudo de voluntárias na menopausa. Os dados representam as médias  $\pm$  erro padrão da média de 23 mulheres na menopausa .....39
- Figura 4.** Valores de FC, PAS e PAD no início e ao final do estudo de voluntárias na menopausa. Os dados representam as médias  $\pm$  erro padrão da média de 23 mulheres na menopausa .....41
- Figura 5.** Consumo máximo de oxigênio do teste de 1 milha, tempo de execução do teste de 1 milha das voluntárias menopausadas no início e após um programa de treinamento físico aeróbio de 12 semanas. Os valores representam as médias  $\pm$  erro padrão para 23 mulheres.....42
- Figura 6.** Valores de Pressão Expiratória e Pressão Inspiratória Máxima no início e após um programa de treinamento físico aeróbio de 12 semanas. Os dados representam as médias  $\pm$  erro padrão da média do grupo de 23 mulheres na menopausa.....44
- Figura 7.** Valores da concentração do receptor de leptina antes e após um programa de treinamento físico aeróbio de 12 semanas. Os dados representam  $\pm$  erro padrão da média do grupo de 23 mulheres na menopausa.....45
- Figura 8.** Concentração plasmática de NOX- de mulheres na menopausa no início e após treinamento físico aeróbio por 12 semanas. Os valores representam as médias  $\pm$  erro padrão da média para 23 voluntárias.....46
- Figura 9.** Diagrama de dispersão da Circunferência abdominal e o tempo gasto no teste de 1 milha .....47
- Figura 10.** Diagrama de dispersão do delta de IMC com o delta do receptor de leptina ...48
- Figura 11.** Diagrama de dispersão entre o delta da PEmax. e o receptor de leptina .....49
- Figura 12.** Diagrama de dispersão entre o delta da PImax. e o receptor de leptina .....50

## **LISTA DE TABELAS:**

<b>Tabela 1.</b> Valores normativos para o teste de caminhada de uma milha.....	33
<b>Tabela 2.</b> Características gerais da amostra.....	38
<b>Tabela 3.</b> Valores de média e erro-padrão da média frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, no início antes e após a intervenção do programa de treinamento físico aeróbio por 12 semanas .....	40
<b>Tabela 4:</b> Valores de média e erro-padrão da média Pressão Expiratória Máxima e Pressão Inspiratória Máxima antes e após a intervenção do programa de treinamento físico aeróbio por 12 semanas .....	43

## **LISTA DE QUADROS:**

<b>Quadro1.</b> Classificação dos estágios reprodutivos segundo o STRAW .....	13
<b>Quadro2.</b> Faixas de valores normais para as pressões respiratórias máximas, por sexo e grupo etário.....	15

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

- AgRp:** Proteína relacionado à cepa agouti
- CA:** Circunferência abdominal
- CART:** Fator de transição cocaína anfetamina dependente
- CPT:** Capacidade Pulmonar total
- CRF:** Capacidade Residual funcional
- CVF:** Capacidade Vital forçada
- EDHF:** Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
- EDRF:** Fator relaxante dependente do endotélio
- EROS:** Espécies reativas de oxigênio
- FC:** Frequência cardíaca
- FRM:** Força contrátil dos músculos respiratórios
- FSH:** Hormônio folículo estimulante
- GH:** Hormônio do crescimento
- GMP:** Monofosfato guanosina cíclico
- IMC:** Índice de massa corpórea
- JAK:** Janus kinase
- LH:** Hormônio luteinizante
- KDa:** Quilodaltons
- MSH $\alpha$ :** Melanócito  $\alpha$
- NO:** Óxido nítrico
- NPY:** Neuropeptídeo Y
- OB- Rb:** Receptor de leptina B
- OB-Re:** Receptor solúvel de leptina
- PAD:** Pressão arterial diastólica
- PAS:** Pressão arterial sistólica
- PCR:** Proteína C reativa
- PEmax:** Pressão Expiratória máxima
- PGI $2$ :** Prostaciclina
- PGH $2$ :** Prostaglandina H $2$
- PImax:** Pressão Inspiratória máxima

**POMC:** Proopiomelanocortina

**STATS:** Signal transducer activator of transcription

**TNF $\alpha$ :** Fator de necrose tumoral alfa

**TXA2:** Tromboxano 2

**VEF1:** Volume expiratório forçado no 1º minuto

**VO<sub>2</sub> max:** Consumo máximo de oxigênio

**VR:** Volume Residual

**W:** Watts

## SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	10
2.REVISÃO DE LITERATURA .....	12
2.1.Climatério e Menopausa.....	12
2.2.Força Muscular .....	14
2.2.1.Avaliação da Força Muscular .....	16
2.3.Função Pulmonar na Menopausa.....	17
2.4.Leptina .....	19
2.4.1.Síntese e Formação de Leptina .....	19
2.4.2.Receptores de Leptina .....	21
2.4.3.Leptina e Sistema Reprodutor .....	22
2.4.4.Leptina e Exercício Físico .....	23
2.4.4.1.Leptina e Exercício Agudo .....	24
2.4.4.2.Leptina e Exercício Crônico .....	25
2.5.Óxido Nítrico e Pressão Arterial .....	26
3.OBJETIVO .....	29
4.METODOLOGIA.....	30
4.1.Desenho do estudo.....	30
4.2.Delineamento da População de Estudo .....	30
4.2.1.Critérios de Inclusão .....	30
4.2.2.Critérios de Exclusão.....	31
4.3.Avaliação Antropométrica.....	31
4.3.1.Índice de Massa Corpórea .....	31
4.3.2.Circunferência Abdominal .....	31
4.4.Medidas Hemodinâmicas .....	32
4.4.1.Frequência Cardíaca de Repouso .....	32
4.4.2.Frequência Cardíaca de Reserva.....	32
4.5.Avaliação Cardiopulmonar.....	32
4.5.1.Consumo Máximo de Oxigênio ( $VO_2$ máx) através do teste de 1 milha.....	32
4.5.2.Medidas de Pressão Arterial .....	33
4.6.Manovacuumetria .....	34
4.6.1.Pressão Inspiratória Máxima .....	34

4.6.2.Pressão Expiratória Máxima.....	35
4.7.Treinamento Físico Aeróbio Intervalado.....	35
4.8.Coleta Sanguínea .....	36
4.9.Receptor de Leptina Solúvel .....	37
4.10.Nitrito e Nitrato (NO <sub>x</sub> <sup>-</sup> ).....	37
4.11.Análise Estatística .....	37
5. RESULTADOS .....	38
5.1. Participantes .....	38
5.2. Parâmetros Antropométricos .....	39
5.3. Parâmetros Cardiovasculares.....	40
5.3.1. Capacidade Aeróbia.....	42
5.4.Pressões Respiratórias .....	43
5.5.Concentração Plasmática do Receptor de Leptina e de Nitrito/Nitrato.....	45
6.RESUMO DOS RESULTADOS.....	51
7.DISSCUSSÃO .....	52
8.CONCLUSÕES .....	56
9.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	57

## 1 INTRODUÇÃO:

A mulher na menopausa apresenta uma série de mudanças fisiológicas e psicológicas, caso de alterações hormonais, bioquímicas, antropométricas e comportamentais que acarretam grande impacto em sua qualidade de vida. A deficiência estrogênica tem sido indicada como o principal fator desencadeante das alterações nessa fase de vida e associada ao aumento dos riscos de doenças cardio-metabólicas em mulheres (CASA NOVA e SPRITZER, 2007).

Nas mulheres há um aumento exponencial de eventos cardiovasculares em idades mais avançadas em comparação com os homens, sendo que o início da equivalência nas taxas de eventos cardiovasculares entre os sexos coincide com advento da menopausa (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2010). Assim, a incidência de doença cardiovascular é reduzida em mulheres na pré menopausa, mas aumenta acentuadamente após a menopausa. Entretanto, os mecanismos celulares e/ou moleculares que desencadeiam esse aumento ainda permanecem desconhecidos. Uma variedade de fatores parece contribuir para esta elevação, entre eles destacam-se deficiência de estrógeno, aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial, alterações no perfil lipídico e aumento no ganho de peso corporal (COYLEWRIGHT et al., 2008).

Em se tratando de função pulmonar na mulher menopausada, alguns fatores parecem contribuir com o declínio da função pulmonar: aumento da adiposidade visceral que dificulta o movimento dos músculos respiratórios, aumento da pressão da caixa torácica, e a elevação dos níveis plasmáticos de leptina (OCHS-BALCOM et al., 2006; JONES et al., 2006).

Na busca por melhor qualidade de vida das mulheres na menopausa, tem-se dado ênfase às mudanças nos hábitos de vida. Nesse sentido, a prática regular de exercício físico vem sendo considerada uma importante estratégia para a prevenção e/ou tratamento das doenças cardio-metabólicas. Recente trabalho em nosso laboratório mostrou que o treinamento físico contínuo promove efeitos benéficos em mulheres na menopausa (ZAROS et al., 2009). No entanto, nenhum trabalho avaliou os efeitos do treinamento físico intervalado nos parâmetros cardiovasculares associados com os receptores de leptina e óxido nítrico. Além disso, não existem dados específicos que comprovem os impactos associados do exercício intervalado na função pulmonar em mulheres na menopausa. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos do

treinamento físico intervalado nas respostas pressóricas de mulheres no climatério e sua associação com os níveis plasmáticos do receptor de leptina e nitrito/nitrato.



## 2. REVISÃO DE LITERATURA:

### 2.1. Climatério e Menopausa

Climatério é uma palavra oriunda do grego *klimacton* ou *klimakter*, que significa degrau ou crise, e sua conceituação, embora implique necessariamente a compreensão de outras esferas, é feita em torno da consideração de seu marco fisiológico: a menopausa. Em linhas gerais definimos climatério como um período de transição entre os anos reprodutivos e não reprodutivos da mulher, incluindo os anos precedentes e sucessivos a menopausa (UTIAN, 1999; FORTES, 1999), que passa por um período de modificações hormonais, fisiológicas e psíquicas (FERNANDES, 1994).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a menopausa como a cessação permanente da menstruação que resulta da falência da atividade folicular ovariana (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996), apresenta-se geralmente entre os 40 e 55 anos (AVIS, 1999; THACKER, 1997; DENNERSTEIN, 1996), com uma média em torno dos 51 anos (BLUMEL et al., 2006).

O *Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)*, consenso realizado em 2001, sugeriu uma divisão em três fases compostas por estágios distintos, baseando-se em critérios de alteração nos ciclos menstruais, fatores bioquímicos e endócrinos, fertilidade, sinais e sintomas em outros sistemas e anatomia uterina e ovariana (SOULES et al., 2001).

- Período Reprodutivo: tem início na menarca e estende-se até o início da perimenopausa (quando se inicia a variação dos ciclos menstruais).
- Transição Menopausal: corresponde ao período em que se observa o aumento dos níveis de FSH e aumento da variabilidade na duração dos ciclos menstruais. A transição para menopausa é marcada pela última menstruação.
- Pós-menopausa: trata-se do período que se segue a partir da última menstruação.

O quadro 1 ilustra a determinação de tais estágios, segundo o STRAW:

Estágios	U.M.							
	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminologia	IDADE REPRODUTIVA			TRANSIÇÃO MENOPAUSAL		PÓS-MENOPAUSA		
	Inicial	Pico	Tardia	Inicial	Tardia	Inicial	Tardia	
				PERIMENOPAUSA				
Duração do Estágio	VARIÁVEL			VARIÁVEL		1 a n o	4 anos	Até à morte
Ciclos Menstruais	Regular ou variável	Regular		Duração dos ciclos variável >7 dias diferente do normal	>2 ciclos alternados e intervalo de amenorréia >60 dias		AMENORRÉIA	
Endócrino	FSH normal		FSH ↑	FSH ↑			FSH ↑	

Quadro1. Classificação dos estágios reprodutivos segundo o STRAW (SOULES et al.,2001)

Todavia, este consenso sugere que o sistema de estágios não seja aplicado em casos de: tabagismo, IMC ( $<18$  ou  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), exercício intenso ( $> 10$ h/sem de exercício aeróbio), irregularidade menstrual crônica, histerectomia, anatomia uterina e ovariana anormais.

A cessação da função ovariana e da menstruação não é um acontecimento fisiológico agudo (GREENDALE e SOWERS, 1997), em mulheres menopausadas há uma diminuição significativa nas concentrações séricas dos hormônios estrogênio e progesterona e elevações nas concentrações dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) levando ao término dos ciclos ovulatórios, marcando o fim da menstruação (GALLO et al, 2001; FREITAS et al.,2002; FORJAZ et al.,2007), ou seja, o aumento do FSH resulta em uma hiperestimulação folicular, que produz alterações no ciclo menstrual, evidenciadas por ovulações precoces e concomitante encurtamento da fase folicular (SANTORO, 2002). Nessa fase, em torno de 1 a 5 anos antes da menopausa, acontece o aumento de ciclos anovulatórios, que conduzem a uma maior frequência de ciclos menstruais e padrões irregulares de fluxo menstrual (PORTER e REES, 2002; BACHMANN e LEIBLUM, 2004).

Posteriormente a essa fase, nos estágios terminais da transição menopausal, pode ser constatada a clássica redução dos níveis estrogênicos. Esse estado de

hipoestrogenemia é o que mais fortemente se relaciona a sintomatologia associada ao climatério (SANTORO, 2005).

Quando a falência do desenvolvimento folicular ocorre e a produção do estradiol não é suficiente para estimular o endométrio, instala-se a amenorréia definitiva (PORTER e REES, 2002).

As modificações hormonais também trazem comprometimentos fisiológicos ao organismo da mulher. Existem fortes evidências que relacionam o declínio nas concentrações séricas de estrogênio com a elevação da pressão arterial (WASSTHEIL-SMOLLER et al., 2000; GALLO et al., 2001; FREITAS et al., 2002; FORJAZ et al., 2007; COYLEWRIGHT et al., 2008) e declínio na função pulmonar associado aos sintomas respiratórios (REAL et al., 2008).

## **2.2.Força Muscular:**

Força muscular pode ser definida como a máxima força exercida por um músculo ou grupo muscular. (ROBERGS e ROBERT, 2002). Segundo Kisner e Colby (1998), a força é a habilidade que o músculo ou um grupo muscular tem para desenvolver tensão resultando em um esforço máximo seja estático ou dinâmico em relação às demandas requeridas.

A determinação da força de contração muscular esquelética depende dos seguintes fatores: comprimento do músculo em repouso que antecede a contração (relação comprimento-força); encurtamento durante a contração (relação velocidade-força); força e frequência da estimulação (relação frequência-força); e a integridade do mecanismo de contração (ROCHESTER, 1988; MACHADO, 2002). A força dos músculos respiratórios altera de acordo com o volume pulmonar. Os músculos expiratórios apresentam-se alongados e próximos do seu ótimo estado de relaxamento com altos volumes pulmonares. Todavia, os músculos inspiratórios são mais longos e próximos do ótimo estado de relaxamento em volumes pulmonares baixos. Portanto, a força de contração dos músculos expiratórios é maior quanto mais próximo da capacidade pulmonar total (CPT), enquanto que a força de contração dos músculos inspiratórios é maior entre a capacidade residual funcional (CRF) e volume residual (VR). Por outro lado a força de contração do diafragma, conseqüentemente é

extremamente sensível às mudanças de volume pulmonar e da sua posição (ROCHESTER, 1988).

A diminuição da força dos músculos acontece com o avanço da idade, principalmente após a sexta década de vida. Esse declínio ocorre também em músculos respiratórios (ENRIGHT et al., 1994) e pode estar relacionada com mudanças da atividade e do perfil de enzimas glicolíticas e anaeróbias, redução da densidade capilar, diminuição da velocidade de encurtamento e geração de tensão do diafragma, aumento da rigidez torácica, diminuição da massa muscular e do número de fibras, alterações na junção neuromuscular, substituição parcial do tecido contrátil por não contrátil e estado nutricional (TOLEP et al., 1995; WILLIAMS et al., 2005).

Na obesidade, a função dos músculos respiratórios e a movimentação do diafragma encontram-se alterados apresentando ineficácia da força e *endurance* dos músculos respiratórios quando comparadas às de não obesos (KOENIG, 2001). Os músculos respiratórios encurtam 20% no VR e na CPT. Entretanto, o diafragma encurta em torno de 40% (MACHADO, 2002; ROCHESTER, 1988). Esses fatores levam a uma sobrecarga inspiratória, aumentando o trabalho respiratório, o consumo de oxigênio e o gasto energético da respiração (ZERAH, HARF e PERLEMUNTER, 1993). Músculos condicionados são mais eficientes e requerem menos oxigênio para fazer uma determinada quantidade de trabalho. (KENDALL, McCREARY e PROVANCE, 1995). Os valores normais esperados das pressões respiratórias máximas, em função da idade de acordo com o gênero, foram calculados através das equações de Neder et al. (1999) descritas no Quadro 2, conforme as Diretrizes para Teste de Função Pulmonar

Faixas de valores normais para as pressões respiratórias máximas, por sexo e grupo etário <sup>(3)</sup>						
Pressão	Sexo	Grupos etários (anos)				
		20-54	55-59	60-64	65-69	70-74
P <sub>l</sub> máx <sub>VR</sub> *	Homens	124 ± 44	103 ± 32	103 ± 32	103 ± 32	103 ± 32
	Mulheres	87 ± 32	77 ± 26	73 ± 26	70 ± 26	65 ± 26
PE <sub>máx</sub> <sub>CPT</sub>	Homens	233 ± 84	218 ± 74	209 ± 74	197 ± 74	185 ± 74
	Mulheres	152 ± 54	145 ± 40	140 ± 40	135 ± 40	128 ± 40

\* Para a P<sub>l</sub>máx<sub>VR</sub> as faixas estão expressas em valores absolutos.

**Quadro 2:** Valores normais para pressões respiratórias máximas (SOUZA, 2002)

### **2.2.1. Avaliação da força muscular respiratória:**

A força contrátil dos músculos respiratórios (FMR) é normalmente avaliada pela mensuração das pressões que estes músculos podem gerar durante contrações voluntárias (MACHADO, 2002; ROCHESTER, 1988). Ela pode ser mensurada por meio das pressões sub e supra-atmosférica que esses músculos são capazes de gerar. A mensuração das pressões respiratórias máximas ( $P_{Imáx}$  e  $P_{Emáx}$ ) é a técnica mais comum para avaliar a força produzida pelos músculos respiratórios, sendo considerada como uma técnica simples, sensível e com reprodutibilidade aceitável, traduzindo de forma global a força dos músculos respiratórios (JARDIM, RATO E CORSO, 2002). Os valores normais destas pressões dependem da idade e do sexo, diminuindo com o passar das décadas de vida (BLACK e HYATT, 1969).

Sua importância diagnóstica e prognóstica tem sido utilizada em patologias neuromusculares, pulmonares e cardiovasculares. Essa mensuração é extremamente dependente da habilidade, da técnica e da motivação do indivíduo (HAUTMANN et al., 2000).

BLACK e HYATT (1969) desenvolveram um instrumento simplificado para determinação das pressões inspiratória e expiratória máximas. A partir desse primeiro modelo, outros foram aperfeiçoados, constituindo um método simples, rápido, de baixo custo e não-invasivo (BLACK e HYATT, 1969; CAMELO et al., 1985).

A mensuração da pressão inspiratória máxima ( $P_{Imáx}$ ) gerada na boca, durante esforço máximo contra a via aérea ocluída, avalia a força dos músculos inspiratórios, ou seja, o diafragma. Entretanto, a maioria dos autores considera que a  $P_{Imáx}$  responde a força do conjunto de todos os músculos respiratórios. Esta pressão pode ser mensurada a partir do VR ou da CRF. A vantagem de mensurar essa pressão à CRF deve-se ao pouco ou nenhum efeito do sistema de recolhimento sobre a pressão medida. A pressão expiratória ( $P_{Emáx}$ ) deve ser mensurada a partir da CPT, na qual os músculos expiratórios ou seja, os músculos abdominais e intercostais internos estão no seu comprimento ideal (MACHADO, 2002). De qualquer forma trata-se de medidas que quando sofrem alterações, permitem-nos concluir que houve alterações na força dos músculos respiratórios (COSTA et al., 2003).

A avaliação das pressões respiratórias máximas é um recurso que nos permite determinar a gravidade, as consequências funcionais e o progresso de diversas

disfunções pulmonares e neuromusculares e tem se constituído em parâmetros eficientes de avaliação e acompanhamento do exercício físico (COSTA et al., 2003).

As pressões respiratórias máximas indicam um índice global da força muscular respiratória e geralmente são interpretadas em relação aos volumes pulmonares. Na presença de um resultado de diminuição das pressões respiratórias indicam fraqueza muscular, quando há diminuição de  $P_{Imax}$  com  $P_{Emax}$  normal diagnostica-se desvantagem mecânica, quando há diminuição da  $P_{Emax}$  o indivíduo apresentará musculatura expiratória pouco eficiente (MONTEIRO, FERNANDES e MACHADO, 2003).

Segundo Souza (2002), as mensurações das pressões respiratórias dependem da compreensão das manobras a serem executadas, da cooperação do indivíduo e da realização dos movimentos. A força não depende exclusivamente da força muscular respiratória, mas também do volume pulmonar em que será feita a mensuração e do correspondente valor da pressão de retração elástica do sistema respiratório.

Para AIDÉ, 2001; a força muscular respiratória é exercida em dois sentidos: na inspiração produz a pressão negativa ( $P_{Imax}$ ) e na expiração gera uma pressão positiva ( $P_{Emax}$ ). A pressão inspiratória máxima é mensurada a partir de uma expiração máxima, quando os pulmões estão no volume residual (VR). A pressão expiratória máxima pode ser medida a partir de uma inspiração máxima, quando os pulmões estão com a capacidade pulmonar total (SOUZA, 2002). O resultado da força muscular inspiratória em adultos normais está entre -90 a -120 cm de água. Em ambos os sexos, após os 20 anos, há um decréscimo anual de 0,5 cm de água. Se tratando de força muscular expiratória o valor médio de um adulto jovem entre 100 a 150 cm de água (AZEREDO, 2000).

Harik-Khan et al. (1998) em seu estudo, descrevem que o peso corporal tem efeito positivo sobre a  $P_{Imax}$  devido a relação deste com o comprimento dos diferentes grupos musculares em isometria afetando assim a massa muscular diafragmática.

### **2.3.Função pulmonar na menopausa:**

Os hormônios sexuais parecem exercer um papel importante na função respiratória, sendo que esta parece deteriorar-se quando a mulher entra na menopausa. As razões para isso são os níveis hormonais endógenos que variam de acordo com a

menarca, a fase menstrual, irregularidade menstrual, gravidez, lactação ou a proximidade da menopausa.

A transição da menopausa implica uma série de alterações hormonais, metabólicas e físicas (LOBO, 2008). A função ovariana diminui a fertilidade desaparece, e o estado de hipoestrogenemia é o que mais consistente se relaciona ao climatério (SPEROFF et al., 1999). Com a menopausa as mulheres se tornam mais resistentes à insulina (LINDHEIM et al., 1993) seguido de aumento do risco cardiovascular (CARR, 2003; KUH et al., 2003).

A literatura sobre a menopausa e a função pulmonar é escassa. Existem pelo menos duas hipóteses sobre os mecanismos que relacionam menopausa e disfunção pulmonar.

Primeiro, a gordura visceral aumentada devido à transição da menopausa e as consequentes alterações das citocinas pró inflamatórias (leptina, TNF $\alpha$ , interleucinas) que estão associadas com a adiposidade (CARR, 2003). Este aumento de adiposidade abdominal pode dificultar o movimento do diafragma e assim, impedir a expansão da caixa torácica através do comprometimento da função do músculo intercostal ou pelo efeito de carga (POULAIN et al., 2006; OCHS-BALCOM et al., 2006; JONES et al., 2006). Assim, um aumento na gordura visceral pode estar associado com a função pulmonar em mulheres após a menopausa. (KEM et al., 2001; KEM et al., 2003). No entanto, este mecanismo não está completamente elucidado.

Segundo, o decréscimo nos níveis de estrógeno e progesterona pode alterar a função pulmonar em mulheres após a menopausa. O estudo de Ben-H et al. (1993) mostraram que existe receptores de progesterona nos pulmões e na traquéia. Estes hormônios promovem o relaxamento da musculatura lisa brônquica e reduz a obstrução das vias aéreas (FOSTER et al., 1993; PERUSQUIA et al., 1997). Além disso, a estimulação ventilatória pode ser atribuída à progesterona através da atividade quimiorreceptora (HANNHART et al., 1990).

Um outro estudo mostrou que a asma em algumas mulheres inicia-se ou piora na menopausa, todavia os estudos epidemiológicos não confirmaram essa afirmação (BALZANO et.al. 2001). Pelo contrário, outras análises não encontraram maior risco de asma na menopausa (GOMES REAL et al., 2006.).

Heather et al. (2006 ) verificaram em uma amostra aleatória (indivíduos entre 18-79 anos) a associação entre a adiposidade corporal total e adiposidade abdominal

com volume expiratório forçado no 1º minuto (VEF<sub>1</sub>) e capacidade vital forçada (CVF) com a hipótese de que um maior acúmulo de gordura abdominal está associada com níveis menores de VEF<sub>1</sub> e CVF e que a gordura abdominal é o melhor preditor da função pulmonar. Encontraram uma associação consistente entre a medida de circunferência abdominal (CA) e a função pulmonar em indivíduos normais, sobrepeso e obesos e uma associação negativa entre IMC e função pulmonar somente em pessoas com sobrepeso e obesas. O IMC associado com a VEF<sub>1</sub> e CVF em indivíduos com peso normal. A pressão intra-abdominal que tem um efeito mecânico sobre o diafragma é uma das principais razões para esta associação entre obesidade e disfunção pulmonar. Corroborando com o estudo anterior, Jung et al. (2010) demonstraram que níveis elevados de proteína C – reativa (PCR) está diretamente associado com o declínio da CVF. Além disso, a PCR está negativamente associado com a CVF e VEF<sub>1</sub> e CVF independente da idade, tabagismo, obesidade e fatores de risco cardiovascular em mulheres após a menopausa. Um estudo anterior mostrou (ARONSON et al., 2006) a relação negativa da PCR e o declínio da função pulmonar em indivíduos aparentemente saudáveis e no metabolismo de diabetes (LEE et al., 2000).

## **2.4.Leptina:**

### **2.4.1.Síntese e formação de leptina**

A leptina é um hormônio que foi descoberto em 1994, pelo grupo do Professor Friedman, da *Rockefeller University* em camundongos denominados ob/ob (RODRIGUES, SUPLICY e RADOMINSKI, 2003; MEIRA et al., 2009). Com a descoberta tem se estudado muito sobre o tema na tentativa de se compreender a sua função na regulação da ingestão energética, e conseqüentemente o papel da leptina na obesidade (HALLAS, 1998; MANTZOROS, 1999; WILDING, 2001; FRIEDMAN, 2002; LEIBEL, 2002; NEGRÃO e LICÍNIO, 2000).

O nome leptina deriva-se do grego *leptos* que significa magro (BRAY, 1997; AUWERX; STAELS, 1998). A leptina é codificada por um gene que possui 650 kb, tem três éxons e dois íntrons, encontra no cromossomo humano 7q31. A codificação da leptina dá-se nos exons 2 e 3, sendo uma proteína composta por 167 aminoácidos de peso molecular de 16 kDa. A leptina é produzida pelo tecido adiposo branco, após sua



produção, ela é secretada na corrente sanguínea, ligando-se a proteínas, onde é transportada para o cérebro, atuando sobre o hipotálamo na regulação do apetite e no metabolismo, através da estimulação ou inibição da liberação de vários neurotransmissores (ZHANG et al., 1994). A leptina cruza a barreira hematoencefálica, através de um transporte ativo, e age sobre os receptores das regiões laterais e mediais do hipotálamo, para diminuir o apetite e aumentar o gasto energético por meio de estimulação simpática (FRUHBECK et al., 2001; FRIEDMAN, 2002).

Além dos adipócitos, a leptina pode ser sintetizada na placenta (HASSINK et al., 1997; SENARIS et al., 1997), ossos, cartilagens (RESELAND et al., 2001), epitélio gástrico (MIX et al., 2000; NISHI et al., 2005) e na glândula mamária (SMITH-KRWIN et al., 2001). Outro fato interessante com relação à leptina é que sua produção difere dependendo da topografia do tecido adiposo, ou seja, a produção de leptina é maior no tecido adiposo subcutâneo do que no tecido visceral (CONSIDINE et al., 2000). A leptina modula diretamente o metabolismo e a função de tecidos periféricos, como os adipócitos, músculo esquelético, ovário, córtex adrenal e as células  $\beta$  pancreáticas (NEGRÃO e LICINIO, 2000; LERARIO et al., 2001; CASTRO et al., 2004; PARACCHINI, PEDOTTI e TAIOLI, 2005).

Em humanos a concentração sérica de leptina está relacionada ao índice de massa corporal (IMC), (MANTZOROS et al., 1997) e, especialmente à quantidade de tecido adiposo presente no corpo (FORS et al., 1999; OKAZAKI et al., 1999; LEE, REED e RICE, 2001), pois seus níveis séricos podem se diferenciar em indivíduos com mesmo IMC (KENNEDY et al., 1997), mas com diferentes composições corporais (GIPPINI et al., 1999). Brandão et al. (2003) mostraram que o melhor parâmetro, a ser usado para estimar os níveis de leptina, em ambos os sexos, é a porcentagem de massa gorda. Os valores encontrados nos indivíduos magros são  $<17$  ng/ml, e em obesos são  $<59$  ng/ml. Isso demonstra que as concentrações séricas de leptina são maiores em obesos. Além dos fatores metabólicos e endócrinos, outros fatores podem influenciar na concentração sérica de leptina, tais como: as citocinas inflamatórias, quadro de infecção aguda e ingestão calórica aumentam a concentração sérica, enquanto que, baixas temperaturas, GH, hormônios tireoideanos, melatonina e fumo parecem diminuir nos seus níveis séricos (MARTINS, MOREIRA e PIEROSAN, 2003; UEHARA, ROSA e CARMO, 2006).

Estudos mostram que níveis circulantes de leptina são mais elevados em mulheres, em relação aos homens, independente da quantidade de gordura corporal ao qual se explica por ser uma influência dos hormônios sexuais no metabolismo da leptina (LEIBEL, 2002; MORAES et al., 2005).

Sousa et al.,(2009) mostram que pode existir uma possível ação estimuladora do estrógeno, ou da progesterona, na síntese de leptina ou uma ação inibitória dos andrógenos.

#### **2.4.2.Receptores de leptina:**

O gene do receptor da leptina, em humanos, está localizado no cromossomo 1p31. Os receptores da leptina fazem parte da família dos receptores de citocinas e possuem várias isoformas, das quais seis já foram identificadas: OB-Ra, b, c, d, e, f, porém apenas a isoforma longa Ob-Rb tem um domínio de sinalização intracelular, é a única a gerar a cascata da transdução no núcleo hipotalâmico arqueado (SOUSA et al., 2009). O receptor de leptina tipo e é também chamado receptor de leptina solúvel, presente na circulação e é considerado o transportador de leptina da corrente sanguínea para o cérebro.

Os seis tipos de receptores de leptina apresentam três partes funcionais:

- a. Extracelular que interage com a leptina e que é idêntica em todas isoformas dos receptores OB-Rb;
- b. Intracelular que ao ser ativado estimula os eventos celulares, sendo que o seu tamanho e seu domínio determinam a ação da leptina sobre a célula alvo;
- c. Trans-membrana, que faz uma ligação do receptor com a membrana celular.

O domínio extracelular e trans-membrana são idênticos entre a isoforma curta e a longa do receptor, as diferenças ocorrem devido às mudanças no comprimento do domínio citoplasmático. As seis isoformas do receptor de leptina caracterizam-se por compartilhar o mesmo domínio de ligação extracelular, porém somente o receptor OB-Rb (forma longa) contém o domínio intracelular que é capaz de ativar a via de sinalização da leptina., Este mecanismo de sinalização intracelular, ocorre por mecanismos de fosforilação, ativação da proteína JAK (*Janus quinase*) e de fatores de transcrição STATS (*Signal transducer activator of transcription*).Estes se translocam

para o núcleo celular, regulando a expressão dos gene-alvo da leptina (CISTERNAS, 2002; PARACCHINI, PEDOTTI e TAIOLI, 2005; HERMSDORFF, VIEIRA e MONTEIRO, 2006).

Os receptores variantes da leptina como OB-Ra, sua forma foi clonada e seu papel tem sido associado ao transporte de leptina através da barreira hemato-encefálica. Duas outras variantes do receptor de leptina (OB-Rc e OB-Rd) têm sido implicadas na remoção da leptina da circulação, e o OB-Re, é considerado um receptor solúvel que transporta a leptina para os órgãos alvo. O OB-Rf é principalmente encontrado em tecidos envolvidos com o sistema imunológico, mas a sua função ainda não está esclarecida. Estes variantes contrastam com a forma OB-Rb, o qual possui um longo domínio intracelular essencial para a transdução do sinal intracelular (CEDDIA et al., 1998, MANN et al., 2003).

A leptina age através dos receptores Ob-Rb em duas populações diferentes de neurônios no núcleo arqueado, nos neurônios que liberam neurotransmissores orexígenos: neuropeptídeo Y e AgRP, onde atua inibindo a liberação destes neurotransmissores e também nos neurônios que liberam neurotransmissores anorexígenos: cocaína e transição da anfetamina-CART e MSH $\alpha$  derivada da proopiomelanocortina - POMC), e a leptina aumenta a liberação destes neurotransmissores (SPIEGELMAN e FLIER, 2001; ROMERO e ZANESCO, 2006).

#### **2.4.3. Leptina e sistema reprodutor:**

A leptina tem um papel integrador entre o estado nutricional e os eixos hormonais, sendo um indicador dos estoques de energia para um funcionamento normal do sistema reprodutivo. Assim, a manutenção de uma concentração mínima de leptina é necessária para uma secreção adequada dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH). Alguns autores sugerem que concentrações de leptina abaixo de 3 ng.mL<sup>-1</sup>, ou gordura corporal abaixo de 15% tornam aumentados os riscos de cessação da menstruação (LOUCKS et al., 2003; ZERANI et al. 2004), em estudos com coelhos e usando técnicas de imuno-histoquímica e *Western blotting* em tecido ovariano, observaram uma função luteolítica permissiva da leptina.

A partir de aproximadamente 10 anos de idade, as concentrações de leptina diminuem nos meninos à medida que se elevam as concentrações de testosterona, e se

eleva nas meninas proporcionalmente ao aumento do estradiol. A ação permissiva da leptina no desencadeamento do início da puberdade foi testada em camundongos fêmeas pré-púberes que receberam injeções de leptina. Foi observado que, apesar de os animais tratados com leptina apresentarem um menor peso corporal, eles entraram na puberdade nove dias antes que os animais controle e apresentaram uma maturação do trato reprodutivo mais rapidamente (CHEHAB et al., 1997).

No que diz respeito à leptina e maturação sexual, também é importante o papel do seu receptor solúvel. Em meninas, na medida em que a idade evolui, aumenta a concentração de leptina livre e diminui a concentração de seus receptores solúveis. Em meninos, essa proporção é inversa. Ainda, a diminuição nos receptores solúveis em mulheres e o aumento desses em homens são proporcionais às concentrações de estradiol e testosterona, respectivamente (CHAN et al., 2002). Estudos *in vitro* mostram que os estrógenos estimulam a secreção de leptina. No entanto, os estudos *in vivo* não comprovam essa ação. Assim, a interação leptina e os hormônios sexuais e seus mecanismos de ação ainda não são claros.

Alguns estudos têm investigado os níveis plasmáticos de leptina em mulheres após a menopausa, porém os resultados também são conflitantes. Elevação desses níveis (SHIMIZU et al., 1997; GARAULET et al., 2000; DI CARLO et al., 2004), redução (ROSENBAUM et al., 1996;) e nenhuma alteração na concentração de leptina foram observadas em mulheres na menopausa sem reposição hormonal (ROLLAND et al., 2006).

Particularmente, a elevação dos níveis de leptina em mulheres na menopausa foi associada ao aumento dos depósitos de gordura visceral nessa população e que as diferenças entre os resultados poderiam ser devidas ao ganho de peso corporal entre a população estudada (GARAULET et al., 2000; DI CARLO et al., 2004). Sabe-se que as concentrações séricas de leptina se correlacionam positivamente com a quantidade de massa gorda e índice de massa corpórea. O aumento do percentual de massa gorda na menopausa é o melhor preditor da concentração de leptina sérica (PETZEL, 2009).

#### **2.4.4. Leptina e exercício físico**

Nos últimos anos foram conduzidos vários estudos, com o objetivo de verificar a relação existente entre o tipo de exercício físico aplicado, composição corporal e os níveis séricos de leptina em atletas, pessoas ativas e indivíduos sedentários. (PERUSSE

et al., 1997; LEAL-CERRO et al., 1998; DURSTINE et al., 2001; NOLAND et al., 2001; SUDI et al., 2001; KRAEMER, CHU e CASTRACANE, 2002a; BOUASSIDA et al., 2006).

Sabe-se que o exercício físico provoca uma série de modificações metabólicas no organismo. No exercício agudo, destaca-se o aumento do gasto energético necessário para sua realização e mobilização dos substratos energéticos específicos. Em contrapartida no exercício crônico, considerando a adaptação do organismo ao treinamento, destaca-se a modificação na composição corporal e a capacidade aumentada de armazenar carboidratos e triacilgliceróis no músculo esquelético. Todas essas modificações estão relacionadas a fatores como idade, sexo, grau de treinamento, além do tipo e da intensidade do exercício (RIBEIRO et al., 2007).

A maioria das publicações sobre o tema até recentemente tem centrado a investigação nas modificações na concentração da leptina em diferentes protocolos de exercício. Em se tratando de atividade física dinâmica de longa duração com predomínio aeróbio, os dados são divergentes. Alguns autores não observaram qualquer mudança nos níveis séricos de leptina (PERUSSE et al., 1997; LEAL-CERRO et al., 1998) entretanto outros estudos mostraram redução de sua concentração (NOLAND et al., 2001; LANDT et al., 1997).

#### **2.4.4.1. Leptina e exercício agudo**

Estudos foram realizados para a verificação de efeitos do exercício aeróbio agudo e crônico nas concentrações dos níveis plasmáticos de leptina, determinando também sua influência, ou não, de outras variáveis. Os resultados são, em grande maioria, conflitantes. (RACETTE et al., 1997; WELLHOENER et al., 2000; OLIVE e MILLER, 2001; ZOLADZ et al., 2005). Wetman et al. (2000) realizaram um protocolo de exercício objetivando verificar se a concentração plasmática de leptina era dependente da intensidade do exercício aeróbio (corrida em esteira ergométrica por 30 minutos). Para isto, os participantes realizaram o mesmo exercício, em diferentes dias, com diferentes intensidades baseadas no limiar de lactato sanguíneo individual. Os resultados demonstraram que a intensidade do exercício aeróbio não modifica os níveis plasmáticos de leptina logo após o esforço, nem após a recuperação. Zoladz et al. (2005)

avaliaram os níveis de leptina e verificaram que esses permanecem inalterados após uma sessão aguda de exercício aeróbio corroborando com os resultados prévios.

Dirlewanger et al. (1999) avaliaram 11 sujeitos magros e saudáveis e estudaram os efeitos de uma atividade física moderada sobre a concentração plasmática de leptina em três momentos diferentes durante 3 dias consecutivos: (1) em equilíbrio energético sem exercício; (2) em estado de equilíbrio negativo, utilizando o exercício de pedalar duas vezes por dia, por 30 minutos, com 60W de intensidade, e (3) em situação de equilíbrio energético com exercício. O resultado da concentração plasmática de leptina, em jejum, no quarto dia de cada evento, não foi diferente para os três procedimentos experimentais. A partir destes resultados, os autores concluíram que o exercício físico não tem efeito direto sobre a leptinemia quando a composição corporal não é alterada.

#### **2.4.4.2. Leptina e exercício crônico**

Em se tratando de estudos realizados com atividade física crônica de curta duração, ou seja, aqueles com período inferior a 12 semanas, observa-se a diminuição da leptinemia tanto em humanos (OKAZAKI et al., 1999; OZCELIK et al., 2005), quanto em animais de laboratório (KOWALSKA et al., 1999; JEN et al., 2003; STEINBERG et al., 2004; ESTADELLA et al., 2004). Por outro lado, existem resultados contraditórios, quando se analisa o efeito do exercício físico de longa duração acima de 12 semanas de realização, sobre os níveis circulantes de leptina. Alguns estudos apresentam redução (PASMAN, WESTERTERP-PLANTENGA e SARIS, 1998; RESELAND et al., 2001) e outros nenhuma alteração (NOLAND et al., 2001; MORAES, 2004).

Perusse et al. (1997) selecionaram 97 indivíduos adultos obesos e sedentários, sendo 51 homens e 46 mulheres, que se submeteram a um treinamento aeróbio (três sessões por semana, 30-50 minutos por sessão entre 55% a 75% do  $VO_{2máx}$ ) durante 20 semanas em cicloergômetro. Os resultados mostraram que, apesar do  $VO_{2máx}$  ter apresentado melhora após o treinamento, tanto em mulheres como homens, não houve modificação nos níveis séricos de leptina. Corroborando com este estudo, Moraes (2004) avaliou o efeito do exercício aeróbio durante 24 semanas em mulheres obesas de meia idade, com intensidade de 50% da frequência cardíaca máxima e também não encontrou qualquer alteração nos níveis séricos de leptina.

Em contrapartida, Pasman et al. (1998) estudando homens obesos, durante 16 meses, aplicando intervenção dietética e exercícios aeróbios, encontraram redução dos níveis séricos de leptina no grupo treinado em relação ao grupo controle. Essa diminuição ocorreu apesar das alterações nos níveis de insulina e no percentual de gordura não apresentarem a mesma magnitude por todo o período de 16 meses de intervenção. Similarmente, outro estudo verificou a concentração de leptina em homens com síndrome metabólica, ao qual foi aplicado um programa de atividade física aeróbia por um período de 12 meses que apresentou redução na leptinemia (RESELAND et al., 2001). De maneira similar, outro estudo avaliou que as concentrações de leptina plasmática reduziram significativamente 17,5% em mulheres após um programa de 12 semanas de intervenção aeróbia (quatro sessões por semana; 30-45 min/sessão), mas não houve redução significativa em homens. Não houve alteração da massa gorda em ambos os grupos, porém houve melhora significativa na sensibilidade à insulina (35% em homens e 82% nas mulheres), (HYCKEY et al., 1997).

Assim, pode-se dizer que os estudos que abordam os efeitos crônicos do exercício físico aeróbio na leptina são ainda bastante controversos devido os desenhos experimentais.

## **2.5. Óxido nítrico e pressão arterial**

O óxido nítrico (NO) é uma substância vasodilatadora muito estudada e tem sido correlacionado com os efeitos benéficos do exercício físico no sistema cardiovascular. O endotélio vascular está estrategicamente situado entre a circulação e o restante da parede vascular. O endotélio íntegro controla a permeabilidade vascular, provê uma interface não trombogênica entre o vaso e os componentes sanguíneos, mantém a fluidez do sangue e modula a vasomotricidade, ajustando o calibre dos vasos às constantes alterações hemodinâmicas e humorais locais e a própria estrutura vascular (VRINTS et al., 1991).

Atualmente sabe-se que as células endoteliais são responsáveis pela síntese, pelo metabolismo e pela liberação de grande variedade de mediadores que regulam o tônus vascular, a permeabilidade vascular, o metabolismo de substâncias endógenas e exógenas, e atividade plaquetária e leucocitária (VANHOUTTE, 2003; ZANESCO e ANTUNES, 2005). As substâncias produzidas pelo endotélio podem ser divididas entre agentes vasodilatadores como: prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), óxido nítrico (NO) e o fator hiperpolarizante

derivado do endotélio (EDHF) e agentes vasoconstritores como: endotelinas, prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>), tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), e as espécies reativas de oxigênio (EROs). Dentre as substâncias conhecidas, o NO merece atenção especial devido ao seu papel no controle da pressão arterial, sendo um potente agente vasodilatador. Enzimas conhecidas como sintases do NO (NOS), as quais são divididas em dois grandes grupos, as isoformas constitutivas (eNOS-endotelial e nNOS-neuronal) e a isoforma induzível (iNOS). As NOS são capazes de catalisar a oxidação do nitrogênio terminal do grupamento guanidino da L-arginina formando NO e L-citrulina.

O relaxamento derivado do endotélio acontece devido à liberação de substâncias vasodilatadoras que foram denominadas fatores relaxantes derivados do endotélio (EDRF). Atualmente sabe-se que as células endoteliais produzem no mínimo três substâncias que promovem o relaxamento da musculatura lisa vascular: NO, fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) e prostaciclina. (CARVALHO e NIGRO, 2001)

A forma que o NO age é semelhante aos nitratos vasodilatadores, o NO causa relaxamento da musculatura lisa vascular e vasodilatação, estimulando a guanilato ciclase solúvel, com o consequente aumento da produção de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) e ativação da proteínaquinase dependente do GMPc. (RAPAPORT et al., 1983). A elevação dos níveis intracelulares de GMPc reduz o influxo de cálcio através do sarcolema, bem como a liberação de cálcio de seus depósitos intracelulares, aumentando o sequestro de íon, e assim acarretando a vasodilatação. (BATLOUNI, 2001).

Várias estratégias de intervenção não medicamentosas como dieta e exercício físico são utilizadas para o combate e prevenção da hipertensão arterial. Particularmente, o exercício físico desempenha papel muito importante no controle da pressão arterial. A atividade do sistema nervoso simpático, níveis plasmáticos de prostaglandinas, adrenalina e noradrenalina, atividade do sistema renina angiotensina, termoregulação, vasopressina e outros fatores relaxantes derivados do endotélio, tem sido associados aos efeitos benéficos do exercício físico no sistema cardiovascular. A melhora da disfunção endotelial e as respostas hipotensoras após exercício físico têm sido associadas à maior biodisponibilidade do NO, decorrentes de elevação do shear stress e ativação de proteínas sensíveis ao fluxo sanguíneo presentes nas células endoteliais (ZANESCO e ANTUNES, 2005).



Já é consenso a associação entre a quantidade de tecido adiposo e algumas adipocitocinas, como a leptina. Porém ainda muito pouco se conhece sobre a influência do treinamento físico intervalado nos receptores de leptina e óxido nítrico e se podem estar associados à regulação das doenças cardio vasculares (DCV). Este fator, aliado ao conhecimento que as mulheres na menopausa têm grande período de vida em hipoestrogenismo com aumento no risco de mortalidade e DCV, e sendo a leptina atualmente vista como marcador de risco para DCV, motivou a realização deste estudo, propondo-se avaliar as concentrações plasmáticas do receptor solúvel de leptina e óxido nítrico.

### 3. OBJETIVOS:

Objetivo geral:

Esse estudo tem por objetivo geral avaliar a influência do exercício físico aeróbio intervalado nas pressões respiratórias, na concentração plasmática do receptor de leptina e na concentração de nitrito/nitrato em mulheres na pós – menopausa.

Objetivos específicos:

1. Avaliar os parâmetros antropométricos: peso, estatura e circunferência abdominal
2. Avaliar o  $\text{VO}_2$  máximo indireto.
3. Avaliar a pressão arterial e a frequência cardíaca de repouso.
4. Avaliar as concentrações plasmática de nitrito/nitrato
5. Avaliar a concentração plasmática do receptor solúvel de leptina
6. Correlacionar o índice de massa corporal com os níveis plasmáticos do receptor de leptina
7. Correlacionar os valores de pressão expiratória e inspiratória com as concentrações plasmáticas do receptor de leptina

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Desenho do estudo:**

Foi realizado um estudo de corte longitudinal- experimental ( MATTOS.,et al 2003)

### **4.2.Delineamento e população de estudo:**

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 N<sup>o</sup>5036/2008) e, após todas as participantes terem suas dúvidas esclarecidas, um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado. As participantes desse estudo foram recrutadas através de panfletos e anúncios dentro da comunidade universitária e das áreas adjacentes à universidade.

Participaram do estudo 32 mulheres menopausadas com idade  $\geq 50$  anos, desse grupo, vinte e três mulheres concluíram o estudo de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

#### **4.2.1.Critérios de Inclusão:**

Para serem incluídas no estudo, as voluntárias deveriam ter idade  $\geq 50$  anos, serem sedentárias (tempo  $< 150$  minutos de atividade física sistematizada /semanal de intensidade moderada ou  $< 60$  minutos de atividade física sistematizada / semanal de intensidade vigorosa nos últimos três meses); não fumantes, apresentarem IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> e  $\leq 34,9$  kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso e obeso I respectivamente - SBEM) evitando-se a interferência da obesidade grave e muito grave e não apresentar outra condição médica que tornasse imprópria a prática de exercício físico. Foi realizada uma anamnese para determinação da sua condição na menopausa, sendo reconhecida quando ocorrer 12 meses consecutivos de amenorréia, não tendo uma causa patológica ou fisiológica associada.

As participantes selecionadas foram convidadas a comparecerem ao laboratório de Atividade Física de Saúde da Mulher para uma avaliação inicial, e também para uma explicação completa do estudo pela pesquisadora responsável. De acordo com o Comitê

de Ética, um termo de consentimento foi obtido de todas as participantes após terem sido fornecidas as informações de todos os procedimentos do estudo, de seus riscos e benefícios e após todas as dúvidas das participantes serem esclarecidas.

#### **4.2.2. Critérios de Exclusão**

As voluntárias estariam excluídas do estudo se apresentassem: patologias pulmonares (obstrutivas e restritivas), hepáticas, renais, gastrointestinais (colecistite), infarto do miocárdio, angina pectoris, insuficiência cardíaca e diabetes mellitus.

#### **4.3. Avaliação Antropométrica:**

##### **4.3.1. Índice de Massa Corpórea (IMC):**

O cálculo do IMC com base na avaliação antropométrica (peso e estatura) e que leva em consideração a razão entre o peso corporal e o quadrado da estatura ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) foi realizado usando uma balança digital portátil, da marca Plenna® com precisão de 0,1kg; estando as voluntárias com roupas adequadas para realizar atividade física, ou seja, roupas leves e descalças para pesagem. Os pontos de corte de IMC adotados foram os preconizados pela Organização Mundial da Saúde, ou seja, baixo peso ( $\text{IMC} < 18,5$ ); eutrofia ( $\text{IMC} 18,5 - 24,99$ ); sobrepeso ( $\text{IMC} 25 - 29,99$ ) e obesidade ( $\text{IMC} \geq 30$ ). A estatura foi mensurada através de uma fita métrica afixada à parede sem rodapé, com extensão de 2m, dividida em centímetros e subdividida em milímetros, as voluntárias continuavam descalças para esta mensuração.

##### **4.3.2. Circunferência Abdominal (CA):**

A circunferência abdominal foi obtida na menor curvatura localizada entre as costelas e a borda superior da crista ilíaca com uma fita métrica flexível e inelástica sem comprimir os tecidos. Na impossibilidade de identificação da menor curvatura, obteve-se a medida de 2 cm acima da cicatriz umbilical. Os valores preconizados para CA em mulheres, de acordo com o grau de risco para doenças cardiovasculares: risco aumentado ( $\text{CA} > 80\text{cm}$ ) e risco muito aumentado ( $\text{CA} > 88\text{cm}$ ) (LEAN et al., 1995)

#### 4.4. Medidas Hemodinâmicas:

##### 4.4.1. Frequência Cardíaca de Repouso (FC de repouso):

Para aferição da FC de repouso, as voluntárias chegavam ao laboratório e ficavam sentadas e em repouso total por 15 minutos, daí então eram registrados os menores valores de FC através de um frequencímetro da marca Polar (FS1).

##### 4.4.2. Frequência Cardíaca de Reserva (FC de reserva):

Para o cálculo da FC de reserva, utilizou-se a equação de Karvonen (1957) conforme descrição:

$$\text{FC reserva} = \text{FC rep} + x (\text{FCmáx} - \text{FCrep})$$

(FC rep – Frequência Cardíaca de repouso; FCmáx – Frequência Cardíaca máxima estimada (220-idade); X- Intensidade de treinamento em decimais)

#### 4.5. Avaliação Cardiopulmonar:

##### 4.5.1. Consumo Máximo de Oxigênio ( $\text{VO}_2$ máx) através do teste de uma milha:

A capacidade aeróbia foi determinada pela medida do  $\text{VO}_2$  máx, que foi calculado de forma indireta utilizando-se o protocolo do teste de uma milha (1609m) preconizado por Kline et al. (1987). Este teste foi realizado na pista de atletismo da UNESP/Rio Claro e consiste em caminhar essa distância estabelecida o mais rápido possível, sem correr. Ao final do teste, o tempo total gasto (em minutos), aferido através de cronômetro, para percorrer essa distância e a frequência cardíaca final do teste aferida com o uso de frequencímetro da marca Polar (FS1) foram utilizadas para o cálculo, a partir da equação de Rockport (1987):

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

Onde:

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

**Idade** - A idade foi representada em anos;

**Gênero** - Foi utilizado o Número 0, 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 1), para que se possa classificar a condição aeróbia da voluntária de acordo com o tempo total gasto para execução da distância de 1 milha (MORROW JR, et al., 2003).

**Tabela 1.** 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 – 16:23	16:05 – 17:31
Ruim	> 16:24	> 17:32

MORROW JR et al., 2003

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

#### **4.5.2. Medidas da Pressão Arterial:**

A aferição da pressão arterial foi feita, por método auscultatório, através de um esfigmomanômetro aneróide (Tycos, Raleigh, NC, USA). A medida foi realizada com a voluntária na posição sentada (durante o repouso e posteriormente a cada 10 minutos de realização do exercício, e ao final da atividade), com o braço direito na altura do coração, apoiado, com a palma da mão voltada para cima e 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. Deflacionava-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). (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2006).

#### 4.6.Manovacuetria:

Foram aferidas as pressões inspiratória e expiratória máximas (PImáx e PEmáx) por meio de manovacúmetro da marca Instrumentation Industries, previamente calibrado, tendo como o intervalo de medida de -120 à +120 cm H<sub>2</sub>O. Foi utilizado um bocal adaptado a um tubo plástico conectado ao manovacúmetro (Figura 5)



**Figura 5:** Manovacúmetro Instrumentation Industries

As pressões foram verificadas com a voluntária em repouso, na posição sentada, com o tronco formando um ângulo de 90° em relação à articulação coxofemoral (NEDER et al., 1999). As peças do vestuário que poderiam interferir com os esforços respiratórios máximos (cintos apertados, faixas elásticas abdominais, cintas e espartilhos) foram retirados.e houve uma familiarização das voluntárias com o aparelho. Os valores das pressões respiratórios máximas são habitualmente expressos em cmH<sub>2</sub>O, sendo a PImáx precedida de sinal negativo.

##### 4.6.1.Pressão Inspiratória Máxima (PImáx):

A PImáx. foi mensurada a partir da posição da expiração máxima, quando o volume de ar contido nos pulmões corresponde ao volume residual (VR). Inicialmente a

voluntária respirava normalmente através de um tubo plástico conectado ao manovacuômetro com o orifício aberto; em seguida, era solicitado que realizasse uma expiração máxima. Após esse momento, o orifício do manovacuômetro era ocluído. Em seguida, a voluntária efetuava um esforço inspiratório máximo que era mantido por dois segundos, quando era realizada a leitura da pressão atingida (HARIK-KHAN et al., 1998; CARPENTER et al., 1999). Esse procedimento era repetido três vezes, e feita à média dos três valores (NEDER et al., 1999).

#### **4.6.2. Pressão Expiratória Máxima (PE<sub>máx</sub>):**

A PE<sub>máx</sub> foi medida a partir da posição de inspiração máxima, quando o volume de ar contido nos pulmões corresponde a capacidade pulmonar total (CPT) e, em seguida, efetuava um esforço expiratório máximo contra o manovacuômetro com o orifício ocluído, que era mantido por cerca de dois segundos. Períodos mais prolongado podem causar síncope devido a redução do débito cardíaco causado pela elevação da pressão intratorácica (SOUZA, 2002) quando então era realizada a leitura da pressão atingida (HARIK-KHAN et al., 1998; CARPENTER et al., 1999). Os critérios para realização das medidas de PE<sub>máx</sub> foram os mesmos utilizados na avaliação da PI<sub>máx</sub>.

#### **4.7. Treinamento Físico Aeróbio Intervalado:**

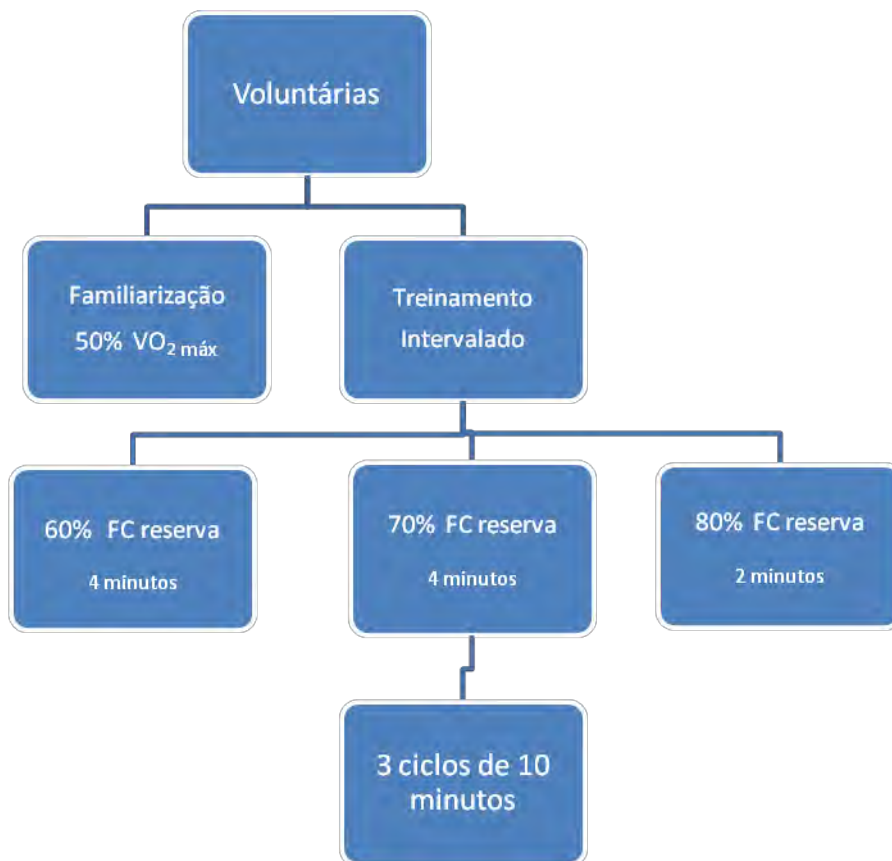
O treinamento físico aeróbio foi realizado no Departamento de Educação Física (UNESP/Rio Claro) no Laboratório de Atividade Física e Saúde da Mulher. Todas as participantes foram submetidas a três sessões/semana de treinamento físico supervisionado por profissionais capacitados, durante 12 semanas. Na primeira semana foram realizadas as sessões de familiarização, que tinham um tempo de 25 a 30 minutos de exercício aeróbio com 50% da FC máxima. Em seguida, com os dados da FC repouso, calculou-se a FC reserva.

Após adaptação das voluntárias aos ergômetros, utilizados no treinamento físico (esteira ergométrica, cicloergômetro horizontal e vertical), a intervenção com o treinamento aeróbio intervalado deu-se início com 3 sessões semanais, com duração de 30 minutos, 3 ciclos de 10 minutos de duração, onde realizaram: 4 minutos a 60%



$FC_{\text{reserva}}$  ; 4 minutos a 70%  $FC_{\text{reserva}}$  , finalizando com mais 2 minutos a 80%  $FC_{\text{reserva}}$ . (Figura 6).

Na 8ª semana houve uma reavaliação das voluntárias para ser traçado novo treinamento de acordo com a  $FC_{\text{reserva}}$ . As intensidades dos treinamentos só foram alteradas quando as voluntárias completaram suas prescrições de exercício por quatro semanas consecutivas sem sinais e/ou sintomas cardiorrespiratórios ou sinais de fadiga



**Figura 6:** Representação Esquemática do programa de treinamento físico aeróbio das voluntárias

#### 4.8. Coleta Sanguínea:

Após jejum de aproximadamente 12 horas, as amostras de sangue foram obtidas de veia cubital (10 ml), através da técnica asséptica com material de punção venosa, descartável e apropriado para a população estudada. A coleta foi realizada por uma técnica de enfermagem especializada. O sangue foi centrifugado por 15 minutos numa rotação de 3000 rpm, e em seguida o soro foi armazenado em freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$ , para posterior análise. As amostras foram coletadas no início e ao final do estudo (12 semanas).

#### **4.9.Receptor de Leptina solúvel:**

A quantificação dos níveis de receptores de leptina solúvel foi avaliada por kit específico de enzima imunoensaio de receptor de leptina (ELISA) seguindo as instruções do fabricante SPI-BIO. As amostras de soro foram processadas em duplicata e lidas em espectrofotômetro marca Spectra Max 340 (Molecular Devices Canadá) e o cálculo da absorbância de cada amostra foi executado no SoftMax (Molecular Devices Canadá).

#### **4.10.Nitrito e nitrato ( $\text{NO}_x^-$ ).**

Amostras de plasma foram utilizadas para determinação da produção endógena de NO por meio da quantificação dos ânions nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) e nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ), produtos terminais da oxidação do NO. As amostras foram ultra-filtradas por meio de microfiltros (Microcon Centrifugal Filter Units, 10 kDa; Millipore, Bedford, MA, USA). Após esse procedimento, as concentrações de  $\text{NO}_x^-$  foram determinadas utilizando kit comercial (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA) seguindo as instruções do fabricante. As absorbâncias dos picos foram determinadas entre 540 e-550 nm.

#### **4.11. Análise Estatística:**

As variáveis numéricas foram apresentadas em valores de média e erro-padrão da média. Para as comparações entre o momento inicial e final do estudo, o teste t de Student para dados pareados foi empregado. Utilizando os valores iniciais e finais, calculou-se o delta percentual da diferença entre estes 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  $p < 0,05$  Todas as medidas foram efetuadas em software estatístico (SPSS versão 13).

## 5.RESULTADOS:

### 5.1.Participantes

Em relação à participação do estudo, das trinta e duas voluntárias selecionadas apenas vinte e três realizaram todas as etapas do estudo. As voluntárias que participaram do estudo apresentavam-se no período da menopausa e estavam na classificação de IMC (índice de massa corpórea) de sobrepeso. As características gerais da amostra são mostradas na tabela 2.

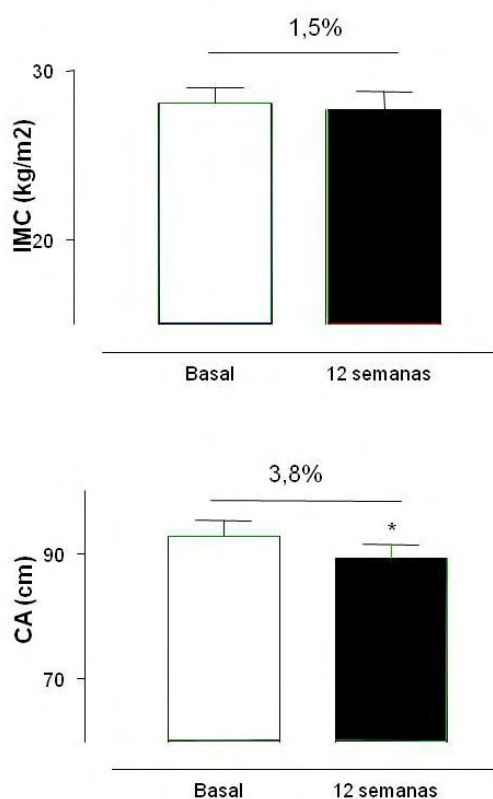
**Tabela 2. Características Gerais da Amostra Basal**

<b>VALORES</b>	<b>MIN</b>	<b>MAX</b>
<b>PESO (kg)</b>	<b>48,6</b>	<b>94,5</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>20,0</b>	<b>39,1</b>
<b>CA (cm)</b>	<b>70,0</b>	<b>115,0</b>
<b>FC (bpm)</b>	<b>64,0</b>	<b>88,0</b>
<b>PAS (mmHg)</b>	<b>90,0</b>	<b>150,0</b>
<b>PAD (mmHg)</b>	<b>60,0</b>	<b>110,0</b>
<b>VO<sub>2</sub>max (ml/kg/min)</b>	<b>18,7</b>	<b>32,4</b>
<b>TEMPO (min)</b>	<b>14,5</b>	<b>18,0</b>
<b>PE (cm H<sub>2</sub>O)</b>	<b>56,0</b>	<b>120,0</b>
<b>PI (cm H<sub>2</sub>O)</b>	<b>-108,0</b>	<b>-36,0</b>
<b>OBRe (ng/ml)</b>	<b>21,5</b>	<b>72,4</b>

Dados basais de valores mínimos e máximos das voluntárias: IMC=índice de massa corpórea; CA= circunferência abdominal; FC=frequência cardíaca; PAS= pressão arterial sistólica;PAD= pressão arterial diastólica;VO<sub>2</sub>= Consumo máximo de oxigênio indireto; PE= pressão expiratória; PI= pressão inspiratória; OBRe= receptor solúvel de leptina

## 5.2. Parâmetros antropométricos

Com relação aos parâmetros antropométricos, podemos observar que o treinamento físico intervalado não modificou o índice de massa corpórea (basal:  $28,1 \pm 0,9$  e treinadas:  $27,7 \pm 1,1$   $\text{kg/m}^2$ ,  $p = 0,149$ ). Entretanto, a circunferência abdominal das voluntárias apresentou redução significativa de 3,8 % após o treinamento físico (basal:  $92,8 \pm 2,5$  e treinadas:  $89,3 \pm 2,2$  cm,  $p < 0,001$ ). A figura 3 ilustra esses dados.



**Figura 3.** Valores de IMC e CA antes e após o período de treinamento físico intervalado de voluntárias menopausadas. Os dados representam as médias  $\pm$  erro padrão da média de 23 mulheres. \* Indica diferença estatística entre os valores inicial e final (Teste  $t$  de Student).

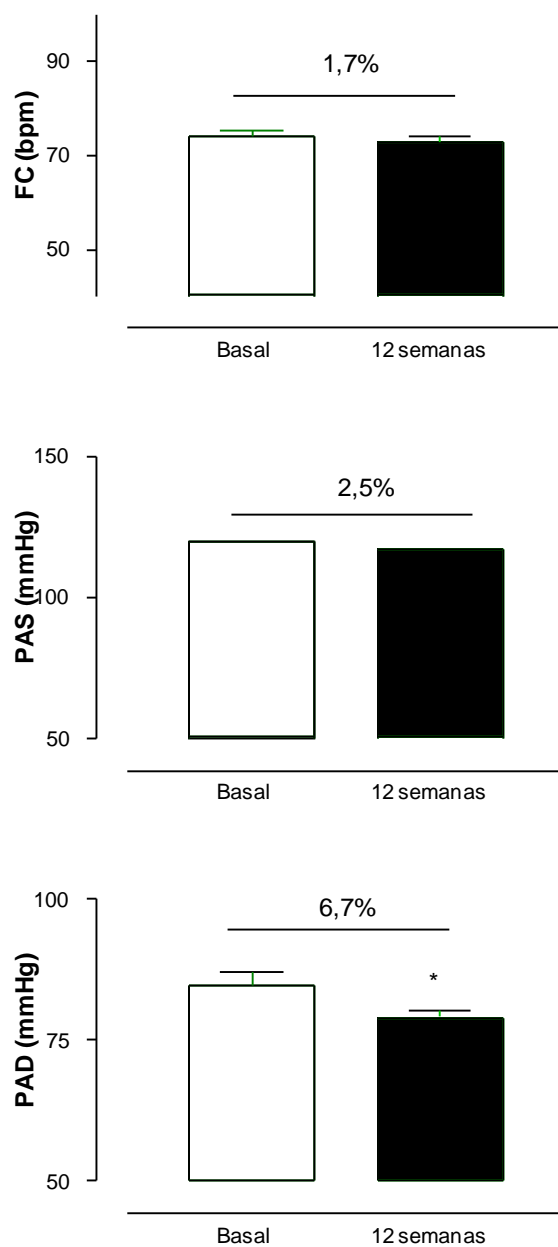
### 5.3. Parâmetros cardiovasculares

Podemos observar que o programa de treinamento físico empregado foi efetivo em promover redução significativa da pressão arterial diastólica (6,7%), porém sem modificações nos valores de pressão arterial sistólica (2,5%). A frequência cardíaca de repouso, na posição sentada, também não foi afetada pelo treinamento físico intervalado (1,7%). Esses dados estão sumarizados na Tabela 2 e ilustrados na figura 8.

**Tabela 3.** Valores frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), no início antes e após a intervenção do programa de treinamento físico aeróbio intervalado por 12 semanas.

	Início (n= 23)	Final (n= 23)	p
Variáveis			
FC (bpm)	74,3±1,3	73,1±1,2	0,402
PAS (mmHg)	120±3,5	117,3±1,8	0,357
PAD(mmHg)	84,7±2,3	79,1±1,3	0,015*

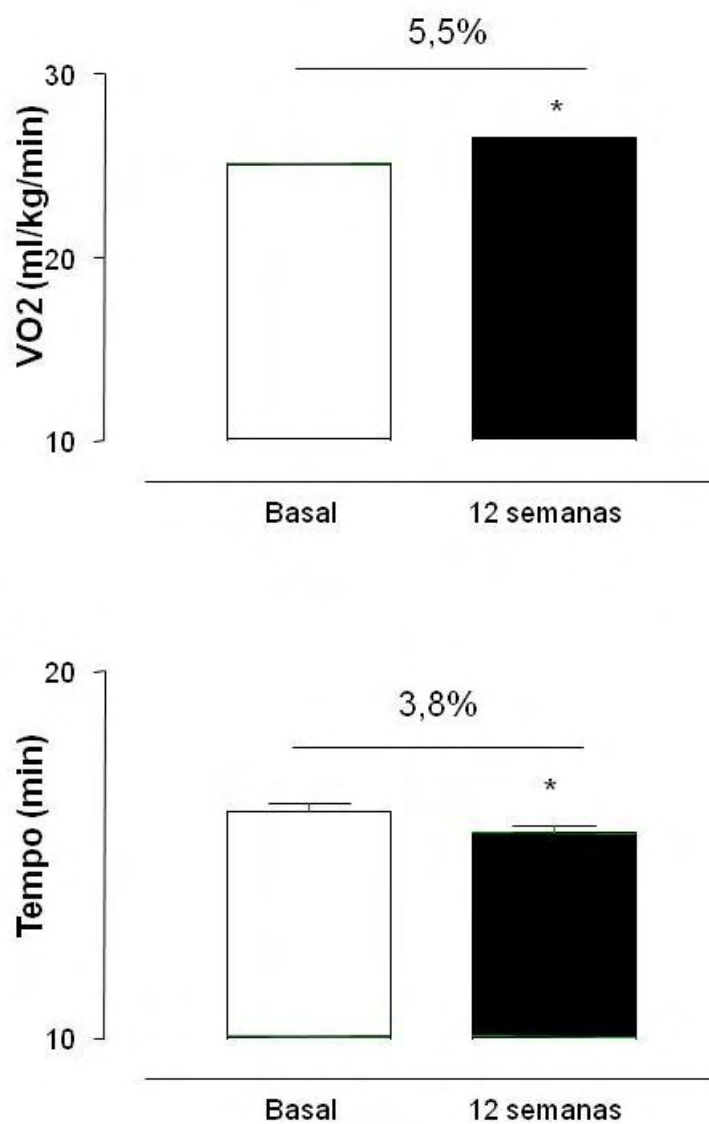
Os valores representam a médias ± erro padrão da média para 23 voluntárias.



**Figura 4.** Valores de FC, PAS e PAD antes e após o período de treinamento físico intervalado de voluntárias menopausadas. Os dados representam as médias  $\pm$  erro padrão da média de 23 mulheres.\* Indica diferença estatística entre os valores inicial e final (Teste *t* de Student para dados pareados).

### 5.3.1. Capacidade aeróbia

Apresentaremos a seguir os dados relacionados ao  $VO_{2\text{ max}}$  e o teste de uma milha, que foram coletados no início e após 12 semanas do treinamento físico aeróbio intermitente. Podemos observar que as mulheres apresentaram melhora significativa nos valores de  $VO_{2\text{ max}}$  (basal:  $25,1 \pm 0,8$  e treinadas:  $26,5 \pm 0,9$  ml/kg/min), 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 para as voluntárias (basal:  $16,2 \pm 0,2$  e treinadas:  $15,6 \pm 0,2$  min,  $p < 0.001$ ). Os dados estão ilustrados na Figura 5.



**Figura 5:** Consumo máximo de oxigênio medido pelo teste de 1 milha em voluntárias na menopausa, no início e após um programa de treinamento físico aeróbio intermitente de 12 semanas.

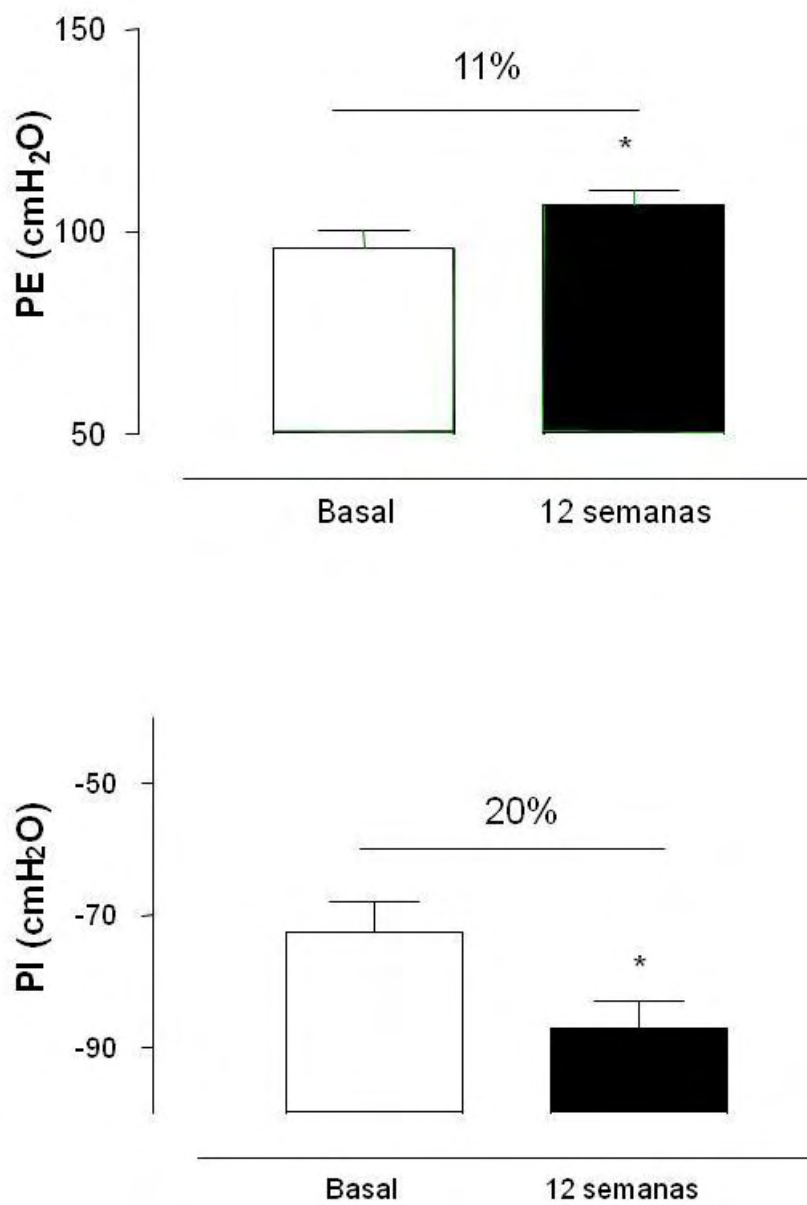
#### 5.4 .Pressões Respiratórias:

Houve melhora no grupo de mulheres na menopausa quanto à capacidade dos músculos respiratórios em gerar pressões máximas expiratória ( $p= 0,003$ ) e inspiratória ( $p = 0,002$ ). Os dados referentes encontram-se na Tabela 4, e podem ser visualizados na figura 6, comparados aos valores absolutos previsto para faixa etária conforme as Diretrizes para teste de função pulmonar (SOUSA, 2002).

**Tabela 4:** Valores de média e erro-padrão da média Pressão Expiratória Máxima e Pressão Inspiratória Máxima antes e após a intervenção do programa de treinamento físico aeróbio intermitente por 12 semanas

<b>Amostra Total</b>				
	Predito	Início(n= 23)	Final(n= 23)	p
<b>Variáveis</b>				
PE (cmH <sub>2</sub> O)	145±40	96,1±4,3	106,7±3,4	0,003*
PI (cmH <sub>2</sub> O)	-77±26	-72,5±4,5	-87,1±4,2	0,002*

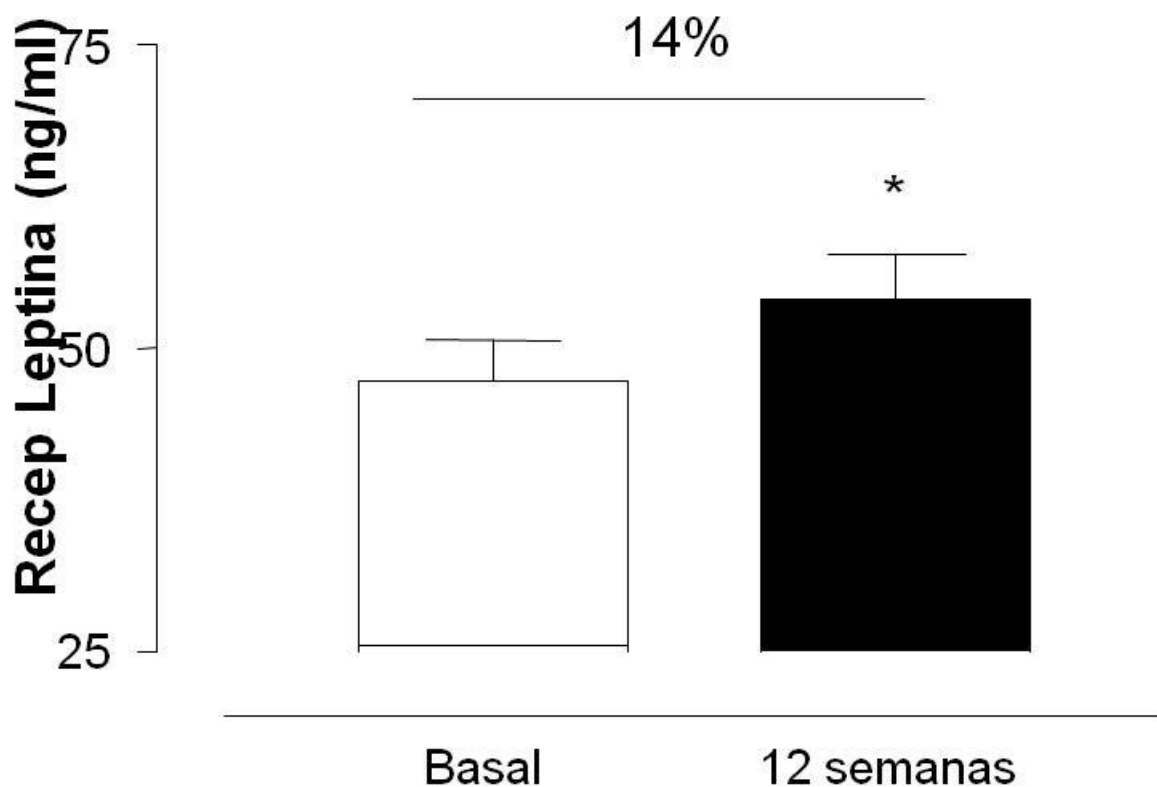




**Figura 6:** Pressão Expiratória Máxima e Pressão Inspiratória Máxima do grupo de mulheres na menopausa no início e após um programa de treinamento físico aeróbio de 12 semanas.

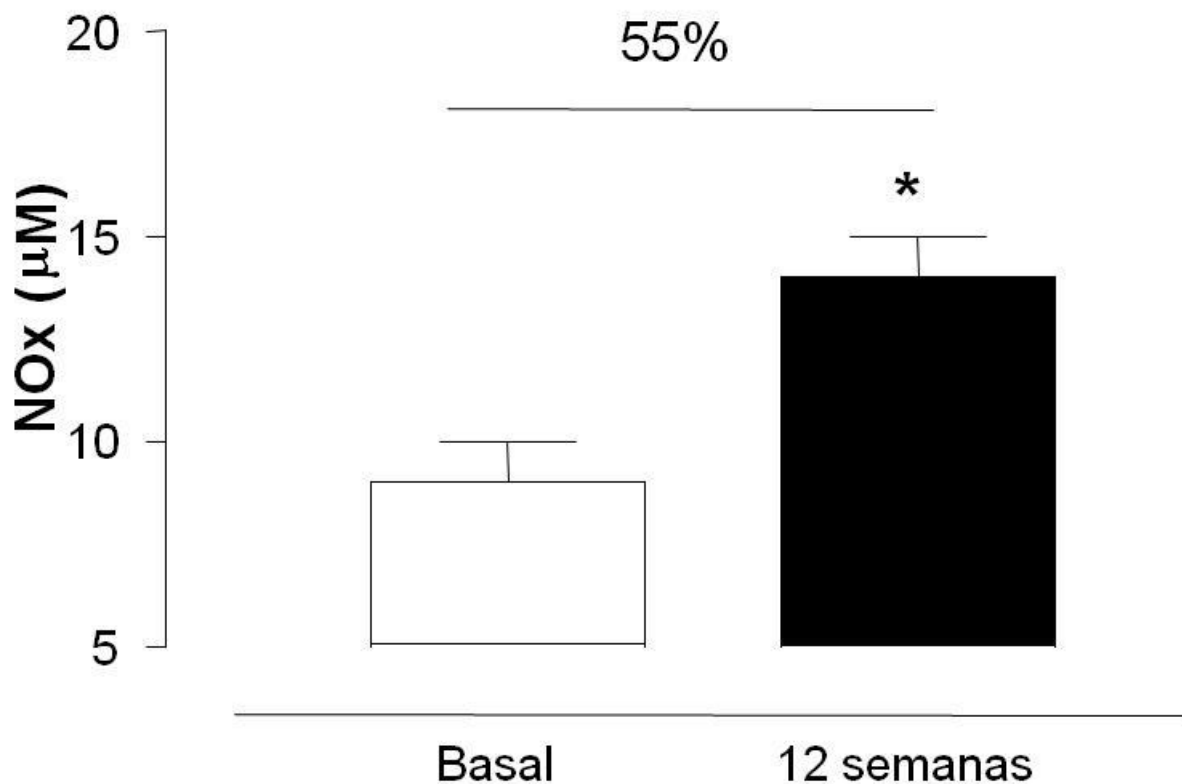
### 5.5. Concentração plasmática do receptor de leptina e de nitrito/nitrato

A concentração plasmática do receptor de leptina encontrado nas voluntárias que participaram do treinamento aeróbio intermitente por 12 semanas apresentou elevação significativa de aproximadamente 14% ( $p= 0,019$ ). O valor da concentração plasmática antes do treinamento foi de 47,2 ng/ml e após a realização do protocolo de treinamento os valores foram de  $54,1\pm 3,6$  ng/ml. Esses resultados podem ser visualizados na Figura 7.



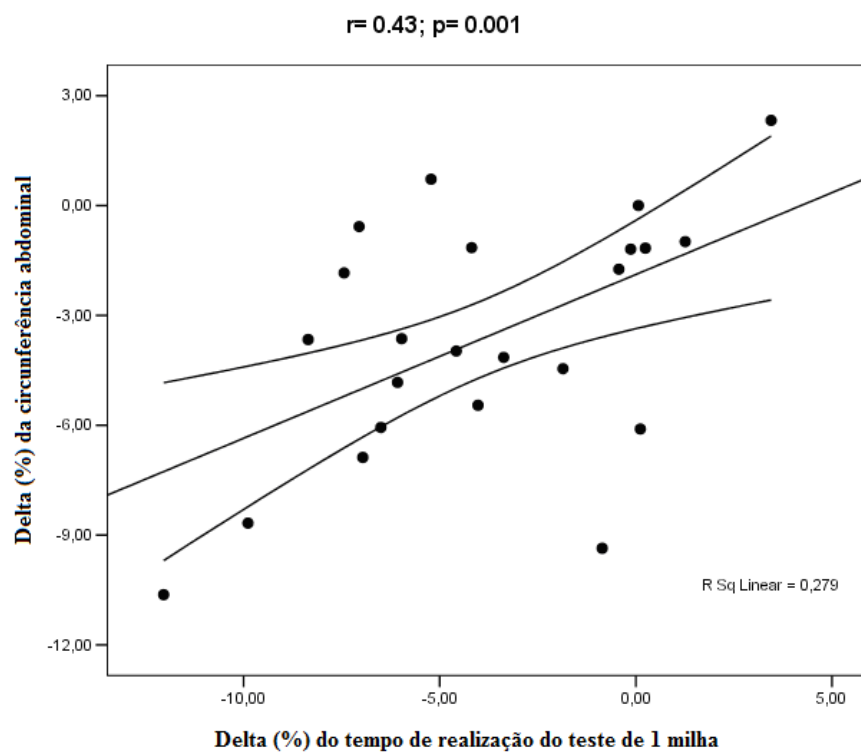
**Figura 7.** Valores da concentração do receptor de leptina antes e após um programa de treinamento físico aeróbio intervalado de 12 semanas em mulheres menopausadas.

O treinamento físico aeróbio intervalado foi eficiente em elevar as concentrações plasmáticas de nitrito/nitrato (NOx-), que reflete a produção de óxido nítrico, com aumento de aproximadamente 55% em relação aos seus valores basais, como mostra a Figura 8.



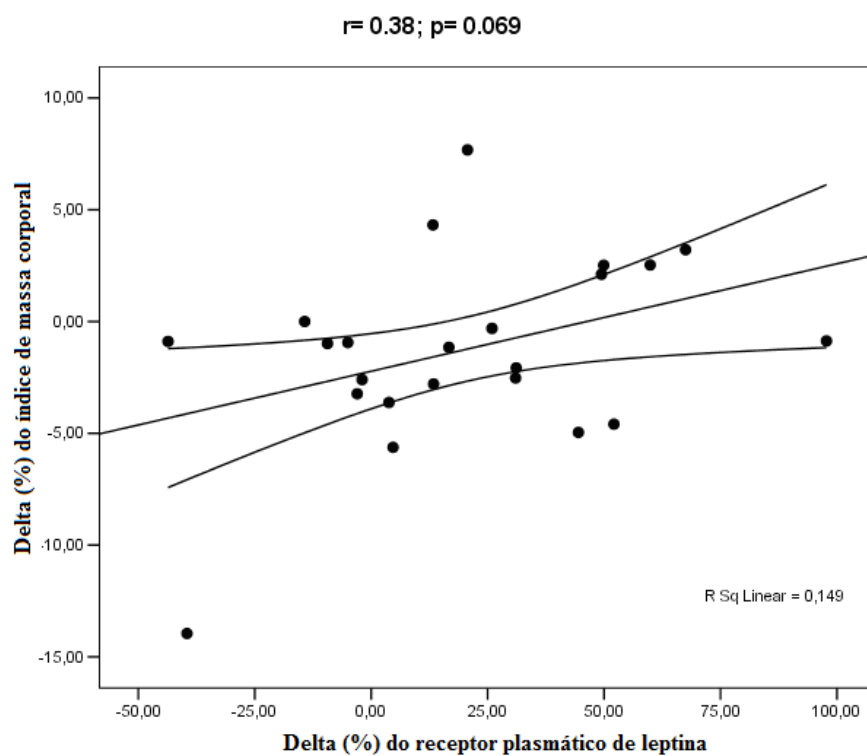
**Figura 8:** Concentração plasmática de nitrito/nitrato (NOx) em mulheres na menopausa antes e após um programa de treinamento físico aeróbio intervalado por 12 semanas.

Também foram feitos gráficos de correlação momento produto de Pearson com algumas variáveis como apresentaremos a seguir. No diagrama de dispersão como mostra a Figura 9, observa-se uma correlação significativa ( $r = 0.43$ ) entre os valores de circunferência abdominal e o tempo para realizar o teste de uma milha após o protocolo de treinamento aeróbio intermitente em mulheres menopausadas.



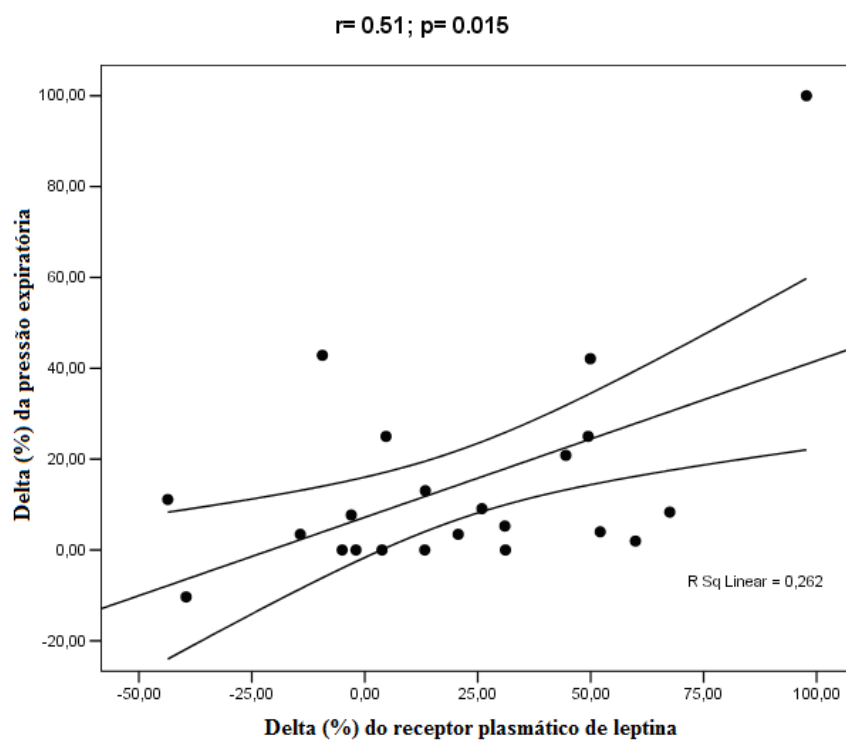
**Figura 9:** Diagrama de dispersão dos valores de circunferência abdominal e o tempo gasto no teste de 1 milha em mulheres na menopausa.

Observou-se baixa correlação entre o delta de IMC e o delta da concentração plasmática do receptor de leptina solúvel com resultados de  $r = 0,38$ , como se pode ver na Figura 10.



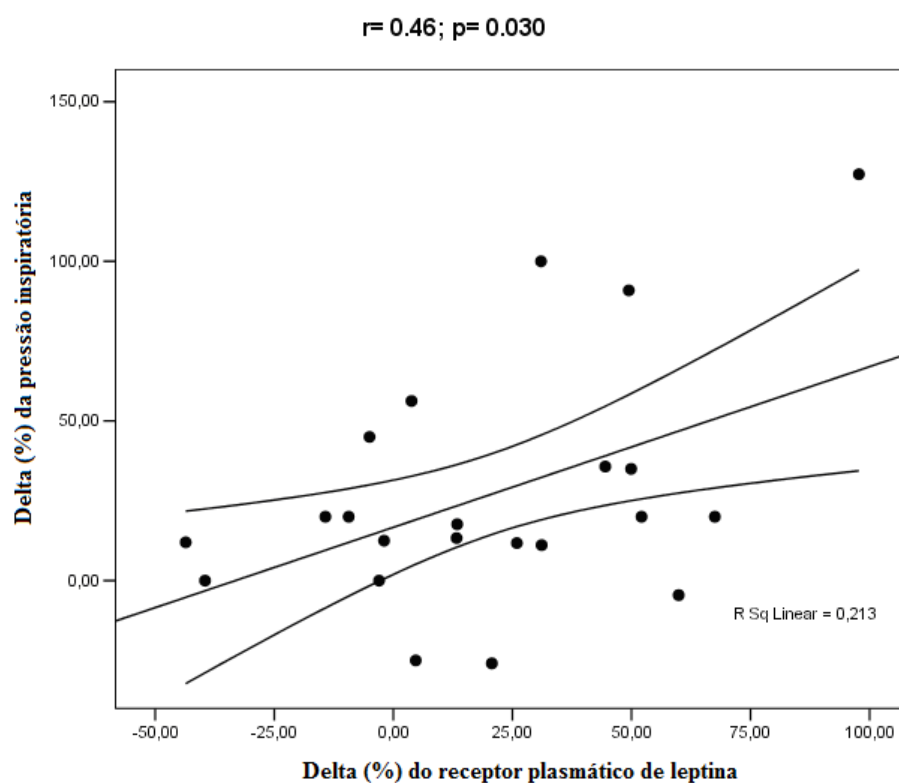
**Figura 10:** Diagrama de dispersão do delta de IMC com o delta do receptor de leptina em mulheres menopausadas treinadas por 12 semanas.

Após o treinamento físico aeróbico intervalado por 12 semanas foi encontrada uma correlação positiva ( $r= 0,51$ ) entre o delta de pressão expiratória máxima e o receptor de leptina em mulheres na menopausa, como mostra a Figura 11.



**Figura11:** Diagrama de dispersão entre o delta da PEmax. e o delta da concentração do receptor de leptina solúvel em mulheres menopausadas treinadas por 12 semanas com exercício físico intervalado.

Resultado similar aparece na Figura 12, em se tratando dos resultados do delta da concentração plasmática do receptor de leptina solúvel e o delta dos valores de pressão inspiratória máxima que apresentou uma correlação positiva e moderada ( $r=0,46$ ) entre as variáveis.



**Figura 12:** Diagrama de dispersão entre o delta da P<sub>I</sub>max. e o delta da concentração plasmática do receptor de leptina solúvel em mulheres menopausadas treinadas por 12 semanas com exercício físico intervalado.

## **6. RESUMO GERAL DOS RESULTADOS**

Nosso estudo mostrou que o treinamento físico aeróbio intervalado em mulheres na menopausa promoveu:

### **REDUÇÃO NOS VALORES DE:**

1. Circunferência abdominal;
2. Pressão arterial diastólica;
3. Tempo para a execução do teste de 1 milha;

### **AUMENTO NOS VALORES DE:**

1.  $VO_{2\max}$  indireto
2. Pressão expiratória e inspiratória;
3. Níveis plasmáticos do receptor de leptina circulante;
4. Níveis plasmáticos de nitrito/nitrato



## 7. DISCUSSÃO:

Nosso estudo mostra que o exercício físico aeróbio intervalado realizado por 3 meses foi eficiente em reduzir a pressão arterial diastólica que pode estar associada à elevação dos níveis de nitrito/nitrato e aos níveis plasmáticos do receptor de leptina solúvel em mulheres no climatério.

Estudos mostram que o exercício físico é capaz de promover efeitos benéficos nos sistemas cardiovascular e endócrino-metabólico, bem como promove melhor interação sócio-psicológica. No caso da mulher na menopausa, além desses benéficos, a melhoria na sintomatologia do climatério também seria desejável (STADBERG et al., 2000; HAMMAR et al., 1990).

Estudos prévios em nosso laboratório observaram que treinamento físico aeróbio contínuo por seis meses não promoveram qualquer perda de peso em mulheres de meia-idade (ZAROS et al., 2009; SPONTON et al., 2010). Nossos resultados confirmam os resultados anteriores, mostrando que nessa faixa etária alterações no índice de massa corporal (IMC) são mais difíceis de obter-se somente com intervenção por exercício físico. De fato, estudo prévio mostrou que somente ocorre perda de peso e consequente redução do IMC quando existe uma interação entre a restrição alimentar e o exercício físico (DUNN et al., 2006; HANSEN et al., 2007). Por outro lado, sabe-se que mulheres na menopausa estão mais propensas a ganho de peso devido às alterações endócrino-metabólicas, assim a manutenção do peso corporal durante o período de treinamento físico mostra que o programa de exercício físico foi eficaz na manutenção do peso corporal, prevenindo o ganho de peso dessa população. Além disso, observamos diminuição de 3,8 % da circunferência abdominal, mostrando que o programa de treinamento físico aeróbio intervalado por 3 meses promoveu efeitos benéficos ao reduzir um dos fatores de risco para as doenças cardio-metabólicas. De fato, diversos estudos mostram direta associação entre gordura abdominal e doenças cardiometabólicas como hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 e aterosclerose (CARR, 2003, ZANESCO e ANTUNES, 2007).

Está bem estabelecido que a prática regular de exercício físico desempenha papel fundamental na prevenção e/ou tratamento das doenças cardio-metabólica (DELBIN et al., 2010, SPONTON et al., 2010). Em nosso estudo, observamos que o treinamento físico aeróbio intervalado por 3 meses foi efetivo em reduzir a pressão

arterial diastólica. Essa redução foi positivamente associada à elevação nos níveis plasmáticos de nitrito/nitrato, que refletem a produção de óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador. De fato, diversos trabalhos em nosso laboratório têm mostrado que o exercício físico aeróbio promove efeitos benéficos no sistema cardiovascular pelo aumento na produção de NO e/ou sua maior biodisponibilidade para as células musculares lisas do vaso (DELBIN et al., 2007; DE MORAES et al., 2008; CLAUDINO et al., 2010). Nossos dados mostram ainda que o exercício físico intervalado foi equipotente em promover redução nos valores de pressão arterial diastólica. No entanto, esse tipo de exercício físico falhou em reduzir os valores de pressão arterial sistólica, mostrando as limitações desse tipo de treinamento físico para a população estudada. Até este momento, nenhum trabalho avaliou os efeitos do treinamento físico intervalado sobre os níveis de NO em mulheres na menopausa. Nosso trabalho mostra pela primeira vez que esse tipo de intervenção promove efeitos benéficos de maneira similar àqueles encontrados em exercícios físicos com intensidade constante.

Com relação à capacidade aeróbia, observamos que o protocolo de treinamento físico aeróbio intervalado melhorou os valores de  $VO_2$  máx. De fato, estudo prévio verificou mudanças na utilização de substratos comparando um programa de oito semanas (três sessões semanais) de exercício intervalado com um programa de exercício com intensidade constante em mulheres obesas, em período pré menopausa. Os autores mostraram que o exercício intervalado resultou em um aumento significativo no gasto de calorias e nos valores de  $VO_2$  máx (KING et al., 2002). De maneira similar, estudo recente mostrou aumento do consumo de oxigênio e da sensibilidade à insulina após seis meses de treinamento aeróbio realizado em cicloergômetro, com uma frequência de três sessões semanais, com intensidade entre o limiar anaeróbio e o ponto de compensação respiratória com duração de 50 minutos (FORJAZ et al., 2007). Portanto, nosso trabalho mostrou que o programa de treinamento físico foi eficiente em promover melhoria na capacidade aeróbia das voluntárias.

Júnior Roberto et al. (2005) realizaram um estudo com uma população similar a do nosso estudo, dividindo as voluntárias em dois grupos: G<sub>1</sub>- uso estradiol-2mg/dia/90dias e G<sub>2</sub> - placebo. Ambos os grupos foram submetidos a testes cicloergométricos e análise dos gases respiratórios, os quais não apresentaram aumento no  $VO_2$  pico o que é discrepante com o nosso estudo. Tais resultados evidenciam que, em

nosso estudo, o aumento no consumo de oxigênio foi proveniente do treinamento físico e não produzido pela ação de outros fatores.

As mulheres na menopausa apresentam mecanismos que parecem estar relacionados com a função pulmonar: a gordura visceral aumentada devido à transição da menopausa e o consequente desenvolvimento de alterações nas citocinas pró inflamatórias relacionadas com a adiposidade (CARR, 2003). Outros fatores levam ao aumento da adiposidade visceral consequentemente reduzindo a função pulmonar. O aumento da adiposidade abdominal pode dificultar a descida do diafragma e assim, aumentar a pressão torácica (OCHS-BALCOM et al., 2006; JONES et al., 2006). Além disso, a deposição de gordura na região torácica pode impedir a expansão da caixa torácica através do comprometimento da função do músculo intercostal ou pelo efeito de carga (POULAIN et al., 2006). Assim, um aumento no acúmulo de gordura visceral pode estar associado com a função pulmonar em mulheres na menopausa. Esta alteração respiratória pode ser explicada por redução do fluxo sanguíneo para os músculos respiratórios, comprometendo sua função com diminuição das pressões respiratórias máximas (AZEREDO, 2000; ELIAS et al., 2000). Em nosso estudo observamos redução dos valores dessas pressões quando comparamos aos valores considerados normais descritos na literatura por Neder et al. (1999). Segundo Enright et al. (1994), os valores das pressões respiratórias máximas dependem do sexo e da idade, diminuindo com o passar das décadas. De acordo com Black e Hyatt (1969), a influência da idade nas pressões respiratórias máximas acontece nos indivíduos acima de 55 anos e principalmente em mulheres. Confirmamos esse dado em nosso estudo em que as mulheres apresentaram valores de pressões respiratórias máximas mais baixas que os preditos, entretanto houve uma melhora significativa comparando-se os valores iniciais e finais ( $PE_{\max.\text{basal}} : 96,1 \pm 4,3 \text{ cm H}_2\text{O}$ ;  $PE_{\max.\text{final}} 106,7 \pm 3,4 \text{ cm H}_2\text{O}$ ) e  $PI_{\max}$  ( $PI_{\max.\text{basal}} -72,5 \pm 4,5 \text{ cm H}_2\text{O}$   $PI_{\max.\text{final}} - 87,1 \pm 4,2 \text{ cm H}_2\text{O}$ ). O estudo de Parreira et al. (2007) realizado com mulheres e homens, corrobora com o nosso estudo, pois encontrou resultados semelhantes aos nossos. Em relação à  $PI_{\max}$  no grupo das mulheres, 68,52% estavam abaixo do limite inferior; 22,22%, dentro da faixa predita e 9,26%, acima do limite superior, em relação a  $PE_{\max}$  no grupo das mulheres, 35,19% estavam abaixo do limite inferior; 40,74%, dentro da faixa predita e 24,07%, acima do limite superior.

Sabe-se que a leptina desempenha importante papel na regulação no sistema reprodutor feminino e masculino (MEIRA et al., 2009). Também, já está bem

esclarecido que as concentrações séricas de leptina, secretada pelos adipócitos correlacionam-se positivamente com a quantidade de massa gorda e o IMC (FRIEDMAN, 2002). No entanto, a associação entre níveis plasmáticos de leptina e menopausa ainda não estão claros. Alguns estudos mostram elevação (SHIMIZU et al., 1997; GARAULET et al., 2000; DI CARLO et al., 2004; PETZEL, 2009), outros redução (ROSENBAUM et al., 1996) e outros nenhuma alteração na concentração de leptina foram observadas em mulheres na menopausa sem reposição hormonal (ROLLAND et al., 2006). Os efeitos do exercício sobre as concentrações plasmática de leptina têm sido extensamente estudados. No entanto, poucos estudos existem avaliando os receptores de leptina solúvel e o exercício físico.

Estudo prévio mostrou que os níveis plasmáticos receptores de leptina solúvel determinam a biodisponibilidade deste hormônio na corrente sanguínea e nos seus sítios de ação, onde a superexpressão destes receptores promovem a perda de peso e melhoram a ação da leptina em modelos animais (LAMMERT et al., 2001). Recentemente, um estudo observou que a concentração reduzida dos receptores de leptina circulantes foi associada positivamente com hipertensão arterial e hiperleptinemia em seres humanos (THOMOPOULOS et al., 2009). Em nosso estudo, verificamos que o exercício físico aeróbio intervalado por 3 meses promoveu aumento na concentração plasmática de receptores de leptina circulante que foi positivamente associado com a redução de pressão arterial sugerindo que o receptor de leptina circulante possa ser um marcador dos efeitos benéficos do exercício físico sobre o sistema cardiovascular.

## **8. CONCLUSÕES:**

Mostra que o treinamento físico aeróbio intervalado por 12 semanas pode ser empregado em mulheres na menopausa com efeitos benéficos no sistema cardio-respiratório.

Indica que a concentração plasmática do receptor de leptina pode ser um marcador dos efeitos benéficos do exercício físico sobre o sistema cardio-respiratório.

Entretanto o nosso estudo realizado com treinamento intervalado em mulheres na pós- menopausa apresentou limitações no que se refere à ausência de grupo controle, espirometria e a concentração plasmática de leptina. É necessário elucidar a possível influência do receptor solúvel de leptina no sistema cardiovascular e as adaptações cardíaco respiratórias a este tipo de treinamento físico.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

AIDÉ; M. A. et al. **Pneumologia** – Aspectos Práticos e Atuais. Rio de Janeiro: Revinter, 2001.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Position Stand. Exercise and hypertension. **Med Sci Sports Exerc**, v. 36,n.3, p. 533-53, 2004.

AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA). Heart Disease and Stroke Statistics 2010 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**.; v.121, n.23, p. e46-e215, 2010.

ARONSON D et al. Inverse association between pulmonary function and C – reactive protein in apparently healthy subjects. **Am J. Respir. Crit. Care Med.** v.15, p.626-32,2006.

AVIS NE. Women's Health at Midlife. In: WILLIS SL e REIJD (Ed). **Life in the middle: psychological and social development in middle age**. San Diego: Academic Press,. p.105-137, 1999.

AZEREDO C. A. C. **Fisioterapia Respiratória no Hospital Geral**. 4ª ed.: São Paulo , Panamed: 2002.

BACHMANN GA, LEIBLUM SR. The impact of hormones on menopausal sexuality: a literature review. **Menopause**. v.11, n.120-130, 2004.

BATLOUNI M. Endotélio e hipertensão arterial, **Rev. Bras. Hipertens.** n.8; p.328-338. 2001;

BALZANO G. et al . Asthma and sex hormones. **Allergy**. v.56, p. 13-20, 2001.

BEN-H. RR, AMIT T, YODIM MB. Binding of o estradiol, progesterone and prolactin in rat lung. **J Endocrinol** . v.97,p.301–310, 1983.

BLACK, L. F.; HYATT, R. E. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. **Am Rev of Resp Dis**. v. 99, p.696-702, 1969.

BLUMEL JE, CHEDRAUI PETER, CALLE A, BOCANERA R, DEPIANO E. Age at Menopause in Latin America. **Menopause**. v.13,n.4,p. 706-712, 2006.

BOUASSIDA, A. et al. Leptin, its implications in physical exercise and training: a short review. **J Sports Sci and Med** v. 5, p. 172-18, 2006.

BRANDÃO RONDON, M.U.P.; BRUM, P.C. Exercício físico como tratamento não-farmacológico da hipertensão arterial. **Rev Bras de Hipert.** v. 10, n.2, p. 134-139, 2003.

BRANDÃO, C.M.A et al. Serum leptin concentration during puberty in healthy non-obese adolescents. **Braz J of Med and Biol Res**. v.36, n.10, p.1293-1296, 2003.

BRAY, G. Progress in understanding the genetics of obesity. **J. Nutr.** v. 127, p. 940S-942S, 1997.

CAMELO, J. S.; TERRA FILHO, J; MANÇO, J.C. Pressões respiratórias máximas em adultos normais. **J de Pneumol.** v. 11, n. 4, p. 181-184, 1985.

CARR MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. **J Clin Endocrinol Metab** v.88,p. 2404–11, 2003.

CARVALHO,de MHC; NIGRO D. Fatores relaxantes derivados do endotélio e pressão arterial. In: TIBIRIÇA, E (Org). **Fisiopatologia em Medicina Cardiovascular.** Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p.105-117

CASANOVA G; SPRITZER PM Aspectos fisiopatológicos: estrogênios, menopausa e terapia hormonal **Hipertensão** v.10,n.4: p.131–134, 2007.

CEDDIA et al. Leptin inhibits insulin- stimulated incorporation of glucose into lipids and stimulates glucose decarboxylation in isolated rat adipocytes. **J. Endocrinol.** v. 158,n.3, p.7-9, 1998.

CHAN JL et al. Regulation of circulating soluble leptin receptor levels by gender, adiposity, sex steroids and leptin. **Diabetes.** v.51,n.7, p.2105-12, 2002.

CHEHAB FF et al. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. **Science.** v.275, n.88-90.1997.

CISTERNAS, J.R. Fisiologia do tecido adiposo e leptina. In: DOUGLAS, Carlos Roberto.**Tratado de Fisiologia aplicada à Nutrição.** São Paulo: Robe Editorial, 2002, p.805.

CLAUDINO M. A. et al., Upregulation of gp91phox subunit of NAD(P)H oxidase contributes to erectile dysfunction caused by long-term nitric oxide inhibition in rats: reversion by regular physical training.**Urology.**v.75,n.4, p.961-7,2010.

CONSIDINE, R. V. et al. Hexosamines regulate leptin production in human subcutaneous adipocytes. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** v. 85, p. 3551-3556, 2000.

COSTA, D. et al. Avaliação da Força Muscular Respiratória e Amplitudes Torácicas e Abdominais apos a RFR em Indivíduos Obesos. **Rev Lat Am de Enf.** v.11, n.2, p.156-160, 2003.

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

DELBIN M A. et al .2010. Beneficial Effects of Physical Training on the Cardio-Inflammatory. Disorder Induced by Lung Ischemia/Reperfusion in Rats. **Inflammation.**2010 [ Epub ahead of print].

DE MORAES, et al., Exercise training improves relaxation response and SOD-1 expression in aortic and mesenteric rings from high caloric diet-fed rats. **BMC Physiol.**, v. 29, p. 8-12, 2008.

Di CARLO et al. Serum leptin levels and body composition in postmenopausal women: effects of hormone therapy. **Menopause.** v.11, n.4, p. 466-473, 2004.

DIRLEWANGER, M. et al. Effect of moderate physical activity on plasma leptin concentration in humans. **Eur. J. Appl. Physiol.** v. 79, p. 331-335, 1999.

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.

DURSTINE, J. L. et al. Leptin and exercise: new directions. **Br. J. Sports Med.** v. 35, p. 37, 2001

ENRIGTH PL, et al. Respiratory muscle strength in the elderly correlates and reference values. **Am J Resp Crit Care Med.** v.149, n.430-8, 1994.

ESTADELLA, D. et al. Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats. **Nutrition.** v. 20, p. 218-224. 2004.

FERNANDES, C. **Climatério Feminino: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento.** São Paulo: Novartis, 1994.

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.

FORS, H. et al. Serum leptin levels correlate with growth hormone secretion and body fat in children. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 84, p. 3586-3590, 1999.

FOSTER PS, GOLDIE RG, PATERSON JW. Effect of steroids on beta-adrenoceptor mediated relaxation of pig bronchus. **Br J Pharmacol** v.78,p. 441-5, 1983.

FREITAS, E, et al. **Tratado de Geriatria e Gerontologia.** Guanabara Koogan, 2002.

FRIEDMAN, J. M. The function of leptin in nutrition, weight and physiology. **Nutrition.** v. 60, n. 10, p. S1- S14, 2002.

FRUHBECK, G. et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab** . v. 280, p. E827- E847, 2001.

GALLO, J. J; BUSBY-WHITEHEAD, J; RABINS, P. V; SILLIMAN, R. A; MURPHY, J. B. Reichel. **Assistência ao Idoso: Aspectos Clínicos do Envelhecimento.** Guanabara Koogan, 5ª edição, 2001.

GARAULET M, et al. Anthropometric, computed tomography and fat cell data obese population: relationship with insulin, leptin, tumor necrosis factor- $\alpha$ , sex hormone-binding globulin and hormones. **Eur J Endocrinol** v. 143, n.657-666, 2000.



GIPPINI, A. et al. Effect of resistance exercise (body building) training on serum leptin levels in young men. implications for relationship between body mass index and serum leptin. **J. Endocrinol. Invest.** v. 22, n. 11, p. 824-828, 1999.

GREENDALE GA, SOWERS M. The menopause transition. **Endocrinol and Metabolism Clin of North Am.** v.26,n.2,p. 261-277, 1997.

GOMES REAL F et al. Hormone Replacement therapy, body mass index and asthma in perimenopausal women: a cross sectional survey. **Thorax.** v. 61, p.34-40, 2006.

HALAAS JL, et al. Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the ob gene. **Science.** v.269, p.543-546, 1998.

HANNHART B, PICKETT CK, MOORE LG. Effects of estrogen and progesterone on carotid body neural output responsiveness to hypoxia. **J Appl Physiol** v.68, p.1909-16, 1990.

HARIK- KHAN et al. Determinants of maximal inspiratory pressure. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. **Am J Respir Crit Care Med.** v. 158, p.1459-64, 1998.

HASSINK, S. G. et al. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? **Pediatrics.** v. 100, n. 1, p. 1-6, 1997.

HAUTMANN, H.; HEFELE, S.; SCHOTTEN, K.; HUBER, R. M. Maximal inspiratory mouth pressures (PIMAX) in healthy subjects – what is the lower limit of normal **Respiratory Medicine.** v. 94, p. 689-693, 2000.

HICKEY MS, et al. Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. **Am J Physiol** v.272, p.562-566, 1997.

JARDIM, J. R.; RATTO, O. R.; CORSO, S. D. Função pulmonar. In: TARANTINO, A B. **Doenças pulmonares.** 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 113

JEN,C.K.L.et al. Differential effects of fatty acids and exercise on body weight regulation and metabolism in female wistar rats. **Exp. Biol. Med.** v. 228, p. 843-849, 2003.

JONES RL, NZEKWU MM. The effects of body mass index on lung volumes. **Chest** v.130, p.827-33, 2006.

JÚNIOR ROBERTO C et al. Efeito do estradiol sobre as respostas cardiopulmonar e metabólica em mulheres submetidas à cicloergoespirometria. **Arq.Bras. de Cardiologia.** v.84, n.1, p.15-19, 2005.

KATZCH J. et al. Circulating soluble leptin receptor and free leptin index during childhood, puberty and adolescence. **J. Clin Endocrinol. Metab.** v.87, n.4587-4594, 2002.

KENDALL, F. P; Mc CREARY, E. K; PROVANCE, P. G. Músculos da face, olhos e pescoço; músculos da deglutição e músculos da respiração. In: **Músculos -provas e funções.** 4. ed. São Paulo: Manole, 1995. p. 325-326.

KERN PA, RANGANATHAN S, LI C, WOOD L, RANGANATHAN G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. **Am J Physiol Endocrinol Metab**; v.280,p.E745–E751,2001.

KERN P, DIGREGORIO G, LU T, RASSOULI N, RANGANATHAN G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- expression. **Diabetes**; v.52,p.1779–1785, 2003.

KELLER, P. et al. Leptin gene expression and systemic levels in healthy men: effect of exercise, carbohydrate, interleukin-6, and epinephrine. **J. Appl. Physiol.** v. 98, p.1805-1812, 2005.

KENNEDY, A. et al. The metabolic significance of leptin in humans: Gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** v. 82, p. 1293-1300, 1997.

KISNER, C.; COLBY, L.A. **Exercícios terapêuticos: fundamentos e técnicas**, 3<sup>a</sup> ed. Sao Paulo: Manole, 1998.

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.

KOENIG, SM. Pulmonary complications of obesity. **Am J Med Sci.** v.321,n.4,p 249-79, 2001

KRAEMER et al. Serum leptin concentrations in response to acute exercise in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. **Proc Soc Exp Biol Med** v. 221, n.3, p. 171-7, 1999.

KRAEMER, R. R.; CHU, H.; CASTRACANE, D. Leptina and exercise. **Exp. Biol. Med.** v. 227, p. 701-708, 2002.

LAMMERT A. et al. Soluble leptin receptor represents the main leptin binding activity in human blood. **Biomech and Biophysical Research Commun.** v. 283, n.4, p. 982-988, 2001.

LANDT, M. et al. Prolonged exercise decreases serum leptin concentrations. **Metabolism**, v. 46, n. 10, p. 1109-1112, 1997.

LEAL-CERRO, A. et al. Serum leptin levels in male marathon athletes before and after the marathon run. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** v. 83, p. 2376-2379, 1998.

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.

LEE, L. H.; REED, D. R.; RICE, R. A. Leptin resistance is associated with extreme obesity and aggregates in families. **Intern. J. Obes.** v. 25, p. 1471-1473, 2001.

LEIBEL, R. L. The role of leptin in the control of body weight. **Nutrition Rev.** v. 60, n. 10, p. S15-S19, 2002.

LERARIO, D.D.G. et al. Influence of dexamethasone and weight loss on the regulation of serum leptin levels in obese individuals. **Braz J of Med an Biol Research**. v.34, n.4, p.479-487, 2001.

LINDHEIM SR. et al. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. **Fertil Steril**. v.60, p. 664-70, 1993.

LOBO RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. **Maturitas**. v.60, p.8-10, 2008.

LOUCKS et al. Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at a threshold of energy availability in regularly menstruating women. **J. of Clin Endocrinol & Metabolism**. v.88, p. 1297-311, 2003.

MACHADO, M. G. R. Treinamento muscular respiratório. In: AZEREDO, C.A.C. **Fisioterapia respiratória moderna**. 4. ed. São Paulo: Manole, 2002. p. 207-223.

MANN et al. Changes in circulation leptin receptor, and gonadal hormones from infancy until advanced age in humans. **J. Clin Endocrinol Metab**. v.88 n.7, p. 3339-45, 2003.

MANTZOROS, C. S. et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and tumor necrosis factor system in humans. **J. Clin. Endocrinol. Metab**. v. 82, n. 10, p. 3408- 3413, 1997.

MANTZOROS, C. S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. **Ann. Intern. Med**, v. 130, p. 671-680, 1999.

MATTOS, M.G. **Teoria e prática da metodologia de pesquisa em Educação Física: construindo sua monografia, artigo científico e projeto de ação**. São Paulo: Phorte, 2003.

MEIRA et al. Relações entre leptina, puberdade e exercício na sexo feminino. **Rev. Bras.Med. Esp** v.15; p.306- 310, 2009.

MIX, H. et al. Expression of leptin and leptin receptor isoforms in the human stomach. **Gut**, v. 47, p. 481-486, 2000.

MONCADA, S. Nitric Oxide in the vasculature: physiology and pathophysiology. **An New York Acad. Sci.** 1997, v. 811, p. 60-7.

MONTEIRO, J.G.B.; FERNANDES, L.C.; MACHADO, O. **Atuação Fisioterapêutica no Comprometimento Cardiorrespiratório na Síndrome de Guillain-Barré: relato de caso**. 2003. 25 f. São Paulo: 2003.

MORAES, C. de. **Efeito do exercício aeróbico sobre os níveis séricos de leptina em mulheres obesas**. Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual Paulista, 2004.

MORROW, J.R. et al. **Medidas e avaliação e desempenho humano**. 2ª Ed. Tradução de: Maria da Graça Figueiró da Silva. Porto Alegre: ARTMED, 2003.

- NEDER JA, et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Braz J Med Biol Res.** v.32: p.719-722, 1999.
- NEGRÃO, A. B.; LICINIO, J.. Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. **Arq Bras de Endocrinol e Metab** v.44, n.3, p.205-214, 2000.
- NISHI, Y. et al. Enhanced production of leptin in gastric fundic mucosa with helicobacter pylori infection. **World J. Gastroenterol.** v. 11, n. 5, p. 695-699, 2005.
- NOLAND, R. C. et al. Effect of intense training on plasma leptin in male and female swimmers. **Med. Sci. Sports Exerc.** v. 33, n. 2, p. 227-231, 2001.
- NOTELOVITZ, M. et al. Cardiorespiratory fitness evaluation in climacteric women: Comparison of two methods. **Am. J. Obstet. Gynecol.** v.154, p.1009-13, 1986.
- OCHS-BALCOM H M, et al. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population. **Chest** v.129, p.853-62, 2006.
- OLIVE, J. L.; MILLER, G. D. Differential effects of maximal and moderate intensity runs on plasma leptin in healthy trained subjects. **Nutrition.** v. 17, p. 365-369, 2001.
- OKAZAKI, T. et al. Effects of mild aerobic exercise and a mild hypocaloric diet on plasma leptin in sedentary women. **Clinical and Exp Pharm and Physiol** v. 26, p. 415- 420, 1999.
- OZCELIK, O. et al. Effects of different weight loss protocols on serum leptin levels in obese females. **Physiol. Res.** v. 54, n. 3, p. 271-277, 2005.
- PARACCHINI, V.; PEDOTTI, P; TAIOLI, E. Genetics of leptin and obesity: a huge review. **Am J of Epidemiol** v.162, n.2, p.101-114, 2005.
- PARREIRA, V. F. et al. Pressões respiratórias máximas: valores encontrados e preditos em indivíduos saudáveis. **Rev Br de Fisiot,** v. 11, n 5, 2007.
- PASMAN, W. J.; WESTERTERP-PLANTENGA, M. S.; SARIS, W. H. M. The effect of exercise training on leptin levels in obese males. **Am. J. Physiol.** v. 274, p. E280-E286, 1998.
- PÉRUSSE, L.; et al. Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. **J of Appl Physiology,** v. 83, n. 1, p. 5-10, 1997.
- PERUSQUIA M, et al. Inhibitory effect of sex steroids on guinea-pig airway smooth muscle contractions. **Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol** v.118, p.5-10, 1997.
- PETZEL. Action of leptin on bone and its relationship to menopause. **Biomed Pap Med** v.151; n.2,p. 195-199, 2007.
- PORTER C, REES M. Menopause, climacteric and premature ovarian failure. **Current Obstetrics & Gynecology** v.12: p.212-217, 2002.

- POULAIN M, et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. **CMAJ** v.174, p.1293–9, 2006.
- RAPAPORT R M , DRANZIN M B, MURAD F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP- dependent protein phosphorylation. **Nature**. v..306, p.174-176, 1983.
- REAL FG, et al. Lung function respiratory symptoms, and the menopausal transition. **J.Allergy Clin Immunol**. v.125; p.72- 80, 2008.
- RESELAND, J. E. et al. Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. **Am. J. Clin. Nutr.** v. 73, p. 240-245, 2001.
- RIBEIRO et al. Leptina, exercício e amenorréia do esforço. **Arq Bras Endocrinol Metab** v.51, p. 11-24, 2007.
- RIBEIRO TF, et al. Heart rate variability under resting conditions in postmenopausal and young women. **Braz J Med Biol Res**. v.34, n.7, p. 871-7, 2001.
- ROCHESTER D. F. Tests of respiratory muscle function. **Clinics in Chest Medicine**. v.9, n.2, p.249-261, 1988.
- ROBERGS, R.A.; ROBERTS, S.O. **Princípios Fundamentais de Fisiologia do Exercício**, São Paulo: Phorte, 2002.
- RODRIGUES, A. M.; SUPLICY, H. L.; RADOMINSKI, R. B. Controle neuroendócrino do peso corporal: implicações na gênese da obesidade. **Arq Bras de Endocrinol e Metabol**. v.47, n.4, p.398-409, 2003.
- ROSENBAUM M, et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations leptin. **J Clin Endocrinol Metab** v. 81; p..3424–3427, 1996.
- SANTORO C, et al. Exercise training alters skeletal muscle mitochondrial morphometric in heart failure patients. **J Cardiovasc Risk**. v.9, n.6,p. 377-81, 1996.
- SANTORO N. Menopausal Transition. **Am J Med** v.118: p.85-135, 2005.
- SMITH-KKIRWIN, S. M. et al. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. **J. Clin. Endocrinol. Metab**. v. 83, n. 5, p. 1810-1813, 1998.
- SOULES M, et al. The association of menopause and physical functioning in women at midlife. **JAGS**. v.49, p.1485-1492, 2001.
- SOUSA M et al. O papel da leptina na regulação da homeostasia energética. **Acta Med Port**. v. 22, n.3, p.291-298, 2009.
- SOUZA RB. Pressões Respiratórias Estáticas Máximas. **J.Pneumol.;** v.28(Supp13):n.65, 2002.

SOWERS JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. **Am J Med.** v.115(suppl): p.37S–41S. 2003.

SPEROFF et al. Role of progesterone in normal breast physiology. **J. Reprod Med.** v.44 n.2,p. 172-9,1999.

SPIEGELMAN, B. M; FLIER, J. S. Obesity and the regulation of energy balance.**Cell Press.** v.104, p.531-543, 2001.

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. [Epub ahead of print]

TACKER, H L. Menopause. **Women's Health.** v. 24, n.1, p. 205-21, 1997.

THOMOPOULOS et al. Free Leptin is associated with masked hypertension in nonobese subjects. **Hypertension.** v.53, p..965-972, 2009.

TOLEP, K.; KELSEN, S. G. Effect of aging on respiratory skeletal muscles.**Pulmonary Disease in the Elderly Patient**, v. 14, n. 3, p. 363-378, 1993.

TOSTES, R.C.; NIGRO, D.; FORTES, Z.B; CARVALHO, M.H.C. Effects of estrogen on the vascular system. **Braz J Med Biol Res.** v. 36, n. 9, p. 1143-1158, 2003.

UEHARA, S. K; ROSA, G.; CARMO. Atualização sobre a Síndrome Metabólica. **Rev de Metabol e Nutri.** Porto Alegre, RS, v.8, n.1, p.6-14, 2006.

UTIAN WH. The International Menopause Society menopause – related terminology definitions. **Climateric** v.2, p. 284-286, 1999.

VANHOUTTE, P.M. Endothelial control of vasomotor function – From health to coronary disease. **Circulation Journal.** v. 67, p. 572-5, 2003.

VRINTS G, HERMAN A G. Role of endothelium in the regulation of coronary artery tone. **Acta Cardiol.** v.46, p.399-418, 1991.

WASSTHEIL SMOLLER et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women. Baseline data from the women's health initiative. **Hypertension.** v.36, p.. 780-789, 2000.

WELLHOENER, P. et al. Glucose metabolism rather than insulin is a main determinant of leptin secretion in humans. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 85, n. 3, p. 1267-1271, 2000.

WELTMAN, A. et al. Intensity of acute exercise does not affect serum leptin concentrations in young men. **Med. Sci. Sports Exerc.** v. 32, n. 9, p. 1556-1561, 2000.

WINDING, J. P. H. Leptin and the control of obesity. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 1, p. 656-661, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Research on the Menopause in the 1990s. Technical Report Ser 866, Geneva, Switzerland, 1996.

ZANESCO A, ANTUNES E. **Células Endoteliais**. In: Hernandes F. Carvalho; Carla B. Collares-Buzato. (Eds). *Células*. São Paulo: Manole; 2005.

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.

ZERAH; HARF; PERLEMUNTER. Effects of obesity on respiratory resistance. **Chest**, v. 103, n.5, p.1470-6, 1993.

ZERANI et al. Ob receptor in rabbit ovary and leptin in vitro regulation of corpora lutea. **J. Endocrinol**. v. 183,n.2, p.279-88, 2004.

ZHANG, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**. v. 372, p. 425-432, 1994.

ZOLADZ, J. A. et al. Effect of moderate incremental exercise, performed in fed and fasted state on cardio-respiratory variables and leptin and ghrelin concentrations in young healthy men. **J. Physiol. Pharmacol**. v. 56, n. 1, p. 63-85, 2000.