UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

VICTOR BARBOSA RIBEIRO

**Efeitos do treinamento físico aeróbio contínuo e intermitente
sobre parâmetros endócrino-metabólicos, composição corporal e
comprimento do telômero em mulheres com síndrome dos ovários
policísticos: ensaio clínico controlado**

RIBEIRÃO PRETO
2018

VICTOR BARBOSA RIBEIRO

Efeitos do treinamento físico aeróbico contínuo e intermitente sobre parâmetros endócrino-metabólicos, composição corporal e comprimento do telômero em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: ensaio clínico controlado

Effects of continuous and intermittent aerobic physical training on endocrine-metabolic parameters, body composition and telomer length in women with polycystic ovary syndrome: a controlled clinical trial

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e dissertações da USP (BDTD)

Tese de Doutorado apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte de requisitos para obtenção do Título de Doutorado em Ciências.

Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia-
Opção: Biologia da reprodução.

Orientadora: Profa. Dra. Rosana Maria dos Reis

Co-orientadora: Dra. Cristiana Libardi Miranda Furtado

RIBEIRÃO PRETO -SP
2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Ribeiro, Victor Barbosa

Efeitos do treinamento físico aeróbio contínuo e intermitente sobre parâmetros endócrino-metabólicos, composição corporal e comprimento do telômero em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: ensaio clínico controlado, 2018.

112p.: il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Orientadora: Prof.^a Dra. Rosana Maria dos Reis

1. Síndrome do Ovário Policístico, Exercício Aeróbio, Composição Corporal, Hiperandrogenismo, Gordura Corporal, Encurtamento do telômero, Metabolismo

RIBEIRO, V.B. Efeitos do treinamento físico aeróbio contínuo e intermitente sobre parâmetros endócrino-metabólicos, composição corporal e comprimento do telômero em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: ensaio clínico controlado, 2018. Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Doutor em Ciências – Opção: Biologia da Reprodução.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

*À Deus, por sempre me dar coragem,
força e discernimento nessa longa jornada.*

*À minha mãe Shirley, que foi a principal responsável por eu
ter chegado até aqui, que sempre me incentivou e por vezes abriu
mão de muitas coisas na vida para conquistar junto comigo os
meus sonhos.*

*Ao meu pai Horlandino, por me apoiar nas minhas decisões
e também por ter me ofertado forças para permanecer neste
caminho.*

*À minha esposa Iris, por compartilhar comigo todas as
dificuldades e vitórias ao longo desses anos, me apoiando,
ajudando e torcendo para que meus objetivos fossem alcançados.*

*À minha avó Luzinete, que amo muito, mas que infelizmente
perdi durante esta jornada. Sempre foi uma segunda mãe.*

AGRADECIMENTOS

Como era de se esperar são muitos os agradecimentos, pois muitas pessoas já se faziam presentes me apoiando e fortalecendo o meu caminho e várias outras foram surgindo nesta jornada.

Agradeço primeiramente à Deus, meus pais e à minha esposa Iris, pois são meus maiores apoiadores e de fato conhecem todo o caminho trilhado até aqui e me deram forças para persistir e nunca desistir. Também agradeço a vocês pela compreensão, confiança, amizade e sobretudo o amor que sempre me ofertaram.

Agradeço também à minha orientadora Prof.^a Dra Rosana Maria dos Reis pela oportunidade e confiança e por me proporcionar mais um passo dado para frente em minha vida profissional. Obrigado também pelas horas dispendidas com o objetivo de melhorar o nosso trabalho e pela paciência. Agradeço principalmente por não ser apenas uma orientadora, mas sim uma grande amiga e um grande ser humano.

Não poderia deixar de agradecer a todos os meus amigos que se fizeram presentes ao longo desse ciclo e da minha caminhada, como os de Ribeirão Preto em especial ao Rafael, Mateus e Lauro que residiram comigo ao longo dos anos, ao Rafael Costa, Gislaine, Daia, Cris, Vivi e todos colegas de laboratório que estiveram por perto sendo amigos e sempre solícitos, os de Governador Valadares (minha cidade natal), Diamantina (onde me graduei), Jacaré e todos os demais espalhados por esse nosso Brasil.

Agradeço ao Cefer e ao professor Hugo pelo espaço cedido para realização do treinamento e a todos os docentes e funcionários envolvidos, em especial à Cris Padovan, Océlia, Cidinha, Ana Paula, Dr Anderson, Suelen, Suleimy e Albina.

À todas as voluntárias, à FAEPA, CAPES e FAPESP e todas as outras pessoas que não estão nominalmente neste texto, mas que de alguma forma participaram desta vitória, agradeço imensamente por isso.

Resumo

Resumo

Ribeiro, Victor Barbosa. **Efeitos do treinamento físico aeróbico contínuo e intermitente sobre parâmetros endócrino-metabólicos, composição corporal e comprimento do telômero em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos: ensaio clínico controlado.** 2018. 113 p. Tese (Doutorado em Ciências, Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia – Opção: Biologia da reprodução) – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Introdução: A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma doença que implica em várias alterações como metabólicas, endócrinas e de composição corporal. Atualmente têm se discutido sobre medidas não farmacológicas para seu tratamento, e o exercício tem sido indicado como primeira conduta para melhora de diversos parâmetros. **Objetivos:** Avaliar os efeitos de dois protocolos de treinamento físico aeróbico sobre parâmetros hormonais, metabólicos, inflamatórios, de composição corporal, índices antropométricos e comprimento do telômero em mulheres com SOP. **Material e Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico controlado com alocação aleatória e randomização estratificada pelo índice de massa corporal em 3 grupos: treinamento aeróbico contínuo (AC) com 28 voluntárias, treinamento aeróbico intermitente (AI) com 29 voluntárias e controle sem treinamento (GC) com 30 voluntárias. As avaliações dos parâmetros hormonais, metabólicos, inflamatórios e comprimento do telômero, foram realizadas por meio da dosagem sanguínea; os índices da composição corporal, avaliados pela circunferência de cintura e quadril e a composição corporal por meio da avaliação da absorptometria de raio x de dupla energia. As avaliações ocorreram antes e após o período de 16 semanas de intervenção do treinamento físico aeróbico ou de observação no grupo controle. **Resultados:** No grupo AC houve redução da circunferência de cintura (CC) ($p = 0,045$), circunferência de quadril ($p = 0,032$), níveis de colesterol total ($p \leq 0,01$), LDL ($p = 0,03$) e testosterona ($p \leq 0,01$). No grupo AI houve redução da CC ($p = 0,014$), relação cintura-quadril ($p = 0,012$), testosterona ($p = 0,019$) e índice de androgênio livre ($p = 0,037$). No grupo GC houve aumento da CC ($p = 0,049$), gordura corporal total ($p = 0,015$) e percentual da gordura corporal total (%) ($p = 0,034$), massa total dos braços ($p < 0,01$), percentual de gordura do tronco ($p = 0,033$), % de gordura das pernas ($p = 0,021$) e massa total gínóide ($p = 0,011$). Não houve alteração nas demais variáveis. **Conclusão:** Ambos os protocolos de treinamento reduziram índices antropométricos e hiperandrogenismo. O treinamento intermitente foi mais eficiente no controle do hiperandrogenismo, enquanto o

contínuo além de melhorar o hiperandrogenismo, promoveu redução nos parâmetros lipídicos, sem correlação entre a melhora de ambos parâmetros. Adicionalmente, ambos foram eficazes na prevenção do ganho de gordura corporal e do aumento da CC. Não ocorreram alterações após a intervenção no comprimento do telômero e demais variáveis analisadas.

Palavras Chaves: Síndrome do Ovário Policístico, Exercício Aeróbio, Composição Corporal, Hiperandrogenismo, Gordura Corporal, Encurtamento do telômero, Metabolismo

Abstract

Abstract

Ribeiro, Victor Barbosa. **Effects of continuous and intermittent aerobic physical training on endocrine-metabolic parameters, body composition and telomere length in women with Polycystic Ovary Syndrome: a randomized clinical trial**. 2018. 113 p. Thesis (PhD of Science, concentration Area Gynecology and Obstetrics - Option: Reproductive biology) - Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo.

Introduction: A Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a disease that implicates in various changes like metabolic, endocrine and body composition. At present, non-pharmacological measures have been discussed for its treatment, and exercise has been indicated as the first conduit for improvement of several parameters.. **Objectives:** To evaluate the effects of two aerobic physical training protocols on hormonal, metabolic, inflammatory parameters, body composition, anthropometric indices and telomere length in women with PCOS. **Material and methods:** This was a randomized controlled trial and stratified randomized to body mass index into 3 groups: continuous aerobic training (CA) with 28 volunteers, intermittent aerobic training (IA) with 29 volunteers, and control without training with 30 volunteers. The evaluations of hormonal, metabolic, inflammatory parameters and telomere length were performed by means of a blood sample; body composition indices evaluated by waist and hip circumference and body composition by means of dual energy x-ray absorptiometry. The evaluations occurred before and after the 16-week intervention period of aerobic physical training or observation in the control group. **Results:** In the AC group, waist circumference (WC) ($p = 0.045$), hip circumference (HC) ($p = 0.032$), total cholesterol levels ($p \leq 0.01$), LDL ($p = 0.03$) and testosterone ($p \leq 0.01$). In the AI group there was a reduction in WC ($p = 0.014$), waist-hip ratio ($p = 0.012$), testosterone ($p = 0.019$) and free androgen index ($p = 0.037$). In the CG group there was an increase in WC ($p = 0.049$), total body fat ($p = 0.015$) and percentage (%) ($p = 0.034$), total arms mass ($p < 0.01$), % trunk fat ($p = 0.033$), % of leg fat ($p = 0.021$) and total gynoid mass ($p = 0.011$). There was no change in the other variables. **Conclusion:** Both training protocols reduced anthropometric indices and hyperandrogenism. Intermittent training was more efficient in the control of hyperandrogenism, while the continuous, besides improving hyperandrogenism, promoted a reduction in lipid parameters, without correlation between the improvement of both parameters. Additionally, both were

effective in preventing body fat gain and increased CC. There were no changes after intervention in telomere length and other variables analyzed.

Key Words: Polycystic Ovary Syndrome, Aerobic Exercise, Body Composition, Hyperandrogenism, Body Fat, Telomere Shortening, Metabolism

Lista de tabelas

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Protocolos de treinamento físico aeróbio contínuo e aeróbio intermitente	56
TABELA 2 - Características Basais e Hormônios Sexuais das mulheres com SOP antes e após o período sem treinamento físico (GC) e antes e após o treinamento físico aeróbio (AC e AI) de 16 semanas	62
TABELA 3 - Índices antropométricos e parâmetros metabólicos das mulheres com SOP antes e após o período sem treinamento físico (GC) e antes e após a intervenção com treinamento físico aeróbio (AC e AI) de 16 semanas	64
TABELA 4 - Composição corporal das mulheres com SOP antes e após o período sem treinamento físico (GC) e antes e após intervenção com treinamento físico aeróbio (AC e AI) de 16 semanas	66
TABELA 5 - Índices da composição corporal das mulheres com SOP antes e após o período sem treinamento físico (GC) e antes e após a intervenção com treinamento físico aeróbio (AC e AI) de 16 semanas	67
TABELA 6 - Comprimento do telômero e parâmetros inflamatórios das mulheres com SOP antes e após o período sem treinamento (GC) e antes ou após a intervenção com treinamento físico aeróbio (AC e AI) de 16 semanas	69
TABELA 7 - Correlação da variação percentual da testosterona e FAI com CC, CQ, relação cintura quadril, colesterol e LDL das mulheres com SOP antes e após a intervenção com treinamento físico aeróbio (AC e AI) de 16 semanas	71

_____ *Lísta de Fluxograma*

Lista de Figuras

FIGURA 1 – Ovário Policístico

29

**FIGURA 2 - Síndrome dos Ovários Policísticos e fatores
relacionados**

32

Lista de Quadros

____ *Lista de abreviaturas e siglas*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
GC	Grupo Controle
AC	Grupo Aeróbio Contínuo
AI	Grupo Aeróbio Intermitente
IMC	Índice de massa corporal
ACSM	<i>American College of Sports Medicine</i>
CC	Circunferência de Cintura
CQ	Circunferência de quadril
VO ₂ máx.	Capacidade aeróbia máxima
VO ₂ Ppico	Capacidade aeróbia pico
VO ₂ R	Capacidade Aeróbia de Reserva
17- OHP	17- alfa- hidroxiprogesterona
TSH	Hormônio Estimulante da Tireóide
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
LH	Hormônio Luteinizante
SHBG	Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (<i>Sex Hormone Binding Globulin</i>)

FAI	Índice de androgênio livre (<i>Free Androgen Index</i>)
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
PAR-Q	Questionário de Prontidão à Atividade Física (<i>Physical Activity Readiness Questionnaire</i>)
ECG	Eletrocardiograma
DEXA	Absortometria de raio X de dupla energia (<i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i>)
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (<i>Low Density Lipoprotein</i>)
HDL	Lipoproteína de alta densidade (<i>High Density Lipoprotein</i>)
TG	Triglicerídeos
FC _{máx.}	Frequência Cardíaca Máxima
HOMA-IR	Modelo Homeostático (Homeostatic Model Assessment)
RI	Resistência Insulínica
TRT	Telomerase Transcriptase Reversa
FRT-2	Fator de Repetição de Ligação Telomérica
DIU	Dispositivo Intra-uterino
qPCR	Reação em Cadeia da Polimerase
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
CEFER	Centro de Educação Física, Esporte e Recreação
IC	Intervalo de Confiança
DP	Desvio Padrão

Lista de símbolos

LISTA DE SÍMBOLOS

Kg	Quilograma
Kg/m ²	Quilograma/metro ao quadrado
Cm	Centímetros
Cm ³	Centímetros Cúbicos
m	Metros
ng/mL	Nanograma/mililitro
ng/dL	Nanograma/decilitro
nmol/L	Nanomol/litro
μUI/L	Microunidades Internacionais/Litro
μUI/ml	Microunidades Internacional/Mililitro
MHZ	MegaHertz
%	Porcentagem
mL	Mililitros
mg/dL	Miligramas/decilitro
μl	Micro litro
μU/mL	Microunidades/militro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	29
1.1. SOP, distúrbios metabólicos e Exercício Físico	29
1.2. Telômero como marcador do envelhecimento biológico e Exercício Físico	36
1.3. Prescrição do Exercício Físico aeróbio contínuo e intermitente	39
2. JUSTIFICATIVA	43
3. OBJETIVOS	45
2.1. Geral	46
2.2. Específicos	46
4. MATERIAL E MÉTODOS	47
4.1. Modelo do estudo	48
4.2. Aspectos Éticos	48
4.3. Participantes	48
4.3.1. Critérios de inclusão	49
4.3.2. Critérios de exclusão	50
4.3.3. Critérios para o diagnóstico da SOP	50
4.4. Avaliação	50
4.4.1. Ultrassonografia	50
4.4.2. Dosagens sanguíneas	51
4.4.3. Composição corporal	53
4.4.4. Antropometria	53
4.4.5. Comprimento do telômero	54
4.5. Protocolo de treinamento	55
4.6. Cálculo amostral	57
4.7. Randomização	57
4.7.1. Geração da sequência aleatória	57
4.7.2. Mecanismo de ocultação da alocação	57
4.7.3. Implementação	58
4.8. Análise estatística	58
5. RESULTADOS	59
5.1. Seleção das participantes	60
5.2. Características basais	61
5.3. Efeitos do treinamento físico – Hormônios sexuais	61

5.4. Efeitos do treinamento físico – Índices antropométricos e parâmetros metabólicos	63
5.5. Efeitos do treinamento físico – Composição corporal e índices da composição corporal	65
5.6. Efeitos do treinamento físico – Comprimento do telômero e parâmetros inflamatórios	68
5.7. Correlações entre a testosterona e o FAI com as variáveis modificadas após o treinamento físico aeróbio contínuo e intermitente	70
6. DISCUSSÃO	72
7. CONCLUSÃO	85
8. BIBLIOGRAFIA	87
9. ANEXOS	103
ANEXO A – Comitê de ética e pesquisa	104
ANEXO B – Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos	105
ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	106
ANEXO D – PAR-Q	109
ANEXO E – Fotos do laboratório de treinamento físico – CEFER	110
ANEXO F – Cartaz de divulgação – CEFER	112

1. INTRODUÇÃO

1.1. SOP, distúrbios metabólicos e Exercício Físico

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a síndrome mais comum a acometer mulheres em idade reprodutiva e foi descrita inicialmente em 1935, como Síndrome de Stein e Leventhal, carregando o nome dos primeiros que fizeram sua descrição (STEIN E LEVENTHAL, 1935). Trata-se de uma desordem endócrina marcada pela presença de anovulação crônica e hiperandrogenismo, cuja prevalência é variável conforme a etnia, podendo atingir de 5 a 16% das mulheres em idade reprodutiva (CONSENSUS-PCOS-ROTTERDAM, 2004; CONSENSUS-PCOS-AMSTERDAM, 2012; DING et al., 2017; du et al., 2018). O seu diagnóstico, segundo Consenso de Rotterdam, ocorre na presença de, no mínimo, duas das seguintes características que são hiperandrogenismo (clínico ou bioquímico); oligomenorréia ou anovulação e a presença da morfologia de ovários policísticos (presença de 12 ou mais folículos, medindo 2 a 9 mm de diâmetro e/ou volume ovariano acima de 10 cm³ à ultrassonografia) (CONSENSUS-PCOS-ROTTERDAM, 2004; CONSENSUS-PCOS-AMSTERDAM, 2012).

Figura 1 – Ovário Policístico

Fonte: <https://www.saudedica.com.br/cisto-de-ovario-o-que-e-sintomas-e-tratamentos/>

A causa e os agravos da SOP são multifatoriais e são decorrentes de fatores hereditários (DU et al., 2015; JU et al., 2015; THATHAPUDI et al., 2015; TIAN et al., 2016; LIU et al., 2018), relacionados ao hiperandrogenismo, e de fatores ambientais relacionados aos maus hábitos de vida que incluem o desequilíbrio alimentar e o sedentarismo (BRENNAN et al., 2017; DOS SANTOS et al., 2017; PATEL et al., 2018; RASQUIN-LEON e MAYRIN, 2018; SMYKA et al., 2018). As mulheres com SOP podem apresentar uma série de alterações metabólicas e hormonais, como aumento da gordura central e obesidade abdominal, aumento de lipoproteínas, resistência insulínica (RI) e hiperandrogenismo, que acarretam maior risco de doenças como diabetes, síndrome metabólica, alterações cardiovasculares, aterosclerose, dentre outras (CONSENSUS-PCOS-ROTTERDAM, 2004; CONSENSUS-PCOS-AMSTERDAM, 2012; RIBEIRO et al., 2016; ANAGNOSTIS et al., 2017; DELITALA et al., 2017; FRANIK et al., 2017; TEEDE et al., 2018; YILMAZ et al., 2018). Adicionalmente, a obesidade central bem como a RI e a síndrome metabólica são mais prevalentes em mulheres com SOP quando comparadas às mulheres sem esta síndrome (HUDECOVA et al., 2011; SIDHWANI et al. 2011; LIM et al., 2012; DELITALA et al., 2017).

Liu et al. (2018) demonstraram a presença de variantes genéticas que se expressam mais em mulheres com SOP, e que frequentemente estão associados às que possuem obesidade (LIU et al., 2018) e também aos altos níveis de testosterona e risco de RI (BATISTA et al., 2014; THATHAPUDI et al., 2015). Outras condições genéticas associadas à SOP também estão relacionadas a um aumento do triglicerídeos (TG), colesterol de baixa densidade lipoprotéica - *low density lipoprotein* (LDL), relação cintura quadril, índice de massa corporal (IMC), e alterações hormonais (HA et al., 2015; THATHAPUDI et al., 2015).

Vários componentes alterados na SOP podem interferir uns nos outros, assim como um predomínio de mais características da síndrome podem promover alterações

hiperandrogênicas e RI mais pronunciadas (PANIDIS et al., 2012; HUANG et al., 2015). Indivíduos que apresentam as três características simultaneamente, ou seja, hiperandrogenismo, ovários policísticos e distúrbios do ciclo menstrual, possuem maiores riscos de apresentar modificações metabólicas e hormonais, como aumento da obesidade central e abdominal, aumento de lipoproteínas, RI e hiperandrogenismo, aumentando o risco de doenças cardiometabólicas (HUDECOVA et al., 2011; GLUSZAK et al., 2011; PANIDIS et al., 2011; CONSENSUS-PCOS-AMSTERDAM, 2012; HUANG et al., 2015; VELIJASIMI et al., 2016; RIBEIRO et al., 2016; YANG et al., 2016; ANAGNOSTIS et al., 2017; DELITALA et al., 2017; FRANIK et al., 2017; TEEDE et al., 2018; YILMAZ et al., 2018).

Na SOP, pode haver um difícil controle metabólico e hormonal devido à interação entre as variáveis (MISHRA et al., 2018; SONG et al., 2018). O hiperandrogenismo, por exemplo, interfere diretamente na produção de insulina, com consequente desenvolvimento de RI (ORMAZABAL et al., 2013; SKARRA et al., 2017; MISHRA et al., 2018; SONG et al., 2018). Huang et al. (2015) sugerem que o androgênio na sua forma livre promove ainda maiores níveis de RI e amplia os agravamentos metabólicos. O mesmo ocorre na presença de menores níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais - *sex hormone binding globulin* (SHBG) (CASSAR et al., 2016). Além disso, o hiperandrogenismo está relacionado a índices de RI tanto em mulheres com SOP magras quanto em sobrepeso e obesas (HUANG et al., 2015; LUOTOLA et al., 2018). Também, já foi descrito que a hiperinsulinemia pode contribuir para o incremento hiperandrogênico, havendo, portanto, um circuito de alimentação e retroalimentação (GRAHAM e SELGRADE, 2017). Uma das justificativas dada por Rasquin- Leon e Mayrin (2018) é fato da insulina ser capaz de sensibilizar o ovário ao hormônio luteinizante (LH) havendo uma alteração regulatória entre os hormônios. Por outro lado, indicam que na célula da teca, há um aumento da expressão de componentes envolvidos na produção de andrógenos.

Figura 2 – Síndrome dos Ovários Policísticos e fatores relacionados

(CONSENSUS-PCOS-ROTTERDAM, 2004; CONSENSUS-PCOS-AMSTERDAM, 2012; HA *et al.*, 2015; THATHAPUDI *et al.*, 2015; RIBEIRO *et al.*, 2016; ANAGNOSTIS *et al.*, 2017; DELITALA *et al.*, 2017; FRANIK *et al.*, 2017; YILMAZ *et al.*, 2018)

Muitas vezes relacionada ao aumento de peso e obesidade, a RI é prevalente também em mulheres magras com SOP, sendo relevante que se realize de forma frequente a avaliação do índice de resistência à insulina (RI) em todas as categorias de IMC (SAXENA *et al.*, 2012; MORCIANO *et al.*, 2014; PANDE *et al.*, 2017). Esta resistência se deve principalmente em função do aumento dos níveis de testosterona e da maior presença gordura central, sobretudo devido à deposição e ao aumento da quantidade de adipócitos na região abdominal (LIM *et al.*, 2013; DUMESIC *et al.*, 2016; GLINTBORG *et al.*, 2016; LORD *et al.*, 2016; GOYAL e DAWOOD, 2017; PANDE *et al.*, 2017; MISHRA *et al.*, 2018; SONG *et al.*, 2018). Saxena *et al.* (2012) encontraram uma prevalência de 83,3% de RI em pacientes com SOP magras e identificaram um perfil clínico e hormonal semelhante ao de obesas. Apesar disto, citam que no grupo obeso houve maior prevalência de histórico familiar de RI e diabetes, perfil lipídico e níveis de insulina pós-prandial alterados (SAXENA *et al.*, 2012). Essas alterações relacionadas à insulina ocorrem devido ao fato de que em mulheres obesas, a redução da sensibilidade à insulina é mais exarcebada (CASSAR *et al.*, 2016) devido ao fato de que mulheres magras com SOP apresentam RI intrínseca, enquanto as obesas apresentam ambas, a

RI intrínseca relacionada à doença, bem como a extrínseca vinculada à obesidade (YILDIRIM, SABIR e KALELI, 2003).

O aumento da gordura central em mulheres com SOP, com predomínio de gordura androide em relação à ginóide e uma maior elevação dos índices antropométricos como circunferência da cintura (CC), relação cintura/quadril e IMC contribui para os distúrbios da síndrome (EZEH et al., 2014; GLINTBORG et al., 2016). Adicionalmente, essas mulheres geralmente apresentam diminuição da mobilização lipídica e da oxidação de gordura (KIM et al., 2018). Dessa forma, apresentar SOP implica em ter maior acumulação de lipídios, colesterol total, LDL, TG e ácido graxos livres e redução do colesterol de alta densidade lipoprotéica - *High Density Lipoprotein* (HDL) (GOURGARI et al., 2015; BOZIC-ANTIC et al., 2016; KUMAR et al., 2016; MACUT et al., 2016; LI et al., 2017; VINE et al., 2017; KIM et al., 2018). Vários fatores podem interferir nessa dinâmica, sendo o hiperandrogenismo um fator causal importante, independente da alteração de peso corporal (SIDHWANI et al. 2011; COUTO-ALVES, 2017; ESCOBAR- MORREALE, 2018). O hiperandrogenismo, sobretudo na sua forma livre, também é um dos principais responsáveis pelo desenvolvimento da esteatose hepática em mulheres com SOP e pelo acúmulo da gordura subcutânea abdominal e visceral (CAI et al, 2017; PETTA et al., 2017; ECHIBURU et al., 2018).

No que diz respeito a parâmetros inflamatórios e estresse oxidativo, há prejuízos na medida que mulheres com SOP apresentam um maior grau de inflamação, ao se observar a elevação dos níveis de proteína C-reativa e homocisteína quando comparadas às mulheres sem SOP (LIM et al., 2013; KUMAR et al., 2014; KURT et al., 2014; GOURGARI et al., 2015; PEDROSO et al., 2015; KIM et al., 2016). Da mesma forma como em outras alterações, tanto a inflamação quanto o estresse oxidativo, estão aumentados independente do peso corporal, e sofrem interferência direta do hiperandrogenismo e da RI (ATAMER et al., 2008;

GONZALEZ et al., 2012; LIM et al., 2013; MURRI et al., 2013; KURT et al., 2014; SEGNI et al., 2017).

Com relação às funções reprodutivas e interferência em outros hormônios sexuais, fatores metabólicos relacionados à obesidade bem como o hiperandrogenismo agem suprimindo ou prejudicando a função normal do desenvolvimento folicular (BU et al. 2013; LIU et al., 2015; DEWAILLY et al., 2016; LAIRD et al., 2017).

Devido ao conhecimento dos prejuízos causados pela SOP os objetivos do seu tratamento não se restringem apenas à abordagem das repercussões reprodutivas, como infertilidade, anovulação e hirsutismo, sendo também direcionados para a promoção e prevenção da saúde cardiovascular, hormonal e metabólica. Nesse sentido, tem sido grande destaque às medidas não farmacológicas, especialmente a orientação nutricional e a prática regular de exercício físico (BRUNER, CHAD e CHIZEN, 2006; THOMSON *et al.*, 2012; MARIO, et al., 2017; KARAMALI et al., 2018). Apesar das estratégias de tratamento de longa duração mais efetivas para a SOP não serem totalmente conhecidas (HOEGER *et al.*, 2004), mudanças no estilo de vida são relevantes para o tratamento como: modificações na dieta (MORAN et al., 2017; KARAMALI et al., 2018), prática regular de exercício físico e perda de peso (CONSENSUS-PCOS-ROTTERDAM, 2004; NYBACKA, HELLSTROM, e HIRSCHBERG, 2017; DOS SANTOS et al., 2017; MARIO et. al, 2017; MORAN et al.,2017; TEEDE et al., 2018), associados à cessação do tabagismo, controle do estresse e consumo moderado de álcool (LUQUE-RAMIREZ et al., 2009; ZHANG et al., 2014; KOLAHİ et al.m 2015; XIROFOTOS et al., 2016).

As modificações no estilo de vida, principalmente as relacionadas ao exercício físico, tem sido motivo de vários estudos (MARIO, et al., 2017; KARAMALI et al., 2018). A modalidade do treinamento físico de força já foi estudada por nosso grupo em mulheres com SOP (KOGURE et al., 2012). Nós identificamos em dados basais (antes do treinamento) que

apresentar a SOP foi um preditivo independente do aumento de força nos exercícios supino reto e cadeira extensora, e o IMC foi um preditor independente da força muscular no teste de força isométrica de preensão manual do membro dominante, e nos exercícios supino reto e rosca direta, sugerindo que o excesso de androgênios possa ser responsável pelo aumento da força muscular nessas mulheres (KOGURE *et al.*, 2012). Após o treinamento físico de força de dezesseis semanas, houve redução da CC e da gordura corporal tanto nas mulheres com SOP quanto no grupo controle sem SOP, além de uma melhora do padrão hormonal nas mulheres com SOP, podendo este ser considerado uma ferramenta para tratamento da SOP (KOGURE *et al.*, 2015).

Outros estudos, desta vez com treinamento físico aeróbio demonstraram redução da gordura corporal e adiposidade central, IMC, RI, das chances em desenvolver síndrome metabólica, além da melhora do padrão menstrual e hormonal (JEDEL *et al.*, 2011; GREENWOOD *et al.*, 2016; SCOTT *et al.*, 2017). Estes dados sugerem que o treinamento físico de força ou aeróbio são eficazes para promover melhora nos parâmetros hormonais, metabólicos e de composição corporal em mulheres com SOP (JEDEL *et al.*, 2011; KOGURE *et al.*, 2015; GREENWOOD *et al.*, 2016; SCOTT *et al.*, 2017).

Nas mulheres com SOP, também já foi demonstrado que o exercício físico aeróbio promove alterações importantes como redução do peso corporal, do IMC, da relação cintura-quadril, dos níveis de insulina de jejum, de ácidos graxos livres e dos TGs, e o aumento da capacidade aeróbia, além de melhorar a função reprodutiva, a sensibilidade à insulina, a função cardiopulmonar e promover uma maior taxa de recuperação da frequência cardíaca (FC) após exercícios (GIALLAURIA *et al.*, 2008; HUTCHISON *et al.*, 2011; REDMAN *et al.*, 2011; HARRISON *et al.*, 2012; ALMENNING *et al.*, 2015; ORIO *et al.*, 2016; DOS SANTOS *et al.*, 2017; MARIO *et al.*, 2017).

1.2. Telômero como marcador do envelhecimento biológico e Exercício Físico

Estudos recentes têm buscado encontrar a relação dos parâmetros antropométricos, cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais com o comprimento do telômero, que tem se demonstrado um marcador de idade biológica e de doenças relacionadas à idade, bem como há evidências da sua relação com outras condições de risco que podem acelerar o processo de envelhecimento e, portanto, culminar no desenvolvimento de morbidades e mortalidade humana (REVEZS et al., 2014; ZHANG et al., 2014; PEDROSO et al., 2015; LAIMER et al., 2016; SHIN e BAIK, 2016; GEBREAB et al., 2017; PATEL et al., 2017; SHIVAPPA et al., 2017; AHMED e LINGNER et al., 2018; HERRMANN et al., 2018; MAZIDI et al., 2018)

O envelhecimento biológico difere do envelhecimento cronológico e sua modificação pode ocorrer tanto devido à idade cronológica como por outros fatores relacionados, por exemplo, ao estilo de vida, o que permite aumentar sua variabilidade e vulnerabilidade (CHILTON et al., 2017). Importantes marcadores biológicos, os telômeros, são componentes celulares que protegem as extremidades dos cromossomos e dificultam a sua degradação, possibilitando o seu correto alinhamento e estabilidade durante a divisão celular (MORENO-PALOMO *et al.*, 2014; DE LANGE, 2005; LIDZBARSKY et al., 2018). O telômero é formado por seqüências repetitivas de DNA (5'-TTAGGG-3') situadas no fim do cromossomo, sendo essenciais durante a replicação do DNA (PRASAD, WU e BONDY, 2017). A manutenção do comprimento do telômero é exercida por mecanismos baseados na atividade da telomerase, um complexo enzimático, que possui uma subunidade catalítica, a telomerase transcriptase reversa (TERT) e um componente de RNA (TERC) (PRASAD, WU e BONDY, 2017).

A redução progressiva do comprimento dos telômeros está relacionada com a falhas na divisão celular, ocorrendo a senescência ou apoptose. Diversos fatores podem contribuir para a perda telomérica progressiva, dentre eles o estresse oxidativo, a inflamação, disfunção

mitocondrial, desregulação do sistema imunológico, alterações hormonais, assim como algumas variáveis, entre elas a idade, o tabagismo, e o desenvolvimento de doenças como a obesidade e a diabetes, o que pode estar relacionado ao início e progressão de doenças (VALDES *et al.*, 2005; MA *et al.*, 2013; RIZVI *et al.*, 2014; PRASAD, WU e BONDY, 2017; ZHOU, HAMBLY e MCLACHLAN, 2017; FOUGERE *et al.*, 2017; AHMED e LINGNER, 2018; MAZIDI *et al.*, 2018). Dessa forma, investigações recentes têm buscado melhor entender como o telômero pode influenciar e ser influenciado por essas variáveis em diversas doenças como diabetes, câncer, bem como nas doenças reprodutivas como a SOP (MUNDSTOCK *et al.*, 2015; PEDROSO *et al.*, 2015; SETHI *et al.*, 2016; CAMPA *et al.*, 2018).

Especialmente na SOP, as alterações metabólicas, hormonais, antropométricas, inflamatórias e de estresse oxidativo, dentre outros fatores (GROUP *et al.*, 2012; HUANG *et al.*, 2015; VELIJA-ASIMI *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2016; YANG *et al.*, 2016; ANAGNOSTIS *et al.*, 2017; DELITALA *et al.*, 2017; FRANIK *et al.*, 2017; YILMAZ *et al.*, 2018) podem interferir no comprimento do telômero na síndrome. Os resultados são controversos, e alguns estudos sugerem uma redução do comprimento do telômero e da atividade da telomerase em mulheres com SOP (LI *et al.*, 2014; LI *et al.*, 2017; WEI *et al.*, 2017; SONG *et al.*, 2018). Wei *et al.* (2017) identificaram que anormalidades no comprimento dos telômeros, possivelmente prejudique a foliculogênese e subsequentemente isso resulte em SOP. Em pesquisa realizada pelo nosso grupo em mulheres com SOP não foram encontradas diferenças no comprimento do telômero (PEDROSO *et al.*, 2015). No entanto, foi observada associação inversa entre homocisteína e proteína C-reativa com comprimento do telômero, identificando que a inflamação é um fator que pode contribuir para as perdas teloméricas (PEDROSO *et al.*, 2015).

Medidas não farmacológicas como o treinamento físico e dieta podem ser utilizados com o objetivo de minimizar a ação desses fatores sobre o comprimento do telômero, (GARCIA-CALZON *et al.*, 2014; DENHAM, O' BRIEN e CHARCHAR, 2016; SILVA *et al.*, 2016; DIMAURO *et al.*, 2017; EDWARDS e LOPRINZI, 2017). Nosso grupo foi pioneiro ao avaliar o treinamento de força em mulheres com SOP e seu efeito no comprimento do telômero, sendo observado o encurtamento do telômero nas participantes do estudo, inclusive no grupo controle, após o treinamento físico de dezesseis semanas. Também foram observados níveis elevados de homocisteína nas mulheres com SOP após a intervenção, o que pode ter acarretado um maior estresse oxidativo com repercussão no comprimento do telômero (MIRANDA-FURTADO *et al.*, 2016).

Larocca, Seals e Pierce (2010) identificaram que o comprimento do telômero é mais preservado em idosos ativos em comparação com os sedentários. Além disso, também verificaram uma correlação positiva entre o comprimento do telômero e a capacidade aeróbia, o que justifica a realização periódica de exercícios (LAROCCA, SEALS e PIERCE, 2010). Outro estudo, realizado transversalmente, envolvendo um amplo grupo de mulheres após a menopausa, também demonstrou uma correlação positiva entre a manutenção da prática de exercícios físicos aeróbios e ter um maior comprimento do telômero (DU *et al.*, 2012). Alguns autores classificaram participantes de um estudo, como treinados moderadamente ou de forma intensa, conforme tempo e tipo de atividade, e encontraram que tanto em indivíduos treinados moderadamente quanto de forma intensa, tinham maior comprimento do telômero quando comparados a um grupo avaliado que não treinava. Entretanto, este estudo não comparou de forma específica os tipos de exercício e somente avaliou indivíduos saudáveis (SILVA, *et al.*, 2016).

1.3. Prescrição do Exercício Físico aeróbio contínuo e intermitente

O Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM) declara a importância de se realizar treinamento físico aeróbio de 3 à 5 vezes por semana, com uma frequência que varia conforme a intensidade. Da mesma forma, informa que o condicionamento físico pode ser realizado por algumas pessoas por 1 ou 2 vezes/semana com intensidade moderada a vigorosa, especialmente com grandes volumes de exercício (ACSM, 2014). Entretanto, fazem a alerta sobre o risco de lesões musculoesqueléticas e comprometimentos cardiovasculares e recomendam não realizar apenas 1 ou 2 vezes apenas por semana, principalmente os adultos que não mantêm atividade regular de forma habitual. Além disso, alertam que o excesso de exercício físico pode provocar a mesma situação de risco de lesão, sobretudo quando se realiza mais do que 5 dias por semana e mais vigorosas (ACSM, 2014). Quanto aos cuidados habituais previamente relatados, o ACSM reforça a importância de se realizar o aquecimento e desaquecimento com duração de 5 a 10 minutos cada, com intensidade de leve à moderada (ACSM, 2014).

O treinamento físico aeróbio apresenta facilidades de execução podendo ser realizado em ambientes controlados e/ou fechados como academias, laboratórios de pesquisa ou mesmo em ambientes externos e abertos, como por exemplo, uma caminhada em um campo aberto, facilitando a sua execução (ACSM, 2014). Dessa forma, o local bem como a maneira de execução pode ser escolhida e/ou adequada às necessidades do indivíduo. Um estudo identificou que há aumento da interação social em um programa de treinamento, o que contribui para o aumento da adesão (JANSON, HAINES e O' BRIEN, 2017). Contudo, em todas as condições, identificar a intensidade, bem como traçar metas individuais e realizar um acompanhamento profissional é de suma importância para obtenção do êxito.

Para realizar o treinamento físico aeróbio, há uma dose resposta decorrente da elevação da intensidade do treinamento, respeitando-se o princípio da sobrecarga. Para tal,

sempre haverá uma intensidade mínima ou limiar capaz de provocar novas alterações nos parâmetros fisiológicos e consequentemente melhora nos mesmos, como por exemplo, através do aumento da capacidade aeróbia (ACSM, 2014). Cabe salientar que o treinamento físico pode ser modulado por meio da sobrecarga através dos componentes intensidade, frequência e duração e que a individualidade biológica bem como outros fatores podem interferir nos resultados a serem adquiridos como, idade, estado de saúde, genética, atividade física habitual, diferenças fisiológicas, fatores psicológicos e sociais, etc (ACSM, 2014).

Atualmente dois modelos de treinamento aeróbio têm sido mais estudados e comparados: o treinamento físico aeróbio contínuo e o treinamento físico aeróbio intermitente. O treinamento aeróbio contínuo é caracterizado por manter um ritmo cadenciado, realizado por períodos prolongados, com uma intensidade habitual em média de 60 à 80% do $VO_{2máx}$. (Volume máximo de oxigênio captado) (MCARDLE, KATCH e KATCH, 2008; MEZZANI et al., 2013; ACSM, 2014). Este treinamento respeita-se a faixa de intensidade do limiar anaeróbio com a finalidade de garantir adaptações fisiológicas aeróbias, sendo capaz de promover uma alta taxa de oxidação de gorduras (ACHTEN e JEUKENDRUP *et al.*, 2004; KNECHTLE *et al.*, 2004; MCARDLE, KATCH e KATCH, 2008). Devido à sua característica de ser submáximo, este progride com relativo conforto em contraste ao treinamento físico aeróbio intermitente que pode permitir uma maior sobrecarga, principalmente do sistema cardiovascular (MCARDLE, KATCH e KATCH, 2008; MEZZANI et al., 2013).

O treinamento físico aeróbio intermitente por sua vez é caracterizado por uma alternância rítmica entre a solicitação de altas e baixas-moderadas intensidades, em que as fases de "descanso" não são suficientes para a plena recuperação (HOLLMANN e HETTINGER, 2005; ACSM, 2014; MEZZANI et al., 2013; QIU et al., 2017; CHOI et al., 2018; GALLO-VILLEGAS et al., 2018). Este tipo de treinamento permite atingir intensidades

mais elevadas que não seriam possíveis de se treinar por um tempo tão prolongado como se consegue no treinamento físico aeróbio contínuo. Por esta razão, este treinamento pode levar ao aumento da capacidade total do metabolismo (aeróbio e anaeróbio), sem deixar de alcançar uma capacidade ótima de rendimento aeróbio (HOLLMANN e HETTINGER, 2005; MEZZANI et al., 2013; ACSM; 2014; QIU et al., 2017; GALLO-VILLEGAS et al., 2018).

Recentemente, diversas comparações e estudos têm sido realizados, sendo os principais envolvendo investigações com o condicionamento cardiorrespiratório. Dentre as revisões sistemáticas mais recentes, há evidências de que o treinamento físico aeróbio intermitente é mais eficiente do que o treinamento físico aeróbio contínuo em adaptações cardiometabólicas no diabetes tipo 2, melhora da capacidade aeróbia pico (VO_{2pico}) e condição cardiorrespiratória de pacientes cardiopatas (GOMES-NETO et al., 2018; GOMES-NETO et al., 2018; HANNAN et al., 2018). Além disso, Roy et al. (2018) identificaram que o treinamento físico aeróbio intermitente é bem aceito e pode promover perda de peso e redução da gordura visceral em obesos.

Diante da apresentação prévia dos estudos envolvendo comparações entre treinamento físico aeróbio contínuo e treinamento físico aeróbio intermitente, observa-se que apesar dos estudos atuais demonstrarem uma tendência de melhores resultados quanto à capacidade cardiorrespiratória e metabólica decorrentes do treinamento físico aeróbio intermitente, esta afirmativa não é a mesma encontrada em todos os estudos, demandando mais investigações esclarecedoras à respeito, bem como a diversificação de protocolos e da utilização dos mesmos em diferentes grupos, avaliando outras variáveis e condições clínicas.

Diante dos dados apresentados pela literatura, é evidente que tanto o treinamento físico aeróbio contínuo quanto o treinamento físico aeróbio intermitente provocam uma série de benefícios para o organismo quando realizados da forma adequada (THOMSON et al., 2010; THOMSON et al., 2012; ALMENNING et al., 2015; COSTA et al., 2018). Além disso, há

relatos que o treinamento físico aeróbio intermitente possui um maior potencial na melhora de parâmetros metabólicos e cardiorrespiratórios. Entretanto, até o momento, desconhecemos quais os efeitos de ambos os tipos de treinamento sobre o comprimento do telômero em mulheres portadoras da SOP e se possíveis alterações em parâmetros endócrino-metabólicos e da composição corporal poderiam promover modificação no comprimento do telômero. Além disso, é desconhecido se algum dos dois protocolos pode ser mais vantajoso em melhorar mais variáveis relacionadas aos parâmetros hormonais, metabólicos e de composição corporal.

Justificativa

2. JUSTIFICATIVA

A SOP apresenta uma série de alterações de parâmetros endócrino-metabólicas, inflamatórios, de composição corporal e comprimento do telômero que podem culminar em diversas doenças cardiometabólicas, ao passo que, vários estudos já demonstraram que o treinamento físico pode atuar em mecanismos de controle dessas alterações, sobretudo como atividade de baixo custo na prevenção desses problemas. Portanto, identificar e traçar novas alternativas de protocolos de treinamento físico aeróbio que possam trazer benefícios adicionais aos demais tratamentos já disponíveis para as mulheres com SOP é de extrema relevância para o tratamento da doença, bem como identificar como os fatores intrínsecos da síndrome e o exercício físico atuam sobre a biologia dos telômeros.

Objetivos

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

Avaliar o efeito do treinamento físico aeróbio contínuo e intermitente sobre parâmetros endócrino-metabólicos, inflamatórios, composição corporal e comprimento do telômero em mulheres com SOP.

3.2. Específicos

- Analisar se um dos protocolos pode ser mais eficiente em melhorar um maior número de variáveis em mulheres com SOP.
- Identificar caso ocorra modificação das variáveis pelo treinamento físico aeróbio contínuo e intermitente ou período sem treinar, se há correlação entre elas.

Material e Métodos

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Modelo do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, longitudinal, intervencional, do tipo ensaio clínico controlado com alocação aleatória das participantes com diagnóstico de SOP em 3 grupos:

GC - 30 mulheres não submetidas ao treinamento físico, grupo controle.

AC - 28 mulheres submetidas ao treinamento físico aeróbico contínuo.

AI - 29 mulheres submetidas ao treinamento físico aeróbico intermitente.

4.2. Aspectos éticos

O Presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) sob o processo HCRP número 9640/2014 (ANEXO A) e consta no registro brasileiro de ensaios clínicos sob o processo RBR-78QTWY (ANEXO B). O apoio financeiro foi feito através dos órgãos de fomento Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

4.3. Participantes

Todas as voluntárias deste estudo leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO C) e foram selecionadas no Ambulatório do Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Também foi realizada divulgação para convidar voluntárias a participarem da pesquisa no jornal local “A CIDADE” e no site de divulgação de pesquisas da Universidade de São Paulo – Campus Ribeirão Preto (ANEXO F).

No início do estudo foi realizada a investigação dos antecedentes pessoais ou familiares de doenças cardiovasculares e um exame físico detalhado, o cálculo do IMC, através da fórmula de Quetelet (ACSM, 2014), dosagens plasmáticas de testosterona, 17 hidroxiprogesterona (17-OHP), prolactina e hormônio estimulador da tireóide (TSH), e exame de ultrassom pélvico com o objetivo de confirmar o diagnóstico da SOP (CONSENSUS-PCOS-ROTTERDAM, 2004).

Todas as candidatas responderam ao questionário PAR-Q (*Physical Activity Readiness Questionnaire*) (ANEXO D) durante a triagem inicial para avaliar o risco para a prática de atividade física (CARVALHO *et al.*, 1996; THOMAS; READING; SHEPHARD, 1992). Não foi realizado qualquer tipo de orientação dietética para as participantes, sendo orientado somente a manutenção da mesma alimentação cotidiana durante o período de treinamento ou o período sem treinar. Quando feita a suspensão do método anticoncepcional, aguardou-se pelo menos quatro meses para a inclusão da voluntária no estudo. Foi ofertado o método anticoncepcional dispositivo intrauterino (DIU) de cobre para todas as participantes e coube às mesmas decidirem pelo uso ou não. As mulheres foram elegíveis independentes da raça, classe social ou paridade e foram respeitados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

4.3.1. Critérios de inclusão:

- Diagnóstico de SOP (CONSENSUS-PCOS-ROTTERDAM, 2004)
- Idade: entre 18 e 39 anos;
- Ser sedentária (não deveria realizar exercício físico programado mais do que 2 vezes na semana) (MCARDLE, KATCH e KATCH, 2008);
- IMC normal, sobrepeso, obesidade tipo I, obesidade tipo II e obesidade tipo III (IMC = 18-39,9 Kg/m²). (ACSM, 2014)

4.3.2. Critérios de exclusão:

- Prática de qualquer exercício físico regular por pelo menos três vezes por semana;
- Gestantes;
- Tabagistas;
- Hiperprolactinemia;
- Doenças cardiovasculares, diabetes, hiperplasia adrenal congênita, relacionadas à tireóide, síndrome de Cushing, distúrbios musculoesqueléticos que limitassem a prática de exercício físico;
- Mulheres em uso de medicamentos que interferem no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano nos últimos 120 dias (como por exemplo, anticoncepcional e indutores de ovulação).

4.3.3. Critérios para diagnóstico da SOP

Para avaliação diagnóstica foram adotados os critérios do Consenso de Rotterdam, que considera SOP a presença de pelo menos duas das seguintes características: oligomenorréia ou anovulação, sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo, a identificação de ovários policísticos por meio da ultrassonografia, com a presença de 12 ou mais folículos, medindo de 2 a 9 milímetros de diâmetro e/ou volume ovariano acima de 10 cm³, após afastar outras causas de hiperandrogenismo (CONSENSUS-PCOS-ROTTERDAM, 2004)

4.4. Avaliação

4.4.1. Ultrassonografia

Para avaliação da morfologia dos ovários, presença de cistos e volume ovariano, foi realizada ultrassonografia por médico experiente, utilizando o aparelho Voluson E8 Expert (GE HealthCare, Zipf, Austria) equipado com sonda vaginal de 5-9 MHz (RIC5-9D).

4.4.2. Dosagens sanguíneas

Amostras de sangue foram coletadas antes e após o treinamento físico aeróbio contínuo e intermitente de 16 semanas ou antes e após o período de 16 semanas de observação no GC, com exceção 17 alfa-hidroxiprogesterona (17- OH), hormônio tireoestimulante (TSH) e prolactina que foram avaliadas apenas durante o momento inicial de avaliação diagnóstica (Figura 2).

Quadro 1 – Dosagens Sanguíneas

Dosagens sanguíneas				
O que foi avaliado?	Testosterona, Androstenediona	PRL, E2 FSH, LH TSH, SHBG Insulina, 17 OHP, PCR, homocisteína	Glicemia de jejum	Lipidograma
Técnica/método	Quimioluminescência		Método oxidase	Método enzimático
Equipamento	Immulite 1000, Siemens	Immulite 2000, Siemens	CMD800iX1	CMD800iX1

Foram colhidos 20 mL de sangue total, armazenados em tubos cônicos de material plástico (BD-Becton Dickinson, Plymouth, United Kingdom) de mulheres que se encontram

até no máximo o oitavo dia do ciclo menstrual (fase folicular precoce) ou qualquer dia se a paciente estivesse em amenorreia de pelo menos 60 dias, entre 07h00min. e 09h00min. da manhã, após jejum prévio de 12 horas. Além disso, na avaliação realizada após o término do treinamento respeitou-se o período de 72 horas entre a última sessão de treino e a coleta de sangue. As amostras de sangue foram conservadas em tubo a vácuo contendo EDTA. Todo o sangue foi centrifugado a 2500 rpm em centrífuga Cientec CT 5000 (Cientec Equipamentos para Laboratório, São Paulo, Brasil), em temperatura ambiente (entre 18 e 24°C) por dez minutos e transferido para tubos plásticos fechados (eppendorfs), exceto as amostras destinadas para avaliação da glicemia e lipidograma e as variáveis utilizadas no diagnóstico, ou seja, testosterona, 17- OH, TSH e prolactina que foram enviadas para análise imediata dos respectivos laboratórios. O restante das amostras teve seu soro armazenado a -80°C para dosagem em um mesmo momento de todas variáveis séricas.

A testosterona e androstenediona foram dosadas pelo método de quimioluminescência (Immulite 1000, Siemens, Santa Ana, CA). A prolactina, o estradiol, o hormônio folículo estimulante (FSH), o LH, TSH, a SHBG, a insulina de jejum, 17-OHP, a homocisteína e proteína C-reativa também foram dosados pelo método de quimiluminescência (Immulite 2000, Siemens, Santa Ana, CA). A glicemia de jejum foi determinada através do método de oxidase (CMD 800X1 / CMD 800iX1, Wiener Lab, São Paulo). No lipidograma foram dosados o colesterol total, o HDL e TG pelo método enzimático (CMD 800X1 / CMD 800iX1, Wiener Lab, São Paulo). O LDL foi calculado a partir da fórmula de Friedewald: $LDL\text{-colesterol} = \text{colesterol total} - (HDL\text{-C} + TG/5)$.

O Índice de androgênio livre (*Free Androgen Index* - FAI) foi calculado através da fórmula: $\text{Testosterona Total (nmol/L)} / \text{SHBG (nmol/L)} \times 100$. Para a obtenção da testosterona total em nmol/L foi multiplicado o valor obtido em ng/dL pelo fator de conversão 0,0347. (CASCELLA et al., 2006). Para a detecção da RI, foi utilizado o índice dado pelo modelo

homeostático (homeostatic model assessment, HOMA-IR) calculado por: $[(\text{glicemia de jejum em mg/dL} \times 0,05551) \times \text{insulina de jejum em } \mu\text{U/mL}] / 22,5$ (MATTHEWS et al., 1985).

4.4.3. Composição corporal

A gordura corporal foi avaliada pelo método de Absortometria de raio X de dupla energia - *Dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA), (Hologic 4500 device QDR Discovery® Series - Waltham: MA,USA), com varredura total do corpo do paciente e exposição a dois diferentes níveis de energia, 70 e 140 kilovolts (GENTON *et al.*, 2002), por especialistas no Centro de Ciências das Imagens e Física Médica do HCFMRP, seguindo as recomendações da Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (*International Society for Clinical Densitometry* - ISCD) (LEWIECKI et al., 2008). As variáveis mensuradas foram massa total dos braços; gordura média dos braços (somatório dos dois braços e dividido por 2); massa total do tronco; gordura total do tronco; massa total das pernas; gordura média das pernas (somatório das duas pernas e dividido por 2); massa total da cabeça; gordura total da cabeça; massa total corporal; gordura total corporal; massa total androide; gordura total androide; gordura total ginóide; relação androide/ginóide; massa gorda/altura²; gordura total tronco/pernas e massa magra/altura² (GENTON *et al.*, 2002).

4.4.4. Antropometria

A circunferência de cintura (CC) foi mensurada com o indivíduo na posição ereta, com braços ao lado do corpo, pés juntos e abdômen relaxado. Neste posicionamento, uma medida horizontal foi obtida na parte mais estreita do dorso (acima do umbigo e abaixo do processo xifóide). Já a circunferência de quadril (CQ) foi mensurada com o mesmo posicionamento, na região com maior circunferência das nádegas (ACSM, 2014). A relação cintura-quadril foi avaliada dividindo o valor de CC por CQ (ACSM, 2014). Foram avaliados o peso corporal e

altura, por meio de balança de plataforma Filizola Brasil com precisão de 0,1 kg e 0,5 cm respectivamente. As medidas foram realizadas através da fita antropométrica metálica da marca Sanny e o IMC foi definido como: $\text{peso (Kg)} / \text{altura}^2$.

4.4.5. Comprimento do telômero

Para a extração de DNA dos leucócitos, 5 ml de sangue total foi coletado antes e após o treinamento físico ou período de observação. As células vermelhas foram lisadas e os glóbulos brancos (leucócitos) separados e armazenados em alíquotas de 100µl a -80°C até a extração do DNA. O DNA genômico dos leucócitos foi extraído com o *QIAamp® Micro kit de DNA* (Qiagen, Valência, Califórnia) de acordo com as normas do fabricante.

O comprimento do telômero foi avaliado pelo método quantitativo da reação em cadeia da polimerase (qPCR), baseado no método de Cawthon (2002) com modificações (SCHEINBERG *et al.* 2010; CALADO *et al.* 2011). Este método determina o comprimento do telômero a partir da abundância de sequência telomérica (TTAGGG) em comparação à abundância da sequência de um gene de cópia única (*single gene*; S). O método é feito em duas reações, uma para o telômero, usando o seguinte par de *primes*: *forward* 5'CGGTTTGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTT3' e *reverse* 5'GGCTTGCCTTACCCTTACCCTTACCCTTACCCTTACCCT3'; e outra para o “single gene”, utilizando o seguinte par de *primers*: *forward* 5'CAGCAAGTGGGAAGGTGTAATCC3' e *reverse* 5'CCCATTCTATCATCAACGGGTACAA3. As reações foram executadas em triplicatas para cada amostra utilizando o *Rotor-Gene SYBR Green PCR Master Mix* (Qiagen) como sistema de detecção. As reações de qPCR continham: 1,6 ng de DNA genômico, 7,2 pg de cada *primer* (exceto para o *primer* reverso do *single gene*, que conterá 12 pg). O comprimento do telômero de cada amostra foi baseado na razão entre o telômero e o *single gene* (razão

T/S), baseada no cálculo do ΔCt [$Ct(\text{telômero})/Ct(\text{single gene})$]. O comprimento do telômero foi expresso em razão relativa T/S, normalizada para a média da razão T/S da amostra de referência [$2-(\Delta Ct_x - \Delta Ct_r) = 2-\Delta \Delta Ct$], amostra esta também usada como curva padrão, amostra de referência e amostra de validação.

4.5. Protocolo de Treinamento

Foram realizados dois protocolos de treinamento físico aeróbio em esteira *Embreex 570-L* e *Embreex 570-Pro*: contínuo e intermitente (Tabela 1). A duração do treinamento físico foi de 16 semanas, sendo constituído por três sessões semanais (Tabelas 1).

A intensidade do treinamento foi monitorada por meio do frequencímetro de pulso (Polar RS810). Para garantir o mesmo volume de treinamento para ambos protocolos, o percentual da frequência cardíaca foi multiplicado pela duração da sessão em minutos (ACSM, 2014). Para o cálculo da intensidade utilizou-se a fórmula de Karvonen = $[(FC_{\text{máxima}}) \times \% \text{ intensidade}]$ (ACSM, 2014). O protocolo de treinamento foi acrescido de 5 minutos de aquecimento e 5 minutos de desaquecimento entre 50-60% da frequência cardíaca máxima ($FC_{\text{máx.}}$). As zonas alvo de intensidade para o treinamento foram respeitadas conforme recomendações do Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM, 2014).

Tabela 1 – Protocolos de treinamento físico aeróbio contínuo e aeróbio intermitente.

SEMANA	DURAÇÃO	Treinamento Aeróbio Contínuo	Treinamento Físico Aeróbio Intermitente		
		Intensidade (% FC máx.)	Séries	Intensidade recuperativa (% FC máx.) (3 min.)	Intensidade superior (% FC máx.) (2 min.)
1	30	65	6	60	70
2	30	65-70	6	60	75
3	30	70	6	60	80
4	35	70	7	60	80
5	35	70-75	7	65	85
6	35	70-75	7	65	85
7	40	70-75	8	65	85
8	40	70-75	8	65	85
9	40	75	8	65-70	85
10	40	75	8	65-70	85
11	45	75	9	65-70	85
12	45	75	9	65-70	85
13	45	75-80	9	65-70	85-90
14	50	75-80	10	65-70	85-90
15	50	75-80	10	65-70	85-90
16	50	75-80	10	65-70	85-90

*Foram acrescentados 5 minutos de aquecimento e 5 minutos de desaquecimento.

4.6. Cálculo Amostral

Para determinação do cálculo amostral foram utilizados dados referentes ao comprimento do telômero de mulheres jovens com SOP (LI et al. 2014): média de 0,80 e desvio padrão de 0,40. Considerando o nível de significância de 0,05 e um poder de 80%, seria necessário avaliar 30 participantes em cada grupo para se detectar uma diferença de 0,3 no comprimento do telômero entre o grupo com exercício e sem exercício. Estudos longitudinais (coortes prospectivas e ensaios clínicos), por necessitarem do seguimento dos pacientes em função do tempo, podem ser penitenciados pela saída, desistência, perda, morte ou exclusão do indivíduo do estudo (MIOT, 2011). Dessa forma, visando atingir o N amostral estipulado, foram incluídas 20 participantes a mais, sorteadas aleatoriamente pelos três grupos. O cálculo amostral foi realizado utilizando procedimento proc power do Programa SAS versão 9.4.

4.7. Randomização

4.7.1. Geração da sequência aleatória

Foi realizada uma randomização estratificada pelo IMC ($< 30 \text{ kg/m}^2$ e $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) usando blocos de 15. Cada bloco de 15 conteve e alocou 5 participantes para não realizar treinamento físico (Grupo I); 5 para realizar treinamento físico aeróbio contínuo (Grupo II); e 5 para realizar treinamento físico aeróbio intermitente (Grupo III). A lista de números aleatórios foi gerada por computador.

4.7.2. Mecanismo de ocultação da alocação

O grupo de alocação foi colocado dentro de envelopes opacos selados numerados consecutivamente que foram agrupados em blocos de 15. Estes blocos foram pegos

consecutivamente e separados dependendo do IMC da participante no momento da inclusão. Após a inclusão da participante, a paciente foi alocada conforme conteúdo do envelope.

4.7.3. Implementação

A geração da sequência aleatória foi realizada por um pesquisador, a confecção dos envelopes selados por outro; ambos não participaram do recrutamento nem da alocação das participantes. Um terceiro pesquisador recrutou e alocou as participantes para os grupos.

4.8. Análise Estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para a análise da normalidade dos dados analisados. Para as comparações entre três grupos em relação às variáveis, idade, altura, prolactina TSH e 17-OH, foram utilizados o teste de One Way Analysis of Variance, quando os dados foram paramétricos e Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks, quando não paramétricos. Para análise da correlação da variação percentual [(pós-intervenção - pré-intervenção) / pré intervenção x 100], foram utilizados o teste de correlação de Pearson quando os dados foram paramétricos e Spearman quando não paramétricos. Um modelo de regressão linear de efeitos mistos foi aplicado para cada desfecho do estudo. Foi realizada uma análise de resíduos para verificar os ajustes dos modelos estatísticos. Os modelos foram implementados no PROC MIXED do programa SAS versão 9.4. Para as comparações entre grupos, foram utilizados contrastes ortogonais considerando os modelos lineares de efeitos mistos. Os mesmos têm como pressuposto que seus resíduos têm distribuição normal com média 0 e variância σ^2 constante. Os procedimentos foram realizados através do software SAS® 9.0 (SAS Institute Inc., University of North Carolina, NC, USA), considerando um nível de significância de 5%.

Resultados

5. RESULTADOS

5.1. Seleção das participantes

Cento e vinte e seis mulheres participaram das avaliações, sendo que 87 concluíram o estudo. Dessas 87, 28 voluntárias participaram do AC, 29 do AI e 30 completaram o protocolo participando do GC (Fluxograma 1).

Fluxograma 1 – Seleção das participantes

5.2. Características basais

Os dados foram apresentados como média, desvio padrão e intervalo de confiança. Os grupos foram bem caracterizados e não apresentaram diferenças entre eles nas diferentes variáveis analisadas, como idade, altura, peso, IMC, cintura, quadril, relação cintura-quadril, composição corporal avaliada pelo DEXA, prolactina, 17-OHP, androstenediona, SHBG, FAI, estradiol, LH, FSH, TSH, colesterol, TG, HDL, LDL, glicemia de jejum, insulina de jejum e HOMA-IR (Tabelas 2,3,4,5 e 6) com exceção dos níveis de testosterona, que apresentaram valores mais elevados no grupo AC (117 ± 50 ng/dl) em relação ao GC (86 ± 37 ng/dl), $p = 0,01$.

5.3. Efeitos do treinamento físico – Hormônios Sexuais

Os dados foram apresentados como média, desvio padrão e intervalo de confiança. Na tabela 2 estão descritos os dados das variáveis hormonais antes e após o treinamento físico ou período de observação. O A testosterona reduziu após o treinamento físico aeróbio contínuo ($p = <0,001$) e após treinamento físico aeróbio intermitente ($p = 0,02$). Também houve diminuição do índice FAI no grupo AI ($p = 0,04$). As demais variáveis androstenediona, SHBG, estradiol, FSH e LH não modificaram após o treinamento ou período de observação em nenhum dos três grupos, ocorrendo o mesmo com a variável FAI nos grupos AC e GC e testosterona no grupo GC.

Tabela 2 - Características Basais e Hormônios Sexuais das mulheres com SOP antes e após o período sem treinamento físico (GC) e antes e após o treinamento físico aeróbio (AC e AI) de 16 semanas.

	GC = 30			AC = 28			AI = 29		
	Antes	Após	Estimativa da Diferença (IC 95%)	Antes	Após	Estimativa da Diferença (IC 95%)	Antes	Após	Estimativa da Diferença (IC 95%)
Características Basais									
Idade, anos	28,5 (5,8)	-----	-----	29,1 (5,3)	-----	-----	29,0 (4,3)	-----	-----
Altura, m	1,61 (0,07)	-----	-----	1,62 (0,06)	-----	-----	1,64 (0,07)	-----	-----
Prolactina, ng/ml	16,6 (9,1)	-----	-----	17,4 (12,7)	-----	-----	16,8 (11,7)	-----	-----
17-OH, uUI/ml	106 (38)	-----	-----	98 (47)	-----	-----	86 (40)	-----	-----
TSH, ng/dL	2,38 (1,18)	-----	-----	1,76 (0,67)	-----	-----	2,64 (1,60)	-----	-----
Hormônios Sexuais									
Testosterona, ng/dL	86 (37)	100 (46)	-13,4 (-29,7 ; 2,86)	117 (50)	93 (38)*	24,0 (7,2 ; 40,8)	108 (52)	88 (54)*	19,9 (3,30 ; 36,4)
Androstenediona, ng/dL	87,2 (56)	78,6 (46)	8,55 (-6,31 ; 23,4)	86,6 (5)	82,0 (28)	4,61 (-10,8 ; 20,0)	77,7 (60)	74,5 (42)	3,17 (-11,9 ; 18,3)
SHBG, nmol/L	51 (34)	62 (45)	-11,7 (-27,2 ; 3,78)	54 (41)	58 (61)	-3,29 (-19,3 ; 12,7)	48 (28)	53 (31)	-5,67 (-21,4 ; 10,1)
FAI	7,5 (4,2)	8,0 (6,0)	-0,38 (-2,25 ; 1,50)	11,3 (9,6)	10,3 (10)	0,99 (-0,95 ; 2,94)	9,9 (7,2)	7,8 (7,7)*	2,03 (0,12 ; 3,94)
Estradiol, pg/mL	48 (24)	48 (22)	-0,19 (-22,0 ; 21,6)	56 (43)	67 (69)	-10,7 (-33,3 ; 11,9)	63 (55)	61 (49)	2,03 (-20,1 ; 24,2)
LH, uIU/mL	9,2 (8,4)	6,8 (4,8)	2,47 (-0,01 ; 4,95)	7,8 (4,8)	8,3 (8,6)	-0,52 (-3,09 ; 2,04)	7,8 (4,9)	7,6 (4,7)	0,14 (-2,38 ; 2,66)
FSH, uIU/mL	5,6 (2,0)	5,2 (1,8)	0,47 (-1,19 ; 1,13)	5,7 (2,1)	5,1 (1,8)	0,53 (-0,15 ; 1,21)	5,2 (2,9)	5,6 (2,7)	-0,39 (-1,06 ; 0,28)

Os dados são apresentados em média e desvio padrão e intervalo de confiança (IC). AC, grupo treinamento físico aeróbio contínuo; AI, grupo treinamento físico aeróbio intermitente; GC, grupo controle; m, metros; ng/ml, nanogramas por mililitros; uIU/mL, microunidades internacionais/militro; ng/dL, nanograma/decilitro; nmol/L, nanomol/Litro, pg/dL, picograma/decilitro; SHBG, globulina ligadora de hormônios sexuais; FAI, índice de testosterona livre; LH, hormônio luteinizante; FSH, hormônio folículo estimulante. * p < 0,05.

5.4. Efeitos do treinamento físico – Índices antropométricos e parâmetros metabólicos

Na tabela 3 estão apresentados os índices antropométricos e parâmetros metabólicos dos três grupos antes e após o treinamento físico ou período de observação. Após a realização do treinamento físico aeróbio contínuo, treinamento físico aeróbio intermitente e período de observação não houve alteração significativa nas variáveis peso corporal, IMC, TG, HDL, glicemia de jejum, insulina de jejum e índice HOMA-IR em nenhum dos grupos. Também não houve alterações das variáveis CQ, relação cintura-quadril e LDL após o período de observação no grupo GC. Entretanto, no grupo GC após o período de observação foram encontrados aumento da CC ($p = 0,049$) e redução do colesterol total ($p = 0,01$). No grupo AC, após o treinamento físico, não ocorreu alteração na relação cintura-quadril, porém houve redução da CC ($p = 0,044$), CQ ($p = 0,03$), colesterol ($p = < 0,001$) e LDL ($p = 0,03$). Por outro lado, no grupo AI, após o treinamento físico, não ocorreram alterações significativas nas variáveis CQ, colesterol e LDL, apenas diminuição dos valores da CC ($p = 0,01$) e RCQ ($p = 0,01$).

Tabela 3 – Índices antropométricos e parâmetros metabólicos das mulheres com SOP antes e após o período sem treinamento físico (GC) e antes e após a intervenção com treinamento físico aeróbio (AC e AI) de 16 semanas.

	GC = 30			AC = 28			AI =29		
	Antes	Após	Estimativa da Diferença (IC 95%)	Antes	Após	Estimativa da Diferença (IC 95%)	Antes	Após	Estimativa da Diferença (IC 95%)
Índices Antropométricos									
Peso Corporal, Kg	75,4 (14)	76,0 (15,1)	-0,68 (-1,53;0,17)	74,4 (17)	73,7 (17)	0,66 (-0,21;1,55)	77,4 (16,9)	77,0 (16,8)	0,36 (-0,51;1,22)
IMC, Kg/m ²	29,1 (5,2)	29,3 (5,4)	-0,24 (-0,56;0,08)	28,4 (5,6)	28,2 (5,7)	0,25 (-0,07;0,58)	28,7 (4,8)	28,5 (4,8)	0,13 (-0,19;0,45)
CC, cm	89,5 (13)	91,0 (13)*	-1,46 (-2,91;-0,01)	88,1 (14)	86,6 (13,1)*	1,54 (0,04;3,05)	90,5 (11,3)	88,7 (12,4)*	1,87 (0,39;3,35)
CQ, cm	106,3 (10)	107,2 (9,7)	-0,88 (-2,05;0,28)	106 (9,58)	104,5 (10,3)*	1,33 (0,12;2,54)	107,3 (9,5)	104,2 (11,0)	0,14 (-1,04;1,33)
RCQ	0,84 (0,08)	0,85 (0,07)	-0,01 (-0,02;0,01)	0,83 (0,08)	0,82 (0,07)	0,01 (- 0,01;0,02)	0,84 (0,06)	0,83 (0,07)*	0,02 (0,01;0,03)
Parâmetros Metabólicos									
Colesterol Total, mg/dL	188 (34)	178 (24)*	10,73 (2,3 ;19,1)	185 (30)	171 (28)*	13,19 (4,52;21,9)	179 (29)	174 (27)	4,69 (-3,83;13,2)
TG, mg/dL	112 (56)	103 (59)	8,60 (-9,30;26,5)	151 (172)	144 (139)	7,07 (-11,4;25,6)	99 (54)	107 (61)	-8,21 (-26,4;10,0)
HDL, mg/dL	50 (13)	48 (13)	1,64 (-1,14;4,42)	46 (9)	44 (10)	1,40 (-1,48;4,28)	49 (11)	47 (10)	1,70 (-1,13;4,52)
LDL, mg/dL	116 (32)	108 (27)	7,40 (-0,6 ;15,43)	112 (24)	102 (23)*	9,25 (0,94;17,56)	112 (23)	106 (23)	6,07 (-2,10;14,2)
Glicemia de jejum, mg/dL	83 (7)	81 (9)	1,73 (-0,71;4,18)	84 (12)	84 (11)	0,71 (-1,82;3,25)	82 (11)	82 (11)	0,14 (-2,35;2,63)
Insulina de jejum,mg/dL	12,8 (8,5)	12,4 (9,8)	0,38 (-1,20;1,95)	11,3 (8,1)	11,2 (8,3)	0,06 (-1,57;1,70)	9,5 (7,2)	10,4 (7,0)	-0,88 (-2,48;0,72)
HOMA- IR	2,64 (1,77)	2,59 (2,17)	0,05 (-0, 31;0,41)	2,45 (1,90)	2,42 (1,97)	0,03 (-0,34;0,41)	2,02 (1,88)	2,20 (1,79)	-0,18 (-0,55;0,18)

Os dados são apresentados em média e desvio padrão e intervalo de confiança (IC). AC, grupo treinamento físico aeróbio contínuo; AI, grupo treinamento físico aeróbio intermitente; GC, grupo controle; IMC, índice de massa corporal; Kg/m², quilograma por metro quadrado; %, percentual de gordura; cm, centímetros; CC, circunferência de cintura; CQ, circunferência de quadril; RCQ, relação cintura quadril; mg/dL, miligramas por decilitro; HDL, *High Density Lipoproteins*; LDL, *Low Density Lipoproteins*; TG, Triglicerídeos, µmol/L, micromol/Litro; HOMA-IR, Modelo de Avaliação da Homeostase. * p < 0,05.

5.5. Efeitos do treinamento físico – Composição corporal e índices da composição corporal

Na tabela 4 estão descritos os dados da composição corporal total e seu correspondente percentual de gordura antes e após a realização dos diferentes tipos de treinamento aeróbio e período de observação. Não houve alteração nos grupos GC, AC, e AI nas variáveis gordura média dos braços, massa total do tronco, massa total das pernas e massa total da cabeça. Ainda no grupo GC não houve alteração da gordura total da cabeça; e nos grupos AC e AI nas variáveis massa total dos braços, gordura total do tronco, gordura média das pernas, massa total corporal e gordura total corporal. No grupo AI também não houve alteração na gordura total da cabeça, enquanto esta variável encontrava-se aumentada no grupo AC ($p = 0,02$). As principais alterações ocorreram no grupo GC, no qual após o período de observação, ocorreram aumento da massa total dos braços ($p < 0,001$), gordura total do tronco ($p = 0,03$), gordura média das pernas ($p = 0,02$), massa total corporal ($p = 0,01$) e gordura total corporal ($p = 0,03$). Com relação aos índices da composição corporal (Tabela 5) não foram observadas alterações da massa total andróide, gordura total andróide, gordura total gineóide, relação andróide/gineóide, massa gorda/altura², gordura total do tronco/pernas e massa magra/altura² em nenhum dos três grupos. A variável massa total gineóide, não foi alterada após o treinamento físico nos grupos AC e AI, entretanto, houve um aumento dessa variável após o período de observação no grupo GC.

Tabela 4 - Composição corporal das mulheres com SOP antes e após o período sem treinamento físico (GC) e antes e após intervenção com treinamento físico aeróbio (AC e AI) de 16 semanas.

	GC = 30			AC = 28			AI =29		
	Antes	Após	Estimativa da Diferença (IC 95%)	Antes	Após	Estimativa da Diferença (IC 95%)	Antes	Após	Estimativa da Diferença (IC 95%)
Composição Corporal									
MT braços (g)	6430 (2341)	7820 (2014)*	-1389 (-1835;-944)	7633 (2068)	7503 (2048)	129 (-331;590)	8017 (2154)	7851 (1970)	165 (-287;618)
GM braços (%)	45,8 (7,8)	46,0 (5,15)	-0,15 (-1,66;1,36)	44,0 (5,77)	43,4 (6,74)	0,65 (-0,91;2,22)	46,8 (4,32)	46,4 (5,28)	0,39 (-1,15;1,93)
MT tronco (g)	35286 (7315)	35772 (7668)	-486 (-1303;331)	35271 (8951)	34719 (8821)	551 (-295; 1397)	35319 (9336)	35777 (8192)	-457 (-1288;374)
GT tronco (%)	39,5 (7,4)	41,1 (5,97)*	-1,56 (-2,99;-0,13)	39,5 (6,15)	38,4 (7,02)	1,05 (-0,43;2,53)	41,4 (4,31)	40,5 (5,35)	0,93 (-0,53;2,39)
MT pernas (g)	26110 (5203)	26403 (5404)	-292 (-634;50,5)	25544 (5807)	25533 (5830)	11,8 (-342;366)	27072 (6350)	27253 (6187)	-181 (-529;167)
GM pernas (%)	43,4 (6,5)	44,8 (4,80)*	-1,42 (-2,62;-0,22)	42,8 (5,48)	41,8 (6,34)	1,06 (-0,18;2,30)	45,1 (5,37)	44,2 (5,87)	0,83 (-0,39;2,05)
MT cabeça (g)	4740 (479)	4749 (433)	-9,63 (-102;82)	4775 (463)	4797 (466)	-21,6 (-117;74)	4790 (535)	4790 (533)	-0,44 (-94; 94)
GT cabeça (%)	22,2 (0,81)	22,3 (0,75)	-0,12 (-0,30; 0,06)	22,1 (0,64)	22,3 (0,74)*	-0,22 (-0,41;-0,04)	22,3 (0,69)	22,2 (0,45)	0,11 (-0,07;029)
MT corporal (g)	73083 (16064)	74743 (14632)*	-1659 (-2981;-336)	73105 (16600)	72542 (16485)	563 (-805;1932)	75799 (16585)	75910 (16577)	-111 (-1456;1233)
GT corporal (%)	40,6 (6,3)	41,8 (4,36)*	-1,25 (-2,40;-0,09)	40,2 (4,67)	39,2 (5,63)	1,05 (-0,14;2,25)	42,0 (3,79)	41,8 (5,53)	0,37 (-0,80;1,54)

Os dados são apresentados em média e desvio padrão e intervalo de confiança (IC). AC, grupo treinamento físico aeróbio contínuo; AI, grupo treinamento físico aeróbio intermitente; MT, massa total; GM, gordura media; GT, gordura total; GC, grupo controle; g, grama; %,percentual. * $p < 0,05$.

Tabela 5 - Índices da composição corporal das mulheres com SOP antes e após o período sem treinamento físico (GC) e antes e após a intervenção com treinamento físico aeróbio (AC e AI) de 16 semanas.

	GC = 30			AC = 28			AI =29		
	Antes	Após	Estimativa da Diferença (IC 95%)	Antes	Após	Estimativa da Diferença (IC 95%)	Antes	Após	Estimativa da Diferença (IC 95%)
Índices da composição corporal									
MT androide (g)	5730 (1509)	5761 (1810)	-31,7 (-269;205)	5533 (1980)	5513 (1703)	19,8 (-226;265)	5760 (1527)	5765 (1551)	-5,72 (-247;235)
GT androide (%)	42,3 (8,09)	43,9 (3,08)	-1,57 (-3,19;0,05)	42,3 (6,3)	40,7 (7,13)	1,55 (-0,12;3,23)	43,4 (4,77)	43,2 (5,60)	0,20 (-1,45;1,84)
MT ginóide (g)	11965 (2211)	12228 (2282)*	-262 (-462;-63,6)	11914 (2696)	11788 (2752)	126 (-80;333)	12282 (2703)	12402 (2643)	-120 (-323;83)
GT ginóide (%)	43,8 (6,1)	44,9 (4,26)	-1,14 (-2,41;0,13)	43,6 (4,97)	42,4 (5,60)	1,16 (-0,15;2,47)	45,2 (4,59)	44,2 (5,54)	1,01 (-0,28;2,31)
Andróide/ginóide	0,97 (0,13)	0,98 (0,14)	-0,01 (-0,03;0,01)	0,98 (0,14)	0,96 (0,15)	0,01 (-0,01;0,03)	0,96 (0,11)	0,98 (0,11)	-0,01 (-0,03;0,01)
MG/altura ² (Kg/m ²)	11,8 (3,45)	12,1 (3,08)	-0,33 (-0,70;0,04)	11,4 (3,38)	11,1 (3,49)	0,34 (-0,04;0,73)	11,8 (2,60)	11,7 (2,74)	0,13 (-0,25;0,51)
GT tronco/pernas	0,92 (0,14)	0,92 (0,14)	-0,01 (-0,02;0,01)	0,93 (0,16)	0,93 (0,16)	0,01 (-0,01;0,02)	0,92 (0,12)	0,92 (0,14)	-0,01 (-0,02;0,01)
MM/altura ² (Kg/m ²)	16,8 (2,76)	16,5 (2,53)	0,29 (-0,08;0,65)	16,5 (2,49)	16,6 (2,45)	-0,12 (-0,50;0,25)	16,1 (2,39)	16,3 (2,61)	-0,21 (-0,58;0,16)

Os dados são apresentados em média e desvio padrão e intervalo de confiança (IC). AC, grupo treinamento físico aeróbio contínuo; AI, grupo treinamento físico aeróbio intermitente; GC, grupo controle; MT, massa total; G, gordura; GT, gordura total; MG, massa gorda; MM, massa magra; g, grama; %,percentual; Kg/m², Quilograma por metro ao quadrado. * p < 0,05.

5.6. Efeitos do treinamento físico – Comprimento do telômero e parâmetros inflamatórios

Na tabela 6 estão descritos os dados do comprimento do telômero e dos parâmetros inflamatórios. Não houve qualquer alteração nos grupos nas variáveis comprimento do telômero, homocisteína e proteína C-reativa antes e após o treinamento físico ou período de observação.

Tabela 6 - Comprimento do telômero e parâmetros inflamatórios das mulheres com SOP antes e após o período sem treinamento (GC) e antes ou após a intervenção com treinamento físico aeróbio (AC e AI) de 16 semanas.

	GC = 30			AC = 28			AI =29		
	Antes	Após	Estimativa da Diferença (IC 95%)	Antes	Após	Estimativa da Diferença (IC 95%)	Antes	Após	Estimativa da Diferença (IC 95%)
Comprimento do Telômero	1,40 (0,5)	1,45 (0,47)	- 0,04 (-0,19; 0,10)	1,43 (0,39)	1,45 (0,46)	- 0,02 (-0,17; 0,13)	1,56 (0,51)	1,55 (0,50)	0,02 (- 0,13; 0,17)
Parâmetros Inflamatórios									
Homocisteína, µmol/L	7,62 (1,74)	7,89 (1,64)	-0,27 (-0,81; 0,27)	8,05 (2,40)	7,66 (1,70)	0,39 (-0,17;0,95)	7,17 (1,80)	7,54 (1,94)	-0,37 (-0,92; 0,18)
Proteína C-reativa, mg/dl	0,51 (0,41)	0,53 (0,54)	-0,01 (-0, 17;0,14)	0,36 (0,41)	0,43 (0,54)	-0,07 (-0,24;0,09)	0,36 (0,32)	0,35 (0,32)	0,01 (-0,15;0,17)

Os dados são apresentados em média e desvio padrão e intervalo de confiança (IC). GC, grupo controle; AC, grupo treinamento físico aeróbio contínuo; AI, grupo treinamento físico aeróbio intermitente; µmol/L, micromol/Litro; mg/dL, miligramas por decilitro.

5.7. Correlações entre a testosterona e o FAI com as variáveis modificadas após o treinamento físico aeróbio contínuo e intermitente

Na tabela 7 estão apresentadas as correlações entre a variação percentual da testosterona do grupo AC com a variação percentual da CC, CQ, colesterol e LDL antes e após o treinamento do grupo AC. Também estão apresentadas as correlações entre a variação percentual da testosterona e do FAI com a CC e relação cintura-quadril antes e após o treinamento físico do grupo AI. Em nenhuma das situações e grupos foram encontradas correlações significativas.

Tabela 7 - Correlação da variação percentual da testosterona e FAI com CC, CQ, relação cintura quadril, colesterol e LDL das mulheres com SOP antes e após a intervenção com treinamento físico aeróbio (AC e AI) de 16 semanas.

	Testosterona - AC		Testosterona - AI		FAI - AI	
	p	R	p	R	p	R
CC (%)	0,235	0,230	0,435	- 0,150	0,837	0,039
CQ (%)	0,171	0,265	-----	-----	-----	-----
Relação cintura-quadril (%)	-----	-----	0,918	0,020	0,791	0,051
Colesterol (%)	0,531	0,123	-----	-----	-----	-----
LDL (%)	0,538	0,120	-----	-----	-----	-----

Os dados são apresentados com a variação percentual calculada como: (pós-intervenção - pré-intervenção) / pré intervenção x 100. AC, grupo treinamento físico aeróbio contínuo; AI, grupo treinamento físico aeróbio intermitente; CC, circunferência de cintura; CQ, circunferência do quadril.

Díscussão

6. DISCUSSÃO

Os principais achados que se referem aos benefícios promovidos pelo treinamento físico aeróbio contínuo foram a redução dos níveis de testosterona, da CC, CQ, colesterol total e LDL. Por outro lado, o treinamento físico aeróbio intermitente reduziu os níveis de testosterona, do FAI, a CC e relação cintura-quadril, mas não promoveu alterações no lipidograma. No grupo GC observou-se redução do colesterol total durante o período sem intervenção, porém houve aumento da CC, massa total dos braços, gordura total do tronco, gordura média das pernas, além do aumento da massa total corporal e da gordura total corporal. Com relação ao comprimento do telômero e demais dados não houve qualquer alteração após a realização dos protocolos.

Mario et al. (2017) relataram que a manutenção de níveis habituais de atividade física está relacionada à melhor perfil antropométrico e androgênico em mulheres com SOP. Também foi identificado por meio de questionários e avaliações que a atividade física intensa, mas não a atividade física moderada, está associada a menores chances de desenvolver síndrome metabólica, independentemente da idade, do IMC e do gasto energético total (GREENWOOD et al., 2016).

Após a realização de treinamento físico aeróbio contínuo moderado (60-70% da FC_{máx.}) três vezes por semana durante 12 semanas, foi observado redução do IMC, da relação cintura-quadril, da taxa de gordura corporal, do peso corporal, da massa gorda e dos TGs, além do aumento significativo do HDL em mulheres com SOP (ABAZAR et al., 2015). Costa et al. (2018) realizaram treinamento físico aeróbio contínuo com aumento progressivo da intensidade entre 60 e 85% da FC_{máx.}, três vezes por semana durante 16 semanas em mulheres com SOP e encontraram redução do IMC e da CC. De modo distinto, no nosso estudo, foram observadas redução do colesterol total, LDL, da CC e da CQ com treinamento físico aeróbio contínuo e estas modificações aconteceram sem a redução concomitante do peso corporal,

gordura corporal e IMC, o que demonstra, que a redução da gordura e peso corporal não foram cruciais para as mudanças encontradas no perfil lipídico e antropométrico. Joham et al. (2012) após instituir treinamento físico contínuo aeróbio e intermitente de forma alternada, também não verificaram alteração do IMC. O treinamento físico aeróbio contínuo moderado também está relacionado com a ativação de perilipinas, que são importantes reguladores da lipólise e local de armazenamento de TG no tecido adiposo de mulheres com SOP (COVINGTON et al., 2015). Além disso, em outro estudo, mulheres com SOP, sobretudo as obesas, apresentaram deficiências metabólicas a nível mitocondrial, que tendem a ser restauradas após o treinamento físico aeróbio contínuo (KONOPKA et al., 2015).

Almenning e colaboradores (2015) utilizando um protocolo treinamento físico aeróbio intermitente em mulheres com SOP, identificaram redução no índice *HOMA-IR* e na gordura corporal, além do aumento do HDL, entretanto, não obtiveram alteração em índices antropométricos. Apesar disso, outro estudo também avaliando mulheres com SOP, realizou um protocolo aeróbio com intermitência por 8 semanas supervisionado e 8 semanas orientadas, e obteve redução tanto na CC quanto no peso corporal (ROESSLER et al., 2013). Em nosso estudo, o treinamento físico aeróbio intermitente também promoveu a redução da CC, além da relação cintura-quadril.

Ambos os protocolos do presente estudo foram capazes de reduzir os níveis de testosterona, embora apenas o grupo AI obteve redução do índice FAI. Nenhum dos dois treinamentos promoveu alteração nos demais hormônios sexuais avaliados. Estudo em animais com SOP induzida, com treinamento aeróbio, observou redução de androstenediona e FAI no grupo que realizou treinamento moderado, mas não no intenso (MIRI et al., 2014). Sprung et al. (2013) utilizaram treinamento aeróbio contínuo e não observaram alterações na testosterona e no FAI em mulheres com SOP, bem como nos demais hormônios esteróides. Apesar disso, observaram uma resposta positiva deste protocolo quanto à melhora da função

microvascular cutânea mediada por óxido nítrico (SPRUNG et al., 2013). Uma crítica a esse estudo é o fato de Sprung et al. (2013) de ter sido realizado com menor intensidade e possuir um baixo número de participantes no estudo, o que pode ter limitado quanto aos resultados encontrados.

Outra investigação demonstrou que efeitos adicionais talvez possam ser conseguidos quando o controle dietético é adicionado. A associação do treinamento físico aeróbio contínuo com a dieta promoveu redução tanto da testosterona quanto do FAI, além de ter aumentado SHBG e reduzido a RI (THOMSON et al., 2012). Esses resultados são semelhantes a outro estudo que utilizou de forma alternada treinamento aeróbio contínuo moderado e o intermitente por 3 vezes por semana, por 12 semanas (HUTCHISON et al 2012). Dessa forma, é evidente que mudanças no estilo de vida são fatores importantes não só no controle metabólico, mas também na normalização dos níveis de androgênios em mulheres com SOP (JEDEL et al., 2011; LASS et al., 2011; THOMSON et al. 2012).

Após realização das análises de correlação direta entre testosterona e CC, CQ colesterol e LDL no grupo AC e da testosterona e FAI com CC e relação cintura-quadril no grupo AI não foram encontrados valores significativos. Apesar disto, sugerimos que o conjunto das mudanças do padrão antropométrico, sobretudo da redução da CC em ambos os grupos AI e AC, e da relação cintura-quadril no grupo AI e CQ no grupo AC, além da redução do colesterol e LDL no grupo AC, tenham sido fatores preponderantes para melhoria do perfil androgênico, visto que outros estudos demonstraram que há relação positiva entre altas taxas de testosterona e FAI com a obesidade abdominal e central aumentada (KLISIC et al., 2017; MORAN et al., 2017; PINOLA et al., 2017). Adicionalmente, o hiperandrogenismo produz efeito cascata aumentando o risco de disfunção cardiovascular, além de predispor à RI (YILMAZ et al., 2015; LUOTOLA et al., 2018).

Quando investigados o percentual e índices de gordura corporal, ao contrário de outros estudos (ABAZAR et al., 2015; ALMENNING et al, 2015) não foram observadas alterações em nenhum dos protocolos de treinamento aplicados. Entretanto, os dados do presente estudo suportam a ideia de que o mesmo preveniu contra o aumento da gordura corporal nos grupos AC e AI, visto que no grupo sem treinamento houve um ganho de gordura corporal, após o período de observação, com aumento da massa total de braços e corporal total, além do percentual de gordura do tronco, pernas e gordura corporal total. Portanto, esse resultado é de extrema relevância, uma vez que se sabe que há um alto índice de sedentarismo em mulheres com SOP e que o mesmo pode promover efeitos deletérios de forma rápida e crescente caso seja mantido (ELEFTHERIADOU et al., 2012). Portanto, há um efeito progressivo da doença bastante preocupante e que merece maior atenção por parte dessas mulheres e da equipe que as atende.

Apesar de não existir estudos que evidenciaram a diferença dos protocolos de treinamento aeróbio sobre parâmetros antropométricos e metabólicos e hormônios sexuais em mulheres com SOP, o mesmo foi realizado em outras populações. Em um estudo que comparou os efeitos do treinamento físico aeróbio intermitente e moderado em mulheres sobrepeso e obesas, os autores identificaram que após 16 semanas o treinamento físico aeróbio intermitente foi mais efetivo na redução da CC (HORNBuckle et al., 2017), enquanto em diabéticos, foi identificada redução da CC e CQ em ambos tipos de treinamento físico (STOA et al, 2017). O mesmo efeito foi encontrado quanto à gordura corporal em outra comparação envolvendo os dois tipos de treinamento em mulheres obesas (ZHANG et al., 2017). Além disso, os mesmos autores sugeriram de que o treinamento intermitente pode ser uma estratégia interessante para obesos devido à sua eficiência quanto ao tempo de realização. As alterações encontradas em nosso estudo, bem como nos já realizados, levam a crer que os resultados vão diferir conforme grupo e estratégia de protocolos implementados.

Daussin et al. (2008) demonstraram em indivíduos saudáveis, que tanto o treinamento físico aeróbio contínuo quanto o treinamento físico aeróbio intermitente são capazes de aumentar a potência aeróbia e a densidade capilar, entretanto, somente o treinamento físico aeróbio intermitente melhorou a capacidade oxidativa mitocondrial do músculo esquelético. Adicionalmente, em indivíduos sobrepesos e obesos foi demonstrado que o treinamento físico aeróbio intermitente de moderada intensidade é mais eficiente na redução do peso e do IMC em comparação com o contínuo (ALIZADEH et al., 2013). Por outro lado, Zhang et al. (2017) identificaram que tanto o treinamento físico aeróbio contínuo quanto intermitente foram eficientes em reduzir a gordura visceral em mulheres jovens obesas. Como citado previamente, apesar de não termos constatado redução da gordura corporal, foi notado que o fato de realizar exercícios físicos preveniu contra o aumento da mesma, conforme constatado no GC.

Em diabéticos, ambos os treinamentos demonstraram efetividade em reduzir a gordura corporal, a FC de repouso, a glicemia de jejum e em aumentar a força muscular da perna, entretanto, a hemoglobina glicosada e o malondialdeído reduziram e a glutathione peroxidase e o óxido nítrico aumentaram apenas no grupo de treinamento físico aeróbio intermitente (MITRANUM, et al., 2014). Além disso, ambos demonstraram melhora na capacidade aeróbia máxima, contudo esta melhora foi significativamente maior no grupo treinado de forma intermitente (MITRANUM, et al., 2014). Essa superioridade do treinamento intermitente também foi demonstrada por outros autores, que verificaram uma menor deposição de gordura, maior eficiência no metabolismo de glicose e uma melhora mais acentuada da biogênese mitocondrial (YOSHIOKA et al., 2001; POPOV et al., 2014; CHAVANELLE et al., 2017). Por outro lado, Santiago et al. (2018) encontraram que ambos modelos de treinamento foram efetivos na regulação da glicemia e da pressão arterial; Sjeros et al. (2018), que os dois modelos melhoraram a absorção de glicose e Motiani et al. (2017)

que o treinamento físico aeróbico contínuo foi mais efetivo na captação de glicose estimulada por insulina. O fato do nosso grupo apresentar níveis de glicemia e insulina dentro de valores relativamente normais diante dos achados em diabéticos, possa ser uma justificativa para não alteração dos dados referentes a ambos.

Estudos demonstraram que há uma íntima relação entre apresentar dislipidemia, com aumento de TG, LDL, colesterol total e redução de HDL e alterações antropométricas à redução do comprimento do telômero (GARCIA-CALZON et al., 2014; REVESZ et al., 2014; AULINAS et al., 2015; MAZIDI et al., 2018). Por outro lado, não há consenso da relação da testosterona em mulheres com SOP e o comprimento do telômero. Li et al. (2017) não encontraram relação entre testosterona e comprimento do telômero. Além disso, independente se há ou não interferência direta no comprimento do telômero, é conhecido que indiretamente ao se alterar parâmetros antropométricos, metabólicos e até mesmo inflamatórios, poderia haver influência no envelhecimento biológico, ou seja, evitando a redução do comprimento do telômero (REVESZ et al., 2014; AULINAS et al., 2015; MUNDSTOCK et al., 2015; PEDROSO et al., 2015). Apesar de identificarmos melhorias em parâmetros antropométricos, lipídicos e androgênicos, isso não se refletiu no comprimento do telômero. Contudo, é relevante ser dito que o período de intervenção não provocou redução do comprimento do telômero, sendo, portanto, seguro de ser implementado.

De um modo geral, em relação ao comprimento do telômero, o nosso foi o primeiro a avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbico em mulheres com SOP e ainda assim, são poucos aqueles que fizeram essa avaliação em outros grupos (DENHAM, O' BRIEN e CHARCHAR, 2016). Os principais estudos sobre a relação entre treinamento físico e o comprimento do telômero, foram realizados em estudos experimentais em animais, indivíduos saudáveis, atletas, idosos, pessoas com diabetes e acometimentos cardiometabólicos (DENHAM, O' BRIEN e CHARCHAR, 2016).

Uma pesquisa transversal avaliou um grupo de 7813 mulheres com idade entre 43 e 70 anos apresentou associação entre volume moderado de exercício e comprimento mais longo do telômero (DU et al., 2012). SHADYAB et al. (2017), ocorrendo de forma semelhante em um grupo de mulheres pós menopausa (KIM et al., 2012). Outro estudo envolvendo idosos, identificou por meio de questionário que tanto os idosos que possuíam estilo de vida de treinamento moderado quanto os com estilo de vida de treinamento intenso apresentavam maior comprimento do telômero em relação aos que não mantinham atividade física habitual (SILVA, et al., 2016), o mesmo foi encontrado em um estudo com 63 mulheres pós menopausa, (PUTERMAN et al., 2010) e em obesos, onde o exercício físico minimizou o declínio do comprimento do telômero em obesos, exceto naqueles que já possuíam a obesidade por um longo prazo (DANKEL, LOENNEKE e LOPRINZI, 2017).

Adicionalmente, há evidência de que o exercício agudo pode mediar uma melhora da homeostase telomérica (CHILTON et al., 2014; LUDLOW et al., 2017). Entretanto, Borghini et al. (2015) encontraram o oposto, ou seja, uma redução do comprimento do telômero em atletas de provas de resistência após a exposição ao exercício agudo, sendo este fato justificado como provável dano oxidativo ao DNA. Por outro lado, este mesmo estudo identificou um maior comprimento do telômero em atletas de endurance quando comparados aos sedentários e justificaram o achado levando em consideração o efeito crônico do exercício em atletas. Resultados similares foram encontrados por Denham et al. (2013), Denham, O'Brien e Charchar (2016) e Muniesa et al. (2016), ao comparar atletas com um grupo controle saudável.

Quanto aos efeitos crônicos do treinamento físico aeróbico controlado, de acordo com o estudo de Werner et al. (2009), o treinamento de três semanas foi suficiente para prevenir a erosão do telômero em ratos e identificaram que em atletas jovens e de meia idade há um aumento da atividade da telomerase, expressão de proteínas estabilizadoras do telômero e a

inibição de inibidores do ciclo celular em comparação com indivíduos não treinados. Após, 8 semanas de treinamento de alta intensidade à 85% do $VO_{2\text{máx.}}$, Tucker et al. (2015) reportaram melhora na relação do comprimento do telômero no grupo de ratos com doença renal crônica que treinaram nessa intensidade em comparação a animais que treinaram numa menor intensidade (45-50% do $VO_{2\text{máx.}}$) ou que permaneceram sedentários. Por outro lado, ao avaliar humanos, Shin et al. (2008) treinaram mulheres obesas três dias por semana ao longo de 6 meses, sendo a sessão composta por 60 minutos no total e a intensidade de 60% capacidade aeróbia de reserva (VO_{2R}), eles encontraram aumento da atividade de enzimas antioxidantes, entretanto, o treinamento físico não influenciou no comprimento do telômero. Resultados similares foram reportados em outro estudo, que investigou o efeito do treinamento físico aeróbio e/ou dieta em mulheres na pós-menopausa (MASON et al., 2013). Este estudo avaliou 439 mulheres obesas, entre 50 e 75 anos, divididas em três grupos que treinaram por cinco vezes na semana, sendo três sessões supervisionadas e todas com sessão de 70 à 85% da $FC_{\text{máx.}}$ por 45 minutos, outro que treinou e realizou dieta e outro que somente treinou (MASON et al., 2013). Após 12 meses de intervenção, o treinamento e/ou dieta não promoveram alterações no comprimento do telômero.

Um único estudo avaliou os efeitos do treinamento físico sobre o comprimento do telômero na SOP. Este foi realizado pelo nosso grupo de pesquisa e utilizou o treinamento físico de força, no qual as participantes com SOP treinaram três vezes por semana ao longo de 16 semanas (MIRANDA-FURTADO et al., 2016). Curiosamente neste estudo houve redução do comprimento do telômero, sugerindo que o treinamento físico de força talvez não seja tão eficaz quanto outros tipos de treinamento em relação ao comprimento do telômero, ou que seja necessário adoção de outras medidas e tipos de protocolos para se consiga um resultado eficaz. Em adição, trata-se de um estudo único na literatura, portanto, não se pode generalizar seus resultados, o que promove estímulo adicional para que outros estudos sejam realizados.

O presente estudo, assim como os estudos de Shin et al. (2008) e Mason et al. (2013) que avaliaram o efeito de um protocolo de treinamento físico aeróbio em humanos, não apresentou qualquer efeito sobre o comprimento do telômero. Uma sugestão para tal resultado envolvendo o comprimento do telômero é o fato dos protocolos terem sido realizados em períodos de tempo relativamente curtos para provocar mudanças no comprimento do telômero em humanos. Sabenroth et al. (2015) encontraram um efeito protetor do exercício físico intenso sobre o comprimento do telômero, entretanto, sugeriram que são necessários pelo menos 10 anos de atividade física regular sequencial para alcançar um efeito de sustentação e benéfico sobre o comprimento do telômero. A maioria dos estudos realizados até o momento avaliaram sobretudo o comprimento do telômero em populações com maior idade, diferente do que o grupo que nos propusemos estudar. Estudo de pessoas com maior idade possivelmente possa refletir melhor a diferença do efeito deletério entre grupo de pessoas que realizam exercício em comparação com as que não realizam, uma vez que nosso grupo por ser relativamente mais jovem poderia ter sofrido um menor efeito deletério fisiológico referente à idade.

Não observamos alteração dos outros parâmetros hormonais além da testosterona, e nem parâmetros inflamatórios como PCR e homocisteína. Quanto aos parâmetros inflamatórios principalmente, a literatura é vasta ao identificar que o aumento dos níveis de insulina e dos parâmetros inflamatórios correlaciona-se inversamente com o comprimento do telômero (RODE et al., 2014; PEDROSO et al., 2015; RANE et al., 2015; GEBREAB et al., 2017; MAZIDI et al., 2018). Além disso, componentes relacionados ao estresse oxidativo não foram mensurados por nós, e há vários relatos de que o mesmo pode induzir redução do comprimento do telômero (ZHOU et al., 2016; AHMED e LINGNER, 2018; BARNES, FOUQUEREL e OPRESKO, 2018).

As mulheres com SOP do presente estudo não sofreram alteração do IMC e o protocolo realizado foi de 4 meses. Além disso, não houve controle dietético, sendo apenas orientadas a manterem a alimentação habitual. A manutenção do peso corporal pode ter contribuído para manutenção do comprimento do telômero dos grupos estudados. Com base em outros estudos, a obesidade é vista como um fator que reduz o comprimento do telômero (BUCCI et al., 2016; LAIMER et al., 2016). Bucci et al. (2016) encontraram que a obesidade materna influenciou na presença da obesidade nos filhos com reflexo na redução do comprimento do telômero. Já Laimer et al. (2016) descreveram o aumento do comprimento do telômero em pacientes que sofreram intervenção da cirúrgica bariátrica e Dimauro et al. (2017) uma relação entre ter obesidade com concomitante redução do comprimento do telômero. Por outro lado, Himbert, Thompson e Ulrich (2017) sugerem haver inconclusão sobre o assunto e, portanto, o desenvolvimento de novos estudos, uma vez que não se sabe se a alteração do comprimento do telômero se dá pela alteração do peso ou de fato por outros fatores que poderiam ser primários.

A literatura atual sugere que outros mecanismos promovidos pelo exercício físico poderiam influenciar no comprimento do telômero. Os fatores são diversos, sendo mais destacados o aumento da atividade da telomerase e do fator de repetição de ligação telomérica 2 (FRT-2), que previne eventos de fusão do telômero e a redução do TRF-1 que é um regulador inibitório da atividade da telomerase (DENHAM, O' BRIEN e CHARCHAR, 2016). Reiteramos que a maioria dos estudos envolvendo treinamento físico e telômero foram realizados de forma transversal identificando que participar de exercício físico regular à longo prazo pode servir como meio de preservação do comprimento do telômero. Entretanto, ainda não está claro quanto tempo seria suficiente para promover alterações significativas no comprimento, bem como não se sabe se a longo prazo a alteração de outras variáveis diante da prática física poderiam interferir diretamente.

Diante da carência de estudos que avaliaram os efeitos de diferentes protocolos de treinamento físico sobre o comprimento do telômero, sugerimos que novas investigações sejam realizadas, não somente avaliando a SOP, mas também outros grupos, com o objetivo de elucidar os efeitos desses protocolos não somente no comprimento do telômero, mas também sobre parâmetros metabólicos, inflamatórios, hormonais de composição corporal e índices antropométricos em mulheres com SOP. Sugere-se que os protocolos utilizados sejam melhor descritos, para em caso de sucesso, servirem como base para tratamento e prevenção complementar.

O presente estudo se propôs a avaliar dois protocolos de treinamento com a intenção de verificar se um poderia promover mais resultados do que o outro. Entretanto, ambos promoveram melhora, cada qual com sua peculiaridade. Destacamos as melhoras quanto aos índices antropométricos que geralmente estão relacionados à gordura central e também à redução do padrão androgênico após os protocolos de treinamento físico. Dessa forma, encontramos que ambos os tipos de treinamento apresentaram suas particularidades e fatores positivos, sendo passíveis de serem escolhidos conforme objetivo do que se quer melhorar ou podem até mesmo serem utilizados de forma associada.

Adicionalmente, é importante ser colocado que, por meio do treinamento físico aeróbio intermitente é possível estruturar protocolos para ser realizado em um menor tempo, com um mesmo volume de treino que um protocolo de treinamento físico aeróbio contínuo. Além disso, sua característica em variar intensidades o torna menos monótono. Essas condições foram relacionadas a um aumento da motivação de seus participantes (THUM et al., 2017). Por outro lado, por facilitar que o indivíduo atinja maiores intensidades mais rapidamente, todo cuidado é necessário, para que o mesmo seja realizado dentro de uma margem de segurança e conforto, evitando quadro de lesões (ROESSLER et al., 2013; ACSM, 2014).

No presente estudo, não se utilizou da estratégia de redução do tempo da sessão no grupo AI, sobretudo visando manter um volume de treinamento igual em ambos protocolos, com duração e intensidades acessíveis ao perfil do grupo estudado. Essa conduta apesar de não possibilitar comparar se um treinamento intenso de menor duração poderia ter efeitos similares ao de um treinamento moderado de maior duração, minimiza as chances de lesão, sobretudo em grupos sedentários. Para futuras investigações, sugere-se que novos protocolos sejam avaliados, bem como o interesse das participantes em cada um deles, para que dessa forma se identifique perfil de qual deles se adequa mais ao perfil das mulheres com SOP. Além disso, sugere-se a importância de que fatores como TFR-1, TFR-2, atividade da telomerase entre outros relacionados sejam avaliadas conjuntamente ao comprimento do telômero para que novas interpretações possam ser realizadas.

Limitações do estudo

Apesar da verificação inicial do ciclo menstrual, bem como a identificação da melhora do ciclo menstrual por meio de conversa informal ao término do protocolo, esta informação acabou não sendo controlada, assim como os ovários não passaram por reavaliação ultrassonográfica ao término do estudo em decorrência da logística do estudo. Para novos estudos sugerimos que ambas as variáveis sejam controladas com o objetivo de avaliar os reais efeitos do treinamento físico sobre as mesmas. Também não dividimos as participantes em grupos escalonados pelo IMC, separando as magras das sobrepeso e obesas, o que poderia ter refletido no resultado das variáveis. Portanto, sugerimos que novos estudos aumentem o N amostral e comparem a diferença entre esses grupos, com o objetivo de elucidar se além da SOP, o fator obesidade é prejudicial tanto quanto ou mais do que a própria SOP.

Conclusão

7. CONCLUSÃO

Ambos os protocolos de treinamento reduziram índices antropométricos e hiperandrogenismo. O treinamento físico aeróbio intermitente foi mais eficiente no controle do hiperandrogenismo, enquanto o contínuo no controle de parâmetros lipídicos. Adicionalmente, ambos foram eficazes na prevenção do ganho de gordura corporal e aumento da CC. Não ocorreram alterações após a intervenção sobre o comprimento do telômero e demais variáveis nem correlação entre as variáveis que sofreram modificação após as 16 semanas de treinamento físico ou observação.

_____ *Referências Bibliográficas*

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABAZAR, E. et al. Effects of aerobic exercise on plasma lipoproteins in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. **Adv Biomed Res**, v. 4, p. 68, 2015.

ACHTEN, J.; JEUKENDRUP, A. E. Relation between plasma lactate concentration and fat oxidation rates over a wide range of exercise intensities. **Int J Sports Med**, v. 25, n. 1, p. 32-7, 2004.

AHMED, W.; LINGNER, J. Impact of oxidative stress on telomere biology. **Differentiation**, v. 99, p. 21-27, 2018.

ALIZADEH, Z. et al. Comparison between the effects of continuous and intermittent aerobic exercise on weight loss and body fat percentage in overweight and obese women: a randomized controlled trial. **Int J Prev Med**, v. 4, n. 8, p. 881-8, 2013.

ALMENNING, I. et al. Effects of High Intensity Interval Training and Strength Training on Metabolic, Cardiovascular and Hormonal Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Pilot Study. **PLoS One**, v. 10, n. 9, p. e0138793, 2015.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE (ACSM). **Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição**. 7ª ed. Philadelphia: Guanabara Koogan, 2007.

ANAGNOSTIS, P.; TARLATZIS, B. C.; KAUFFMAN, R. P. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. **Metabolism**, Pii: S0026-0495 (17), 2017.

ATAMER, A. et al. Serum levels of leptin and homocysteine in women with polycystic ovary syndrome and its relationship to endocrine, clinical and metabolic parameters. **J Int Med Res**, v. 36, n. 1, p. 96-105, 2008.

AULINAS, A. et al. Dyslipidemia and chronic inflammation markers are correlated with telomere length shortening in Cushing's syndrome. **PLoS One**, v. 10, n. 3, p. e0120185, 2015.

BARNES, R. P.; FOUQUEREL, E.; OPRESKO, P. L. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. **Mech Ageing Dev**, Pii: S0047-6374 (18), 2018.

BATISTA, M. C. et al. Trp28Arg/Ile35Thr LHB gene variants are associated with elevated testosterone levels in women with polycystic ovary syndrome. **Gene**, v. 550, n. 1, p. 68-73, 2014.

BORGHINI, A. et al. Chronic and acute effects of endurance training on telomere length. **Mutagenesis**, v. 30, n. 5, p. 711-6, 2015.

BOŽIĆ-ANTIĆ, I. et al. Lipid accumulation product as a marker of cardiometabolic susceptibility in women with different phenotypes of polycystic ovary syndrome. **Eur J Endocrinol**, v. 175, n. 6, p. 551-560, 2016.

BRENNAN, L. et al. Lifestyle and Behavioral Management of Polycystic Ovary Syndrome. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 26, n. 8, p. 836-848, 2017.

BRUNER, B.; CHAD, K.; CHIZEN, D. Effects of exercise and nutritional counseling in women with polycystic ovary syndrome. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 31, n. 4, p. 384-91, 2006.

BU, Z. et al. Overweight and obesity adversely affect outcomes of assisted reproductive technologies in polycystic ovary syndrome patients. **Int J Clin Exp Med**, v. 6, n. 10, p. 991-5, 2013.

BUCCI, M. et al. Resistance training improves skeletal muscle insulin sensitivity in elderly offspring of overweight and obese mothers. **Diabetologia**, v. 59, n. 1, p. 77-86, 2016.

CAI, J. et al. High-free androgen index is associated with increased risk of non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome, independent of obesity and insulin resistance. **Int J Obes (Lond)**, v. 41, n. 9, p. 1341-1347, 2017.

CALADO, R. T. et al. Constitutional telomerase mutations are genetic risk factors for cirrhosis. **Hepatology**, v. 53, n. 5, p. 1600-7, 2011.

CAMPA, D. et al. Mitochondrial DNA copy number variation, leukocyte telomere length, and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. **Breast Cancer Res**, v. 20, n. 1, p. 29, 2018.

CARVALHO T., et al. Posição Oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte: Atividade Física e Saúde. **Ver. Bras. Med. Esport**. vol. 2, n.4, pp. 79-81,1996.

CASCELLA, T. et al. Serum aldosterone concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, n. 11, p. 4395-400, 2006.

CASSAR, S. et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. **Hum Reprod**, v. 31, n. 11, p. 2619-2631, 2016.

CAWTHON, R.M. Telomere measurement by quantitative PCR. **Nucleic Acids Res**; v. 30, n.10, e47, 2002.

CHAVANELLE, V. et al. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. **Sci Rep**, v. 7, n. 1, p. 204, 2017.

CHEN, S. et al. Short leukocyte telomere length is associated with obesity in American Indians: the Strong Heart Family study. **Aging (Albany NY)**, v. 6, n. 5, p. 380-9, 2014.

CHILTON, W.; O'BRIEN, B.; CHARCHAR, F. Telomeres, Aging and Exercise: Guilty by Association? **Int J Mol Sci**, v. 18, n. 12, 2017.

CHOI, H. Y. et al. Superior Effects of High-Intensity Interval Training Compared to Conventional Therapy on Cardiovascular and Psychological Aspects in Myocardial Infarction. **Ann Rehabil Med**, v. 42, n. 1, p. 145-153, 2018.

COSTA, E. C. et al. Aerobic Training Improves Quality of Life in Women with Polycystic Ovary Syndrome. **Med Sci Sports Exerc**, 2018. Doi: 10.1249 / MSS.0000000000001579

COUTO-ALVES, A. et al. Metabolic profiling of polycystic ovary syndrome reveals interactions with abdominal obesity. **Int J Obes (Lond)**, v. 41, n. 9, p. 1331-1340, 2017.

COVINGTON, J. D. et al. Potential effects of aerobic exercise on the expression of perilipin 3 in the adipose tissue of women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. **Eur J Endocrinol**, v. 172, n. 1, p. 47-58, 2015.

DANKEL, S. J.; LOENNEKE, J. P.; LOPRINZI, P. D. The impact of overweight/obesity duration and physical activity on telomere length: An application of the WATCH paradigm. **Obes Res Clin Pract**, v. 11, n. 2, p. 247-252, 2017 2017.

DAUSSIN, F. N. et al. Effect of interval versus continuous training on cardiorespiratory and mitochondrial functions: relationship to aerobic performance improvements in sedentary subjects. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 295, n. 1, p. R264-72, 2008.

DE LANGE, T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. **Genes Dev**, v. 19, n. 18, p. 2100-10, 2005.

DE NARDI, A. T. et al. High-intensity interval training versus continuous training on physiological and metabolic variables in prediabetes and type 2 diabetes: A meta-analysis. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 137, p. 149-159, 2018.

DELITALA, A. P. et al. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. **Arch Gynecol Obstet**, v. 296, n. 3, p. 405-419, 2017.

DENHAM, J. et al. Longer leukocyte telomeres are associated with ultra-endurance exercise independent of cardiovascular risk factors. **PLoS One**, v. 8, n. 7, p. e69377, 2013.

DENHAM, J.; O'BRIEN, B. J.; CHARCHAR, F. J. Telomere Length Maintenance and Cardio-Metabolic Disease Prevention Through Exercise Training. **Sports Med**, v. 46, n. 9, p. 1213-37, 2016.

DEWAILLY, D. et al. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. **Hum Reprod Update**, v. 22, n. 6, p. 709-724, 2016.

DI SEGNI, C. et al. Plasmatic and Intracellular Markers of Oxidative Stress in Normal Weight and Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 125, n. 8, p. 506-513, 2017.

DIMAURO, I. et al. Regular exercise participation improves genomic stability in diabetic patients: an exploratory study to analyse telomere length and DNA damage. **Sci Rep**, v. 7, n. 1, p. 4137, 2017.

DING, T. et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. **Oncotarget**, v. 8, n. 56, p. 96351-

96358, 2017.

DOS SANTOS, I. K. et al. Exercise and reproductive function in polycystic ovary syndrome: protocol of a systematic review. **Syst Rev**, v. 6, n. 1, p. 264, 2017.

DU, M. et al. Physical activity, sedentary behavior, and leukocyte telomere length in women. **Am J Epidemiol**, v. 175, n. 5, p. 414-22, 2012.

DU, T. et al. Statistical Genomic Approach Identifies Association between FSHR Polymorphisms and Polycystic Ovary Morphology in Women with Polycystic Ovary Syndrome. **Biomed Res Int**, v. 2015, p. 483726, 2015.

DUMESIC, D. A. et al. Hyperandrogenism Accompanies Increased Intra-Abdominal Fat Storage in Normal Weight Polycystic Ovary Syndrome Women. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 101, n. 11, p. 4178-4188, 2016.

ECHIBURÚ, B. et al. Enlarged adipocytes in subcutaneous adipose tissue associated to hyperandrogenism and visceral adipose tissue volume in women with polycystic ovary syndrome. **Steroids**, v. 130, p. 15-21, 2018.

EDWARDS, M. K.; LOPRINZI, P. D. Sedentary behavior, physical activity and cardiorespiratory fitness on leukocyte telomere length. **Health Promot Perspect**, v. 7, n. 1, p. 22-27, 2017.

ELEFThERiADOU, M. et al. Exercise and sedentary habits among adolescents with PCOS. **J Pediatr Adolesc Gynecol**, v. 25, n. 3, p. 172-4, 2012.

ESCOBAR-MORREALE, H. F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. **Nat Rev Endocrinol**, v. 14, n. 5, p. 270-284, 2018.

EZEH, U. et al. Association of fat to lean mass ratio with metabolic dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod**, v. 29, n. 7, p. 1508-17, 2014.

FOUGÈRE, B. et al. Chronic Inflammation: Accelerator of Biological Aging. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 72, n. 9, p. 1218-1225, 2017.

FRANIK, G. et al. The effect of abdominal obesity in patients with polycystic ovary syndrome on metabolic parameters. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 21, n. 21, p. 4755-4761, 2017.

GALLO-VILLEGAS, J. et al. Efficacy of high-intensity, low-volume interval training compared to continuous aerobic training on insulin resistance, skeletal muscle structure and function in adults with metabolic syndrome: study protocol for a randomized controlled clinical trial (Intraining-MET). **Trials**, v. 19, n. 1, p. 144, 2018.

GARCÍA-CALZÓN, S. et al. Telomere length as a biomarker for adiposity changes after a multidisciplinary intervention in overweight/obese adolescents: the EVASYON study. **PLoS One**, v. 9, n. 2, p. e89828, 2014.

GEBREAB, S. Y. et al. Less Than Ideal Cardiovascular Health Is Associated With Shorter

Leukocyte Telomere Length: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999-2002. **J Am Heart Assoc**, v. 6, n. 2, 2017.

GENTON, L. et al. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition: differences between devices and comparison with reference methods. **Nutrition**, v. 18, n. 1, p. 66-70, 2002.

GIALLAURIA, F. et al. Exercise training improves autonomic function and inflammatory pattern in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 69, n. 5, p. 792-8, 2008.

GLINTBORG, D. et al. Comparison of regional fat mass measurement by whole body DXA scans and anthropometric measures to predict insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and controls. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 95, n. 11, p. 1235-1243, 2016.

GOMES-NETO, M. et al. High intensity interval training versus moderate intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. **Int J Cardiol**, v. 261, p. 134-141, 2018.

GONZÁLEZ, F. et al. Hyperandrogenism sensitizes leukocytes to hyperglycemia to promote oxidative stress in lean reproductive-age women. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97, n. 8, p. 2836-43, 2012.

GOURGARI, E. et al. Lipoprotein Particles in Adolescents and Young Women With PCOS Provide Insights Into Their Cardiovascular Risk. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 100, n. 11, p. 4291-8, 2015.

GOYAL, M.; DAWOOD, A. S. Debates Regarding Lean Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review. **J Hum Reprod Sci**, v. 10, n. 3, p. 154-161, 2017.

GRAHAM, E. J.; SELGRADE, J. F. A model of ovulatory regulation examining the effects of insulin-mediated testosterone production on ovulatory function. **J Theor Biol**, v. 416, p. 149-160, 2017.

GREENWOOD, E. A. et al. Vigorous exercise is associated with superior metabolic profiles in polycystic ovary syndrome independent of total exercise expenditure. **Fertil Steril**, v. 105, n. 2, p. 486-93, 2016.

GROUP, A. E. A.-S. R. P. C. W. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). **Hum Reprod**, v. 27, n. 1, p. 14-24, 2012.

GROUP, R. E. A.-S. P. C. W. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v. 81, n. 1, p. 19-25, 2004.

GLUSZAK, O. et al. Phenotype and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. **ISRN Endocrinol**, v. 2012, p. 569862, 2012.

HA, L. et al. Association Study between Polycystic Ovarian Syndrome and the Susceptibility Genes Polymorphisms in Hui Chinese Women. **PLoS One**, v. 10, n. 5, p. e0126505, 2015.

HANNAN, A. L. et al. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training within cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. **Open Access J Sports Med**, v. 9, p. 1-17, 2018.

HARRISON, C. L. et al. The impact of intensified exercise training on insulin resistance and fitness in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 76, n. 3, p. 351-7, 2012.

HERRMANN, M. et al. Telomere biology and age-related diseases. **Clin Chem Lab Med**, 2018. doi: 10.1515 / cclm-2017-087.

HIMBERT, C.; THOMPSON, H.; ULRICH, C. M. Effects of Intentional Weight Loss on Markers of Oxidative Stress, DNA Repair and Telomere Length - a Systematic Review. **Obes Facts**, v. 10, n. 6, p. 648-665, 2017.

HOEGER, K. M. et al. A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. **Fertil Steril**, v. 82, n. 2, p. 421-9, 2004.

HOLLMANN, W.; HETTINGER, T. Medicina do Esporte: Fundamentos Anatômicos-Fisiológicos para a Prática Esportiva. 4ª ed ampliada Barueri: Manole, 2005.

HORNBuckle, L. M.; MCKENZIE, M. J.; WHITT-GLOVER, M. C. Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic risk in overweight and obese African-American women: a pilot study. **Ethn Health**, p. 1-15, 2017.

HUANG, R. et al. Characteristics and contributions of hyperandrogenism to insulin resistance and other metabolic profiles in polycystic ovary syndrome. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 94, n. 5, p. 494-500, 2015.

HUDECOVA, M. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in women with a previous diagnosis of polycystic ovary syndrome: long-term follow-up. **Fertil Steril**, v. 96, n. 5, p. 1271-4, 2011.

HUTCHISON, S. K. et al. Effects of exercise on insulin resistance and body composition in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 1, p. E48-56, 2011.

_____. Effect of exercise training on insulin sensitivity, mitochondria and computed tomography muscle attenuation in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. **Diabetologia**, v. 55, n. 5, p. 1424-34, 2012.

JANSON, P. S.; HAINES, T. P.; O'BRIEN, L. Interventions to achieve ongoing exercise adherence for adults with chronic health conditions who have completed a supervised exercise program: systematic review and meta-analysis. **Clin Rehabil**, v. 31, n. 4, p. 465-477, 2017.

JEDL, E. et al. Impact of electro-acupuncture and physical exercise on hyperandrogenism and oligo/amenorrhea in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 300, n. 1, p. E37-45, 2011.

JOHAM, A. E. et al. Pigment epithelium-derived factor, insulin sensitivity, and adiposity in polycystic ovary syndrome: impact of exercise training. **Obesity (Silver Spring)**, v. 20, n. 12, p. 2390-6, 2012.

JU, R. et al. Association analysis between the polymorphisms of HSD17B5 and HSD17B6 and risk of polycystic ovary syndrome in Chinese population. **Eur J Endocrinol**, v. 172, n. 3, p. 227-33, 2015.

KARAMALI, M. et al. The effect of dietary soy intake on weight loss, glycaemic control, lipid profiles and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: a randomised clinical trial. **J Hum Nutr Diet**, 2018. Doi: 10.1111 / jhn.12545

KURT, R. K. et al. The effect of obesity on inflammatory markers in patients with PCOS: a BMI-matched case-control study. **Arch Gynecol Obstet**, v. 290, n. 2, p. 315-9, 2014.

KIM, J. H. et al. Habitual physical exercise has beneficial effects on telomere length in postmenopausal women. **Menopause**, v. 19, n. 10, p. 1109-15, 2012.

KIM, J. Y. Distinguishing characteristics of metabolically healthy versus metabolically unhealthy obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v. 105, n. 6, p. 1603-11, 2016.

KIM, J. Y. et al. Impaired Lipolysis, Diminished Fat Oxidation, and Metabolic Inflexibility in Obese Girls With Polycystic Ovary Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 103, n. 2, p. 546-554, 02 2018.

KLISIC, A. et al. Bioavailable testosterone is independently associated with Fatty Liver Index in postmenopausal women. **Arch Med Sci**, v. 13, n. 5, p. 1188-1196, 2017.

KNECHTLE, B. et al. Fat oxidation in men and women endurance athletes in running and cycling. **Int J Sports Med**, v. 25, n. 1, p. 38-44, 2004.

KOGURE, G. S. et al. [Analysis of muscle strength and body composition of women with polycystic ovary syndrome]. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 34, n. 7, p. 316-22, 2012.

KOGURE, G. S. et al. Women with polycystic ovary syndrome have greater muscle strength irrespective of body composition. **Gynecol Endocrinol**, v. 31, n. 3, p. 237-42, 2015.

KOLAH, L. et al. The relationship between quality of life and coping strategies in polycystic ovary syndrome patients. **Adv Biomed Res**, v. 4, p. 168, 2015.

KONOPKA, A. R. et al. Defects in mitochondrial efficiency and H₂O₂ emissions in obese women are restored to a lean phenotype with aerobic exercise training. **Diabetes**, v. 64, n. 6, p. 2104-15, 2015.

KUMAR, A. N. et al. Metabolic and Endocrine Characteristics of Indian Women with Polycystic Ovary Syndrome. **Int J Fertil Steril**, v. 10, n. 1, p. 22-8, 2016.

LAIMER, M. et al. Telomere length increase after weight loss induced by bariatric surgery: results from a 10 year prospective study. **Int J Obes (Lond)**, v. 40, n. 5, p. 773-8, 2016.

LAIRD, M. et al. Androgen Stimulates Growth of Mouse Preantral Follicles In Vitro: Interaction With Follicle-Stimulating Hormone and With Growth Factors of the TGF β Superfamily. **Endocrinology**, v. 158, n. 4, p. 920-935, 2017.

LAROCCA, T. J.; SEALS, D. R.; PIERCE, G. L. Leukocyte telomere length is preserved with aging in endurance exercise-trained adults and related to maximal aerobic capacity. **Mech Ageing Dev**, v. 131, n. 2, p. 165-7, 2010.

LASS, N. et al. Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media thickness in obese adolescent girls. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 11, p. 3533-40, 2011.

LEWIECKI, E. M. et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. **Bone**, v. 43, n. 6, p. 1115-21, 2008.

LI, L. et al. Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a meta-analysis. **J Obstet Gynaecol**, v. 37, n. 8, p. 1036-1047, 2017.

LI, Q. et al. A possible new mechanism in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome (PCOS): the discovery that leukocyte telomere length is strongly associated with PCOS. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 99, n. 2, p. E234-40, 2014.

LIDZBARSKY, G. et al. Genomic Instabilities, Cellular Senescence, and Aging:. **Front Med (Lausanne)**, v. 5, p. 104, 2018.

LIM, S. S. et al. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Hum Reprod Update**, v. 18, n. 6, p. 618-37, 2012.

LIM, S. S. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Obes Rev**, v. 14, n. 2, p. 95-109, 2013.

LIU, A. L. et al. The role of FTO variants in the susceptibility of polycystic ovary syndrome and in vitro fertilization outcomes in Chinese women. **Gynecol Endocrinol**, p. 1-5, 2018.

LIU, T. et al. High levels of testosterone inhibit ovarian follicle development by repressing the FSH signaling pathway. **J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci**, v. 35, n. 5, p. 723-9, 2015.

LORD, J. et al. The central issue? Visceral fat mass is a good marker of insulin resistance and metabolic disturbance in women with polycystic ovary syndrome. **BJOG**, v. 113, n. 10, p. 1203-9, 2006.

LUDLOW, A. T. et al. Acute exercise activates p38 MAPK and increases the expression of telomere-protective genes in cardiac muscle. **Exp Physiol**, v. 102, n. 4, p. 397-410, 2017.

LUOTOLA, K. et al. Testosterone is associated with insulin resistance index independently of adiposity in women with polycystic ovary syndrome. **Gynecol Endocrinol**, v. 34, n. 1, p. 40-44, 2018.

LUQUE-RAMÍREZ, M. et al. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive pill compared with metformin on blood coagulation tests and endothelial function in women with the polycystic ovary syndrome: influence of obesity and smoking. **Eur J Endocrinol**, v. 160, n. 3, p. 469-80, 2009.

MA, D. et al. Association between oxidative stress and telomere length in Type 1 and Type 2 diabetic patients. **J Endocrinol Invest**, v. 36, n. 11, p. 1032-7, 2013.

MACUT, D. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod**, v. 31, n. 6, p. 1347-53, 2016.

MARIO, F. M.; GRAFF, S. K.; SPRITZER, P. M. Habitual physical activity is associated with improved anthropometric and androgenic profile in PCOS: a cross-sectional study. **J Endocrinol Invest**, v. 40, n. 4, p. 377-384, 2017.

MASON, C. et al. Independent and combined effects of dietary weight loss and exercise on leukocyte telomere length in postmenopausal women. **Obesity (Silver Spring)**, v. 21, n. 12, p. E549-54, 2013.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412-9, 1985.

MAZIDI, M. et al. Telomere Length Is Associated With Cardiometabolic Factors in US Adults. **Angiology**, v. 69, n. 2, p. 164-169, 2018.

MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. Fisiologia do Exercício: Energia, Nutrição e Desempenho Humano. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

MEZZANI, A. et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. **Eur J Prev Cardiol**, v. 20, n. 3, p. 442-67, 2013.

MIOT, HA. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. **J Vasc Bras**, 10 (4): 275-278, 2011.

MIRANDA-FURTADO, C. L. et al. A Nonrandomized Trial of Progressive Resistance Training Intervention in Women With Polycystic Ovary Syndrome and Its Implications in Telomere Content. **Reprod Sci**, v. 23, n. 5, p. 644-54, 2016.

MIRI, M.; KARIMI JASHNI, H.; ALIPOUR, F. Effect of exercise intensity on weight changes and sexual hormones (androstenedione and free testosterone) in female rats with estradiol valerate-induced PCOS. **J Ovarian Res**, v. 7, p. 37, 2014.

MISHRA, J. S.; MORE, A. S.; KUMAR, S. Elevated androgen levels induce hyperinsulinemia through increase in Ins1 transcription in pancreatic beta cells in female rats. **Biol Reprod**, 2018. doi: 10.1093 / biolre / ioy017

MITRANUN, W. et al. Continuous vs interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. **Scand J Med Sci Sports**, v. 24, n. 2, p. e69-76, 2014.

MORAN, L. J. et al. Weight management practices associated with PCOS and their relationships with diet and physical activity. **Hum Reprod**, v. 32, n. 3, p. 669-678, 2017.

MORCIANO, A. et al. Assessment of insulin resistance in lean women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v. 102, n. 1, p. 250-256.e3, 2014.

MORENO-PALOMO, J. et al. Genomic instability in newborn with short telomeres. **PLoS One**, v. 9, n. 3, p. e91753, 2014.

MOTIANI, K. K. et al. Two weeks of moderate-intensity continuous training, but not high-intensity interval training, increases insulin-stimulated intestinal glucose uptake. **J Appl Physiol (1985)**, v. 122, n. 5, p. 1188-1197, 2017.

MUNDSTOCK, E. et al. Effects of physical activity in telomere length: Systematic review and meta-analysis. **Ageing Res Rev**, v. 22, p. 72-80, 2015.

MUNIESA, C. A. et al. Telomere Length in Elite Athletes. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 12, n. 7, p. 994-996, 2017.

MURRI, M. et al. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. **Hum Reprod Update**, v. 19, n. 3, p. 268-88, 2013.

NYBACKA, Å.; HELLSTRÖM, P. M.; HIRSCHBERG, A. L. Increased fibre and reduced trans fatty acid intake are primary predictors of metabolic improvement in overweight polycystic ovary syndrome-Substudy of randomized trial between diet, exercise and diet plus exercise for weight control. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 87, n. 6, p. 680-688, 2017.

ORIO, F. et al. Oral contraceptives versus physical exercise on cardiovascular and metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 85, n. 5, p. 764-771, 2016.

ORMAZABAL, P. et al. Testosterone modulates the expression of molecules linked to insulin action and glucose uptake in endometrial cells. **Horm Metab Res**, v. 45, n. 9, p. 640-5, 2013.

PANDE, A. R. et al. β cell function and insulin resistance in lean cases with polycystic ovary syndrome. **Gynecol Endocrinol**, v. 33, n. 11, p. 877-881, 2017.

PANIDIS, D. et al. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. **Hum Reprod**, v. 27, n. 2, p.

541-9, 2012.

PATEL, C. J. et al. Systematic correlation of environmental exposure and physiological and self-reported behaviour factors with leukocyte telomere length. **Int J Epidemiol**, v. 46, n. 1, p. 44-56, 2017.

PATEL, R.; SHAH, G. High-fat diet exposure from pre-pubertal age induces polycystic ovary syndrome (PCOS) in rats. **Reproduction**, v. 155, n. 2, p. 141-151, 2018.

PEDROSO, D. C. et al. Inflammatory biomarkers and telomere length in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v. 103, n. 2, p. 542-7. e2, 2015.

PETTA, S. et al. Insulin resistance and hyperandrogenism drive steatosis and fibrosis risk in young females with PCOS. **PLoS One**, v. 12, n. 11, p. e0186136, 2017.

PINOLA, P. et al. Normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome exhibit an adverse metabolic profile through life. **Fertil Steril**, v. 107, n. 3, p. 788-795.e2, 2017.

POPOV, D. et al. Effects of continuous and intermittent aerobic exercise upon mRNA expression of metabolic genes in human skeletal muscle. **J Sports Med Phys Fitness**, v. 54, n. 3, p. 362-9, 2014.

PRASAD, K. N.; WU, M.; BONDY, S. C. Telomere shortening during aging: Attenuation by antioxidants and anti-inflammatory agents. **Mech Ageing Dev**, v. 164, p. 61-66, 2017.

PUTERMAN, E. et al. The power of exercise: buffering the effect of chronic stress on telomere length. **PLoS One**, v. 5, n. 5, p. e10837, 2010.

QIU, S. et al. Aerobic Interval Training and Cardiometabolic Health in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. **Front Physiol**, v. 8, p. 957, 2017.

RANE, G. et al. Association Between Leukocyte Telomere Length and Plasma Homocysteine in a Singapore Chinese Population. **Rejuvenation Res**, v. 18, n. 3, p. 203-10, 2015.

RASQUIN-LEON, LI.; MAYRIN, JV. Doença do ovário policístico (Síndrome de Stein Leventhal), 2017. PMID: 29083730.

REDMAN, L. M.; ELKIND-HIRSCH, K.; RAVUSSIN, E. Aerobic exercise in women with polycystic ovary syndrome improves ovarian morphology independent of changes in body composition. **Fertil Steril**, v. 95, n. 8, p. 2696-9, 2011.

RIBEIRO, V. B. et al. Polycystic Ovary Syndrome Presents Higher Sympathetic Cardiac Autonomic Modulation that is not altered by Strength Training. **Int J Exerc Sci**, v. 9, n. 5, p. 554-566, 2016.

RIZVI, S.; RAZA, S. T.; MAHDI, F. Telomere length variations in aging and age-related diseases. **Curr Aging Sci**, v. 7, n. 3, p. 161-7, 2014.

RODE, L. et al. Increased body mass index, elevated C-reactive protein, and short telomere length. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 99, n. 9, p. E1671-5, 2014.

ROESSLER, K. K. et al. Effects of exercise and group counselling on body composition and VO₂max in overweight women with polycystic ovary syndrome. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 92, n. 3, p. 272-7, 2013.

ROY, M. et al. HIIT in the Real World: Outcomes from a 12-Month Intervention in Overweight Adults. **Med Sci Sports Exerc**, 2018.

RÉVÉSZ, D. et al. Telomere length as a marker of cellular aging is associated with prevalence and progression of metabolic syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 99, n. 12, p. 4607-15, 2014.

SANTIAGO, É. et al. Acute glycemic and pressure responses of continuous and interval aerobic exercise in patients with type 2 diabetes. **Clin Exp Hypertens**, v. 40, n. 2, p. 179-185, 2018.

SAXENA, P. et al. Polycystic ovary syndrome: Is obesity a sine qua non? A clinical, hormonal, and metabolic assessment in relation to body mass index. **Indian J Endocrinol Metab**, v. 16, n. 6, p. 996-9, 2012.

SABENROTH, D. et al. Sports and Exercise at Different Ages and Leukocyte Telomere Length in Later Life--Data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). **PLoS One**, v. 10, n. 12, p. e0142131, 2015.

SCHALL R. Estimation in Generalized Linear-Models with Random Effects. **Biometrika**. 1991; 78(4): 719-727.

SCHEINBERG, P. et al. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia. **JAMA**, v. 304, n. 12, p. 1358-64, 2010.

SCOTT, D. et al. Exploring factors related to changes in body composition, insulin sensitivity and aerobic capacity in response to a 12-week exercise intervention in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. **PLoS One**, v. 12, n. 8, p. e0182412, 2017.

SETHI, I. et al. Role of telomeres and associated maintenance genes in Type 2 Diabetes Mellitus: A review. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 122, p. 92-100, 2016.

SHADYAB, A. H. et al. Associations of Accelerometer-Measured and Self-Reported Sedentary Time With Leukocyte Telomere Length in Older Women. **Am J Epidemiol**, v. 185, n. 3, p. 172-184, 2017.

SHIN, C.; BAIK, I. Leukocyte Telomere Length is Associated With Serum Vitamin B12 and Homocysteine Levels in Older Adults With the Presence of Systemic Inflammation. **Clin Nutr Res**, v. 5, n. 1, p. 7-14, 2016.

SHIN, Y. A. et al. Exercise training improves the antioxidant enzyme activity with no

changes of telomere length. **Mech Ageing Dev**, v. 129, n. 5, p. 254-60, 2008.

SHIVAPPA, N. et al. Association between the dietary inflammatory index (DII) and telomere length and C-reactive protein from the National Health and Nutrition Examination Survey-1999-2002. **Mol Nutr Food Res**, v. 61, n. 4, 2017.

SIDHWANI, S. et al. Polycystic ovary syndrome is associated with atherogenic changes in lipoprotein particle number and size independent of body weight. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 75, n. 1, p. 76-82, 2011.

SILVA, L. C. et al. Moderate and intense exercise lifestyles attenuate the effects of aging on telomere length and the survival and composition of T cell subpopulations. **Age (Dordr)**, v. 38, n. 1, p. 24, 2016.

SJÖROS, T. J. et al. Increased insulin-stimulated glucose uptake in both leg and arm muscles after sprint interval and moderate-intensity training in subjects with type 2 diabetes or prediabetes. **Scand J Med Sci Sports**, v. 28, n. 1, p. 77-87, 2018.

SKARRA, D. V. et al. Hyperandrogenemia Induced by Letrozole Treatment of Pubertal Female Mice Results in Hyperinsulinemia Prior to Weight Gain and Insulin Resistance. **Endocrinology**, v. 158, n. 9, p. 2988-3003, 2017.

SMYKA, M.; GRZETCHOCINSKA, B.; WIELGOS, M. The role of lifestyle changes in the treatment of polycystic ovary syndrome. **Neuro Endocrinol Lett**, v. 38, n. 8, p. 521-527, 2018.

SONG, W. J. et al. Akt-mTOR Signaling Mediates Abnormalities in the Proliferation and Apoptosis of Ovarian Granulosa Cells in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. **Gynecol Obstet Invest**, v. 83, n. 2, p. 124-132, 2018.

SONG, X. et al. Dehydroepiandrosterone-induced activation of mTORC1 and inhibition of autophagy contribute to skeletal muscle insulin resistance in a mouse model of polycystic ovary syndrome. **Oncotarget**, v. 9, n. 15, p. 11905-11921, 2018.

SPRUNG, V. S. et al. Nitric oxide-mediated cutaneous microvascular function is impaired in polycystic ovary syndrome but can be improved by exercise training. **J Physiol**, v. 591, n. 6, p. 1475-87, 2013.

STEIN IF, LEVENTHAL ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* v. 29, p.181-91, 1935.

STØA, E. M. et al. High-intensity aerobic interval training improves aerobic fitness and HbA1c among persons diagnosed with type 2 diabetes. **Eur J Appl Physiol**, v. 117, n. 3, p. 455-467, 2017.

TEEDE HJ, MISSO ML, COSTELLO MF, DOKRAS A, LAVEN J, MORAN L, et al. Recomendações da diretriz internacional baseada em evidências para avaliação e manejo da síndrome dos ovários policísticos . *Hum Reprod*. v.9, p.1602-18, 2018.

THATHAPUDI, S. et al. Association of luteinizing hormone chorionic gonadotropin receptor

gene polymorphism (rs2293275) with polycystic ovarian syndrome. **Genet Test Mol Biomarkers**, v. 19, n. 3, p. 128-32, 2015.

THOMAS, S.; READING, J.; SHEPHARD, R. J. Revision of the Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q). **Can J Sport Sci**, v. 17, n. 4, p. 338-45, 1992.

THOMSON, R. L. et al. The effect of diet and exercise on markers of endothelial function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod**, v. 27, n. 7, p. 2169-76, 2012.

THUM, J. S. et al. High-Intensity Interval Training Elicits Higher Enjoyment than Moderate Intensity Continuous Exercise. **PLoS One**, v. 12, n. 1, p. e0166299, 2017.

TIAN, Y. et al. Variants in FSHB Are Associated With Polycystic Ovary Syndrome and Luteinizing Hormone Level in Han Chinese Women. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 101, n. 5, p. 2178-84, 2016.

TUCKER, P. S. et al. Genomic Integrity Is Favourably Affected by High-Intensity Interval Training in an Animal Model of Early-Stage Chronic Kidney Disease. **Sports Med Open**, v. 2, p. 28, 2015.

VALDES, A. M. et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. **Lancet**, v. 366, n. 9486, p. 662-4, 2005.

VELIJA-ASIMI, Z. et al. Incidence of prediabetes and risk of developing cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome. **Bosn J Basic Med Sci**, v. 16, n. 4, p. 298-306, 2016.

VINE, D. F. et al. Impaired ApoB-Lipoprotein and Triglyceride Metabolism in Obese Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 102, n. 3, p. 970-982, 2017.

WEI, D. et al. Significantly lengthened telomere in granulosa cells from women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). **J Assist Reprod Genet**, v. 34, n. 7, p. 861-866, 2017.

WERNER, C. et al. Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. **Circulation**, v. 120, n. 24, p. 2438-47, 2009.

XIROFOTOS, D. et al. The amount and duration of smoking is associated with aggravation of hormone and biochemical profile in women with PCOS. **Gynecol Endocrinol**, v. 32, n. 2, p. 143-6, 2016.

YANG, R. et al. Effects of hyperandrogenism on metabolic abnormalities in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. **Reprod Biol Endocrinol**, v. 14, n. 1, p. 67, 2016.

YILDIRIM, B.; SABIR, N.; KALELI, B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v. 79, n. 6, p. 1358-64, 2003.

YILMAZ, B. et al. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperlipidemia in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Fertil Steril**, v. 109, n. 2, p. 356-364.e32, 2018.

YILMAZ, S. A. et al. Association of clinical androgen excess with radial artery intima media thickness in women with polycystic ovary syndrome. **Gynecol Endocrinol**, v. 31, n. 6, p. 477-82, 2015.

YOSHIOKA, M. et al. Impact of high-intensity exercise on energy expenditure, lipid oxidation and body fatness. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 25, n. 3, p. 332-9, 2001.

ZHANG, H. et al. Comparable Effects of High-Intensity Interval Training and Prolonged Continuous Exercise Training on Abdominal Visceral Fat Reduction in Obese Young Women. **J Diabetes Res**, v. 2017, p. 5071740, 2017.

ZHANG, R. et al. Oxidative stress status in Chinese women with different clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 86, n. 1, p. 88-96, 2017.

ZHANG, W. G. et al. The correlation between peripheral leukocyte telomere length and indicators of cardiovascular aging. **Heart Lung Circ**, v. 23, n. 9, p. 883-90, 2014.

ZHOU, Y.; HAMBLBY, B. D.; MCLACHLAN, C. S. FTO associations with obesity and telomere length. **J Biomed Sci**, v. 24, n. 1, p. 65, 2017.

ZHOU, Y. et al. Shortened leukocyte telomere length in type 2 diabetes mellitus: genetic polymorphisms in mitochondrial uncoupling proteins and telomeric pathways. **Clin Transl Med**, v. 5, n. 1, p. 8, 2016.

ØSTHUS, I. B. et al. Telomere length and long-term endurance exercise: does exercise training affect biological age? A pilot study. **PLoS One**, v. 7, n. 12, p. e52769, 2012.

*Anexos***9. ANEXOS**

ANEXO A – COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 28 de outubro de 2014

Ofício nº 4013/2014
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 9640/2014

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO CONTÍNUO E AERÓBIO INTERVALADO EM MULHERES COM A SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS” – Versão 3 de 26/08/2014**, foi analisado “AD REFERENDUM” pelo Comitê de Ética em Pesquisa e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como os Termos de Consentimento Livre e Esclarecidos Versão 4 de 16/10/2014.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
PROFª DRª ROSANA MARIA DOS REIS
VICTOR BARBOSA RIBEIRO (Aluno)
Depto. de Ginecologia e Obstetrícia

Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e Registro PB/CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

ANEXO – B – REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS

The screenshot shows a web browser window displaying the website www.ensaiosclinicos.gov.br. The page is for a clinical trial with ID **RBR-78qtwy**. The title of the trial is **Efeito dos treinamentos físico aeróbio contínuo e aeróbio intervalado em mulheres com a síndrome dos ovários policísticos**. The registration date is 20 de Ago. de 2015 às 11:18, and the last update is 7 de Março de 2016 às 12:08. The study type is **Intervenções**. The scientific title is presented in two boxes: one in Portuguese (PT-BR) and one in English (EN). The PT-BR title is **Efeito dos treinamentos físico aeróbio contínuo e aeróbio intervalado em mulheres com a síndrome dos ovários policísticos**, and the EN title is **Effects of continuous and interval aerobic physical training in women with polycystic ovary syndrome**. The trial identification number (UTN) is **U1111-1173-4880**. The website has a green header with the logo 'Ensaios Clínicos' and navigation links for 'NOTÍCIAS', 'SOBRE', 'AJUDA', and 'CONTATO'. There is a search bar with a 'Buscar ensaios' button and a link to 'BUSCA AVANÇADA'. The browser's address bar shows the URL www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-78qtwy/. The Windows taskbar at the bottom shows various application icons and the system clock indicating 23:48 on 07/03/2016.

www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-78qtwy/

Ensaios Clínicos

PT | ES | EN

NOTÍCIAS | SOBRE | AJUDA | CONTATO

BUSCAR ENSAIOS

BUSCA AVANÇADA

HOME / ENSAIOS REGISTRADOS /

RBR-78qtwy
Efeito dos treinamentos físico aeróbio contínuo e aeróbio intervalado em mulheres com a síndrome dos ovários policísticos
Data de registro: 20 de Ago. de 2015 às 11:18
Last Update: 7 de Março de 2016 às 12:08

Tipo do estudo:
Intervenções

Título científico:

PT-BR
Efeito dos treinamentos físico aeróbio contínuo e aeróbio intervalado em mulheres com a síndrome dos ovários policísticos

EN
Effects of continuous and interval aerobic physical training in women with polycystic ovary syndrome

Identificação do ensaio
Número do UTN: U1111-1173-4880

23:48 07/03/2016

ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de consentimento livre e esclarecido

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo

Mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos

Realizaremos um estudo em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) que se chama **“Efeitos do treinamento físico aeróbico contínuo e aeróbico intervalado em mulheres com a síndrome dos ovários policísticos”**.. Essa doença consiste em irregularidade da menstruação, sinais de atividade de hormônios masculinos (espinha, queda de cabelo ou pêlos grossos em locais não observados no sexo femininos como queixo e buço, por exemplo). Não se sabe ainda o que causa essa doença, por isso não existe uma medicação que cure definitivamente seu problema, mas existem medicações que servem para melhorar os sintomas que incomodam como a irregularidade menstrual. Quem possui essa doença tem mais chance de ter diabetes e problemas do coração no futuro, assim é importante prevenir essas complicações o mais cedo possível.

Neste estudo vamos observar os efeitos do exercício físicos aeróbico no metabolismo de repouso, na composição corporal (massa de gordura e massa magra, como músculo e osso), nas repercussões metabólicas e na modificação do tamanho do telômero (porção terminal do seu DNA no sangue; o tamanho do telômero tem sido associado à proteção do DNA em relação a muitas doenças).

Gostaríamos de avaliar se os benefícios da prática regular de exercícios físicos aeróbicos pode ser recomendada como uma das estratégias de primeira linha e de baixo custo no tratamento de mulheres magras ou obesas, para prevenir as complicações que esta doença pode causar. Para tanto, este estudo será composto por um grupo de mulheres **com SOP** para que possamos comparar os resultados dos efeitos do exercício físico e identificarmos se há diferença nos dois grupos de mulheres. Todas as participantes responderão a um questionário de prontidão para prática de atividade física, onde terão perguntas que avaliarão sua capacidade em realizar exercícios físicos.

O treinamento físico aeróbico será realizado no Centro de Educação Física e Esportes, localizado no campus da USP. O período de treinamento será de quatro meses, com uma frequência de três vezes na semana, por no máximo uma hora.

Serão realizadas avaliações antes e após o período de treinamento, as quais serão realizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. Serão necessários em média dois dias para essas avaliações.

Será coletado 20 ml de sangue (equivalente a duas colheres de chá), após um período de jejum de 12 horas. Para a coleta de sangue será realizado apenas uma punção na veia e você pode sentir um leve desconforto durante este procedimento. Neste sangue iremos medir o tamanho do telômero, analisar os níveis de glicose, dos hormônios, e alguns marcadores da boa função do coração, que podem se alterar nesta doença e sobre os efeitos dos exercícios.

Avaliaremos sua composição corporal, ou seja, a proporção de tecido muscular, tecido gorduroso, tecido ósseo e água no corpo, com a Bioimpedância elétrica (colocação de 2 eletrodos com adesivos nas mãos e nos pés para fazer essa medida) e a densitometria óssea (detecção de imagem do corpo todo por um aparelho em posição deitada), sendo esses exames completamente sem dor. Será utilizada também a medida de dobras cutâneas, por meio de um leve pinçamento na pele em algumas regiões do seu corpo (braço, perna, abdome, peitoral, costas e panturrilha) e que pode gerar um leve desconforto. Será necessário o uso de uma máscara em uma das avaliações, onde você irá respirar normalmente por alguns minutos, para averiguar sua capacidade cardiorrespiratória. Você poderá sentir um leve desconforto no rosto devido a fixação da máscara e um leve ressecamento das vias aéreas.

Ao concordar em participar da pesquisa, você será sorteada a realizar o treinamento aeróbico contínuo ou intervalado, onde o primeiro é feito em uma intensidade igual durante toda a sessão e o segundo há uma alternância entre o aumento e a redução da intensidade ao longo da sessão. Ambos são recomendados para melhora/manutenção das condições de saúde (por exemplo, melhora do funcionamento do coração, muscular, metabolismo) e você pode sentir um desconforto relacionado ao cansaço por estar há algum tempo sem realizar exercícios.

Para reduzir os desconfortos tanto nas avaliações quanto no treinamento, ambos serão realizados, controlados e orientados por profissionais especializados.

Pagaremos as despesas de transporte para sua locomoção para os dias das avaliações e do treinamento físico.

Se você sofrer qualquer dano ou problema de saúde durante a pesquisa, entre imediatamente em contato com os pesquisadores responsáveis pela pesquisa: **Dra Rosana Maria dos Reis (RG: 7627787-2), cel: (16)99992 5722 ou Victor Barbosa Ribeiro (RG 13469289), cel:**

(16) 98245 1179, ou no Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, no 1ª andar, no número (16) 3602-2815 em horário comercial, para falar de seus problemas de saúde.

Sua participação nessa pesquisa é voluntária, podendo se recusar a participar da mesma ou interromper quando quiser, sem penalidades ou perda dos benefícios na sua assistência nesse hospital. Portanto, é importante ressaltarmos que terá:

1. A garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa e o exame a que a senhora será submetida;
2. A liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuação do seu cuidado e tratamento;
3. A segurança de que não será identificada e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a sua privacidade;
4. Informações atualizadas durante o estudo, ainda que esta possa afetar sua vontade de continuar participando;

O participante da pesquisa receberá uma via do TCLE devidamente assinada pela pesquisadora. Em caso de dúvidas éticas, a senhora poderá entrar em contato com o CEP (Comitê de Ética em Pesquisa), pelo telefone (16) 3602-2228, de segunda a sexta, das 8:00 às 17 h.

Nome da Paciente

Ribeirão Preto, __/__/__

Nome do Pesquisador

Ribeirão Preto, __/__/__

ANEXO D – *PHYSICAL ACTIVITY READINESS QUESTIONNAIRE- PAR-Q*

PAR Q & VOCÊ

O PAR Q foi elaborado para auxiliar você a se auto-ajudar. Os exercícios praticados regularmente estão associados a muitos benefícios de saúde. Completar o PAR Q representa o primeiro passo racional a ser tomado, caso você esteja interessado a aumentar a quantidade de atividade física em sua vida.

Para a maioria dos indivíduos, a atividade física não deve trazer qualquer problema ou prejuízo. O PAR Q foi elaborado para ajudar a identificar o pequeno número de adultos, para quem a prática de exercícios pode ser inadequada ou aqueles que devem buscar aconselhamento médico acerca do tipo de atividade que seria mais apropriado para eles.

O bom senso é a melhor tática a ser adotada para responder a estas perguntas. Por favor, leia-as com atenção e marque SIM ou NÃO nos parênteses correspondentes que antecedem cada pergunta, caso esta se aplique a você.

SIM	NÃO	
()	()	O seu médico já lhe disse alguma vez que você apresenta um problema cardíaco?
()	()	Você apresenta dores no peito com frequência?
()	()	Você apresenta episódios frequentes de tonteira ou sensação de desmaio?
()	()	Seu médico já lhe disse alguma vez que sua pressão sanguínea era muito alta?
()	()	Seu médico já lhe disse alguma vez que você apresenta algum problema ósseo ou articular como uma artrite, que tenha sido agravado pela prática de exercícios, ou que possa ser por eles agravado?
()	()	Existe alguma boa razão física, não mencionada aqui, para que você não siga um programa de atividade física, se desejar fazê-lo?
()	()	Você tem mais de 65 anos e não está acostumado a se exercitar vigorosamente?

Se você respondeu "sim" a uma ou mais perguntas

Se você não consultou seu médico recentemente, consulte-o por telefone ou pessoalmente, ANTES de intensificar suas atividades físicas e/ou de ser avaliado para uma programa de condicionamento físico. Diga a seu médico que perguntas você respondeu com um "sim" ao Par-Q, ou mostre a ele a cópia deste questionário.

Após a avaliação médica, procure aconselhar-se com ele acerca de suas condições para:

- Atividade física irrestrita, começando a partir dos baixos níveis de intensidade com aumento progressivo
- Atividade física limitada ou supervisionada que satisfaça suas necessidades específicas, pelo menos numa base inicial. Verifique em sua continuidade os programas ou serviços especiais.

Se você respondeu "não" a todas as perguntas

Se você respondeu corretamente ao Par-Q, você tem uma razoável garantia de apresentar as condições adequadas para:

- UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS ADEQUADOS - com um aumento gradual da intensidade visando um bom desempenho no condicionamento físico, ao mesmo tempo em que minimiza ou elimina o desconforto associado.
- UMA AVALIAÇÃO FÍSICA - É sempre indicada uma avaliação dos níveis de aptidão física para uma prescrição adequada de um programa de exercícios.

Adiar o programa de exercício

Na vigência de uma enfermidade temporária de menor gravidade, tal como um resfriado comum.

Declaração

Assumo a veracidade das informações prestadas acima e declaro que estou em plenas condições de saúde e apto a realizar exercícios físicos, sem nenhuma restrição médica para me submeter a um programa de treinamento físico. Declaro, ainda, que não sou portador de nenhuma moléstia infecto contagiosa que possa prejudicar os demais frequentadores do ambiente de exercícios.

Nome: _____ Assinatura: _____, Data: ____/____/____

ANEXO E - FOTOS DO SALA DE TREINAMENTO – CEFER – FMRP-USP

ANEXO F – CARTAZ DE DIVULGAÇÃO

CARTAZ DE DIVULGAÇÃO

Estamos em busca de participantes para um projeto de pesquisa desenvolvido pelo Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, sob a orientação da professora doutora Rosana Maria dos Reis em parceria com o Departamento de Biomecânica, Medicina, Reabilitação do Aparelho Locomotor Ribeirão Preto, sob a orientação do professor doutor Hugo Celso Dutra de Souza. O projeto é intitulado: "Efeitos do treinamento físico aeróbio contínuo e aeróbio intervalado em mulheres com a síndrome dos ovários policísticos".

Para participar é necessário que seja mulher com idade entre 18 e 39 anos, portadora de Síndrome dos Ovários Policísticos, sedentária (não realize exercícios físicos regulares), não esteja fazendo uso de anticoncepcional hormonal, não possua doenças cardiovasculares, diabetes ou doenças da tireóide, não sejam tabagistas ou gestantes. A participante realizará exames para avaliação da composição corporal, cardiorrespiratória, hormonal e metabólica e realizarão treinamento físico 3x por semana com duração de 40 a 60 minutos por dia. Todas as avaliações e o programa de treinamento são gratuitos e as voluntárias receberão auxílio para o transporte durante a sua participação. Ao término da pesquisa cada participante receberá um boletim com seus resultados antes e depois da realização do programa. Além disso, receberão mais informações sobre as possíveis repercussões que a Síndrome dos Ovários Policísticos acarreta para a saúde das mulheres, assim como a necessidade de entender a relação dos benefícios da prática de exercícios físicos sobre esta síndrome.