

Elisabeth Salvatori Ficker

Efeitos do treinamento físico sobre a remoção plasmática de nanopartículas lipídicas que se ligam a receptores de LDL e sobre a oxidação da lipoproteína, em indivíduos hipercolesterolêmicos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Cardiologia

Orientadora: Dra Carmen Guilherme Christiano de Matos Vinagre

São Paulo

2007

DEDICATÓRIAS

Aos Meus pais Gilda e Jens, por terem sempre me apoiado em todas as minhas decisões, permitindo a realização de mais um sonho. Tenho por vocês imensa gratidão por tudo que me deram com muito amor e carinho.

Obrigada pelo que sempre fizeram por mim e pelo o que ainda fazem.

Obrigada!

Ao meu irmão Chrystian, pelo carinho, amizade e por me ensinar a importância da vida e da competência profissional.

Ao Daniel, por todo amor e paciência dedicado a mim neste período. Além do incentivo na busca dos meus ideais. Obrigada por sua compreensão.

Te amo!

Aos meus familiares que com amor me incentivaram e torceram por mim durante todo o meu percurso.

A orientadora e grande amiga, Carmen por ter me proporcionado à oportunidade da realização de um sonho através da sua dedicação, orientação e ensinamentos. Agradeço todas as oportunidades oferecidas a mim nesses anos todos e não posso deixar de agradecer também a conquistada dessa imensa e sincera amizade entre nós.

Obrigada!

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão pela oportunidade oferecida e por ter sempre confiado no meu trabalho.

Aos funcionários e estagiários do Laboratório de Fisiologia do Exercício e Reabilitação Cardiovascular pela colaboração durante a realização deste trabalho.

A amiga Vanessa Corassa Neves pela grande ajuda na realização da plestimografia, paciência e amizade.

A amiga Fernanda Santos Pozzi por ter me ajudado em muitos momentos da realização desta tese, além da amizade e paciência. Obrigada!

A Juliana Vinagre, minha amiga e “quase irmã” pela grande amizade e paciência.

A amiga Camila Góes Puk pela grande amizade e toda ajuda dedicada a mim durante todos esses anos.

As amigas Vanessa Monteiro da Silva e Aleksandra Tiemi Morikawa, muito obrigada pela amizade e ajuda.

A Laura por sua dedicação, ajuda e amizade durante a realização deste trabalho.

A Dra. Ana Paula Marte pela ajuda, amizade, dedicação e cuidado com os pacientes.

Ao Bill Presada pela ajuda e amizade.

A Vanessa Martins pela ajuda na realização dos experimentos de oxidação.

Aos funcionários e estagiários do Laboratório de Metabolismo de Lípidos e a todos que de alguma maneira contribuíram para a realização desta tese.

A todos os participantes deste estudo, pois sem a colaboração deles este estudo não teria sido realizado.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 1.1. Aterosclerose..... | 2 |
| 1.2. Hipercolesterolemia..... | 4 |
| 1.2.1. Classificação da hipercolesterolemia..... | 7 |
| 1.3 Metabolismo da Lipoproteína de baixa densidade (LDL)..... | 10 |
| 1.4 Exercício físico e lípides..... | 14 |
| 1.5. Exercício físico e oxidação de lípides..... | 17 |
| 1.6. Exercício e função endotelial..... | 20 |
| 2. OBJETIVO..... | 21 |
| 3. CASUÍSTICA..... | 22 |
| 4. MATERIAL E MÉTODOS..... | 29 |
| 4.1. Determinações bioquímicas..... | 29 |
| 4.2. Emulsão de LDL artificial..... | 30 |
| 4.2.1. Preparação da LDE marcada com oleato de colesterol- ¹⁴ C..... | 30 |
| 4.3. Estudos cinéticos..... | 31 |
| 4.3.1. Análise compartimental da curva de decaimento plasmático dos lípides radioativos..... | 31 |

| | |
|---|-----------|
| 4.3.2. Ausência de risco..... | 33 |
| 4.4. Determinação da concentração plasmática de LDL oxidada | 35 |
| 4.5. Suscetibilidade à oxidação da LDL | 35 |
| 4.6. Análise do tamanho da HDL | 35 |
| 4.7. Avaliação da capacidade cardiorespiratória durante o exercício progressivo máximo..... | 36 |
| 4.7.1. Determinação do limiar anaeróbio e do ponto de compensação respiratório..... | 37 |
| 4.8. Protocolo de treinamento físico..... | 38 |
| 4.9. Fluxo sanguíneo | 38 |
| 4.10. Análise estatística | 39 |
| 5. RESULTADOS | 41 |
| 5.1. Parâmetros avaliados antes do treinamento e na 1ª avaliação entre os grupos estudados | 41 |
| 5.2. Características clínicas | 45 |
| 5.3. Determinação do volume máximo de oxigênio consumido (VO ₂ máx) ... | 48 |
| 5.4. Determinação plasmática dos lípidos, lipoproteínas, glicose e apolipoproteínas | 48 |
| 5.5. Cinética plasmática da emulsão LDE | 53 |
| 5.6. Determinação do diâmetro das partículas de HDL | 58 |
| 5.7. Determinação da suscetibilidade da LDL à oxidação (<i>lag time</i>)..... | 59 |
| 5.8. Determinação do fluxo sanguíneo e condutância. | 60 |
| 6. DISCUSSÃO | 62 |
| 7. CONCLUSÃO..... | 69 |
| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 70 |

Lista de abreviaturas

| | |
|-------------|--|
| APO | apolipoproteína |
| Bq | Bequerel |
| CA | circunferência abdominal |
| CE | colesterol éster |
| CETP | proteína transportadora de colesterol esterificado |
| DAC | doença arterial coronariana |
| DCV | doença cardiovascular |
| DP | desvio padrão |
| F | feminino |
| FC | freqüência cardíaca |
| HDL | lipoproteína de alta densidade |
| HF | hipercolesterolemia familiar |
| IDL | lipoproteína de densidade intermediária |
| IMC | índice de massa corpórea |
| k | taxa de transferência |
| LA | limiar anaeróbio |
| LCAT | enzima lecitina colesterol acil transferase |
| LDL | lipoproteína de baixa densidade |
| LH | lipase hepática |
| LLP | lipase lipoprotéica |
| LRP | proteína relacionada ao receptor LDL |
| M | masculino |
| NO | óxido nítrico |

| | |
|---------------------------|---------------------------------------|
| NOS | óxido nítrico sintase |
| PAD | pressão arterial diastólica |
| PAM | pressão arterial média |
| PAS | pressão arterial sistólica |
| PCR | ponto de compensação respiratório |
| PetO₂ | pressão parcial de oxigênio |
| PetCO₂ | pressão parcial de gás carbônico |
| RER | razão de troca respiratória |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TG | triglicérides |
| TFR | taxa fracional de remoção |
| VE | ventilação pulmonar |
| VLDL | lipoproteína de densidade muito baixa |
| VO₂ máx | volume máximo de oxigênio consumido |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| FIGURA 1. Modelo compartimental utilizado para analisar a cinética plasmática do éster de colesterol da LDE..... | 33 |
| FIGURA 2. Curva de remoção plasmática do EC- ¹⁴ C no grupo hipercolesterolêmico antes e após o treinamento físico..... | 52 |
| FIGURA 3. Curva de remoção plasmática do EC- ¹⁴ C no grupo normolipidêmico antes e após o treinamento físico..... | 54 |
| FIGURA 4. Curva de remoção plasmática do EC- ¹⁴ C no grupo hipercolesterolêmico controle..... | 55 |
| FIGURA 5. Curva de remoção plasmática do EC- ¹⁴ C no grupo normolipidêmico controle..... | 56 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 1. Características do grupo hipercolesterolêmico submetido a treinamento físico..... | 25 |
| TABELA 2. Características do grupo normolipidêmico, submetido a treinamento físico..... | 26 |
| TABELA 3. Características do grupo hipercolesterolêmico controle na 1ª avaliação e 4 meses após, na 2ª avaliação..... | 27 |
| TABELA 4. Características do grupo normolipidêmico controle na 1ª avaliação e 4 meses após, na 2ª avaliação..... | 28 |
| TABELA 5. Comparação dos parâmetros clínicos e do VO ₂ máx entre os grupos hipercolesterolêmico, normolipidêmico (antes do treinamento) e hipercolesterolêmico controle e normolipidêmico controle (1ª avaliação)..... | 42 |
| TABELA 6. Comparação dos parâmetros bioquímicos (em mg/dL), LDL oxidada (em U/L), diâmetro da HDL (em nm), <i>lag time</i> (em seg), fluxo sanguíneo (em mL/min/100 mL) e condutância (em U) entre os grupos hipercolesterolêmico, normolipidêmico (antes do treinamento) e hipercolesterolêmico controle e normolipidêmico controle (1ª avaliação)..... | 43 |
| TABELA 7. Comparação da taxa fracional de remoção e das taxas de transferência do éster de colesterol da nanoemulsão LDE (TFR-EC- ¹⁴ C), entre os grupos hipercolesterolêmico, normolipidêmico (antes do | |

treinamento) e hipercolesterolêmico controle e normolipidêmico controle (1ª avaliação).....44

TABELA 8. Índice de massa corpórea (IMC) (em kg/m²), circunferência abdominal (CA) (em cm), frequência cardíaca (FC) (em bmp), pressão arterial sistólica (PAS) (em mmHg), pressão arterial média (PAM) (em mmHg), pressão arterial diastólica (PAD) (em mmHg) no grupo hipercolesterolêmico, antes e após o treino.....45

TABELA 9. Índice de massa corpórea (IMC) (em kg/m²), circunferência abdominal (CA) (em cm), frequência cardíaca (FC) (em bmp), pressão arterial sistólica (PAS) (em mmHg), pressão arterial média (PAM) (em mmHg), pressão arterial diastólica (PAD) (em mmHg) no grupo normolipidêmico, antes e após o treino.....46

TABELA 10. Índice de massa corpórea (IMC) (em kg/m²), circunferência abdominal (CA) (em cm), frequência cardíaca (FC) (em bmp), pressão arterial sistólica (PAS) (em mmHg), pressão arterial média (PAM) (em mmHg), pressão arterial diastólica (PAD) (em mmHg) no grupo hipercolesterolêmico controle, entre a 1ª avaliação e a 2ª avaliação (4 meses após).....46

TABELA 11. Índice de massa corpórea (IMC) (em kg/m²), circunferência abdominal (CA) (em cm), frequência cardíaca (FC) (em bmp), pressão arterial sistólica (PAS) (em mmHg), pressão arterial média (PAM) (em mmHg), pressão arterial diastólica (PAD) (em mmHg) no grupo normolipidêmico controle, entre a 1ª avaliação e a 2ª avaliação (4 meses após).....47

| | |
|--|----|
| TABELA 12. Volume máximo de oxigênio consumido (VO_2 máx) (em mL/kg/min), antes e após o treino, nos grupos hipercolesterolêmico e normolipidêmico e entre a 1ª avaliação e a 2ª avaliação (4 meses após) nos grupos hipercolesterolêmico controle e normolipidêmico controle..... | 48 |
| TABELA 13. Concentrações plasmáticas dos lípides, lipoproteínas, glicose, apolipoproteínas (em mg/dL) e LDL oxidada (em U/L) no grupo hipercolesterolêmico, antes e após o treino..... | 49 |
| TABELA 14. Concentrações plasmáticas dos lípides, lipoproteínas, glicose, apolipoproteínas (em mg/dL) e LDL oxidada (em U/L) no grupo normolipidêmico, antes e após o treino. | 50 |
| TABELA 15. Concentrações plasmáticas dos lípides, lipoproteínas, glicose, apolipoproteínas (em mg/dL) e LDL oxidada (em U/L) no grupo hipercolesterolêmico controle, entre a 1ª avaliação e a 2ª avaliação (4 meses após)..... | 51 |
| TABELA 16. Concentrações plasmáticas dos lípides, lipoproteínas, glicose, apolipoproteínas (em mg/dL) e LDL oxidada (em U/L) no grupo normolipidêmico controle, entre a 1ª avaliação e a 2ª avaliação (4 meses após)..... | 52 |
| TABELA 17. Taxa fracional de remoção (TFR) e taxas de transferência (K) do éster de colesterol ($EC-^{14}C$) da emulsão LDE (em h^{-1}) do grupo hipercolesterolêmico, antes e após o treino. | 54 |
| TABELA 18. Taxa fracional de remoção (TFR) e taxas de transferência (K) do éster de colesterol ($EC-^{14}C$) da emulsão LDE (em h^{-1}) do grupo normolipidêmico, antes e após o treino..... | 55 |

| | |
|--|----|
| TABELA 19. Taxa fracional de remoção (TFR) e taxas de transferência (K) do éster de colesterol (EC- ¹⁴ C) da emulsão LDE (em h ⁻¹) do grupo hipercolesterolêmico controle, entre a 1 ^a avaliação e a 2 ^a avaliação (4 meses após)..... | 56 |
| TABELA 20. Taxa fracional de remoção (TFR) e taxas de transferência (K) do éster de colesterol (EC- ¹⁴ C) da emulsão LDE (em h ⁻¹) do grupo normolipidêmico controle, entre a 1 ^a avaliação e a 2 ^a avaliação (4 meses após)..... | 57 |
| TABELA 21. Diâmetro (em nm) da HDL, antes e após o treino, nos grupos hipercolesterolêmico e normolipidêmico e entre a 1 ^a avaliação e a 2 ^a avaliação (4 meses após) nos grupos hipercolesterolêmico controle e normolipidêmico controle..... | 58 |
| TABELA 22. <i>Lag time</i> (em minutos), antes e após o treino, nos grupos hipercolesterolêmico e normolipidêmico e entre a 1 ^a avaliação e a 2 ^a avaliação (4 meses após) nos grupos hipercolesterolêmico controle e normolipidêmico controle..... | 59 |
| TABELA 23. Fluxo sanguíneo (em mL/min/100 mL) e condutância (em U) no grupo hipercolesterolêmico, antes e após o treino..... | 60 |
| TABELA 24. Fluxo sanguíneo (em mL/min/100 mL) e condutância (em U) no grupo normolipidêmico, antes e após o treino..... | 60 |
| TABELA 25. Fluxo sanguíneo (em mL/min/100 mL) e condutância (em U) no grupo hipercolesterolêmico controle, entre a 1 ^a avaliação e a 2 ^a avaliação (4 meses após)..... | 61 |

| | |
|--|----|
| TABELA 26. Fluxo sanguíneo (em mL/min/100 mL) e condutância (em U) no grupo normolipidêmico controle, entre a 1ª avaliação e a 2ª avaliação (4 meses após)..... | 61 |
|--|----|

RESUMO

A hipercolesterolemia é o maior fator de risco para doença arterial coronária e é responsável por um número significativo de doenças e mortes. Há evidências que o exercício físico diminui o risco cardiovascular exercendo efeitos benéficos sobre os fatores de risco, incluindo o metabolismo lipídico. Mudanças que ocorrem no metabolismo da LDL podem não ser detectadas através das dosagens rotineiras de lípides plasmáticos. Portanto, avaliamos os efeitos do exercício físico no metabolismo de uma nanoemulsão lipídica artificial com comportamento metabólico semelhante ao da LDL. Foram avaliados 12 indivíduos hipercolesterolêmicos sedentários (H) e 12 indivíduos normolipidêmicos sedentários (N) que foram submetidos a treinamento durante 4 meses. Nos grupos controle, foram estudados 8 indivíduos hipercolesterolêmicos sedentários controle (HC) e 8 indivíduos normolipidêmicos sedentários controle (NC) que não realizaram exercício físico. A emulsão marcada com éster de colesterol ^{-14}C (EC- ^{-14}C) foi injetada endovenosamente. Amostras de sangue foram coletadas em tempos pré-determinados (5 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 horas) após a injeção, para determinação da radioatividade, das curvas de decaimento plasmático e cálculo da taxa fracional de remoção (TFR) dos lípides marcados, por análise compartimental. As avaliações foram feitas antes e após o protocolo de treinamento físico e nos grupos controle foram realizadas 2 avaliações, sendo a segunda 4 meses após a primeira. No grupo H, as concentrações plasmáticas de colesterol total e LDL-c diminuíram (5%, $p= 0,0334$ e 14% , $p= 0,0058$), respectivamente, enquanto que, HDL-c, TFR-EC- ^{-14}C e *lag time* aumentaram (13%, $p= 0,0142$; 36%, $p= 0,0187$; 37%, $p= 0,0039$),

respectivamente após o treinamento físico. No grupo N, a concentração plasmática da HDL foi maior (15%, $p= 0,0243$), após o treinamento. Nos grupos HC e NC os parâmetros avaliados foram semelhantes. Portanto, o exercício físico acelera a remoção plasmática da LDL em indivíduos hipercolesterolêmicos, indicado pela maior TFR-EC-¹⁴C. Este efeito pode ser um dos mecanismos pelos quais o exercício previne a doença arterial coronária.

Descritores: exercício físico, nanopartículas, lipídeos, hipercolesterolemia, lipoproteínas: LDL, oxidação

ABSTRACT

Hypercholesterolemia has become one of the major risk factors for arterial coronary disease. As such, it is also responsible for a significant number of diseases and deaths. Evidence suggests that physical exercise can, in fact, decrease the risk of cardiovascular diseases by exerting beneficial effects upon the risk factors, including lipid metabolism. The changes that do occur in LDL metabolism are generally not detected by routine clinical laboratory plasma lipid exams. In the present study, the effects of physical exercise on the metabolism of an artificial lipidic nanoemulsion with similar LDL metabolic behavior were analyzed. 12 hypercholesterolemic sedentary individuals (H) and 12 normolipidemic sedentary individuals (N) were studied. These 24 participants were submitted to a routine training program during a 4-month period. The control group was divided into two groups: one of 8 hypercholesterolemic sedentary individuals (CH) and the other with 8 normolipidemic sedentary individuals (CN) which did not partake in any exercise program. An emulsion labeled with ^{14}C -cholesteryl ester (^{14}C -CE) was endovenously injected into all 4 groups. Blood samples were collected at pre-determined periods (5 min, 1, 2, 4, 6, 8 and 24 hours) after the injection of the emulsion, in order to determine the radioactivity of the plasma decay curves and calculate the fractional clearance rate (FCR) of the labeled lipids for compartmental analysis. Evaluations were made before and after the exercise training protocol. The control groups underwent 2 evaluations, the second one 4 months after the first evaluation. In the H group, total cholesterol and LDL-c plasma concentrations decreased (5%, $p=0.0334$ and 14%, $p=0.0058$), respectively.

HDL-c, ^{14}C -CE-FCR and lag time, on the other hand, increased (13%, $p=0.0142$; 36%, $p=0.0187$; 37%, $p=0.0039$) after exercise training. HDL plasma concentration for the N group was higher (15%, $p=0.0243$), after exercise training. In groups CH and CN the parameters evaluated were similar. Therefore, exercise accelerates the removal of LDL plasma in hypercholesterolemic individuals as indicated by a higher ^{14}C -CE-FCR. This effect can thus be one of the mechanisms by which exercise can prevent arterial coronary disease.

Descriptors: exercise training, nanoparticles, lipids, hypercholesterolemia,
lipoproteins: LDL, oxidation

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

No início do século XX, as doenças cardiovasculares (DCV) representavam menos de 10% da mortalidade mundial. No final do século XX, passaram a representar cerca de 50% das mortes nos países desenvolvidos e 25% nos países em fase de desenvolvimento (MURRAY CJL, 1996; REPORT, 1999).

Entretanto, a partir da década de 60, iniciou-se um declínio da mortalidade por DCV nos países industrializados, principalmente Estados Unidos, Canadá, Austrália e países do Oeste Europeu (GOLDMAN, COOK, 1984; DE LOLIO *et al.*, 1986, LE FANU, 2002). No Brasil, em 2002, a doença arterial coronária (DAC) foi a principal causa de morte, representando 31% do total de óbitos e a partir da década de 80 constatou-se uma tendência de queda na taxa de mortalidade (MANSUR *et al.*, 2001, LE FANU, 2002).

Apesar da DAC permanecer sendo a principal causa de morte nos países industrializados e em fase de industrialização (MANSUR *et al.*, 2001; STRONG *et al.*, 2005) os avanços no tratamento e prevenção levaram à diminuição da sua incidência (JONES, 2001).

No Brasil, as doenças do aparelho circulatório representaram 9,9% de internações hospitalares no ano de 2001 e o percentual de óbitos foi de 62% no ano de 1999. A mortalidade cardiovascular ocupa o primeiro lugar com 32% da mortalidade total, o que inclui infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (DATASUS, 2001)

De acordo com o *National Center for Health Statistics*, no ano de 1997, o gasto econômico total anual com DCV nos Estados Unidos foi estimado em US\$ 40,9 bilhões. No mesmo ano, no Brasil, o custo *per capita*

das hospitalizações por doenças cerebrovasculares no Sistema Único de Saúde (SUS) foi de US\$ 210,10 (LESSA, 1999).

Alguns fatores de risco para DCV já se encontram bem estabelecidos, como hipertensão arterial, fumo, diabetes e dislipidemia. Além disso, o sedentarismo tem sido considerado um importante fator de risco para aterosclerose (KANNEL *et al.*, 1984; ROBBINS, COTRAN, 1983).

O exercício físico exerce efeitos benéficos sobre estes fatores de risco cardiovasculares, além de diminuir o risco de trombose e disfunção endotelial (KAVANAGH, 2001).

1.1. Aterosclerose

A arteriosclerose, termo genérico para designar espessamento e endurecimento da parede arterial, é a principal causa de morte nos países ocidentais (FUSTER *et al.*, 1992b, a). A aterosclerose é a forma mais importante e comum de arteriosclerose e suas principais manifestações clínicas são DAC, doenças cerebrovasculares e das extremidades inferiores (LASSILA *et al.*, 1986).

Apesar de qualquer artéria poder ser afetada pela DCV, a aorta, as artérias coronárias e as artérias cerebrais representam os alvos principais, tendo, como conseqüências os infartos agudos do miocárdio e cerebrais, angina instável e morte súbita (ROSS, 1993, 1999).

O evento inicial da patogênese da aterosclerose é uma agressão ao endotélio causada por alteração do fluxo vascular que pode ser potencializada por diversos fatores, entre eles, a hipercolesterolemia (ROSS, 1986). Essa agressão ou injúria -- ateroma ou placa fibrosa-gordurosa --

consiste em uma placa focal elevada na íntima, tendo um núcleo central de lípidos (principalmente colesterol ligado a proteínas e ésteres de colesterol) e uma capa fibrosa. No início, estas placas são distribuídas de forma espalhada, entretanto, com o avanço da doença elas se tornam cada vez mais numerosas, podendo cobrir toda a superfície intimal nas artérias. Conforme ocorre o aumento das placas, há um comprometimento da luz da artéria e da camada média adjacente e conseqüentemente o fluxo sanguíneo e a elasticidade das artérias ficam comprometidos devido aos ateromas.

Ocasionalmente, podem ocorrer algumas complicações como calcificação, hemorragia, ulceração, formação de trombo na superfície da placa e embolização (ROBBINS, COTRAN, 1983). Tipicamente, a distribuição focal dessas lesões desenvolve-se em regiões de curvatura, bifurcação e ramificação de vasos, sugerindo que a dinâmica do fluido e a geometria do vaso poderiam ter um papel na formação da placa (ZAND *et al.*, 1999; TAXON, 1995).

Estudos demonstram que a aterosclerose é uma patologia complexa. A lesão característica representa o resultado de ciclos de acúmulo de macrófagos derivados de monócitos e de migração e proliferação de células musculares lisas que ocorrem principalmente na túnica íntima (WISSLER, VESSELINOVITCH, 1983; ROSS, 1986; CELERMAJER, 1997; LUSIS, 2000; KADAR, GLASZ, 2001).

Embora a aterosclerose geralmente só se torne clinicamente evidente a partir da meia idade (ROSS, 1999), é uma doença lentamente progressiva que começa na infância e evolui no decorrer de várias décadas (STRONG, 1991).

O endotélio está diretamente relacionado com a aterogênese. Alguns estudos, em animais e em humanos, indicam a disfunção endotelial como marco inicial da aterosclerose (CAYATTE *et al.*, 1994; NARUSE *et al.*, 1994).

A aterogênese está baseada na hipótese da “resposta à injúria”. De acordo com essa hipótese, a injúria ao endotélio por alterações locais do fluxo sanguíneo, associada a fatores sistêmicos como dislipidemia, hiperglicemia, tabagismo e hipertensão arterial, desencadeiam uma cascata de eventos que podem levar ao desenvolvimento da lesão aterosclerótica (LIAO, 1998).

A disfunção endotelial é o passo inicial que facilita a entrada de lípidos e células inflamatórias na parede arterial. Posteriormente, a secreção de citocinas induz a migração intimal e a proliferação das células musculares lisas que participam na formação da placa aterosclerótica (MEHTA *et al.*, 1998).

Portanto, dentre os fatores de risco de DAC, a dislipidemia apresenta um papel central, sendo que o aumento dos níveis plasmáticos de colesterol, hipercolesterolemia, constitui a principal causa da aterosclerose (DURRINGTON, 2003; LAROSA, 2003)

1.2. Hipercolesterolemia

A hipercolesterolemia é um importante fator de risco para DAC e é responsável por um número significativo de doenças e mortes, contribuindo consideravelmente para os gastos do cuidado com a saúde (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2003).

Alguns estudos, no Brasil, verificaram que a ascensão socioeconômica está diretamente relacionada à taxa de colesterol. (ROUQUAYROL *et al.*, 1987; NICOLAU *et al.*, 1992; DOS SANTOS *et al.*, 1994; MARTINS *et al.*, 1996).

O nível de colesterol é considerado um indicador epidemiológico em relação ao risco de DAC, representando a base científica para ações preventivas de caráter primário e secundário deste importante problema de saúde pública, de progressão rápida nos países de economia emergente (KEYS, 1997).

Concentrações plasmáticas elevadas de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e de triglicérides, e diminuídas de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) estão fortemente relacionadas com aumento do risco de doenças cardiovasculares, principalmente ateroscleróticas (CASTELLI *et al.*, 1986; MANNINEN *et al.*, 1988).

O projeto MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) (MARTIN *et al.*, 1986) e o Estudo dos Sete Países (KEYS *et al.*, 1972) mostraram que houve um aumento progressivo na incidência de cardiopatia isquêmica, conforme o aumento nos níveis de colesterol.

De 5 a 15 % dos adultos apresentam níveis plasmáticos de colesterol total acima de 240 mg/dL e 45% dos adultos tem colesterol acima de 200 mg/dL, sendo que a prevalência de hipercolesterolemia aumenta com a idade (BLAKE, TRIPLETT, 1995).

O *Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study* (CASTELLI *et al.*, 1977), realizado com 6.859 homens e mulheres de várias cidades dos Estados Unidos, demonstrou uma correlação positiva entre níveis de LDL-C

e risco de coronariopatia obstrutiva, sendo que, para cada valor específico de LDL-C, o risco era modulado pelos diferentes níveis de HDL-C. Neste mesmo estudo, observou-se que a prevalência de coronariopatia obstrutiva em ambos os sexos e todas as faixas etárias foi de 8% nos pacientes com HDL-C acima de 45 mg/dL e de 18% naqueles em que a concentração plasmática de HDL-C era inferior a 25 mg/dL.

Os relatos clássicos de Framingham (estudo epidemiológico prospectivo) indicaram que, ao longo de quatro anos, o risco coronário entre homens e mulheres de idade entre 40 e 82 anos apresentou correlação positiva com LDL-C e negativa com HDL-C, demonstrando que 55% dos homens com cardiopatia isquêmica tinham níveis plasmáticos de HDL-C menores que 35 mg/dL e nenhum deles, HDL-C acima de 68 mg/dL (CASTELLI *et al.*, 1988).

Dados indicam que a redução nos níveis plasmáticos de colesterol diminui a mortalidade e a morbidade associadas com a hipercolesterolemia (JONES, 2001; OLSON *et al.*, 2001) e DAC (GROUP, 1994; LIPID STUDY GROUP, 1998) além de diminuir o risco de desenvolvimento da DAC e regredir a lesão aterosclerótica (SAHNI *et al.*, 1991; BLANKENHORN *et al.*, 1993; LAROSA *et al.*, 1999; OLSON *et al.*, 2001; LAROSA, 2003; LAW *et al.*, 2003).

1.2.1. Classificação da hipercolesterolemia

A hipercolesterolemia pode ser classificada como primária ou secundária.

- Hipercolesterolemia primária

A hipercolesterolemia primária ocorre devido a alterações genéticas específicas. Pode ser dividida conforme manifestação clínica, através de alterações no metabolismo de lipoproteínas, como LDL e HDL.

Hipercolesterolemia familiar (HF) e hipercolesterolemia familiar combinada são hipercolesterolemias primárias relacionadas ao metabolismo de LDL.

A HF é a forma mais freqüente e grave de hipercolesterolemia, sendo caracterizada como uma doença monogênica, com transmissão autossômica dominante, caracterizada pela presença de mutações nos genes que codificam o receptor da LDL. Estas mutações determinam uma redução na síntese e expressão dos receptores da LDL, com diminuição na capacidade de remoção destas partículas da circulação e conseqüente aumento dos níveis plasmáticos de colesterol total e LDL-C. É a primeira doença genética do metabolismo lipídico a ser caracterizada clinicamente e com relação as suas bases moleculares (RADER *et al.*, 2003).

Os pacientes com HF apresentam uma elevação significativa nos níveis plasmáticos de LDL-C, cerca de duas a cinco vezes mais alto que a população geral, e níveis normais ou reduzidos de HDL-C, levando a um processo aterosclerótico acelerado, com incidência precoce de doenças cardiovasculares.

Estima-se que 10 milhões de pessoas no mundo tenham HF e que cerca de 200.000 pessoas vão a óbito a cada ano por ataques cardíacos devido à doença (CIVEIRA, 2004).

O diagnóstico diferencial da HF deve ser feito em relação às dislipidemias secundárias e outras dislipidemias primárias (defeito familiar da apo B100, hipercolesterolemia poligênica e alguns casos de hipercolesterolemia familiar combinada) (CHACRA *et al.*, 2004).

A HF pode manifestar-se na forma homozigótica e heterozigótica que consiste, respectivamente, na falta de expressão total ou parcial de receptores celulares de LDL (FARMER *et al.*, 1998; FORTI, DIAMENT 2000).

A HF homozigótica é uma dislipidemia muito rara. Sua prevalência na população geral é de 1:1.000.000. Os indivíduos com o fenótipo homozigótico, praticamente não expressam receptores de LDL, sendo observados valores de LDL-C acima de 500 mg/dL. Devido às elevadas concentrações plasmáticas de colesterol, os pacientes apresentam quadro clínico característico. Xantomas (lesões de depósitos de colesterol no tecido subcutâneo) ocorrem em quase 100% dos casos de HF homozigótica, antes dos 10 anos de idade. O comprometimento cardíaco pode ocorrer precocemente, com a presença de DAC prematura e quadro clínico de angina, infarto do miocárdio ou morte súbita já na primeira infância (FARMER *et al.*, 1998; FORTI, DIAMENT 2000).

A HF heterozigótica não é uma dislipidemia tão rara e acomete cerca de 1:500 pessoas (GOLDSTEIN *et al.*, 1973). Os critérios clínicos para identificação da HF heterozigótica incluem altas concentrações de colesterol total e LDL-C, história familiar de hipercolesterolemia principalmente em

crianças, xantomas tendinosos, arco corneano e história pessoal ou familiar de DCV precoce. Diferentes estudos analisaram os fatores de risco para DCV em indivíduos com HF heterozigótica e todos afirmaram que os fatores de risco tradicionais têm importante papel na HF. Esses fatores incluem: sexo, idade, tabagismo, história familiar de DAC precoce, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, baixa concentração de HDL-C e elevada concentração de LDL-C (NCEP, 2001; SANTOS, 2001).

A hipercolesterolemia familiar combinada é uma dislipidemia primária poligênica, geralmente apresenta o fenótipo IIb e acomete cerca de 1 a 3 % da população. Neste tipo de hipercolesterolemia ocorre uma maior produção de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) pelo fígado, podendo apresentar períodos com aumento de concentrações plasmáticas de triglicérides, colesterol total e LDL-C ou perfil lipídico sem anormalidades (MARTINEZ, 2003). Os indivíduos com esta dislipidemia não costumam apresentar xantomas.

- Hipercolesterolemia secundária

A hipercolesterolemia secundária é caracterizada pelo aumento das concentrações plasmáticas lipídicas e essa alteração deve-se à ação de medicamentos, a alguma doença ou a hábitos de vida inadequados (GIANNINI, 1998).

Algumas causas secundárias da hipercolesterolemia incluem: doença hepática, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, anorexia nervosa, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes melito, gravidez, icterícia obstrutiva e falência renal crônica. Além disso, drogas como anabolizantes, cimetidina, diuréticos

tiazídicos, corticosteróides, anticoncepcionais, inibidores de protease e β -bloqueadores possuem atividades intrínsecas simpatomiméticas.

Outros fatores relacionados com a hipercolesterolemia secundária são dieta rica em gordura saturada, tabagismo, etilismo e sedentarismo (BLAKE, TRIPLETT, 1995).

1.3 Metabolismo da Lipoproteína de baixa densidade (LDL)

A LDL é o principal transportador de colesterol no plasma humano. Cerca de 70% do colesterol plasmático são transportados por essa lipoproteína para o fígado e para vários tecidos periféricos, onde é utilizado em diversos processos metabólicos, como síntese de hormônios e membrana. Diversos estudos epidemiológicos mostram que existe uma correlação positiva entre colesterol de LDL e o risco de doença aterosclerótica, principalmente DAC (BROWN, GOLDSTEIN, 1986; STAMLER *et al.*, 1988; GRIFFIN, 1999; JONES, 2001).

A LDL é o produto final de degradação da VLDL, a lipoproteína rica em triglicérides produzida pelo fígado. A LDL é uma partícula esférica, constituída de um núcleo apolar de ésteres de colesterol (aproximadamente 45-50% do peso lipídico total) e um resíduo de triglicérides estabilizado por uma monocamada de fosfolípidos, onde há também colesterol livre. A apolipoproteína (apo) B-100 constitui a parte protéica da LDL e é o componente que liga as partículas da LDL a receptores específicos, os chamados receptores B, E, situados na superfície da membrana plasmática celular. Depois da ligação, a LDL é internalizada e degradada em vesículas que se fundem aos lisosomas (GOLDSTEIN *et al.*, 1979).

O colesterol derivado do catabolismo da LDL, na célula:

- inibe a biossíntese de colesterol intracelular, através da inibição da atividade da enzima HMGCoA redutase;
- ativa a reesterificação do colesterol, através da ativação da enzima ACAT;
- inibe a síntese de receptores de LDL, portanto, a captação celular dessa lipoproteína.

Desta maneira, evita o influxo de colesterol e protege a célula de um excesso de colesterol. Em situação adversa, quando os níveis intracelulares de colesterol estão diminuídos, ocorre um aumento na síntese de receptores e ativação da biossíntese de colesterol. Os níveis de colesterol intracelulares são mantidos através desse mecanismo de retroalimentação negativa (BROWN, GOLDSTEIN, 1986).

A regulação do receptor de LDL é o principal fator que controla as concentrações plasmáticas do colesterol de LDL. Defeitos no receptor ou na apo B-100 dificultam a captação celular da partícula, resultando na remoção plasmática deficiente da mesma e conseqüente aumento da concentração plasmática de colesterol de LDL. Isso faz com que a LDL permaneça mais tempo na circulação sanguínea, aumentando a chance de ser oxidada.

A relação da lesão endotelial com o processo aterosclerótico está ligada à oxidação da LDL. A LDL oxidada pode ser citotóxica, e devido a isso, pode lesar a parede endotelial, estimular as células vasculares à produção de citocinas que promovem o recrutamento de monócitos e sua migração para o espaço subendotelial. (GRIFFIN, 1999). Outra influência prejudicial da LDL oxidada na função endotelial é sua capacidade de reduzir

a vasodilatação endotélio dependente, por inibição da atividade da óxido nítrico sintase (NOS) e redução de óxido nítrico (NO), além de aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (SESSA, 1994a; BEHRENDT, GANZ, 2002).

Uma vez oxidada, a LDL não pode mais ser reconhecida pelos receptores celulares específicos e acaba sendo removida por macrófagos, através de receptores *scavenger*. Ocorre acúmulo de colesterol nessas células, que se transformam em células espumosas, as quais podem dar início ao processo aterogênico (GRIFFIN, 1999).

Vários processos envolvidos no metabolismo da LDL podem ser importantes na aterogênese, como o de esterificação do colesterol, o qual ocorre na circulação sangüínea, através da ação de uma enzima que circula com as HDL, a lecitina colesterol acil transferase (LCAT). Uma vez esterificado, o colesterol passa da superfície da LDL para o centro da partícula, o que diminui a possibilidade de deposição nas células da parede arterial.

Avaliação do metabolismo da LDL

A avaliação do metabolismo da LDL é realizada rotineiramente através da avaliação do seu conteúdo lipídico e/ou protéico. Estudos da cinética plasmática da LDL no homem seriam muito úteis para entender a fisiopatologia do metabolismo dos lípidos e da aterosclerose. No entanto, esses estudos têm sido muito restritos, devido às dificuldades do isolamento e marcação radiativa da LDL nativa e a necessidade obrigatória do uso da lipoproteína autóloga, devido ao risco de transmissão do vírus da hepatite e da HIV.

Em 1987, iniciaram-se os estudos visando reproduzir o metabolismo da LDL através de uma emulsão com composição lipídica parecida com a da LDL natural (LDE), mas sem a parte protéica da lipoproteína (MARANHAO *et al.*, 1993). O objetivo do estudo foi o uso da LDE na investigação da hipercolesterolemia relacionada à aterosclerose.

Resultados em rato mostraram que a LDE apresentava cinética plasmática semelhante a da LDL natural, sugerindo que estivesse sendo captada pelos mesmos receptores que retiram a LDL da circulação. A LDE não tem proteína, mas ao ser injetada na circulação plasmática, entra em contato com as lipoproteínas naturais, adquirindo apo E e podendo ser reconhecida pelo receptor da LDL (MARANHAO *et al.*, 1993). A apo E serve então de ponte para a LDE ligar-se ao receptor, sendo assim captada pela célula. Estudos de competição em linfócitos mostraram que a LDL natural compete com LDE pela captação celular, comprovando que a remoção de ambas se dá pelo mesmo receptor específico (MARANHAO *et al.*, 1997).

A descoberta de que a emulsão artificial LDE se liga aos receptores da LDL levantou a possibilidade de usar a LDE como substituto da LDL natural em estudos cinéticos. Quando injetada em indivíduos normolipidêmicos e em portadores de hipercolesterolemia (MARANHAO *et al.*, 1997) – doença cujo defeito básico consiste em receptores B/E defeituosos, o que resulta em captação deficiente da LDL e seu acúmulo no plasma - a LDE foi removida muito lentamente da circulação, confirmando o comportamento esperado e mostrando o potencial da emulsão como instrumento para investigação das dislipidemias.

As facilidades operacionais oferecidas pelo sistema LDE permitem a avaliação de grupo de vários indivíduos com a mesma preparação. Além disso, a LDE é removida do plasma mais rapidamente do que a LDL natural, porque os receptores possuem maior afinidade pela apo E do que pela apo B. Desta maneira, o tempo de realização do estudo cinético fica reduzido para 12 ou 24 horas, ao contrário da lipoproteína nativa que exige 2-3 dias de acompanhamento.

Tem sido adotado como parte de uma estratégia no tratamento da hipercolesterolemia, o exercício físico regular, para normalizar o perfil lipídico e reduzir o risco de DAC. Neste sentido, a LDE pode ser utilizada como um instrumento para avaliação dos efeitos do treinamento físico no metabolismo da LDL.

1.4 Exercício físico e lípidos

Nas décadas de 80 e 90, cresceram as evidências de que o exercício físico pode alterar o perfil lipídico. O exercício regular exerce efeitos benéficos sobre diversos fatores de risco para DCV. Provavelmente, a associação entre o exercício físico e as reduzidas taxas de mortalidade por DAC é devido à redução de um ou mais fatores de risco.

Diversos estudos epidemiológicos indicam que a atividade física regular reduz o risco de mortalidade cardiovascular, independente de outras modificações no estilo de vida, tais como dieta e tabagismo (PAFFENBARGER *et al.*, 1986; BERLIN, COLDITZ, 1990; LEE *et al.*, 1995).

As terceiras diretrizes do *National Cholesterol Education Program* (NCEP) *Adult Treatment Panel* (ATP III), 2001 recomendam mudanças no

estilo de vida. Entre essas mudanças, a prática do exercício físico tem sido adotada como parte de uma estratégia no tratamento da hipercolesterolemia para normalizar o perfil lipídico e reduzir o risco de DAC, por apresentar uma ação anti-aterogênica na circulação lipídica e de apolipoproteínas e aumentar a aptidão cardiorrespiratória (FLETCHER *et al.*, 1992; PATE *et al.*, 1995; SUPERKO, 1998). A base para a adoção desta estratégia provém de estudos realizados em indivíduos normolipidêmicos, onde o exercício físico induz mudanças lipídicas e lipoprotéicas.

O exercício pode diminuir os níveis plasmáticos de triglicérides (WEI *et al.*, 1997; PIHL *et al.*, 1998; WILMORE, 2001), a lipemia pós-prandial (FOGER, PATSCH, 1995) e aumentar a atividade da lipase lipoprotéica (MARINANGELI *et al.*, 2006). Além disso, pode aumentar as concentrações plasmáticas HDL-C de 6% a 21% (WILMORE, 2001; PARK, RANSONE, 2003; BRITES *et al.*, 2004; OLCHAWA *et al.*, 2004) e este aumento é frequentemente acompanhado por uma redução de triglicérides de VLDL (FOGER *et al.*, 1994; GRANDJEAN *et al.*, 2000).

TRAN *et al.* (1983) demonstraram que indivíduos com menor nível plasmático de HDL-C apresentaram um maior aumento no HDL-C com o exercício. Em contraste, outro estudo observou que homens com maior concentração inicial de HDL-C tinham maior aumento de HDL-C com a atividade física (WILLIAMS *et al.*, 1994).

A concentração plasmática de HDL-C foi maior em atletas de resistência, enquanto os níveis de triglicérides foram menores, quando comparados a indivíduos controles sedentários (WOOD *et al.*, 1977; HERBERT *et al.*, 1984; THOMPSON *et al.*, 1991). Esse aumento da HDL-C

deve-se, provavelmente, à redução do catabolismo da apolipoproteína A, em atletas (HERBERT *et al.*, 1984; THOMPSON *et al.*, 1991).

Os resultados que avaliam o efeito do exercício nas dosagens rotineiras de colesterol total e de LDL-C são controversos e mostram que as mesmas nem sempre são modificadas pelo treinamento físico (SUPERKO, 1995; CROUSE, *et al.*, 1997; PIHL *et al.*, 1998, VINAGRE *et al.*, 2002; PARK *et al.*, 2003). Contudo, alguns estudos mostraram diminuição na concentração de LDL-C (KAVANAGH, 2001; DUNCAN *et al.*, 2003; VERNEY *et al.*, 2006; HALVERSTADT *et al.*, 2007; HELGE *et al.*, 2007).

Portanto, o exercício físico altera o perfil lipídico, diminuindo colesterol total e triglicérides e aumentando HDL-C, em indivíduos hipercolesterolêmicos (HUTTUNEN *et al.*, 1979; SUTHERLAND *et al.*, 1983; SUPERKO, HASKELL, 1987; SUPERKO, 1998).

A diminuição dos triglicérides e o aumento de HDL-C relacionada ao exercício físico regular pode ser explicada pela alteração da atividade de enzimas intracelulares e proteínas de transferência (BERG *et al.*, 1994; DURSTINE, HASKELL, 1994). Após o treinamento físico, ocorre o aumento da atividade da LCAT, que esterifica o colesterol (DUFAUX *et al.*, 1986), da lipase lipoprotéica (LLP) (KIENS, LITHELL, 1989), que realiza a hidrólise de triglicérides das VLDL e a diminuição da atividade da lipase hepática (LH) (PELTONEN *et al.*, 1981) e da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) (TASKINEN, NIKKILA, 1981; SEIP *et al.*, 1993), que diminuem o catabolismo das partículas de HDL, causando um aumento da concentração plasmática de HDL-C. (BLEICHER, LACKO, 1992).

Os benefícios cardiovasculares do exercício podem ser parcialmente explicados pelo fato que o aumento da atividade física está associado com a diminuição de triglicérides no plasma e aumento das concentrações de HDL, HDL₂ e apo A₁ (DURSTINE, HASKELL, 1994). Estima-se que o aumento de 1 mg/dL de HDL-C reduz o risco de DAC em 4 % (GORDON *et al.*, 1986). Portanto, o aumento da atividade física tem sido associado com uma diminuição do risco de DAC e elevação da expectativa de vida (POWELL *et al.*, 1987; KUJALA *et al.*, 1994; WILLIAMS *et al.*, 2002).

1.5. Exercício físico e oxidação de lípidos

Encontra-se estabelecido que o exercício físico regular reduz os riscos de doenças cardiovasculares. Paradoxalmente, a atividade física está associada com o aumento do consumo de oxigênio de 10 a 15 vezes, o que pode gerar uma maior produção de espécies reativas de oxigênio (estresse oxidativo), como os radicais superóxido (O₂⁻) e hidroxila (OH⁻) (SJODIN *et al.*, 1990; JENKINS, 1993; KANTER, 1994; SEN *et al.*, 1994; SEN, 1995; SHERN-BREWER *et al.*, 1998). Esses radicais livres estão envolvidos em eventos patofisiológicos e levam à injúria tecidual e celular e ao envelhecimento (ESTERBAUER *et al.*, 1991; HOFFMAN, GAREWAL, 1995; GINSBURG *et al.*, 1996; JI, 1996; SANCHEZ-QUESADA *et al.*, 1997; VASANKARI *et al.*, 1997b, a). Além disso, os radicais livres também estão envolvidos na peroxidação lipídica, principalmente da LDL (ROSS, 1993; LIU *et al.*, 1999; DAYAN *et al.*, 2005).

Entretanto, o organismo possui um complexo sistema de defesa contra os riscos induzidos pelos radicais livres. Esse sistema consiste em

enzimas *scavenger* e antioxidantes plasmáticos de baixo peso molecular (SJODIN *et al.*, 1990; ESTERBAUER *et al.*, 1991; JENKINS, 1993; KANTER, 1994; SEN *et al.*, 1994; HOFFMAN, GAREWAL, 1995; SEN, 1995). O treinamento físico intenso aumenta a atividade das enzimas *scavenger* (MARGARITIS *et al.*, 1997; MARZATICO *et al.*, 1997; OHKUWA *et al.*, 1997).

Os efeitos do exercício na capacidade antioxidante não estão bem estabelecidos (DAYAN *et al.*, 2005). A geração dos produtos de peroxidação pode depender da intensidade e da duração do exercício físico e pode ser influenciada pelo treinamento e pela capacidade antioxidante de cada indivíduo (SEN *et al.*, 1994; LEAF *et al.*, 1997; SHERN-BREWER *et al.*, 1998; VINCENT *et al.*, 2002; SACHECK *et al.*, 2003). Se o estresse oxidativo exceder a capacidade de defesa antioxidante, a LDL pode ser oxidada (LIU, 1999).

Estudos experimentais têm demonstrado que a LDL nativa torna-se aterogênica quando é convertida em LDL oxidada (STEINBERG *et al.*, 1989; STEINBERG, 1993b, a; WITZTUM, 1994). Partículas oxidadas de LDL agem como ligantes para os receptores *scavenger* em macrófagos, os quais podem ser transformados em células espumosas repletas de colesterol, característica das lesões ateroscleróticas que aparecem precocemente. Além disso, estudos epidemiológicos indicam que a oxidação da LDL está associada com formas graves de aterosclerose coronária (REGNSTROM *et al.*, 1992). HOLVOET *et al.* (1998), demonstraram que pacientes com doença coronária apresentaram níveis elevados de LDL oxidada.

A LDL parcialmente oxidada pode circular no plasma tempo suficiente para entrar, acumular e ser degradada na íntima arterial (JUUL *et al.*, 1996).

A LDL oxidada encontra-se em níveis mais elevados em homens, comparando-se com mulheres, o que está de acordo com o fato de que homens geralmente têm maior incidência de DAC. Em ambos os sexos, o risco de aterosclerose está reduzido pelo exercício, através da diminuição de LDL oxidada circulante (VASANKARI *et al.*, 1998).

O exercício físico intenso, por vários anos, está associado com uma redução da fração de LDL oxidada no plasma (KUJALA *et al.*, 1996), enquanto o exercício físico agudo prolongado não altera esta fração (VASANKARI *et al.*, 1997b, a).

Neste sentido, VASANKARI *et al.* (1998) demonstraram que um programa de 10 meses de exercício físico, 3 a 4 vezes por semana foi suficiente para reduzir a LDL oxidada em indivíduos sedentários.

As subfrações mais densas de LDL – LDL₂ e LDL₃ – são mais suscetíveis à modificação oxidativa e podem, por isso, contribuir mais para formação de células espumosas do que a subfração de LDL menos densa, LDL₁ (DE GRAAF *et al.*, 1991); a comparação entre atletas de resistência e controles sedentários indica que a concentração da subfração de LDL pequena e densa é significativamente menor nos atletas do que em indivíduos sedentários. Isto é uma explicação plausível para a oxidação diminuída de LDL depois de um programa de exercício (WILLIAMS *et al.*, 1986; KRAUS *et al.*, 2002; DUNCAN *et al.*, 2003), juntamente com a ação antioxidante da HDL, que se encontra aumentada no exercício. Em

indivíduos treinados, a LDL é menos suscetível à oxidação quando comparada a sedentários controles (SANCHEZ-QUESADA *et al.*, 1997).

Além disso, ciclistas apresentaram níveis plasmáticos mais baixos de LDL oxidada, provavelmente devido a uma remoção plasmática mais rápida da LDL quando comparados a indivíduos sedentários (VINAGRE *et al.*, 2002), o que também diminui a chance dessa lipoproteína sofrer oxidação.

1.6. Exercício e função endotelial

O exercício físico é uma importante alternativa para restaurar a função endotelial por apresentar ações sobre o sistema cardiovascular.

A elevação do débito cardíaco e o aumento da pressão de perfusão durante a atividade física aumentam a força que o sangue exerce na parede vascular. Esse efeito é conhecido como *shear stress* e é um dos principais responsáveis pelo aumento da produção de NO, resultando no relaxamento do músculo vascular, com conseqüente vasodilatação (SESSA *et al.*, 1994b; FISHER *et al.*, 2002).

O relaxamento vascular encontra-se alterado nas dislipidemias e DCV. Na hipercolesterolemia ocorre redução da atividade da NOS e alteração na produção de NO (NIEBAUER *et al.*, 1999). Entretanto, sabe-se que normalização nos níveis de LDL-C melhora a resposta vasodilatadora (ANDERSON *et al.*, 1995).

OBJETIVO

2. OBJETIVO

Avaliar em indivíduos hipercolesterolêmicos os efeitos do treinamento físico na remoção plasmática da LDL, usando a nanoemulsão LDE como instrumento exploratório do metabolismo da LDL natural.

Avaliar se há alterações no perfil oxidante em indivíduos hipercolesterolêmicos submetidos ao treinamento físico.

CASUÍSTICA

3. CASUÍSTICA

A informação prévia detalhada de todo o protocolo foi dada a todos os participantes, antes do início do estudo. Todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, o qual foi preenchido em duas vias, assinado pelo paciente ou por seu responsável legal, sendo uma via entregue ao paciente e outra arquivada no prontuário, conforme a Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde de 10/10/1996. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 29. 01. 04, Protocolo de Pesquisa nº 707/03, intitulado: “Efeitos do exercício físico no metabolismo de uma emulsão lipídica artificial semelhante à LDL, em indivíduos hipercolesterolêmicos”, apresentado pela Comissão de Ética do Instituto do Coração.

Todos os participantes foram avaliados por um médico antes de qualquer procedimento.

- **Grupo Hipercolesterolêmico (H):**

- 12 indivíduos voluntários, hipercolesterolêmicos, com níveis plasmáticos de LDL-C maior que 130 mg/dL e menor que 190 mg/dL, que foram submetidos a treinamento físico aeróbio, em condições pré-determinadas, 4 vezes por semana, uma hora por dia, durante 4 meses. Os participantes foram submetidos ao teste ergoespirométrico antes e após o treinamento físico e dieta, para avaliação da capacidade funcional.

Na tabela 1, observa-se sexo, idade, índice de massa corpórea (IMC) e circunferência abdominal desses indivíduos.

- **Grupo Normolipidêmico (N):**

- 12 indivíduos voluntários, normolipidêmicos, que foram submetidos a treinamento físico aeróbio, em condições pré-determinadas, 4 vezes por semana, uma hora por dia, durante 4 meses. Os participantes foram submetidos ao teste ergoespirométrico antes e após o início do treinamento, para avaliação da capacidade funcional.

Na tabela 2, observa-se sexo, idade, índice de massa corpórea (IMC) e circunferência abdominal desses indivíduos.

- **Grupo Hipercolesterolêmico Controle (HC):**

- 8 indivíduos voluntários, hipercolesterolêmicos, com níveis plasmáticos de LDL-C maior que 130 mg/dL e menor que 190 mg/dL que não realizaram treinamento físico. Os participantes foram submetidos ao teste ergoespirométrico, para avaliação da capacidade funcional. Foram realizadas 2 avaliações, sendo a segunda após 4 meses da primeira, com o objetivo de eliminar os possíveis vieses relacionados com variações sazonais.

Na tabela 3, observa-se sexo, idade, índice de massa corpórea (IMC) e circunferência abdominal desses indivíduos.

- **Grupo Normolipidêmico Controle (NC):**

- 8 indivíduos voluntários, normolipidêmicos, que não realizaram treinamento físico. Os participantes foram submetidos ao teste ergoespirométrico, para avaliação da capacidade funcional. Foram realizadas 2 avaliações sendo a segunda após 4 meses da primeira, com o objetivo de eliminar os possíveis vieses relacionados com variações sazonais.

Na tabela 4, observa-se sexo, idade, índice de massa corpórea (IMC) e circunferência abdominal desses indivíduos.

O estudo foi realizado em homens e mulheres, com idade entre 20 e 60 anos, independente da raça.

- *Critérios de inclusão:*

- Homens ou mulheres;
- Idade entre 20 e 60 anos;
- Para os grupos hipercolesterolêmicos: indivíduos com LDL-C entre 130 e 190 mg/dL;
- Para os grupos normolipidêmicos: indivíduos com LDL-C abaixo de 130 mg/dL

- *Critérios de exclusão:*

- Hipertensão arterial;
- *Diabetes Mellitus*;
- Disfunção renal;
- Disfunção hepática;
- Uso de medicamentos que alteram o perfil lipídico;

- Uso de medicamentos hipolipemiantes;
- Coronariopatas;
- Indivíduos que realizavam treinamento físico;
- Indivíduos que faziam dieta.

O número de participantes foi escolhido baseando-se em estudos de metabolismo de lipoproteínas artificiais desenvolvidos em nosso laboratório (MARANHAO *et al.*, 1992; ADES *et al.*, 2001; PINTO *et al.*, 2001; GRAZIANI *et al.*, 2002; SANTOS *et al.*, 2003).

TABELA 1. Características do grupo hipercolesterolêmico submetido a treinamento físico

| INDIVÍDUOS | SEXO | IDADE (anos) | PRÉ-TREINO | | PÓS-TREINO | |
|------------|------|-----------------|-----------------------------|------------|-----------------------------|------------|
| | | | IMC (kg/m ²) | CA (cm) | IMC (kg/m ²) | CA (cm) |
| VRS | M | 20 | 23 | 86 | 22 | 85 |
| RMR | M | 28 | 26 | 97 | 26 | 93 |
| NTC | M | 51 | 36 | 111 | 34 | 105 |
| FAT | M | 56 | 29 | 96 | 28 | 98 |
| JAF | M | 52 | 28 | 104 | 28 | 105 |
| RPS | M | 50 | 30 | 110 | 30 | 108 |
| MSVL | M | 33 | 26 | 91 | 25 | 89 |
| CAPM | M | 29 | 36 | 120 | 33 | 112 |
| ECO | F | 30 | 22 | 78 | 22 | 75 |
| MCB | F | 50 | 29 | 91 | 29 | 89 |
| CJP | F | 24 | 20 | 77 | 20 | 77 |
| GW | F | 52 | 25 | 87 | 26 | 85 |
| | | IDADE | IMC | CA | IMC | CA |
| Média ± DP | | 40 ± 13 | 27 ± 5 | 95 ± 13 | 27 ± 5 | 94 ± 13 |

IMC= índice de massa corpórea, CA = circunferência abdominal, DP = desvio padrão, M = masculino, F = feminino

TABELA 2. Características do grupo normolipidêmico, submetido a treinamento físico

| INDIVÍDUOS | SEXO | IDADE (anos) | PRÉ-TREINO | | PÓS-TREINO | |
|------------|------|-----------------|-----------------------------|------------|-----------------------------|------------|
| | | | IMC (kg/m ²) | CA (cm) | IMC (kg/m ²) | CA (cm) |
| DB | M | 21 | 21 | 77 | 20 | 78 |
| JSD | M | 37 | 23 | 89 | 22 | 81 |
| JOF | M | 57 | 27 | 110 | 28 | 110 |
| ARP | M | 35 | 28 | 95 | 28 | 95 |
| ATM | F | 26 | 20 | 74 | 20 | 69 |
| ESF | F | 26 | 19 | 78 | 19 | 78 |
| ESS | F | 49 | 29 | 89 | 29 | 88 |
| NGA | F | 56 | 23 | 77 | 22 | 77 |
| SP | F | 30 | 22 | 83 | 21 | 81 |
| LIS | F | 54 | 26 | 91 | 26 | 90 |
| ISA | F | 49 | 25 | 90 | 26 | 90 |
| FSP | F | 21 | 21 | 74 | 21 | 74 |
| | | IDADE | IMC | CA | IMC | CA |
| Média ± DP | | 38 ± 14 | 24 ± 3 | 86 ± 11 | 23 ± 4 | 84 ± 11 |

IMC= índice de massa corpórea, CA = circunferência abdominal, DP = desvio padrão, M = masculino, F = feminino

TABELA 3. Características do grupo hipercolesterolêmico controle na 1ª avaliação e 4 meses após, na 2ª avaliação

| INDIVÍDUOS | SEXO | 1ª avaliação | | | 2ª avaliação | |
|------------|------|-----------------|-----------------------------|------------|-----------------------------|------------|
| | | IDADE (anos) | IMC (kg/m ²) | CA (cm) | IMC (kg/m ²) | CA (cm) |
| MAGS | M | 37 | 23 | 89 | 24 | 86 |
| CAB | M | 38 | 31 | 96 | 29 | 94 |
| GSC | M | 30 | 33 | 107 | 32 | 111 |
| FW | M | 31 | 28 | 96 | 28 | 95 |
| IS | F | 53 | 29 | 90 | 29 | 96 |
| RGO | F | 50 | 26 | 86 | 25 | 84 |
| MASM | F | 58 | 27 | 86 | 27 | 85 |
| RS | F | 51 | 27 | 86 | 27 | 86 |
| | | IDADE | IMC | CA | IMC | CA |
| Média ± DP | | 43 ± 11 | 28 ± 3 | 92 ± 7 | 28 ± 3 | 93 ± 10 |

IMC= índice de massa corpórea, CA = circunferência abdominal, DP = desvio padrão, M = masculino, F = feminino

TABELA 4. Características do grupo normolipidêmico controle na 1ª avaliação e 4 meses após, na 2ª avaliação

| INDIVÍDUOS | SEXO | 1ª AVALIAÇÃO | | | 2ª AVALIAÇÃO | |
|------------|------|-----------------|-----------------------------|------------|-----------------------------|------------|
| | | IDADE (anos) | IMC (kg/m ²) | CA (cm) | IMC (kg/m ²) | CA (cm) |
| ATG | M | 34 | 23 | 83 | 24 | 86 |
| CSM | M | 22 | 22 | 79 | 22 | 77 |
| DL | M | 26 | 26 | 94 | 26 | 94 |
| ESM | M | 32 | 33 | 110 | 31 | 105 |
| GLR | M | 44 | 24 | 93 | 23 | 89 |
| DCSG | F | 44 | 29 | 101 | 29 | 104 |
| WMS | F | 50 | 24 | 78 | 25 | 80 |
| NS | F | 46 | 21 | 80 | 20 | 80 |
| | | IDADE | IMC | CA | IMC | CA |
| Média ± DP | | 37 ± 10 | 25 ± 4 | 90 ± 12 | 25 ± 4 | 89 ± 11 |

IMC= índice de massa corpórea, CA = circunferência abdominal, DP = desvio padrão, M = masculino, F = feminino

MATERIAL E MÉTODOS

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Determinações bioquímicas

As avaliações do perfil lipídico foram realizadas no Laboratório de Metabolismo de Lípidos do Instituto do Coração do HC-FMUSP, nos participantes que estavam em jejum de 12 horas.

A determinação dos níveis plasmáticos de triglicérides foi realizada através de método enzimático (Merck S.A. Indústrias Químicas - Rio de Janeiro, Brasil). O colesterol total foi determinado por método colorimétrico enzimático (Chod-Pap, Merck S.A. Indústrias Químicas - Rio de Janeiro, Brasil). O colesterol de HDL foi determinado pelo mesmo método utilizado para o colesterol total, após precipitação química das lipoproteínas que contem apo B, utilizando-se reagente precipitante constituído por cloreto de magnésio e ácido fosfotungstico. O valor do colesterol de LDL foi obtido pela diferença entre o colesterol total e a somatória do colesterol de HDL e colesterol de VLDL (fórmula de Friedewald). O colesterol de VLDL foi calculado através da divisão dos níveis plasmáticos de triglicérides por 5.

Fórmula de Friedewald: colesterol de LDL= [colesterol total - (HDL-C + VLDL-C)]

Colesterol de VLDL= triglicérides/5

As concentrações plasmáticas de apo A1 e B foram determinadas através do método imunoturbidimétrico, utilizando-se analisadores automáticos (Roche/ Hitachi – Roche Diagnostics –Mannheim).

4.2. Emulsão de LDL artificial

4.2.1. Preparação da LDE marcada com oleato de colesterol-¹⁴C

A LDE foi preparada segundo a técnica descrita por Ginsburg et al. (1982) e modificado por Maranhão et al. (1993). Em um frasco, foram pipetados 40 mg de fosfatidilcolina, 20 mg de oleato de colesterol, 1 mg de trioleína e 0,5 mg de colesterol (Sigma Chemical Co – St. Louis, EUA), a partir de estoques preparados em clorofórmio/metanol (2:1) (Merck – Darmstadt, Alemanha). Foram adicionados 70 kBq de ¹⁴C-oleato de colesterol (Amersham International – Reino Unido). A seguir, a mistura foi seca sob fluxo de nitrogênio, em banho-maria 37°C e mantidas em dessecador a vácuo, por 16 horas, a 4°C, para remoção dos solventes residuais. A mistura de lípides, ressuspensa com tampão-tris HCl, foi então emulsificada por irradiação ultra-sônica de 125 watts de potência, durante 3 horas, sob uma atmosfera de nitrogênio, com temperatura variando de 51 e 55 °C. Em seguida, a emulsão foi purificada através de duas etapas de ultracentrifugação e esterilizada através de passagem em filtro Millipore 0,22 µm de diâmetro.

Todo o material utilizado foi despirogenizado em estufa 180°C, durante 90 minutos e, após, esterilizado em autoclave, 120°C por 20 minutos. As emulsões foram testadas quanto a sua esterilidade e pirogenicidade, antes da sua utilização nos participantes.

4.3. Estudos cinéticos

O estudo do metabolismo de LDL foi realizado no Laboratório de Metabolismo de Lípidos do Instituto do Coração do HC-FMUSP, nos participantes que estavam em jejum de 12 horas.

Foi primeiramente colhido o basal do paciente e então, foram injetados cerca de 100 µl de LDE, após a qual foram colhidas amostras de sangue (6,0 mL) em tubos de ensaio contendo 250 U.I. de heparina sódica (Roche – Brasil), em intervalos pré-determinados, 5 minutos, 1, 2, 4, 6, 8 e 24 horas. As amostras de sangue foram centrifugadas a 2.700 r.p.m., durante 10 minutos, em centrífuga Sorvall (modelo RT7, Wilmington, EUA), para obtenção de plasma. Alíquotas de 1,0 mL de plasma foram pipetadas em frascos de cintilação. Foram acrescentados a esses frascos, 5,0 mL de solução Ultima Gold™ XR (Packard – Groningen, Holanda) para a determinação da radioatividade presente nas amostras, utilizando-se um contador Beta (Packard, modelo 1660 TR, EUA).

4.3.1. Análise compartimental da curva de decaimento plasmático dos lípidos radioativos

A radioatividade presente nas amostras de plasma dos participantes foi utilizada para a determinação das curvas de decaimento plasmático e cálculo dos parâmetros cinéticos dos componentes lipídicos radioativos da emulsão, através do programa computacional de análise compartimental, AnaComp® versão 4.1 (MESQUITA, 1994).

A curva de decaimento plasmático da LDE apresenta um perfil biexponencial com um rápido decaimento inicial, seguido de um decaimento mais

lento. Esse perfil levou à adoção de um modelo com dois compartimentos a partir do qual foram calculados os parâmetros cinéticos (k).

Os compartimentos e os parâmetros cinéticos (figura 1) desse modelo são definidos do seguinte modo:

- compartimento 1: emulsão LDE , introduzida no espaço intravascular, assim como foi injetada;
- compartimento 2: LDE após aquisição de apolipoproteínas, no plasma;
- $k_{1,0}$: remoção não específica da LDE;
- $k_{1,2}$: transformação da LDE pela aquisição de apolipoproteínas
- $k_{2,0}$: remoção de LDE do compartimento plasmático para espaço extravascular.

Para representar a remoção das partículas foram utilizados os parâmetros denominados taxas fracionais de remoção (TFR), em h^{-1} , dos lípides marcados, utilizando-se as respectivas taxas fracionais de transferência (k).

$$TFR = (k_{1,0} + k_{1,2}) \times k_{2,0} / k_{1,2} + k_{2,0}$$

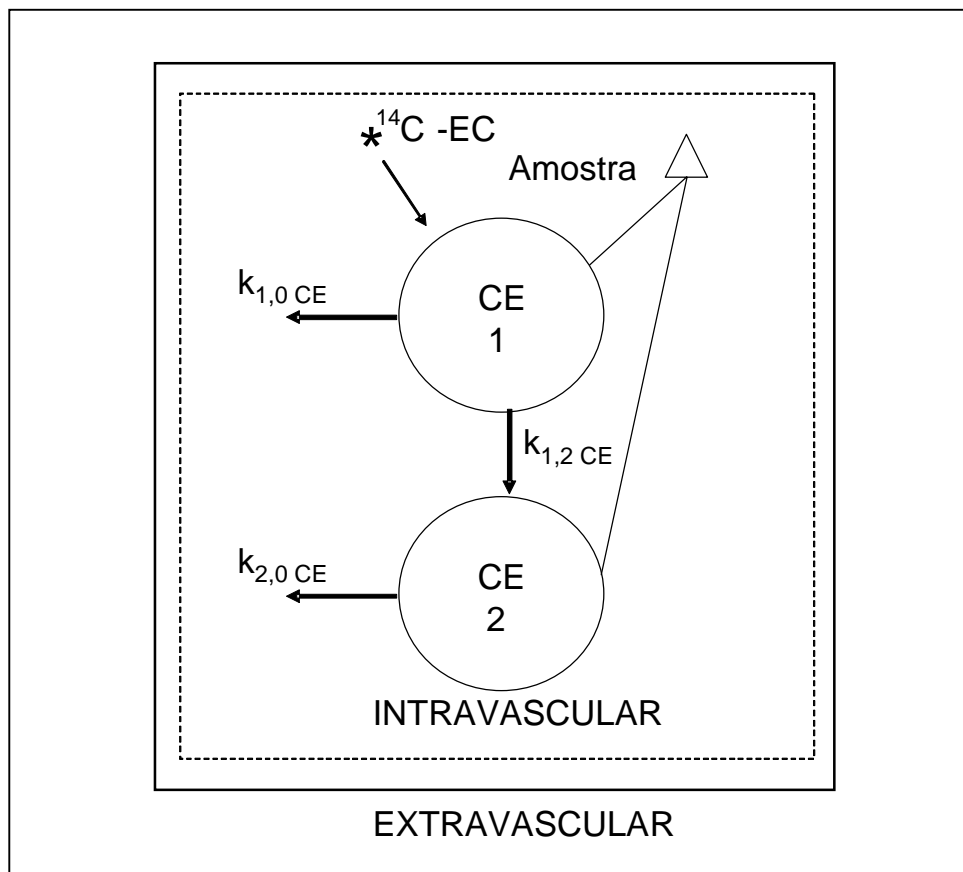


Figura 1. Modelo compartimental utilizado para analisar a cinética plasmática do éster de colesterol da LDE.

4.3.2. Ausência de risco

A dose radiológica injetada foi avaliada de acordo com as normas da "International Commission on Radiological Protection" (ICRP) (SOWBY, 1984). O parâmetro "Annual Limit for Intake" (ALI) de radionuclídeo é definido como a quantidade de radioisótopo que induz a uma dose equivalente de 50 mSv. Para componentes orgânicos marcados com ^{14}C ou ^3H , os valores de ALI são 9×10^7 e 3×10^9 Bq, respectivamente. No presente estudo, a dose injetada de ^{14}C foi de $22,2 \times 10^4$ Bq, o que equivale a: $(22,2 \times 10^4 \text{ Bq} / 9 \times 10^7 \text{ Bq}) \times 50\text{mSv} = 0,1233\text{mSv}$. Para o ^3H , a dose injetada foi de $44,4 \times 10^4$ Bq, portanto a dose equivalente: $(44,4 \times 10^4 \text{ Bq} / 3 \times 10^9 \text{ Bq}) \times 50 \text{ mSv} = 0,0075 \text{ mSv}$.

A dose equivalente incorporada no corpo inteiro, em consequência da exposição aos lípides radioativos, foi estimada em 0,04 mSv, conforme avaliado pelo método MIRD - Medical Internal Radiological Dosimetry (SMITH, 1977). Os dados descritos para ratos pesando 0,4 kg foram ajustados para seres humanos, estimando-se um peso médio de 70 kg, utilizando-se um fator de correção com a equação seguinte:

$$KHomen = kRato \times (70kg/0,4kg)^{1-x}$$

O valor exponencial X representa uma escala de variações interespecies da farmacocinética, levando em consideração o tempo biológico de cada espécie, que varia de 0,65 a 0,95. Considerando o valor de X=0,86, estima-se para os seres humanos, um nível plasmático total de 204 mg/dL e uma excreção diária de colesterol de 1250 mg/dia (BOXENBAUM, RONFELD, 1983).

Esse valor está dentro da média descrita em avaliações laboratoriais desses parâmetros, em seres humanos (MARANHAO, QUINTAO, 1983).

O método acima descrito permite estimar que os participantes deste estudo receberam por dose injetada de ^{14}C -oleato de colesterol, 0,26 mGy no intestino grosso inferior, 0,5 mGy no intestino grosso superior, 0,18 mGy na pele, 0,13 mGy na superfície dos ossos e 0,13 mGy no fígado. A dose recebida pelos pulmões, coração, ovários ou testículo é desprezível. Em conformidade com as normas de proteção radiológica (Comissão Nacional de Energia Nuclear, 1988), este valor é muito inferior ao máximo permitido que é de 1 mSv. A dose de radiação induzida pela injeção dos radioisótopos é menor que a obtida com a maioria dos procedimentos radiológicos, sendo cerca de 10

vezes menor que a dose induzida por uma radiografia de crânio (ALTMAN, 1974).

4.4. Determinação da concentração plasmática de LDL oxidada

Os níveis plasmáticos de LDL oxidada foram determinados através de um método imunoenzimático (ELISA), utilizando um anticorpo monoclonal específico de rato, "Mercodia Oxidized LDL ELISA" (HOLVOET *et al.*, 1998).

4.5. Suscetibilidade à oxidação da LDL

A LDL foi isolada por ultracentrifugação em gradiente de densidade e dialisada em solução fisiológica. Foi realizada a determinação de proteínas pelo método de Lowry das amostras de LDL e feito o ajuste para 100mg/mL de proteína. À amostra foi adicionado sulfato de cobre (CuSO₄) 50mM, como sistema oxidante. A mistura foi colocada em espectrofotômetro a 37 °C por 2 horas, 234 nm. A formação de dienos conjugados foi determinada pela variação de absorvância. Calculou-se o tempo, em minutos, de resistência da LDL à oxidação (*lag time*) (ESTERBAUER *et al.*, 1989). O *lag time* de oxidação das LDL representa o tempo que estas lipoproteínas resistem à oxidação.

4.6. Análise do tamanho da HDL

O tamanho da lipoproteína foi medido por espalhamento de luz (light scattering), utilizando o equipamento Laser Light Scattering (ZetaPALMS, Brookhaven Instr. Corp.). A HDL foi separada por precipitação química das partículas lipoprotéicas que continham apo B, através da adição de polietilenoglicol 8000 (200g/L). O sobrenadante contendo HDL foi diluído em

solução de cloreto de sódio (NaCl) 0,15M e passado através de um filtro millipore® 0,22µm.

O diâmetro da partícula (nm) foi medido por espalhamento de luz, coletada em um ângulo de 90° e 658 nm e expressos pelo resultado médio obtido em 5 corridas (LIMA, MARANHAO, 2004).

4.7. Avaliação da capacidade cardiorespiratória durante o exercício progressivo máximo

O teste ergoespirométrico foi realizado no setor de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor-HC-FMUSP.

Foi realizado, inicialmente, um eletrocardiograma em repouso utilizando-se as doze derivações padrão (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6) em eletrocardiógrafo (Tecnologia Eletrônica Brasileira – TEB, modelo SM 310). A pressão arterial de repouso foi medida pelo método auscultatório. Em seguida, os indivíduos realizaram um teste ergométrico, em cicloergômetro eletromagnético (Medfit), seguindo protocolo de rampa com velocidade média de 60 rotações por minuto e incrementos de carga constantes até a exaustão, sendo os protocolos escolhidos pelos avaliadores, de acordo com a característica física de cada indivíduo ou pela carga máxima predita (menos 10% e dividida por 10 minutos).

Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado com três elevações simultâneas (CM5, D2 modificado e V2). A frequência cardíaca (FC) foi registrada em repouso, com o indivíduo posicionado no cicloergômetro, ao final de cada minuto do teste de esforço e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação. A pressão arterial foi

aferida, sempre pelo mesmo avaliador, manualmente em esfignomanômetro de mercúrio por método auscultatório, em repouso, a cada 2 minutos durante o exercício e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação.

Qualquer alteração eletrocardiográfica observada que pudesse comprometer o protocolo experimental, excluiu o indivíduo do estudo.

A avaliação da capacidade aeróbia máxima foi realizada através da medida direta do consumo de oxigênio (VO_2 max).

Simultaneamente ao teste de esforço, o indivíduo estava conectado a um ergoespirômetro computadorizado (CAD/Net Medical Graphics Corporation – MGC, modelo 2001), através de um sistema de válvula e traquéia onde a ventilação pulmonar (VE) foi medida por um pneumotacógrafo a cada expiração do indivíduo. Através de sensores de oxigênio (O_2) e de dióxido de carbono (CO_2), foram analisadas as concentrações de O_2 e CO_2 , respectivamente a cada ciclo respiratório. A partir das análises da VE e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o VO_2 e a produção de CO_2 . O VO_2 max foi considerado o consumo de O_2 obtido no pico do exercício, quando o indivíduo encontrava-se em exaustão.

4.7.1. Determinação do limiar anaeróbio e do ponto de compensação respiratório

Além da determinação da capacidade funcional máxima do participante, foram determinados o limiar anaeróbio (LA) e o ponto de compensação respiratório (PCR) que foram utilizados para prescrição da intensidade de treinamento físico (SKINNER, MCLELLAN, 1980). O LA foi considerado no minuto em que o indivíduo apresentou valores de equivalente ventilatório de

oxigênio (VE/VO_2) e pressão parcial de oxigênio no final da expiração ($PetO_2$) mais baixos, antes de iniciarem um aumento progressivo e incremento do valor de razão de troca respiratório (RER) não linear.

O PCR foi considerado no minuto em que o indivíduo apresentou valores de equivalente ventilatório de gás carbônico (VE/VCO_2) mais baixos, antes de iniciarem um aumento progressivo e pressão parcial de gás carbônico no final da expiração ($PetCO_2$) mais alta, antes de começar a diminuir.

4.8. Protocolo de treinamento físico

Após as avaliações iniciais, o grupo experimental de indivíduos foi submetido a um período de 4 meses de treinamento físico, com uma frequência de 3 a 4 sessões semanais e duração de 50 minutos no 1^o mês e 60 minutos a partir do 2^o mês, assim distribuídos:

-5 minutos de alongamento;

-40 minutos de exercício aeróbio (bicicleta ergométrica), com intensidade variando entre o LA e o PCR;

-10 minutos de exercícios localizados;

-5 minutos de relaxamento.

Todo o protocolo de treinamento foi orientado por um profissional especializado que fez acompanhamento individual com os participantes.

4.9. Fluxo sangüíneo

Para avaliação do fluxo sangüíneo muscular, optou-se pelo método da pletismografia de oclusão venosa. Escolheu-se o braço não dominante para a análise o qual foi mantido acima do nível do coração para permitir uma

drenagem venosa adequada. Um tubo silástico de mercúrio foi posicionado na região do antebraço e conectado a um pletismógrafo (Hokanson, Bellevue, Washington). Dois manguitos foram posicionados, um ao redor do punho e outro em torno da parte média do braço. Após a insuflação do manguito situado no punho para valores acima da pressão arterial sistólica, ocorria a insuflação do manguito no braço, porém com valores superiores aos da pressão venosa, impedindo o retorno de sangue para a circulação central. Repetiu-se este procedimento a cada 15 segundos. O aumento do volume em antebraço causado pela interrupção do retorno venoso desencadeava um aumento na tensão do tubo silástico de mercúrio e refletia vasodilatação daquela região específica. A condutância do antebraço foi avaliada de forma indireta, através da divisão do fluxo sangüíneo pela pressão arterial média (mmHg) em antebraço (mL de sangue/ min/ 100 mL de tecido). O registro do fluxo muscular foi gravado em computador e analisado posteriormente em software específico (AT/CODAS). A pressão arterial foi aferida de forma não invasiva, através de método oscilométrico realizado por monitor automático (DIXTAL). A frequência cardíaca foi determinada por registro eletrocardiográfico, através de eletrodos bipolares. Padronizou-se a derivação de DII para todos os experimentos. O sinal foi pré-amplificado (polígrafo Gold) e convertido para a forma digital.

4.10. Análise estatística

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias e desvios-padrão e

medianas. Para as variáveis qualitativas calcularam-se frequências absolutas e relativas.

Para a análise da hipótese de igualdade entre os quatro grupos no momento pré utilizou-se a Análise de Variância (ANOVA) a um fator com comparações múltiplas realizadas através do teste de Bonferroni. Quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada utilizou-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

Para a análise da hipótese de igualdade entre os dois momentos, em cada grupo, utilizou-se o teste t pareado (ROSNER, 1986).

A correlação entre variáveis foi analisada através do coeficiente de correlação de Spearman.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Parâmetros avaliados antes do treinamento e na 1ª avaliação entre os grupos estudados

Os parâmetros clínicos e o volume máximo de oxigênio consumido não apresentaram diferença entre os grupos avaliados antes do treinamento e na 1ª avaliação (TABELA 5). O colesterol total, LDL-C, Apo B e LDL oxidada foram diferentes nos grupos hipercolesterolêmico e hipercolesterolêmico controle quando comparados aos grupos normolipidêmico e normolipidêmico controle. A condutância foi diferente entre os grupos hipercolesterolêmico e normolipidêmico. Os demais parâmetros avaliados não apresentaram diferença entre os grupos (TABELA 6). A taxa fracional de remoção do éster de colesterol e as taxas de transferência não apresentaram diferenças entre os grupos antes do treinamento e na 1ª avaliação (TABELA 7).

TABELA 5. Comparação dos parâmetros clínicos e do VO₂máx entre os grupos hipercolesterolêmico, normolipidêmico (antes do treinamento) e hipercolesterolêmico controle e normolipidêmico controle (1ª avaliação)

| Parâmetros | H | N | HC | NC | p |
|---------------------|----------|---------|----------|----------|--------|
| Idade | 40 ± 13 | 38 ± 14 | 43 ± 11 | 37 ± 10 | 0,7432 |
| IMC | 27 ± 5 | 24 ± 3 | 28 ± 3 | 25 ± 4 | 0,0574 |
| CA | 95 ± 13 | 86 ± 11 | 92 ± 7 | 90 ± 12 | 0,2148 |
| FC | 70 ± 8 | 69 ± 7 | 69 ± 4 | 67 ± 13 | 0,9420 |
| PAS | 136 ± 47 | 133 ± 8 | 144 ± 22 | 147 ± 14 | 0,8539 |
| PAM | 98 ± 15 | 84 ± 8 | 99 ± 15 | 93 ± 10 | 0,8539 |
| PAD | 78 ± 11 | 68 ± 7 | 74 ± 13 | 73 ± 9 | 0,2961 |
| VO ₂ máx | 27 ± 5 | 28 ± 8 | 27 ± 9 | 27 ± 9 | 0,9694 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; IMC = índice de massa corpórea (em kg/m²), CA = circunferência abdominal (em cm), FC = frequência cardíaca (em bmp), PAS = pressão arterial sistólica (em mmHg), PAM = pressão arterial média (em mmHg), PAD = pressão arterial diastólica (em mmHg), VO₂ máx = volume máximo de oxigênio consumido (em mL/kg/min); Anova

TABELA 6. Comparação dos parâmetros bioquímicos (em mg/dL), LDL oxidada (em U/L), diâmetro da HDL (em nm), *lag time* (em seg), fluxo sanguíneo (em mL/min/100 mL) e condutância (em U) entre os grupos hipercolesterolêmico, normolipidêmico (antes do treinamento) e hipercolesterolêmico controle e normolipidêmico controle (1ª avaliação)

| Parâmetros | H | N | HC | NC | p |
|------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|---------|
| Colesterol total | 230 ± 30* | 171 ± 31 | 240 ± 25* | 179 ± 31 | < 0,001 |
| VLDL-C | 29 ± 11 | 21 ± 10 | 28 ± 12 | 20 ± 11 | 0,1569 |
| LDL-C | 157 ± 20* | 97 ± 25 | 159 ± 19* | 103 ± 26 | < 0,001 |
| HDL-C | 45 ± 13 | 52 ± 9 | 53 ± 10 | 56 ± 13 | 0,1745 |
| Triglicérides | 145 ± 55 | 104 ± 51 | 141 ± 60 | 99 ± 55 | 0,1450 |
| Glicose | 88 ± 11 | 83 ± 12 | 90 ± 13 | 78 ± 5 | 0,1743 |
| Apo A1 | 140 ± 35 | 143 ± 25 | 150 ± 26 | 140 ± 24 | 0,8602 |
| Apo B | 122 ± 21* | 76 ± 16 | 116 ± 11* | 78 ± 17 | < 0,001 |
| LDL oxidada | 96 ± 27* | 62 ± 22 | 97 ± 17* | 68 ± 31 | 0,0037 |
| Diâmetro da HDL | 11,1 ± 2,0 | 10,1 ± 1,3 | 9,4 ± 0,8 | 10,3 ± 1,4 | 0,2924 |
| <i>Lag time</i> | 35 ± 13 | 40 ± 22 | 29 ± 35 | 45 ± 26 | 0,7862 |
| Fluxo | 2,23 ± 0,57 | 2,88 ± 0,57 | 2,02 ± 0,84 | 3,19 ± 1,25 | 0,0568 |
| Condutância | 2,31 ± 0,76† | 3,57 ± 0,50 | 2,08 ± 0,84 | 3,54 ± 1,73 | 0,0197* |

Dados expressos em média ± desvio padrão; HDL-C = colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-C = colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-C = colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo = Apolipoproteína; Anova.

* p < 0,05 comparado com normolipidêmico e normolipidêmico controle;

† p < 0,05 comparado com normolipidêmico;

TABELA 7. Comparação da taxa fracional de remoção e das taxas de transferência do éster de colesterol da nanoemulsão LDE (TFR-EC-¹⁴C), entre os grupos hipercolesterolêmico, normolipidêmico (antes do treinamento) e hipercolesterolêmico controle e normolipidêmico controle (1ª avaliação)

| Parâmetros | H | N | HC | NC | p |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|
| TFR- CE- ¹⁴ C | 0,0443 ± 0,0126 | 0,0503 ± 0,0203 | 0,0554 ± 0,0110 | 0,0559 ± 0,0244 | 0,4284 |
| K 1,0 CE- ¹⁴ C | 0,3005 ± 0,2753 | 0,2289 ± 0,0701 | 0,6236 ± 0,5812 | 0,5762 ± 0,6779 | 0,1389 |
| K 2,0 CE- ¹⁴ C | 0,0290 ± 0,0108 | 0,0352 ± 0,0180 | 0,0784 ± 0,1113 | 0,0245 ± 0,0137 | 0,1474 |
| K 1,2 CE- ¹⁴ C | 0,9802 ± 1,4400 | 1,1410 ± 1,5730 | 1,2810 ± 0,9164 | 0,6340 ± 0,5849 | 0,3433 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; Anova.

5.2. Características clínicas

A circunferência abdominal, assim como, o índice de massa corpórea foram semelhante antes e após o treinamento físico nos grupos hipercolesterolêmico, normolipidêmico, e entre a 1ª e a 2ª avaliação nos grupos hipercolesterolêmico controle, normolipidêmico controle, como observado na TABELA 8, TABELA 9, TABELA 10 e TABELA 11, respectivamente. A frequência cardíaca (FC), a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial média (PAM) e a pressão arterial diastólica (PAD) foram semelhante antes e após o treinamento físico nos grupos hipercolesterolêmico, normolipidêmico, e entre a 1ª e a 2ª avaliação no grupo hipercolesterolêmico controle, como observado na TABELA 8, TABELA 9 e TABELA 10, respectivamente. No grupo normolipidêmico controle (TABELA 11) a pressão arterial sistólica foi menor após a 2ª avaliação quando comparado com a 1ª avaliação.

TABELA 8. Índice de massa corpórea (IMC) (em kg/m²), circunferência abdominal (CA) (em cm), frequência cardíaca (FC) (em bmp), pressão arterial sistólica (PAS) (em mmHg), pressão arterial média (PAM) (em mmHg), pressão arterial diastólica (PAD) (em mmHg) no grupo hipercolesterolêmico, antes e após o treino.

| Parâmetros | PRÉ-TREINO | PÓS-TREINO | p |
|--------------|------------|------------|--------|
| IMC (n = 12) | 27 ± 5 | 27 ± 5 | 0,4910 |
| CA (n = 12) | 95 ± 13 | 94 ± 13 | 0,2309 |
| FC (n = 11) | 70 ± 8 | 67 ± 5 | 0,2759 |
| PAS (n = 11) | 151 ± 15 | 144 ± 14 | 0,6216 |
| PAM (n = 11) | 98 ± 15 | 97 ± 12 | 0,7444 |
| PAD (n = 11) | 78 ± 11 | 77 ± 8 | 0,7327 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; teste “t” de Student”.

TABELA 9. Índice de massa corpórea (IMC) (em kg/m²), circunferência abdominal (CA) (em cm), frequência cardíaca (FC) (em bmp), pressão arterial sistólica (PAS) (em mmHg), pressão arterial média (PAM) (em mmHg), pressão arterial diastólica (PAD) (em mmHg) no grupo normolipidêmico, antes e após o treino.

| Parâmetros | PRÉ-TREINO | PÓS-TREINO | p |
|--------------|------------|------------|--------|
| IMC (n = 12) | 24 ± 3 | 23 ± 4 | 0,4382 |
| CA (n = 12) | 86 ± 11 | 84 ± 11 | 0,1039 |
| FC (n = 7) | 69 ± 7 | 68 ± 12 | 0,8502 |
| PAS (n = 7) | 133 ± 8 | 137 ± 15 | 0,4934 |
| PAM (n = 7) | 84 ± 8 | 89 ± 11 | 0,4112 |
| PAD (n = 7) | 68 ± 7 | 69 ± 8 | 0,8705 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; teste “t de Student”.

TABELA 10. Índice de massa corpórea (IMC) (em kg/m²), circunferência abdominal (CA) (em cm), frequência cardíaca (FC) (em bmp), pressão arterial sistólica (PAS) (em mmHg), pressão arterial média (PAM) (em mmHg), pressão arterial diastólica (PAD) (em mmHg) no grupo hipercolesterolêmico controle, entre a 1^a avaliação e a 2^a avaliação (4 meses após).

| Parâmetros | 1 ^a AVALIAÇÃO | 2 ^a AVALIAÇÃO | p |
|-------------|--------------------------|--------------------------|--------|
| IMC (n = 8) | 28 ± 3 | 28 ± 3 | 1,0000 |
| CA (n = 8) | 92 ± 7 | 93 ± 10 | 0,3710 |
| FC (n = 4) | 69 ± 4 | 65 ± 9 | 0,5014 |
| PAS (n = 4) | 144 ± 22 | 146 ± 25 | 0,8023 |
| PAM (n = 4) | 99 ± 15 | 101 ± 18 | 0,7439 |
| PAD (n = 4) | 74 ± 13 | 82 ± 19 | 0,2852 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; teste “t” de Student”.

TABELA 11. Índice de massa corpórea (IMC) (em kg/m²), circunferência abdominal (CA) (em cm), frequência cardíaca (FC) (em bmp), pressão arterial sistólica (PAS) (em mmHg), pressão arterial média (PAM) (em mmHg), pressão arterial diastólica (PAD) (em mmHg) no grupo normolipidêmico controle, entre a 1^a avaliação e a 2^a avaliação (4 meses após).

| Parâmetros | 1 ^a AVALIAÇÃO | 2 ^a AVALIAÇÃO | p |
|-------------|--------------------------|--------------------------|--------|
| IMC (n = 8) | 25 ± 4 | 25 ± 4 | 0,5161 |
| CA (n = 8) | 90 ± 12 | 89 ± 11 | 0,7397 |
| FC (n = 6) | 67 ± 13 | 67 ± 14 | 0,9466 |
| PAS (n = 6) | 147 ± 14 | 127 ± 11 | 0,0241 |
| PAM (n = 6) | 93 ± 10 | 83 ± 4 | 0,0541 |
| PAD (n = 6) | 73 ± 9 | 64 ± 5 | 0,1091 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; teste “t” de Student”.

5.3. Determinação do volume máximo de oxigênio consumido (VO₂ máx)

Como observado na TABELA 12, o volume máximo de oxigênio consumido foi maior nos grupos hipercolesterolêmico e normolipidêmico após o treinamento físico e nos grupos hipercolesterolêmico controle e normolipidêmico controle foi similar entre a 1^a e a 2^a avaliação.

Não houve correlação entre o VO₂max e o perfil lipídico e perfil oxidante.

TABELA 12. Volume máximo de oxigênio consumido (VO₂ máx) (em mL/kg/min), antes e após o treino, nos grupos hipercolesterolêmico e normolipidêmico e entre a 1^a avaliação e a 2^a avaliação (4 meses após) nos grupos hipercolesterolêmico controle e normolipidêmico controle.

| Grupo | PRÉ-TREINO | PÓS-TREINO | P |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------|
| Hipercolesterolêmico (n=12) | 27 ± 5 | 30 ± 6 | 0,0005 |
| Normolipidêmico (n=12) | 28 ± 8 | 34 ± 12 | < 0,0001 |
| | 1^a AVALIAÇÃO | 2^a AVALIAÇÃO | P |
| Hipercolesterolêmico controle (n=8) | 27 ± 9 | 26 ± 10 | 0,3200 |
| normolipidêmico controle (n=8) | 27 ± 9 | 27 ± 8 | 0,7627 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; teste “t” de Student”.

5.4. Determinação plasmática dos lípides, lipoproteínas, glicose e apolipoproteínas

As concentrações plasmáticas de VLDL-C, triglicérides, Apo A1, Apo B, glicose e LDL oxidada foram semelhantes no grupo hipercolesterolêmico, antes e após o treinamento físico. Entretanto, as concentrações plasmáticas de colesterol total e LDL-C foram significativamente menores e de HDL-C significativamente maior após o treinamento físico (TABELA 13). No grupo normolipidêmico, a concentração plasmática de LDL-C foi menor após o

treinamento físico e os demais parâmetros bioquímicos avaliados foram semelhantes antes e após o treinamento, conforme TABELA 14. Nos grupos hipercolesterolêmico controle (TABELA 15) e normolipidêmico controle (TABELA 16), as concentrações plasmáticas foram similares nas duas avaliações.

TABELA 13. Concentrações plasmáticas dos lípides, lipoproteínas, glicose, apolipoproteínas (em mg/dL) e LDL oxidada (em U/L) no grupo hipercolesterolêmico, antes e após o treino.

| DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS | PRÉ-TREINO (n = 12) | PÓS-TREINO (n = 12) | p |
|------------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Colesterol total | 230 ± 30 | 219 ± 29 | 0,0334 |
| VLDL-C | 29 ± 11 | 30 ± 17 | 0,6364 |
| LDL-C | 157 ± 20 | 138 ± 23 | 0,0058 |
| HDL-C | 45 ± 13 | 51 ± 10 | 0,0142 |
| Triglicérides | 145 ± 55 | 155 ± 84 | 0,5106 |
| Glicose | 88 ± 11 | 89 ± 12 | 0,6356 |
| Apo A1 | 140 ± 35 | 143 ± 22 | 0,5709 |
| Apo B | 122 ± 21 | 115 ± 29 | 0,1996 |
| LDL oxidada | 96 ± 27 | 100 ± 30 | 0,6193 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; HDL-C = colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-C = colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-C = colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo = Apolipoproteína; teste “t” de Student”.

TABELA 14. Concentrações plasmáticas dos lípides, lipoproteínas, glicose, apolipoproteínas (em mg/dL) e LDL oxidada (em U/L) no grupo normolipidêmico, antes e após o treino.

| DETERMINAÇÕES | PRÉ-TREINO | PÓS-TREINO | p |
|------------------|------------|------------|--------|
| BIOQUÍMICAS | (n = 12) | (n = 12) | |
| Colesterol total | 171 ± 31 | 167 ± 30 | 0,5340 |
| VLDL-C | 21 ± 10 | 21 ± 8 | 0,7930 |
| LDL-C | 97 ± 25 | 86 ± 25 | 0,0621 |
| HDL-C | 52 ± 9 | 60 ± 13 | 0,0243 |
| Triglicérides | 104 ± 51 | 102 ± 41 | 0,7967 |
| Glicose | 83 ± 12 | 81 ± 12 | 0,6984 |
| Apo A1 | 143 ± 25 | 148 ± 26 | 0,2578 |
| Apo B | 76 ± 16 | 79 ± 21 | 0,5810 |
| LDL oxidada | 62 ± 22 | 60 ± 17 | 0,5056 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; HDL-C = colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-C = colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-C = colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo = Apolipoproteína; teste “t” de Student”.

TABELA 15. Concentrações plasmáticas dos lípides, lipoproteínas, glicose, apolipoproteínas (em mg/dL) e LDL oxidada (em U/L) no grupo hipercolesterolêmico controle, entre a 1ª avaliação e a 2ª avaliação (4 meses após).

| DETERMINAÇÕES | 1ª AVALIAÇÃO (n = 8) | 2ª AVALIAÇÃO (n = 8) | p |
|------------------|-------------------------|-------------------------|--------|
| BIOQUÍMICAS | | | |
| Colesterol total | 240 ± 25 | 228 ± 19 | 0,2112 |
| VLDL-C | 28 ± 12 | 35 ± 16 | 0,0549 |
| LDL-C | 159 ± 19 | 142 ± 23 | 0,0683 |
| HDL-C | 53 ± 10 | 50 ± 17 | 0,5887 |
| Triglicérides | 141 ± 60 | 177 ± 77 | 0,0566 |
| Glicose | 90 ± 13 | 95 ± 18 | 0,3233 |
| Apo A1 | 150 ± 26 | 147 ± 26 | 0,4583 |
| Apo B | 116 ± 11 | 118 ± 9 | 0,5640 |
| LDL oxidada | 97 ± 17 | 85 ± 17 | 0,0956 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; HDL-C = colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-C = colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-C = colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo = Apolipoproteína; teste “t” de Student”.

TABELA 16. Concentrações plasmáticas dos lípidos, lipoproteínas, glicose, apolipoproteínas (em mg/dL) e LDL oxidada (em U/L) no grupo normolipidêmico controle, entre a 1ª avaliação e a 2ª avaliação (4 meses após).

| DETERMINAÇÕES | 1ª AVALIAÇÃO | 2ª AVALIAÇÃO | p |
|------------------|--------------|--------------|--------|
| BIOQUÍMICAS | (n = 8) | (n = 8) | |
| Colesterol total | 179 ± 31 | 160 ± 15 | 0,0953 |
| VLDL-C | 20 ± 11 | 20 ± 11 | 0,9258 |
| LDL-C | 103 ± 26 | 91 ± 16 | 0,3315 |
| HDL-C | 56 ± 13 | 49 ± 6 | 0,1786 |
| Triglicérides | 99 ± 55 | 100 ± 53 | 0,9344 |
| Glicose | 78 ± 5 | 78 ± 7 | 0,9750 |
| Apo A1 | 140 ± 24 | 144 ± 15 | 0,3526 |
| Apo B | 78 ± 17 | 84 ± 21 | 0,2993 |
| LDL oxidada | 68 ± 31 | 75 ± 33 | 0,6890 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; HDL-C = colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-C = colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-C = colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; Apo = Apolipoproteína; teste “t” de Student”.

5.5. Cinética plasmática da emulsão LDE

A taxa fracional de remoção do éster de colesterol (TFR-EC-¹⁴C) (FIGURA 2) e o $k_{2,0}$ (taxa de transferência) do éster de colesterol foram maiores no grupo hipercolesterolêmico após o treinamento físico, quando comparados com o pré-treinamento. Os demais parâmetros cinéticos da LDE foram similares (TABELA 17).

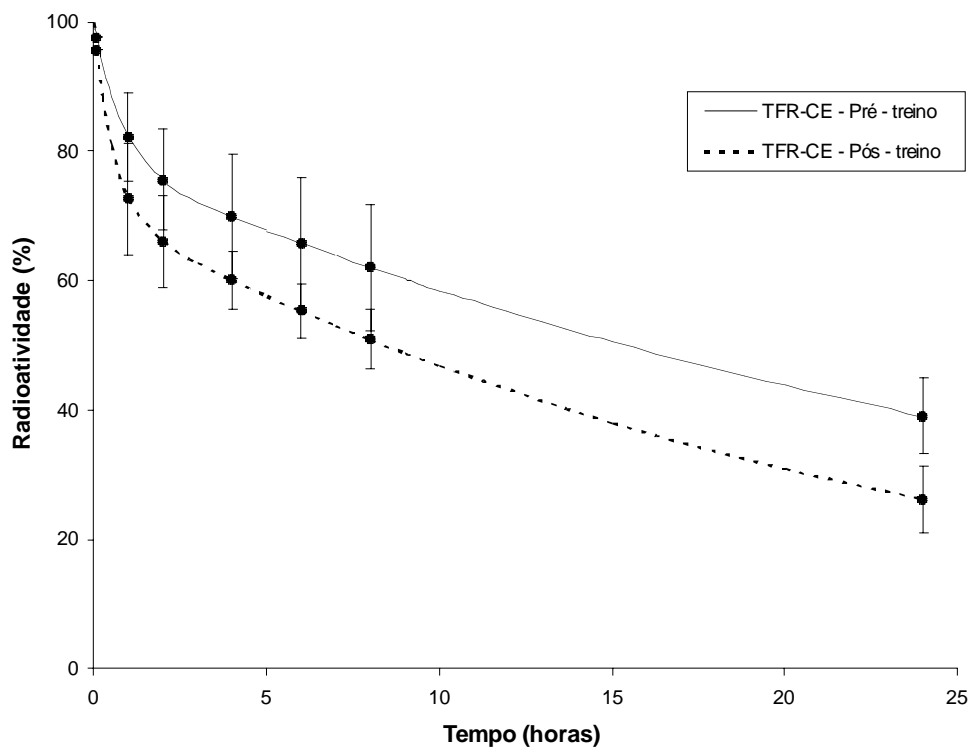


FIGURA 2. Curva de remoção plasmática do EC-¹⁴C no grupo hipercolesterolêmico antes e após o treinamento físico.

TABELA 17. Taxa fracional de remoção (TFR) e taxas de transferência (K) do éster de colesterol (EC-¹⁴C) da emulsão LDE (em h⁻¹) do grupo hipercolesterolêmico, antes e após o treino.

| Parâmetros | PRÉ-TREINO (n= 12) | PÓS-TREINO (n= 12) | p |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|--------|
| TFR- EC- ¹⁴ C | 0,0443 ± 0,0126 | 0,0602 ± 0,0187 | 0,0187 |
| K 1,0 EC- ¹⁴ C | 0,3005 ± 0,2753 | 0,5698 ± 0,6823 | 0,2466 |
| K 2,0 EC- ¹⁴ C | 0,0290 ± 0,0108 | 0,0415 ± 0,0117 | 0,0184 |
| K 1,2 EC- ¹⁴ C | 0,9802 ± 1,4400 | 1,2880 ± 1,2030 | 0,5246 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; teste “t” de Student”.

A taxa fracional de remoção do éster de colesterol (TFR-EC-¹⁴C) (FIGURA 3) não apresentou significância estatística antes e após o treinamento físico no grupo normolipidêmico. Com relação às taxas de transferência da LDE, apenas o k1,0 do éster de colesterol foi maior após o exercício físico. (TABELA 18).

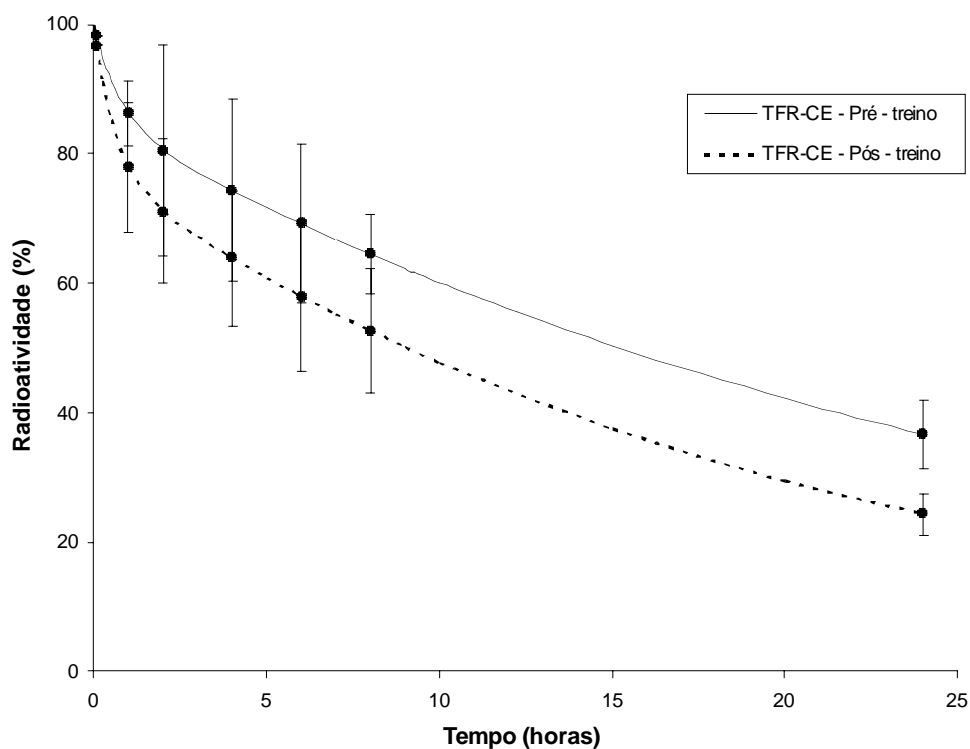


FIGURA 3. Curva de remoção plasmática do EC-¹⁴C no grupo normolipidêmico antes e após o treinamento físico.

TABELA 18. Taxa fracional de remoção (TFR) e taxas de transferência (K) do éster de colesterol (EC-¹⁴C) da emulsão LDE (em h⁻¹) do grupo normolipidêmico, antes e após o treino.

| Parâmetros | PRÉ - TREINO (n= 12) | PÓS - TREINO (n= 12) | p |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------|--------|
| TFR EC- ¹⁴ C | 0,0503 ± 0,0203 | 0,0686 ± 0,0216 | 0,0827 |
| K 1,0 EC- ¹⁴ C | 0,2289 ± 0,0701 | 0,4190 ± 0,2044 | 0,0046 |
| K 2,0 EC- ¹⁴ C | 0,0352 ± 0,0180 | 0,0483 ± 0,0183 | 0,1754 |
| K 1,2 EC- ¹⁴ C | 1,1410 ± 1,5730 | 1,2760 ± 1,2590 | 0,8041 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; teste “t” de Student”.

No grupo hipercolesterolêmico controle, as taxas fracionais de remoção do éster de colesterol (TFR-EC-¹⁴C) (FIGURA 4) e as taxas de transferência da LDE foram similares antes e após o treinamento físico. (TABELA 19).

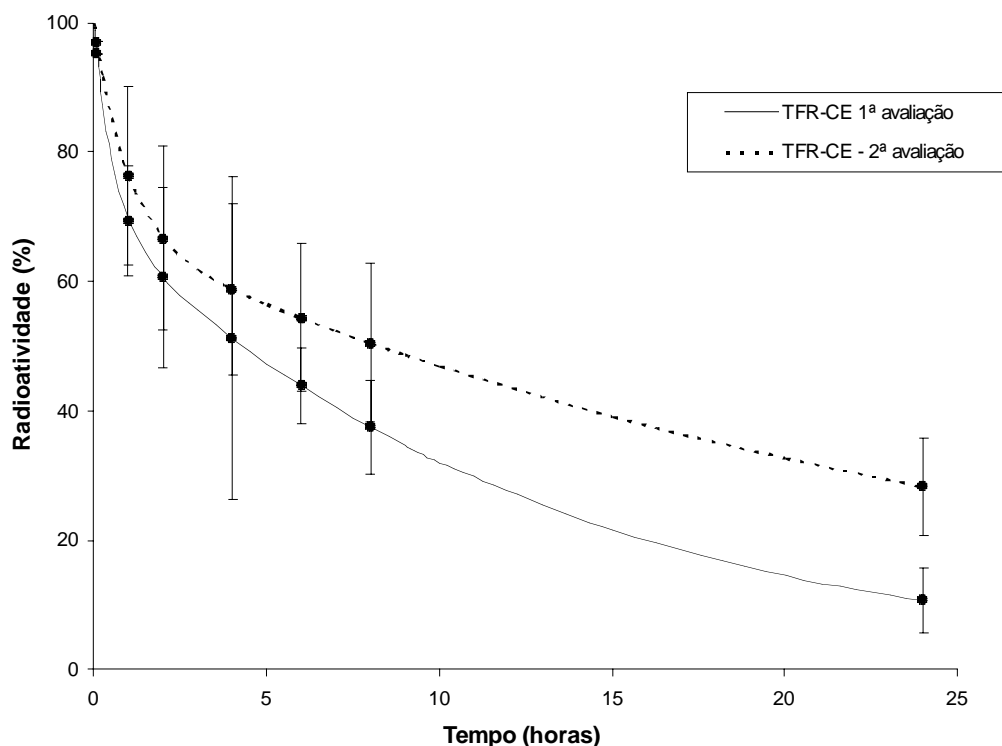


FIGURA 4. Curva de remoção plasmática do EC-¹⁴C no grupo hipercolesterolêmico controle.

TABELA 19. Taxa fracional de remoção (TFR) e taxas de transferência (K) do éster de colesterol (EC-¹⁴C) da emulsão LDE (em h⁻¹) do grupo hipercolesterolêmico controle, entre a 1ª avaliação e a 2ª avaliação (4 meses após).

| Parâmetros | 1ª AVALIAÇÃO (n= 8) | 2ª AVALIAÇÃO (n= 8) | p |
|---------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| TFR EC- ¹⁴ C | 0,0554 ± 0,0110 | 0,0577 ± 0,0205 | 0,7649 |
| K 1,0 EC- ¹⁴ C | 0,6236 ± 0,5812 | 0,3718 ± 0,2542 | 0,2926 |
| K 2,0 EC- ¹⁴ C | 0,0784 ± 0,1113 | 0,0363 ± 0,0100 | 0,3481 |
| K 1,2 EC- ¹⁴ C | 1,2810 ± 0,9164 | 0,6975 ± 0,8101 | 0,2646 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; teste “t” de Student”.

No grupo normolipidêmico controle, a taxa fracional de remoção do éster de colesterol (TFR-EC-¹⁴C) (FIGURA 5) e as taxas de transferência da LDE foram similares antes e após o treinamento físico. (TABELA 20).

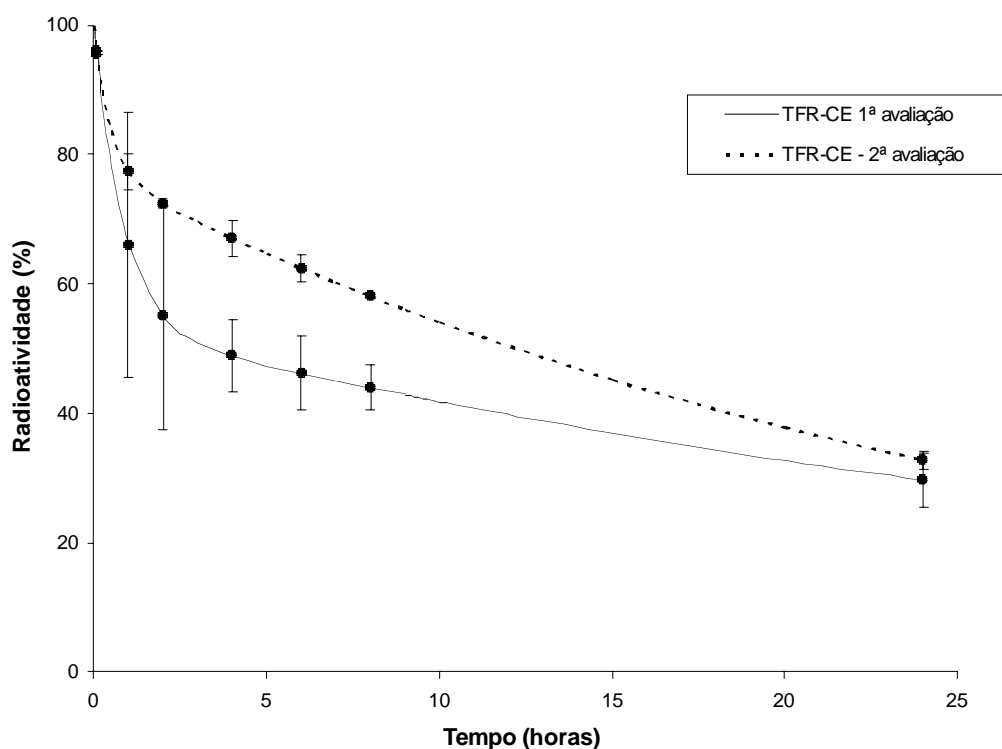


FIGURA 5. Curva de remoção plasmática do EC-¹⁴C no grupo normolipidêmico controle.

TABELA 20. Taxa fracional de remoção (TFR) e taxas de transferência (K) do éster de colesterol (EC-¹⁴C) da emulsão LDE (em h⁻¹) do grupo normolipidêmico controle, entre a 1ª avaliação e a 2ª avaliação (4 meses após).

| Parâmetros | 1ª AVALIAÇÃO (n= 8) | 2ª AVALIAÇÃO (n= 8) | p |
|---------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| TFR EC- ¹⁴ C | 0,0559 ± 0,0244 | 0,0514 ± 0,0232 | 0,7342 |
| K 1,0 EC- ¹⁴ C | 0,5762 ± 0,6779 | 0,5160 ± 0,6470 | 0,8600 |
| K 2,0 EC- ¹⁴ C | 0,0245 ± 0,0137 | 0,0359 ± 0,0172 | 0,1958 |
| K 1,2 EC- ¹⁴ C | 0,6340 ± 0,5849 | 1,6500 ± 1,6840 | 0,1945 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; teste "t" de Student".

Não houve correlação entre as TFR-EC e o perfil lipídico, e o perfil oxidante, nos grupos avaliados.

5.6. Determinação do diâmetro das partículas de HDL

No grupo hipercolesterolêmico, o diâmetro da HDL diminuiu após o treinamento físico. Não foram observadas diferenças no diâmetro da HDL antes e após o treinamento físico, no grupo normolipidêmico e nos grupos hipercolesterolêmico controle e normolipidêmico controle (TABELA 21).

TABELA 21. Diâmetro (em nm) da HDL, antes e após o treino, nos grupos hipercolesterolêmico e normolipidêmico e entre a 1ª avaliação e a 2ª avaliação (4 meses após) nos grupos hipercolesterolêmico controle e normolipidêmico controle.

| Grupo | PRÉ-TREINO | PÓS-TREINO | P |
|----------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| Hipercolesterolêmico (n=8) | 11,1 ± 2,0 | 9,1 ± 0,5 | 0,0216 |
| Normolipidêmico (n=7) | 10,1 ± 1,3 | 9,3 ± 0,8 | 0,1061 |

| | 1ª AVALIAÇÃO | 2ª AVALIAÇÃO | P |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Hipercolesterolêmico controle (n=5) | 9,4 ± 0,8 | 9,3 ± 0,6 | 0,7753 |
| normolipidêmico controle (n=6) | 10,3 ± 1,4 | 9,6 ± 0,8 | 0,3531 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; teste “t” de Student”.

5.7. Determinação da suscetibilidade da LDL à oxidação (*lag time*)

No grupo hipercolesterolêmico o tempo de oxidação da LDL foi maior após o treinamento físico. Não foram observadas diferenças antes e após o treinamento físico no grupo normolipidêmico e nos grupos hipercolesterolêmico controle e normolipidêmico controle (TABELA 22).

TABELA 22. *Lag time* (em minutos), antes e após o treino, nos grupos hipercolesterolêmico e normolipidêmico e entre a 1ª avaliação e a 2ª avaliação (4 meses após) nos grupos hipercolesterolêmico controle e normolipidêmico controle.

| Grupo | PRÉ-TREINO | PÓS-TREINO | P |
|----------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| Hipercolesterolêmico (n=9) | 35 ± 13 | 48 ± 13 | 0,0039 |
| Normolipidêmico (n=8) | 40 ± 22 | 38 ± 17 | 0,8896 |

| | 1ª AVALIAÇÃO | 2ª AVALIAÇÃO | P |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Hipercolesterolêmico controle (n=4) | 29 ± 35 | 53 ± 14 | 0,1380 |
| normolipidêmico controle (n=4) | 45 ± 26 | 26 ± 15 | 0,1928 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; teste "t" de Student".

5.8. Determinação do fluxo sanguíneo e condutância.

O fluxo sanguíneo e a condutância foram semelhante antes e após o treinamento físico nos grupos hipercolesterolêmico, normolipidêmico, e entre a 1ª e a 2ª avaliação no grupo hipercolesterolêmico controle e normolipidêmico controle, como observado na TABELA 23, TABELA 24, TABELA 25 e TABELA 26, respectivamente.

TABELA 23. Fluxo sanguíneo (em mL/min/100 mL) e condutância (em U) no grupo hipercolesterolêmico, antes e após o treino.

| | PRÉ-TREINO | PÓS-TREINO | p |
|-----------------|-------------|-------------|--------|
| Parâmetros | (n = 11) | (n = 11) | |
| Fluxo sanguíneo | 2,23 ± 0,57 | 2,69 ± 1,27 | 0,2351 |
| Condutância | 2,31 ± 0,76 | 2,86 ± 1,47 | 0,1828 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; teste “t” de Student”.

TABELA 24. Fluxo sanguíneo (em mL/min/100 mL) e condutância (em U) no grupo normolipidêmico, antes e após o treino.

| | PRÉ-TREINO | PÓS-TREINO | p |
|-----------------|-------------|-------------|--------|
| Parâmetros | (n = 7) | (n = 7) | |
| Fluxo sanguíneo | 2,88 ± 0,57 | 2,84 ± 0,73 | 0,8702 |
| Condutância | 3,57 ± 0,51 | 3,28 ± 0,89 | 0,3492 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; teste “t” de Student”.

TABELA 25. Fluxo sangüíneo (em mL/min/100 mL) e condutância (em U) no grupo hipercolesterolêmico controle, entre a 1ª avaliação e a 2ª avaliação (4 meses após).

| Parâmetros | 1ª AVALIAÇÃO (n = 4) | 2ª AVALIAÇÃO (n = 4) | p |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|--------|
| Fluxo sangüíneo | 2,02 ± 0,84 | 2,30 ± 0,33 | 0,5263 |
| Condutância | 2,08 ± 0,84 | 2,31 ± 0,58 | 0,6393 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; teste “t” de Student”.

TABELA 26. Fluxo sangüíneo (em mL/min/100 mL) e condutância (em U) no grupo normolipidêmico controle, entre a 1ª avaliação e a 2ª avaliação (4 meses após).

| Parâmetros | 1ª AVALIAÇÃO (n = 6) | 2ª AVALIAÇÃO (n = 6) | p |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|--------|
| Fluxo sangüíneo | 3,19 ± 1,25 | 2,11 ± 0,26 | 0,0670 |
| Condutância | 3,54 ± 1,73 | 2,52 ± 0,26 | 0,1938 |

Dados expressos em média ± desvio padrão; teste “t” de Student”.

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

O exercício físico exerce efeitos benéficos sobre o metabolismo de lípidos favorecendo um perfil lipídico plasmático não-aterogênico (KAVANAGH, 2001). Esses efeitos são, principalmente, redução do nível plasmático de triglicérides e aumento da concentração plasmática de HDL-C (COUILLARD *et al.*, 2001; KRAUS *et al.*, 2002; DUNCAN *et al.*, 2003).

Como conduta auxiliar no tratamento da hipercolesterolemia, mudanças no estilo de vida têm sido recomendadas (NCEP, 2001). A prática do exercício físico tem sido adotada como parte de uma estratégia para normalizar o perfil lipídico e reduzir o risco de DAC, por apresentar uma ação anti-aterogênica na circulação lipídica e de apolipoproteínas e aumentar a aptidão cardiorrespiratória (FLETCHER *et al.*, 1992; PATE *et al.*, 1995; SUPERKO, 1998). Essa estratégia utilizada no tratamento da hipercolesterolemia provém de estudos realizados em indivíduos normolipidêmicos, nos quais o exercício físico induz mudanças lipídicas e lipoprotéicas.

Para verificar a eficácia do treinamento aplicado aos participantes do estudo, o $VO_2\text{max}$ foi medido antes e após o treinamento. Constatamos que ele foi eficaz, já que o $VO_2\text{max}$ aumentou tanto no grupo normolipidêmico quanto no grupo hipercolesterolêmico.

Tem-se demonstrado redução nos níveis plasmáticos de triglicérides, após treinamento físico em grande número de estudos (WEI *et al.*, 1997; PIHL *et al.*, 1998; WILMORE, 2001; DURSTINE *et al.*, 2002), assim como redução dos triglicérides de VLDL (FOGER *et al.*, 1994; GRANDJEAN *et al.*, 2000). Além disso, o exercício diminui a lipemia pós-prandial (FOGER,

PATSCH, 1995) e aumenta a atividade da lipase lipoprotéica (MARINANGELI *et al.*, 2006). Naqueles estudos, os maiores percentuais de redução de triglicérides ocorreram em indivíduos com valores de trigliceridemia, pré-treinamento, elevados. No presente estudo, não foi observado redução da trigliceridemia com o treinamento físico, possivelmente porque os participantes apresentavam níveis plasmáticos de triglicérides normais. Além disso, a diminuição das concentrações plasmáticas dos triglicérides plasmáticos, freqüentemente, está associada à redução do índice de massa corpórea (WILLIAMS *et al.*, 1990; WILLIAMS, 2001; DURSTINE *et al.*, 2002), o que também não foi observado neste estudo.

A concentração das lipoproteínas é avaliada rotineiramente tanto pelo seu conteúdo de colesterol quanto pelo das suas apolipoproteínas, tendo em vista que a apo B é praticamente a única apolipoproteína da LDL e a apo A1 concentra-se principalmente na fração HDL. Assim, as apolipoproteínas também são marcadores do risco de DAC (DE BACKER *et al.*, 1982; LEDDY *et al.*, 1997). Williams *et al.*, (1992) e Thompson *et al.*, (1997) observaram um aumento de apo A-1 após treinamento físico, enquanto em alguns trabalhos a apo A1 não foi alterada pelo exercício (SEIP *et al.*, 1993; CROUSE *et al.*, 1997), o que também aconteceu em nosso estudo. Não encontramos também alteração de apo B, confirmando os dados de outros autores (WOOD *et al.*, 1983; DESPRES *et al.*, 1988; MARTI *et al.*, 1990).

O aumento do HDL-C com o exercício físico, dependendo da sua intensidade, é um fato estabelecido na literatura (WOOD *et al.*, 1977; HERBERT *et al.*, 1984; THOMPSON *et al.*, 1991). Esse efeito deve-se,

provavelmente, à redução do catabolismo da apolipoproteína A-I (HERBERT *et al.*, 1984; THOMPSON *et al.*, 1991) e a alterações da atividade de enzimas intracelulares e proteínas de transferência (BERG *et al.*, 1994; DURSTINE, HASKELL, 1994). Após o treinamento físico, ocorre o aumento da atividade da LCAT (DUFAUX *et al.*, 1986), da LLP (KIENS, LITHELL, 1989), a diminuição da atividade da LH (PELTONEN *et al.*, 1981) e da CETP (TASKINEN, NIKKILA, 1981; SEIP *et al.*, 1993). Essas modificações de atividade enzimática diminuem o catabolismo das partículas de HDL, causando um aumento da concentração plasmática de HDL-C (BLEICHER, LACKO, 1992). Em alguns trabalhos (WILMORE, 2001; PARK, RANSONE, 2003; BRITES *et al.*, 2004; OLCHAWA *et al.*, 2004) o incremento após período de treinamento variou de 6% a 21%. A variação que encontramos em nosso estudo, da ordem de 15%, sem que houvesse diferenças entre normais e hipercolesterolêmicos, é, portanto, compatível com os resultados dos estudos anteriores.

Muitos trabalhos mostraram diminuição do colesterol total plasmático em normolipidêmicos após algumas semanas de treinamento físico (OLCHAWA *et al.*, 2004; LIPPI *et al.*, 2006; VERNEY *et al.*, 2006; HALVERSTADT *et al.*, 2007; HELGE *et al.*, 2007), enquanto em outros não houve alteração do colesterol total, tanto em indivíduos normolipidêmicos (PETRIDOU *et al.*, 2005) quanto hipercolesterolêmicos (CROUSE *et al.*, 1997). Em nosso trabalho o treinamento diminuiu o colesterol total nos hipercolesterolêmicos e não teve efeito sobre este parâmetro nos normolipidêmicos.

A correlação positiva entre LDL-C e o risco de doença aterosclerótica, principalmente DAC, (BROWN, GOLDSTEIN, 1986; STAMLER *et al.*, 1988; GRIFFIN, 1999; JONES, 2001) é um dos pilares da hipótese lipídica. Portanto, a diminuição de LDL-C é um dos fatores importantes para a redução da morbidade e mortalidade por DAC. Nesse sentido, em nosso estudo o treinamento físico diminuiu o LDL-C nos hipercolesterolêmicos. Essa redução pós-exercício foi relatada em normolipidêmicos por diversos autores (KAVANAGH, 2001; DUNCAN *et al.*, 2003; VERNEY *et al.*, 2006; HALVERSTADT *et al.*, 2007; HELGE *et al.*, 2007). Em normolipidêmicos houve tendência à diminuição do LDL-C não confirmada estatisticamente ($p = 0,0621$), resultado parecido com o relatado por alguns autores (SUPERKO, 1995; PIHL *et al.*, 1998; PETRIDOU *et al.*, 2005).

De acordo com Williams *et al.*, (1986), Houmard *et al.* (1994) e Halverstadt *et al.* (2007), o treinamento físico diminui a subfração de LDL pequena e densa, a qual é a subfração mais aterogênica da LDL (CORESH, KWITEROVICH, 1996; ROSENSON *et al.*, 2002; CROMWELL, OTVOS, 2004).

Estudos da cinética plasmática da LDL são importantes para entender a fisiopatologia do metabolismo dos lípidos e da aterosclerose. A avaliação da cinética plasmática da LDL pode mostrar alguns aspectos metabólicos que não são avaliados pela determinação da concentração plasmática de LDL-C (MELO *et al.*, 2005), principalmente tendo em vista que os defeitos que levam à hipercolesterolemia estão relacionados à remoção plasmática da LDL e não a aumento da produção da lipoproteína pelo organismo.

Diversos trabalhos têm sido realizados em nosso laboratório para avaliar a remoção plasmática da LDL com a utilização da nanoemulsão lipídica artificial (LDE). Mostramos recentemente que a remoção plasmática da LDE estava cinco vezes mais rápida em ciclistas do que em indivíduos sedentários; ambos os grupos eram constituídos de indivíduos normolipidêmicos (VINAGRE *et al.*, 2002). Como a LDE é removida da circulação sanguínea pelos mesmos receptores da LDL natural (MARANHAO *et al.*, 1997), a remoção acelerada é presumivelmente relacionada com o aumento da atividade dos receptores pelo exercício físico. Neste sentido, observou-se que a captação da LDE pelo músculo esquelético em camundongos submetidos a exercício físico estava aumentada, enquanto que em camundongos *knock-out* para receptor de LDL o exercício não alterou a captação da LDE, nesse tecido (VINAGRE *et al.*, 2004). Esses resultados sugerem o envolvimento dos receptores de LDL na remoção acelerada da LDE após o exercício físico.

Ao focar neste trabalho os efeitos do exercício em indivíduos hipercolesterolêmicos, observamos que a remoção plasmática da LDE, indicada pela TFR-EC-¹⁴C, também é acelerada pelo exercício nesses indivíduos. A TFR representa a média ponderada das taxas de transferência. Quando analisamos a taxa de transferência $k_{2,0}$, que representa a saída da LDE do compartimento plasmático, observamos que a mesma também foi maior após o treinamento, nos indivíduos hipercolesterolêmicos. Nos normocolesterolêmicos o exercício também tendeu a acelerar a remoção da LDE. Em média, a aceleração do *clearance* foi idêntica à dos hipercolesterolêmicos, ou seja, de 36% nos dois grupos. Devido à maior

dispersão de dados entre os indivíduos normocolesterolêmicos, no entanto, não chegou a atingir significância estatística ($p = 0,0827$).

O aumento do *clearance* plasmático da LDE e por analogia da LDL, encontrada em nosso estudo, pode reduzir a oxidação da lipoproteína tanto na circulação sanguínea como no espaço subendotelial (GRIFFIN, 1999). Entretanto, não ocorreu uma diminuição pós-exercício na concentração plasmática da LDL oxidada nos hipercolesterolêmicos e nos normolipidêmicos. Por outro lado, um dado encontrado em nosso estudo foi a diminuição da suscetibilidade da LDL à oxidação, nos indivíduos hipercolesterolêmicos, após o treinamento físico. Portanto, nossos resultados sugerem que o aumento do *turnover* da LDL obtido com 4 meses de exercício tornou a lipoproteína menos suscetível a processos oxidativos. Apesar disso, nos hipercolesterolêmicos após o treinamento, a LDL oxidada não se alterou. O exercício aumenta espécies reativas de oxigênio, gerando estresse oxidativo, que é combatido pelo organismo por sistemas de defesa, como antioxidantes, contra os riscos induzidos pelos radicais livres. Neste sentido, parece ser necessário um tempo maior de treinamento do que o utilizado em nosso estudo, para aumentar o perfil antioxidante (GRYGLEWSKI *et al.*, 1986; JI, 1999), o qual também contribui para diminuir a oxidação da LDL.

Entre as ações antiaterogênicas da HDL estão incluídas ações antioxidantes e antiinflamatórias (VAN LENTEN *et al.*, 2001). A apo A-I, pode remover lípidos oxidados da LDL, sugerindo que a HDL pode funcionar como um receptor de lípidos oxidados (NAVAB *et al.*, 2000). Outras apolipoproteínas, como apoA-II, apo A-IV, apo E e apo J, também exercem

função como antioxidantes, *in vitro*. Kontush, Chapman, (2006) mostraram que HDL pequena e densa possui a mais potente capacidade, entre as subespécies de HDL, de proteção da LDL à oxidação em indivíduos normolipidêmicos. Nesse sentido, mostramos a redução no diâmetro da HDL após o treinamento físico, nos hipercolesterolêmicos. Em contraste, alguns autores reportam que a HDL menor pode estar relacionada com DAC (CHEUNG *et al.*, 1991; BARTER, RYE, 2006).

Alguns estudos mostram modificação no fluxo sangüíneo após o exercício físico (BANK *et al.*, 1998; GREEN *et al.*, 2004). Entretanto, assim como Walsh *et al.* (2003), não observamos alteração no fluxo sangüíneo basal após treinamento, nos indivíduos hipercolesterolêmicos. Nesse sentido, Zeiher *et al.* (1991) sugeriram que a vasodilatação mediada pelos receptores de acetilcolina se encontra diminuída em estágios precoces da doença aterosclerótica, enquanto a dilatação dependente do fluxo se encontra alterada em estágios mais avançados da doença. Assim, os testes com infusão de agonistas da acetilcolina seriam os mais indicados para a avaliação precoce da disfunção endotelial.

O aumento da remoção plasmática da LDE e, por extensão, da LDL natural implica em que o “pool” de LDL seja renovado mais rapidamente, estreitando a janela onde a oxidação e outros processos aterogênicos que afetam a lipoproteína possam ter lugar. Nossos achados, portanto, mostram um novo mecanismo pelo qual o exercício exerce efeito benéfico em promover proteção cardiovascular em indivíduos hipercolesterolêmicos, que estão mais expostos à doença.

CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo mostram que o exercício físico diminuiu os níveis plasmáticos de colesterol total e LDL-C em indivíduos hipercolesterolêmicos.

Em relação ao HDL-C, ocorreu aumento da concentração plasmática após o treinamento físico, nos indivíduos hipercolesterolêmicos e normolipidêmicos.

A suscetibilidade à oxidação da LDL diminuiu, nos hipercolesterolêmicos, apesar de não ter alterado a concentração plasmática da LDL oxidada.

O treinamento físico aumentou a remoção plasmática da LDE, como indicado pela maior taxa fracional de remoção do éster de colesterol radioativo da emulsão, na hipercolesterolemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADES A, CARVALHO JP, GRAZIANI SR, *et al.* Uptake of a cholesterol-rich emulsion by neoplastic ovarian tissues. **Gynecol Oncol.** 2001; 82: 84-7.
- ANDERSON TJ, MEREDITH IT, YEUNG AC, *et al.* The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. **N Engl J Med.** 1995; 332: 488-93.
- ALTMAN, P.L.; DITTMER, D.S. Biology Data Book. In: ALTMAN, PL; DITTMER, DS, eds. Federation of the American Societies for Experimental Biology. Vol. III, Bethesda, Maryland, USA, 1974.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION. Heart Disease and Stroke Statistic – 2004 Update. Dallas, Texas. American Heart Association; 2003.
- BANK AJ, SHAMMAS RA, MULLEN K, *et al.* Effects of short-term forearm exercise training on resistance vessel endothelial function in normal subjects and patients with heart failure. **J Card Fail.** 1998; 4: 193-201.
- Barter PJ, Rye KA. Relationship between the concentration and antiatherogenic activity of high-density lipoproteins. **Lipidol.** 2006; 17(4):399-403.
- BEHRENDT D & GANZ P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. **Am J Cardiol.** 2002; 90: 40L-48L.
- BERG A, FREY I, BAUMSTARK MW, *et al.* Physical activity and lipoprotein lipid disorders. **Sports Med.** 1994; 17: 6-21.

- BERLIN JA & COLDITZ GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. **Am J Epidemiol.** 1990; 132: 612-28.
- BLAKE GH & TRIPLETT LC. Management of hypercholesterolemia. **Am Fam Physician.** 1995; 51: 1157-66, 1171-2.
- BLANKENHORN DH, AZEN SP, KRAMSCH DM, *et al.* Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). **Ann Intern Med.** 1993; 119: 969-76.
- BLEICHER J & LACKO A. Physiologic role and clinical significance of reverse cholesterol transport. **J Am Osteopath Assoc.** 1992; 92: 625-632.
- BOXENBAUM H & RONFELD R. Interspecies pharmacokinetic scaling and the Dedrick plots. **Am J Physiol.** 1983; 245: R768-75.
- BRITES F, VERONA J, DE GEITERE C, *et al.* Enhanced cholesterol efflux promotion in well-trained soccer players. **Metabolism.** 2004; 53: 1262-7.
- BROWN MS & GOLDSTEIN JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. **Science.** 1986; 232: 34-47.
- CASTELLI WP, DOYLE JT, GORDON T, *et al.* HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. **Circulation.** 1977; 55: 767-72.
- CASTELLI WP, GARRISON RJ, WILSON PW, *et al.* Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. **Jama.** 1986; 256: 2835-8.

- CASTELLI WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease-- the Framingham Heart Study. **Can J Cardiol.** 1988; 4 Suppl A: 5A-10A.
- CAYATTE AJ, PALACINO JJ, HORTEN K, *et al.* Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. **Arterioscler Thromb.** 1994; 14: 753-9.
- CELERMAJER DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? **J Am Coll Cardiol.** 1997; 30: 325-33.
- CIVEIRA F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. **Atherosclerosis.** 2004; 173: 55-68.
- CHACRA APM, SANTOS RD, MARTINEZ TLR. Hipercolesterolemia Familiar. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.** 2004, 14(3):462-475.
- CHEUNG MC, BROWN BG, WOLF AC, *et al.* Altered particle size distribution of apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in subjects with coronary artery disease. **J Lipid Res.** 1991; 32: 383-94.
- COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR (CNEN) - **Diretrizes básicas de radioproteção.** São Paulo, 1988. [Norma 3.01]
- CORESH J & KWITEROVICH PO, JR. Small, dense low-density lipoprotein particles and coronary heart disease risk: A clear association with uncertain implications. **Jama.** 1996; 276: 914-5.
- COUILLARD C, DESPRES JP, LAMARCHE B, *et al.* Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors,

- Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 2001; 21: 1226-32.
- CROMWELL WC & OTVOS JD. Low-density lipoprotein particle number and risk for cardiovascular disease. **Curr Atheroscler Rep.** 2004; 6: 381-7.
- CROUSE SF, O'BRIEN BC, GRANDJEAN PW, *et al.* Effects of training and a single session of exercise on lipids and apolipoproteins in hypercholesterolemic men. **J Appl Physiol.** 1997; 83: 2019-28.
- DAYAN A, ROTSTEIN A, PINCHUK I, *et al.* Effect of a short-term graded exhaustive exercise on the susceptibility of serum lipids to oxidation. **Int J Sports Med.** 2005; 26: 732-8.
- DE BACKER G, ROSSENEU M, DESLYPERE JP. Discriminative value of lipids and apoproteins in coronary heart disease. **Atherosclerosis.** 1982; 42: 197-203.
- DE GRAAF J, HAK-LEMMERS HL, HECTORS MP, *et al.* Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. **Arterioscler Thromb.** 1991; 11: 298-306.
- DE LOLIO CA, DE SOUZA JM, LAURENTI R. Decline in cardiovascular disease mortality in the city of S. Paulo, Brazil, 1970 to 1983. **Rev Saude Publica.** 1986; 20: 454-64.
- DESPRES JP, MOORJANI S, TREMBLAY A, *et al.* Heredity and changes in plasma lipids and lipoproteins after short-term exercise training in men. **Arteriosclerosis.** 1988; 8: 402-9.

- DOS SANTOS JE, DRESSLER WW, VITERI F, *et al.* [Risk factors of coronary artery disease and their relationships with dietetic and social variables]. **Arq Bras Cardiol.** 1994; 63: 371-5.
- DUFAUX B, ORDER U, MULLER R, *et al.* Delayed effects of prolonged exercise on serum lipoproteins. **Metabolism.** 1986; 35: 105-9.
- DUNCAN GE, PERRI MG, THERIAQUE DW, *et al.* Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. **Diabetes Care.** 2003; 26: 557-62.
- DURRINGTON P. Dyslipidaemia. **Lancet.** 2003; 362: 717-31.
- DURSTINE JL, GRANDJEAN PW, COX CA, *et al.* Lipids, lipoproteins, and exercise. **J Cardiopulm Rehabil.** 2002; 22: 385-98.
- DURSTINE JL & HASKELL WL. Effects of exercise training on plasma lipids and lipoproteins. **Exerc Sport Sci Rev.** 1994; 22: 477-521.
- ESTERBAUER H, DIEBER-ROTHENEDER M, STRIEGL G, *et al.* Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. **Am J Clin Nutr.** 1991; 53: 314S-321S.
- ESTERBAUER H, STRIEGL G, PUHL H, *et al.* Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. **Free Radic Res Commun.** 1989; 6: 67-75.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). **Jama.** 2001; 285: 2486-97.

FARMER JA, Gotto AM, Phil D. Fatores de risco para coronariopatia. In: Brawnwald E. Tratado de Medicina Cardiovascular. 4ª ed, São Paulo: Ed Roca; 1998.

FISHER AB, AL-MEHDI AB, MANEVICH Y. Shear stress and endothelial cell activation. **Crit Care Med.** 2002; 30: S192-7.

FLETCHER GF, BLAIR SN, BLUMENTHAL J, *et al.* Statement on exercise. Benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart association. **Circulation.** 1992; 86: 340-4.

FOGER B & PATSCH JR. Exercise and postprandial lipaemia. **J Cardiovasc Risk.** 1995; 2: 316-22.

FOGER B, WOHLFARTER T, RITSCH A, *et al.* Kinetics of lipids, apolipoproteins, and cholesteryl ester transfer protein in plasma after a bicycle marathon. **Metabolism.** 1994; 43: 633-9.

FORTI N, DIAMENT J. Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia: critérios de diagnóstico no adulto e na criança. In: Timerman A, César LAM. Manual de Cardiologia da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. São Paulo: Ed Atheneu; 2000.

FUSTER V, BADIMON L, BADIMON JJ, *et al.* The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). **N Engl J Med.** 1992a; 326: 242-50.

FUSTER V, BADIMON L, BADIMON JJ, *et al.* The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). **N Engl J Med.** 1992b; 326: 310-8.

- GIANNINI SD. *Aterosclerose/Dislipidemia*. BG Cultural, São paulo. 1998
- GINSBURG GS, AGIL A, O'TOOLE M, *et al*. Effects of a single bout of ultraendurance exercise on lipid levels and susceptibility of lipids to peroxidation in triathletes. **Jama**. 1996; 276: 221-5.
- GOLDMAN L & COOK EF. The decline in ischemic heart disease mortality rates. An analysis of the comparative effects of medical interventions and changes in lifestyle. **Ann Intern Med**. 1984; 101: 825-36.
- GOLDSTEIN JL, ANDERSON RG, BROWN MS. Coated pits, coated vesicles, and receptor-mediated endocytosis. **Nature**. 1979; 279: 679-85.
- GOLDSTEIN JL, SCHROTT HG, HAZZARD WR, *et al*. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. **J Clin Invest**. 1973; 52: 1544-68.
- GORDON DJ, KNOKE J, PROBSTFIELD JL, *et al*. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. **Circulation**. 1986; 74: 1217-25.
- GRANDJEAN PW, CROUSE SF, ROHACK JJ. Influence of cholesterol status on blood lipid and lipoprotein enzyme responses to aerobic exercise. **J Appl Physiol**. 2000; 89: 472-80.
- GRAZIANI SR, IGREJA FA, HEGG R, *et al*. Uptake of a cholesterol-rich emulsion by breast cancer. **Gynecol Oncol**. 2002; 85: 493-7.
- GREEN DJ, WALSH JH, MAIORANA A, *et al*. Comparison of resistance and conduit vessel nitric oxide-mediated vascular function in vivo: effects

of exercise training. **J Appl Physiol.** 2004; 97: 749-55; discussion 748.

GRIFFIN BA. Lipoprotein atherogenicity: an overview of current mechanisms. **Proc. Nutr. Soc.** 1999; 58: 163-169.

GRYGLEWSKI RJ, PALMER RM, MONCADA S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. **Nature.** 1986; 320: 454-6.

GROUP SSSS. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). In *Lancet*, Vol. 344,(1994), pp. 1383-9.

GRUNDY SM, GOODMAN DS, RIFKIND BM, CLEEMAN J. The place of HDL in cholesterol management: a perspective from the National Cholesterol Education Program. **Arch. Intern. Med.** 1989; 149:505.

HALVERSTADT A, PHARES DA, WILUND KR, *et al.* Endurance exercise training raises high-density lipoprotein cholesterol and lowers small low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein independent of body fat phenotypes in older men and women. **Metabolism.** 2007; 56: 444-50.

HELGE JW, DAMSGAARD R, OVERGAARD K, *et al.* Low-intensity training dissociates metabolic from aerobic fitness. **Scand J Med Sci Sports.** 2007;

HERBERT PN, BERNIER DN, CULLINANE EM, *et al.* High-density lipoprotein metabolism in runners and sedentary men. **Jama.** 1984; 252: 1034-7.

- HOFFMAN RM & GAREWAL HS. Antioxidants and the prevention of coronary heart disease. **Arch Intern Med.** 1995; 155: 241-6.
- HOLVOET P, VANHAECKE J, JANSSENS S, *et al.* Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. **Circulation.** 1998; 98: 1487-94.
- HOUWARD JA, BRUNO NJ, BRUNER RK, *et al.* Effects of exercise training on the chemical composition of plasma LDL. **Arterioscler Thromb.** 1994; 14: 325-30.
- HUTTUNEN JK, LANSIMIES E, VOUTILAINEN E, *et al.* Effect of moderate physical exercise on serum lipoproteins. A controlled clinical trial with special reference to serum high-density lipoproteins. **Circulation.** 1979; 60: 1220-9.
- JENKINS RR. Exercise, oxidative stress, and antioxidants: a review. **Int J Sport Nutr.** 1993; 3: 356-75.
- JI LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. **Proc Soc Exp Biol Med.** 1999; 222: 283-92.
- JONES PH. Cholesterol: precursor to many lipid disorders. **Am J Manag Care.** 2001; 7: S289-98.
- JUUL K, NIELSEN LB, MUNKHOLM K, *et al.* Oxidation of plasma low-density lipoprotein accelerates its accumulation and degradation in the arterial wall in vivo. **Circulation.** 1996; 94: 1698-704.
- KADAR A & GLASZ T. Development of atherosclerosis and plaque biology. **Cardiovasc Surg.** 2001; 9: 109-21.

- KANNEL WB, DOYLE JT, OSTFELD AM, *et al.* Optimal resources for primary prevention of atherosclerotic diseases. Atherosclerosis Study Group. **Circulation.** 1984; 70: 155A-205A.
- KANTER MM. Free radicals, exercise, and antioxidant supplementation. **Int J Sport Nutr.** 1994; 4: 205-20.
- KAVANAGH T. Exercise in the primary prevention of coronary artery disease. **Can J Cardiol.** 2001; 17: 155-61.
- KEYS A. Coronary heart disease in seven countries. 1970. **Nutrition.** 1997; 13: 250-2; discussion 249, 253.
- KEYS A, ARAVANIS C, BLACKBURN H, *et al.* Probability of middle-aged men developing coronary heart disease in five years. **Circulation.** 1972; 45: 815-28.
- KIENS B & LITHELL H. Lipoprotein metabolism influenced by training-induced changes in human skeletal muscle. **J Clin Invest.** 1989; 83: 558-64.
- KONTUSH A & CHAPMAN MJ. Antiatherogenic small, dense HDL--guardian angel of the arterial wall? **Nat Clin Pract Cardiovasc Med.** 2006; 3: 144-53.
- KRAUS WE, HOUMARD JA, DUSCHA BD, *et al.* Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. **N Engl J Med.** 2002; 347: 1483-92.
- KUJALA UM, AHOTUPA M, VASANKARI T, *et al.* Low LDL oxidation in veteran endurance athletes. **Scand J Med Sci Sports.** 1996; 6: 303-8.

- KUJALA UM, KAPRIO J, TAIMELA S, *et al.* Prevalence of diabetes, hypertension, and ischemic heart disease in former elite athletes. **Metabolism.** 1994; 43: 1255-60.
- LAROSA JC. Understanding risk in hypercholesterolemia. **Clin Cardiol.** 2003; 26: 13-6.
- LAROSA JC, HE J, VUPPUTURI S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Jama.** 1999; 282: 2340-6.
- LASSILA R, LEPANTALO M, LINDFORS O. Peripheral arterial disease--natural outcome. **Acta Med Scand.** 1986; 220: 295-301.
- LAW MR, WALD NJ, RUDNICKA AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. **Bmj.** 2003; 326: 1423.
- LE FANU J. The case of the missing data. **Bmj.** 2002; 325: 1490-3.
- LEAF DA, KLEINMAN MT, HAMILTON M, *et al.* The effect of exercise intensity on lipid peroxidation. **Med Sci Sports Exerc.** 1997; 29: 1036-9.
- LEDDY J, HORVATH P, ROWLAND J, *et al.* Effect of a high or a low fat diet on cardiovascular risk factors in male and female runners. **Med Sci Sports Exerc.** 1997; 29: 17-25.
- LEE IM, HSIEH CC, PAFFENBARGER RS, JR. Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study. **Jama.** 1995; 273: 1179-84.
- LESSA, I. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. 1999, 9: 509-518.

- LIAO JK. Endothelium and acute coronary syndromes. **Clin Chem.** 1998; 44: 1799-808.
- LIMA ES & MARANHAO RC. Rapid, simple laser-light-scattering method for HDL particle sizing in whole plasma. **Clin Chem.** 2004; 50: 1086-8.
- LIPPI G, SCHENA F, SALVAGNO GL, *et al.* Comparison of the lipid profile and lipoprotein(a) between sedentary and highly trained subjects. **Clin Chem Lab Med.** 2006; 44: 322-6.
- LIU ML, BERGHOLM R, MAKIMATTILA S, *et al.* A marathon run increases the susceptibility of LDL to oxidation in vitro and modifies plasma antioxidants. **Am J Physiol.** 1999; 276: E1083-91.
- LUSIS AJ. Atherosclerosis. **Nature.** 2000; 407: 233-41.
- MANNINEN V, ELO MO, FRICK MH, *et al.* Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. **Jama.** 1988; 260: 641-51.
- MANSUR AP, FAVARATO D, SOUZA MF, *et al.* Trends in death from circulatory diseases in Brazil between 1979 and 1996. **Arq Bras Cardiol.** 2001; 76: 497-510.
- MARANHAO RC, CESAR TB, PEDROSO-MARIANI SR, *et al.* Metabolic behavior in rats of a nonprotein microemulsion resembling low-density lipoprotein. **Lipids.** 1993; 28: 691-6.
- MARANHAO RC, GARICOCHEA B, SILVA EL, *et al.* Increased plasma removal of microemulsions resembling the lipid phase of low-density lipoproteins (LDL) in patients with acute myeloid leukemia: a possible new strategy for the treatment of the disease. **Braz J Med Biol Res.** 1992; 25: 1003-7.

- MARANHAO RC & QUINTAO EC. Long term steroid metabolism balance studies in subjects on cholesterol-free and cholesterol-rich diets: comparison between normal and hypercholesterolemic individuals. **J Lipid Res.** 1983; 24: 167-73.
- MARANHAO RC, ROLAND IA, TOFFOLETTO O, *et al.* Plasma kinetic behavior in hyperlipidemic subjects of a lipidic microemulsion that binds to low density lipoprotein receptors. **Lipids.** 1997; 32: 627-33.
- MARGARITIS I, TESSIER F, RICHARD MJ, *et al.* No evidence of oxidative stress after a triathlon race in highly trained competitors. **Int J Sports Med.** 1997; 18: 186-90.
- MARINANGELI CP, VARADY KA, JONES PJ. Plant sterols combined with exercise for the treatment of hypercholesterolemia: overview of independent and synergistic mechanisms of action. **J Nutr Biochem.** 2006; 17: 217-24.
- MARTI B, SUTER E, RIESEN WF, *et al.* Effects of long-term, self-monitored exercise on the serum lipoprotein and apolipoprotein profile in middle-aged men. **Atherosclerosis.** 1990; 81: 19-31.
- MARTIN MJ, HULLEY SB, BROWNER WS, *et al.* Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. **Lancet.** 1986; 2: 933-6.
- MARTINEZ TLDR. Manual de condutas clínicas em dislipidemias. In *Dislipidemias e genéticas*, LINE M ed. 2003;
- MARTINS IS, MARUCCI MDE F, CERVATO AM, *et al.* [Atherosclerotic cardiovascular disease, lipemic disorders, hypertension, obesity and diabetes mellitus in the population of a metropolitan area of

- southeastern Brazil. II--Lipemic disorders]. **Rev Saude Publica**. 1996; 30: 75-84.
- MARZATICO F, PANSARASA O, BERTORELLI L, *et al*. Blood free radical antioxidant enzymes and lipid peroxides following long-distance and lactacidemic performances in highly trained aerobic and sprint athletes. **J Sports Med Phys Fitness**. 1997; 37: 235-9.
- MEHTA JL, SALDEEN TG, RAND K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. **J Am Coll Cardiol**. 1998; 31: 1217-25.
- MELO NR, LATRILHA MC, SANTOS RD, *et al*. Effects in post-menopausal women of transdermal estrogen associated with progestin upon the removal from the plasma of a microemulsion that resembles low-density lipoprotein (LDL). **Maturitas**. 2005; 50: 275-81.
- MESQUITA, C.H. - Cinética do quilomícron marcado com $^3\text{H-TG}$ e $^{14}\text{C-CE}$. Análise compartimental auxiliar. **São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN)**, 1994. [Publicações IPEN].
- MINISTÉRIO DA SAÚDE – DATASUS. Anuário Estatístico de Saúde do Brasil – 2001.
- MURRAY CJL LA. *The global burden of disease*. Cambridge: Harvard School of Public Health. 1996
- NARUSE K, SHIMIZU K, MURAMATSU M, *et al*. Long-term inhibition of NO synthesis promotes atherosclerosis in the hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. PGH2 does not contribute to impaired endothelium-dependent relaxation. **Arterioscler Thromb**. 1994; 14: 746-52.

- NAVAB M, HAMA SY, COOKE CJ, *et al.* Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. **J Lipid Res.** 2000; 41: 1481-94.
- NICOLAU JC, BECHARA DL, NASCIMENTO SD, *et al.* [The cholesterol profile in the city of Sao Jose do Rio Preto]. **Arq Bras Cardiol.** 1992; 59: 433-40.
- NIEBAUER J, MAXWELL AJ, LIN PS, *et al.* Impaired aerobic capacity in hypercholesterolemic mice: partial reversal by exercise training. **Am J Physiol.** 1999; 276: H1346-54.
- OHKUWA T, SATO Y, NAOI M. Glutathione status and reactive oxygen generation in tissues of young and old exercised rats. **Acta Physiol Scand.** 1997; 159: 237-44.
- OLCHAWA B, KINGWELL BA, HOANG A, *et al.* Physical fitness and reverse cholesterol transport. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 2004; 24: 1087-91.
- OLSON KL, BUNGARD TJ, TSUYUKI RT. Cholesterol risk management: a systematic examination of the gap from evidence to practice. **Pharmacotherapy.** 2001; 21: 807-17.
- PAFFENBARGER RS, JR., HYDE RT, WING AL, *et al.* Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. **N Engl J Med.** 1986; 314: 605-13.
- PARK DH & RANSONE JW. Effects of submaximal exercise on high-density lipoprotein-cholesterol subfractions. **Int J Sports Med.** 2003; 24: 245-51.

- PATE RR, PRATT M, BLAIR SN, *et al.* Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. **Jama.** 1995; 273: 402-7.
- PELTONEN P, MARNIEMI J, HIETANEN E, *et al.* Changes in serum lipids, lipoproteins, and heparin releasable lipolytic enzymes during moderate physical training in man: a longitudinal study. **Metabolism.** 1981; 30: 518-26.
- PETRIDOU A, LAZARIDOU D, MOUGIOS V. Lipidemic profile of athletes and non-athletes with similar body fat. **Int J Sport Nutr Exerc Metab.** 2005; 15: 425-32.
- PIHL E, JURIMAE T, KAASIK T. Coronary heart disease risk factors in middle-aged former top-level athletes. **Scand J Med Sci Sports.** 1998; 8: 229-35.
- PINTO LB, WAJNGARTEN M, SILVA EL, *et al.* Plasma kinetics of a cholesterol-rich emulsion in young, middle-aged, and elderly subjects. **Lipids.** 2001; 36: 1307-11.
- POWELL KE, THOMPSON PD, CASPERSEN CJ, *et al.* Physical activity and the incidence of coronary heart disease. **Annu Rev Public Health.** 1987; 8: 253-87.
- RADER DJ, COHEN J, HOBBS HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. **J Clin Invest.** 2003; 111: 1795-803.

- REGNSTROM J, NILSSON J, TORNVALL P, *et al.* Susceptibility to low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. **Lancet.** 1992; 339: 1183-6.
- REPORT WH. *Making a difference.* World Health Organization, Geneva. 1999.
- ROBBINS, S.L.; COTRAN, R.S. Patologia estrutural e funcional. 2ª ed. Editora Interamericana, 1983.
- ROSENSON RS, OTVOS JD, FREEDMAN DS. Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC-I) trial. **Am J Cardiol.** 2002; 90: 89-94.
- ROSNER, B. - **Fundamentals of Biostatistics** - Boston, PWS Publishers, Second edition, 1986, 584pp.
- ROSS R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. **N Engl J Med.** 1986; 314: 488-500.
- ROSS R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. **Nature.** 1993; 362: 801-9.
- ROSS R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. **N Engl J Med.** 1999; 340: 115-26.
- ROUQUAYROL MZ, VERAS FM, VASCONCELOS JS, *et al.* [Risk factors in coronary disease. Epidemiological survey in a residential sample of a district of Fortaleza]. **Arq Bras Cardiol.** 1987; 49: 339-47.
- SACHECK JM, MILBURY PE, CANNON JG, *et al.* Effect of vitamin E and eccentric exercise on selected biomarkers of oxidative stress in young and elderly men. **Free Radic Biol Med.** 2003; 34: 1575-88.

- SAHNI R, MANIET AR, VOCI G, *et al.* Prevention of restenosis by lovastatin after successful coronary angioplasty. **Am Heart J.** 1991; 121: 1600-8.
- SANCHEZ-QUESADA JL, ORTEGA H, PAYES-ROMERO A, *et al.* LDL from aerobically-trained subjects shows higher resistance to oxidative modification than LDL from sedentary subjects. **Atherosclerosis.** 1997; 132: 207-13.
- SANTOS RD. [III Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Guideline of Atherosclerosis Prevention from Atherosclerosis Department of Sociedade Brasileira de Cardiologia]. **Arq Bras Cardiol.** 2001; 77 Suppl 3: 1-48.
- SANTOS RD, HUEB W, OLIVEIRA AA, *et al.* Plasma kinetics of a cholesterol-rich emulsion in subjects with or without coronary artery disease. **J Lipid Res.** 2003; 44: 464-9.
- SEIP RL, MOULIN P, COCKE T, *et al.* Exercise training decreases plasma cholesteryl ester transfer protein. **Arterioscler Thromb.** 1993; 13: 1359-67.
- SEN CK. Oxidants and antioxidants in exercise. **J Appl Physiol.** 1995; 79: 675-86.
- SEN CK, PACKER L, HANNINEM O. *Exercise and oxygen toxicity.*, Amsterdam: Elsevier Science B. V. 1994
- SESSA WC. The nitric oxide synthase family of proteins. **J Vasc Res.** 1994; 31: 131-43.
- SESSA WC, PRITCHARD K, SEYEDI N, *et al.* Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. **Circ Res.** 1994; 74: 349-53.

- SHERN-BREWER R, SANTANAM N, WETZSTEIN C, *et al.* Exercise and cardiovascular disease: a new perspective. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 1998; 18: 1181-7.
- SJODIN B, HELLSTEN WESTING Y, APPLE FS. Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. **Sports Med.** 1990; 10: 236-54.
- SKINNER JS & MCLELLAN TH. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. **Res Q Exerc Sport.** 1980; 51: 234-48.
- SOWBY, F.S. Radiation Protection. ICRP publication 30. Part I. LIMITS FOR INTAKES OF RADIONUCLIDES BY WORKERS. In: SOWBY, FS. ed. Pergamon, Oxford, England, 1984.
- STAMLER JS, VAUGHAN DE, RUDD MA, *et al.* Frequency of hypercholesterolemia after cardiac transplantation. **Am J Cardiol.** 1988; 62: 1268-72.
- STEINBERG D. Antioxidant vitamins and coronary heart disease. **N Engl J Med.** 1993a; 328: 1487-9.
- STEINBERG D. Modified forms of low-density lipoprotein and atherosclerosis. **J Intern Med.** 1993b; 233: 227-32.
- STEINBERG D, PARTHASARATHY S, CAREW TE, *et al.* Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. **N Engl J Med.** 1989; 320: 915-24.
- STRONG JP. The natural history of atherosclerosis in childhood. **Ann N Y Acad Sci.** 1991; 623: 9-15.
- STRONG K, MATHERS C, LEEDER S, *et al.* Preventing chronic diseases: how many lives can we save? **Lancet.** 2005; 366: 1578-82.

- SUPERKO H. The most common cause of coronary heart disease can be sucessfully treated by the least expensive therapy-exercise. **ACSM Certified News**. 1998; 8: 1-5.
- SUPERKO HR. Exercise and lipoprotein metabolism. **J Cardiovasc Risk**. 1995; 2: 310-5.
- SUPERKO HR & HASKELL WH. The role of exercise training in the therapy of hyperlipoproteinemia. **Cardiol Clin**. 1987; 5: 285-310.
- SUTHERLAND WH, NYE ER, WOODHOUSE SP. Red blood cell cholesterol levels, plasma cholesterol esterification rate and serum lipids and lipoproteins in men with hypercholesterolaemia and normal men during 16 weeks physical training. **Atherosclerosis**. 1983; 47: 145-57.
- TASKINEN MR & NIKKILA EA. High density lipoprotein subfractions in relation to lipoprotein lipase activity of tissues in man--evidence for reciprocal regulation of HDL2 and HDL3 levels by lipoprotein lipase. **Clin Chim Acta**. 1981; 112: 325-32.
- TAXON M. Hemodynamics basics of atherosclerosis with critique of the cholesterol-heart disease hypothesis. Wallingford UK: Begel House 1995: 48-49.
- THE LONG-TERM INTERVANTION WITH PRAVASTATIN IN ISCHAEMIC DISEASE (LIPID) STUDY GROUP. Prevention of Cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad rang of initial cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.*. 1998; 339: 1349-1357.

- THOMPSON PD, CULLINANE EM, SADY SP, *et al.* High density lipoprotein metabolism in endurance athletes and sedentary men. **Circulation.** 1991; 84: 140-52.
- THOMPSON PD, YURGALEVITCH SM, FLYNN MM, *et al.* Effect of prolonged exercise training without weight loss on high-density lipoprotein metabolism in overweight men. **Metabolism.** 1997; 46: 217-23.
- TRAN ZV, WELTMAN A, GLASS GV, *et al.* The effects of exercise on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis of studies. **Med Sci Sports Exerc.** 1983; 15: 393-402.
- VAN LENTEN BJ, NAVAB M, SHIH D, *et al.* The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation. **Trends Cardiovasc Med.** 2001; 11: 155-61.
- VASANKARI TJ, KUJALA UM, VASANKARI TM, *et al.* Reduced oxidized LDL levels after a 10-month exercise program. **Med Sci Sports Exerc.** 1998; 30: 1496-501.
- VASANKARI TJ, KUJALA UM, VASANKARI TM, *et al.* Effects of acute prolonged exercise on-serum and LDL oxidation and antioxidant defences. **Free Radic Biol Med.** 1997a; 22: 509-13.
- VASANKARI TJ, KUJALA UM, VASANKARI TM, *et al.* Increased serum and low-density-lipoprotein antioxidant potential after antioxidant supplementation in endurance athletes. **Am J Clin Nutr.** 1997b; 65: 1052-6.
- VERNEY J, KADI F, SAAFI MA, *et al.* Combined lower body endurance and upper body resistance training improves performance and health

- parameters in healthy active elderly. **Eur J Appl Physiol.** 2006; 97: 288-97.
- VINAGRE CGC, FINAZZO C, ANGELIS K, IRIGOYEN M C, MARANHÃO RC. Exercise training increases skeletal muscle LDL uptake in mice. **Artherosclerosis.** 2004,5: 156-156.
- VINAGRE, C.G.; FICKER, E.S.; NEGRÃO, C.E.; MORIKAWA, A.; ALVES, M.J.; RONDON, M.U.; MARANHÃO, R.C. Influence of Exercise Training on LDL Metabolism and LDL Oxidative Process. 73nd Congress of the European Atherosclerosis Society, Salzburg, Austria, julho/2002.
- VINCENT KR, VINCENT HK, BRAITH RW, *et al.* Resistance exercise training attenuates exercise-induced lipid peroxidation in the elderly. **Eur J Appl Physiol.** 2002; 87: 416-23.
- WALSH JH, YONG G, CHEETHAM C, *et al.* Effects of exercise training on conduit and resistance vessel function in treated and untreated hypercholesterolaemic subjects. **Eur Heart J.** 2003; 24: 1681-9.
- WEI M, MACERA CA, HORNUNG CA, *et al.* Changes in lipids associated with change in regular exercise in free-living men. **J Clin Epidemiol.** 1997; 50: 1137-42.
- WILLIAMS CL, HAYMAN LL, DANIELS SR, *et al.* Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. **Circulation.** 2002; 106: 143-60.

- WILLIAMS PT. Health effects resulting from exercise versus those from body fat loss. **Med Sci Sports Exerc.** 2001; 33: S611-21; discussion S640-1.
- WILLIAMS PT, KRAUSS RM, VRANIZAN KM, *et al.* Effects of weight-loss by exercise and by diet on apolipoproteins A-I and A-II and the particle-size distribution of high-density lipoproteins in men. **Metabolism.** 1992; 41: 441-9.
- WILLIAMS PT, KRAUSS RM, VRANIZAN KM, *et al.* Changes in lipoprotein subfractions during diet-induced and exercise-induced weight loss in moderately overweight men. **Circulation.** 1990; 81: 1293-304.
- WILLIAMS PT, KRAUSS RM, WOOD PD, *et al.* Lipoprotein subfractions of runners and sedentary men. **Metabolism.** 1986; 35: 45-52.
- WILLIAMS PT, STEFANICK ML, VRANIZAN KM, *et al.* The effects of weight loss by exercise or by dieting on plasma high-density lipoprotein (HDL) levels in men with low, intermediate, and normal-to-high HDL at baseline. **Metabolism.** 1994; 43: 917-24.
- WILMORE JH. Dose-response: variation with age, sex, and health status. **Med Sci Sports Exerc.** 2001; 33: S622-34; discussion S640-1.
- WISSELER RW & VESSELINOVITCH D. Atherosclerosis--relationship to coronary blood flow. **Am J Cardiol.** 1983; 52: 2A-7A.
- WITZTUM JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. **Lancet.** 1994; 344: 793-5.
- WOOD PD, HASKELL WL, BLAIR SN, *et al.* Increased exercise level and plasma lipoprotein concentrations: a one-year, randomized, controlled study in sedentary, middle-aged men. **Metabolism.** 1983; 32: 31-9.

WOOD PD, HASKELL WL, STERN MP, *et al.* Plasma lipoprotein distributions in male and female runners. **Ann N Y Acad Sci.** 1977; 301: 748-63.

ZAND T, HOFFMAN AH, SAVILONIS BJ, *et al.* Lipid deposition in rat aortas with intraluminal hemispherical plug stenosis. A morphological and biophysical study. **Am J Pathol.** 1999; 155: 85-92.

ZEIHER AM, DREXLER H, WOLLSCHLAGER H, *et al.* Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. **Circulation.** 1991; 83: 391-401.