

Jeferson Luis da Silva

Os efeitos do exercício resistido no metabolismo da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e da lipoproteína de alta densidade (HDL), utilizando uma nanoemulsão semelhante a LDL

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

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Carmem Guilherme Christiano de Matos Vinagre

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Jeferson Luis da

Os efeitos do exercício resistido no metabolismo da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e da lipoproteína de alta densidade (HDL), utilizando uma nanoemulsão semelhante da LDL / Jeferson Luis da Silva. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientadora: Carmem Guilherme Christiano de Matos Vinagre.

Descritores: 1.Lípides 2.Colesterol LDL/metabolismo 3.Colesterol HDL/metabolismo 4.Nanopartículas 5.Exercício 6.Treinamento resistido 7.Lipoproteínas

USP/FM/DBD-248/11

“Descobrir consiste em olhar para o que todo mundo está vendo e pensar em algo diferente.”

Roger Von Oech

“O valor das coisas não está no tempo em que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.”

Fernando Pessoa

DEDICATÓRIA

Aos pilares da minha vida que tanto amo.

Primeiramente a Deus, por me guiar em cada passo e iluminar meu caminho.

A minha esposa Daniele, que me apoiou em todas as etapas desse trabalho, cuidando maravilhosamente dos nossos filhos enquanto me ausentava, tendo paciência e sabedoria nos momentos difíceis e sempre acreditando nas minhas conquistas. Ela é simplesmente tudo na minha vida!

Aos meus filhos Gustavo e Marcela, pela difícil compreensão em me verem na sala ao lado e não poder brincar e pelo vitaminado sorriso e abraço carinhoso ao fim do dia. Eles são a razão da minha vida.

A minha imensa Mãe, Dona Eva, que além de atleta é minha fonte de inspiração nos estudos e na vida, força interior igual à dela jamais vi.

Ao meu Pai Luiz, que sempre acreditou e se orgulhou do meu potencial, a minha avó Dona Ana, que me ensinou a valor da liberdade da vida, que Deus os ilumine onde estiverem.

As minhas amadas irmãs Elisangela e Amanda, obrigado pela ajuda de sempre, foram muito importante ontem, são essenciais hoje e serão fundamentais amanhã. Essa conquista é nossa.

Aos meus sobrinhos: Bruno, Juan, Guilherme, Arthur, Maria Luiza e agregados Maria Eduarda e Felipe, brincar com todos é alegria e energia constante na minha vida.

Aos meus sogro e sogra, Sr. Carlos e Dona Vera, pela imensa ajuda em todos os momentos de sufoco e pela paciência.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A minha Orientadora, Dra. Carmen Guilherme Christiano de Matos Vinagre, que além de abrir as portas para essa conquista, foi a grande estimuladora em pesquisa, uma pessoa formidável, sempre amiga e prestativa, incentivando, ensinando e aprimorando cada ideia, cada resultado e cada conclusão, devo muito a ela, meu gigantesco obrigado.

Ao Dr. Raul Cavalcante Maranhão, Diretor do Laboratório de Metabolismo de Lípidos do InCor, pela permissão de utilizar toda tecnologia do laboratório em minha pesquisa, pela enorme ajuda e bons conselhos em congressos, pela paciência e colaboração na escrita do artigo, por mostrar os caminhos tortuosos e minuciosos de uma mente pesquisadora, meu muitíssimo obrigado.

“Há pessoas que transformam o sol numa simples mancha amarela... mas há aquelas que fazem de uma simples mancha amarela o próprio sol.”

Pablo Picasso.

AGRADECIMENTOS

Aos meus alunos e participantes, que deram o sangue literalmente para ajudar a realização desse estudo, sem eles nada seria possível.

Aos funcionários e estagiários do Laboratório de Metabolismo de Lípidos e do Laboratório de Fisiologia do Exercício e Reabilitação Cardiovascular pela doação de seus conhecimentos na colaboração neste trabalho.

Ao Dr. Carlos Eduardo Negrão, pela autorização em utilizar os equipamentos do Laboratório de Fisiologia do Exercício e Reabilitação Cardiovascular nos testes de ergoespirometria.

A Dra. Maria Janieire N. Alves, pela ajuda nas consultas, teste de ergoespirometria e de urina, nos participantes desse estudo.

Ao Prof. Dr. Carlos Henrique Mesquita, pelo auxílio e dispêndio de tempo na interpretação dos dados cinéticos e cálculos matemáticos.

As amigas Lisa Ficker, Vanessa Silva, Aleksandra Morikawa e Fernanda Pozzi, que me ensinaram cada passo das minhas análises, sempre com muita paciência, dedicação e amizade.

A amiga Fátima Freitas, que sempre disposta a ajudar, auxiliou em vários momentos, principalmente nos textos dessa tese, muitíssimo obrigado pela amizade e boas conversas.

Ao Wanderlei Gomes e Débora Deus, que por várias vezes deixaram suas obrigações para realizar coletas de sangue, foram sempre muito atenciosos.

Ao Bill Presada pelas correções nos textos em inglês e amizade

A amiga Elaine Tavares, que por muitas vezes me socorreu em algumas dúvidas no laboratório e fez ótima companhia nas disciplinas.

A Conceição Latrilha pelos ensinamentos e auxílios nas análises de transferência.

A amiga Marília Sprandel, pela ajuda, ótimas conversas científicas e principalmente desabafos necessários.

A Juliana Vinagre, pelo jeito alegre de viver, suas gargalhadas serão inesquecíveis.

A Rosane Stefani, pela ajuda e críticas que sempre precisei.

Aos alunos, ex-alunos, funcionário e ex-funcionários do Laboratório de Metabolismo de Lípidos: Adriana Bulgarelli, Ana Carolina Gagliardi, Ana Elisa Marabini, Anna Nascimento, Antonio Leite, Augusta Jesus, Carol Graziani, Carolina Azevedo, Carolina Oliveira, Cristina Pio, Cristiane Guerreiro, Elaine Daminelli, Fernanda Manieiro, Dra. Jane Oba, Maria Claudia Spexoto, Maria Pereira, Marina Bertato, Nancy Aptekamann, Priscila Carvalho, Sheila Loyolla, Thaís Contente, Tatiana Oliveira, Tatiana Solano e Yara Kretzer, que sempre me enriqueceram com boas informações e histórias do dia a dia, meus sinceros agradecimentos.

Aos eternos alunos, que foram, são e sempre serão a fonte de motivação para meu mergulho cada vez mais profundo no conhecimento, sempre em busca da saúde tão desejada.

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	18
<hr/>	
1.1 Treinamento Resistido	19
1.2 Benefícios Cardiovasculares do Treinamento Resistido.....	28
1.4 Metabolismo de Lípidos Plasmático.....	32
1.4 Lípidos e Aterosclerose.....	38
1.4.1 Estudos com uma nanoemulsão lipídica.....	40
1.5 Exercício Físico e Aterosclerose.....	44
1.6 Treinamento Resistido e Metabolismo de Lípidos.....	47
<hr/>	
2. OBJETIVO.....	52
2.1 Objetivos Secundários	53
<hr/>	
3. CASUÍSTICA.....	54
<hr/>	
3.1 Ética.....	55
3.2 Participantes do Estudo.....	56
3.3 Critérios de Inclusão.....	56

3.4 Critérios de Exclusão.....	56
<hr/>	
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	59
<hr/>	
4.1 Avaliação Antropométrica e da Composição Corporal	60
4.2 Determinação da Capacidade Cardiorrespiratória durante o Exercício Progressivo Máximo.....	61
4.3 Protocolo de Treinamento Resistido	62
4.4 Coletas de Sangue.....	63
4.5 Determinações Bioquímicas	64
4.5.1 Perfil lipídico e glicose.....	64
4.5.2 Concentração plasmática de LDL oxidada (LDLox).....	65
4.5.3 Diâmetro da partícula de HDL.....	65
4.5.4 Atividade da paraoxonase1 (PON1).....	66
4.6 Preparo da Nanoemulsão Lipídica	67
4.7 Estudo Cinético Plasmático do Colesterol Livre (CL) e do Éster de Colesterol (EC)	68
4.7.1 Análise compartimental dos dados cinéticos.....	69
4.8 Ausência de risco radiológico.....	72
4.9 Determinação da Transferência de Lípidos de uma Nanoemulsão Lipídica Artificial para a HDL.....	73
4.10 Análise Estatística.....	74
<hr/>	
5. RESULTADOS.....	76
<hr/>	
5.1 Características Clínicas.....	77

5.2 Determinações Bioquímicas.....	78
5.3 Cinética Plasmática do Colesterol Livre- ³ H (CL- ³ H) e do Éster de Colesterol- ¹⁴ C (EC- ¹⁴ C).....	79
5.4 Determinação da Taxa de Transferência de Lípidos de uma Nanoemulsão Lipídica Artificial para a HDL.....	84
5.5 Determinação do Diâmetro da Partícula de HDL, da Atividade da Paraoxonase1 (PON1) e da Concentração de LDL Oxidada (LDLox)...	84
<hr/>	
6. DISCUSSÃO.....	86
<hr/>	
7. CONCLUSÃO.....	98
<hr/>	
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	100
<hr/>	

LISTA DE ABREVIATURAS

AACVPR	Associação Americana de Reabilitação Cardiovascular e Pulmonar
ABCA1	" <i>ATP-binding cassette transporters A1</i> "
ACAT	acil-colesterol-acil transferase
ACC	Colégio Americano de Cardiologia
ACSM	Colégio Americano de Medicina Esportiva
AHA	Associação Americana do Coração
ALI	" <i>Annual Limit for Intake</i> "
apo	apolipoproteína, como apo A1, apo B, apo B-100, apo B-48, apo E
CA	circunferência abdominal
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CETP	proteína de transferência de éster de colesterol
CL	colesterol livre
DAC	doença arterial coronária
EC	éster de colesterol
FC	frequência cardíaca
HDL	lipoproteína de alta densidade
HDL-c	colesterol da lipoproteína de alta densidade
ICC	insuficiência cardíaca crônica
ICRP	" <i>International Commission on Radiological Protection</i> "
IDL	lipoproteína de densidade intermediária
IDL-c	colesterol da lipoproteína de densidade intermediária
IMC	Índice de Massa Corpórea
LCAT	lecitina-colesterol-acil transferase

LDL	lipoproteína de baixa densidade
LDL-c	colesterol da lipoproteína de baixa densidade
LDLox	lipoproteína de baixa densidade oxidada
LPL	lipase lipoproteica
ñ-HDL	colesterol não HDL
NO	óxido nítrico
PLTP	proteína de transferência de fosfolípidos
PON1	paraoxonase1
RM	repetição máxima
TFR	taxa fracional de remoção
TR	treinamento resistido
VLDL	lipoproteína de densidade muito baixa
VLDL-c	colesterol da lipoproteína de densidade muito baixa
VO₂máx	consumo máximo de oxigênio

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1.** Partícula de LDL e Nanoemulsão lipídica artificial.....41
- FIGURA 2.** Modelo compartimental utilizado para analisar a cinética plasmática do colesterol livre-³H e do éster de colesterol-¹⁴C da nanoemulsão.....70
- FIGURA 3.** Cinética da nanoemulsão do colesterol livre-³H no compartimento K_{1,0} dos grupos Treinamento Resistido e Sedentário.....81
- FIGURA 4.** Cinética da nanoemulsão do éster de colesterol-¹⁴C no compartimento K_{1,0} dos grupos Treinamento Resistido e Sedentário.....81
- FIGURA 5.** Cinética da nanoemulsão do colesterol livre-³H no compartimento K_{2,0} dos grupos Treinamento Resistido e Sedentário.....82
- FIGURA 6.** Cinética da nanoemulsão do éster de colesterol-¹⁴C no compartimento K_{1,0} dos grupos Treinamento Resistido e Sedentário.....82
- FIGURA 7.** Cinética da nanoemulsão do éster de colesterol-¹⁴C e do colesterol livre-³H no compartimento K_{2,0} no grupo Sedentário.....83
- FIGURA 8.** Cinética da nanoemulsão do éster de colesterol-¹⁴C e do colesterol livre-³H no compartimento K_{2,0} no grupo Treinamento Resistido.....83

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Características clínicas e corporais e capacidade cardiorrespiratória dos grupos.....	77
TABELA 2. Concentrações plasmáticas de lípides e de glicose dos grupos....	78
TABELA 3. Taxa fracional de remoção (TFR) do colesterol livre- ³ H (CL- ³ H) e do éster de colesterol- ¹⁴ C (EC- ¹⁴ C)	80
TABELA 4. Porcentagem de transferência dos lípides de uma nanoemulsão para a HDL dos grupos.....	84
TABELA 5. Determinação do diâmetro da HDL, atividade da Paraoxonase1 e concentração da LDL oxidada dos grupos.....	85

RESUMO

Treinamento físico é considerado um dos principais instrumentos para promover um estilo de vida saudável. No entanto, os efeitos do treinamento resistido sobre as vias metabólicas, especialmente o metabolismo lipídico intravascular é em grande parte inexplorada e merece uma investigação mais aprofundada. No presente estudo nós avaliamos os efeitos do treinamento resistido sobre o metabolismo de uma nanoemulsão artificial lipídica e na transferência de lípides para HDL, uma importante etapa do metabolismo da HDL. A cinética plasmática da nanoemulsão artificial lipídica foi estudada em 15 homens saudáveis com treinamento resistido regular de 1-4 anos (idade = 25 ± 5 anos, $VO_2\text{máx} = 50 \pm 6$ mL/kg/min) e em 15 homens saudáveis sedentários (28 ± 7 anos, $VO_2\text{máx} = 35 \pm 9$ mL/kg/min). A nanoemulsão artificial lipídica marcada com éster de colesterol- ^{14}C e colesterol livre- ^3H foi injetada por via intravenosa, as amostras de plasma foram coletadas por 24 h para determinar curvas de cinéticas e a taxa fracional de remoção (TFR). Transferência de lípides para HDL foi determinada *in vitro* pela incubação de amostras de plasma com nanoemulsões (doadores de lípides) marcada com o isótopo radioativo colesterol livre, éster de colesterol, triglicérides e fosfolípides. Tamanho da HDL, atividade da paraoxonase 1 e os níveis de LDL oxidada também foram determinadas. Os dois grupos apresentaram LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides semelhantes, mas a LDL oxidada foi menor no grupo treinamento resistido (30 ± 9 vs 61 ± 19 U/L, $p = 0,0005$). No treinamento resistido, a nanoemulsão éster de colesterol- ^{14}C foi removida duas vezes mais rápido do que em indivíduos sedentários (TFR: $0,068 \pm 0,023$ vs $0,037 \pm 0,028$, $p = 0,002$), bem como o colesterol livre- ^3H ($0,041 \pm 0,025$ vs $0,022 \pm 0,023$, $p = 0,04$). Embora ambos os componentes da nanoemulsão tenham sido removidos na mesma proporção em indivíduos sedentários, no grupo treinamento resistido o colesterol livre- ^3H foi removido mais lento do que o éster de colesterol- ^{14}C ($p = 0,005$). Tamanho da HDL, paraoxonase 1 e as taxas de transferência de HDL dos quatro lipídios foram as mesmas em ambos os grupos. Portanto, concluímos que o treinamento resistido acelera a remoção da nanoemulsão artificial lipídica, o que provavelmente explica a redução dos níveis de LDL oxidada no grupo treinamento resistido. O treinamento resistido também alterou o equilíbrio da TFR do colesterol livre e esterificado. No entanto, o treinamento resistido não teve efeito nos parâmetros relacionados ao metabolismo da HDL.

Effects of resistance exercise on the low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL) metabolism: utilizing an LDL-like nanoemulsion

ABSTRACT

Exercise training is considered one of the main instruments to promote a healthy lifestyle. However, effects resistance training on the metabolic pathways, specially the intravascular lipid metabolism is largely unexplored and deserves further investigation. In this study we evaluated the effects of resistance training on the metabolism of an LDL-like nanoemulsion and on lipid transfer to HDL, an important step of HDL metabolism. LDL-like nanoemulsion plasma kinetics was studied in 15 healthy men under regular resistance training for 1-4 years (age = 25 ± 5 years, $VO_{2peak} = 50 \pm 6$ mL/kg/min) and in 15 healthy sedentary men (28 ± 7 years, $VO_{2peak} = 35 \pm 9$ mL/kg/min). LDL-like nanoemulsion labeled with ^{14}C -cholesteryl ester and 3H -free cholesterol was injected intravenously, plasma samples were collected over 24 h to determine kinetics curves and fractional clearance rates (FCR). Lipid transfer to HDL was determined *in vitro* by incubating of plasma samples with nanoemulsions (lipid donors) labeled with radioactive free cholesterol, cholesteryl ester, triglycerides and phospholipids. HDL size, paraoxonase 1 activity and oxidized LDL levels were also determined. The two groups showed similar LDL and HDL-cholesterol and triglycerides, but oxidized LDL was lower in resistance training group (30 ± 9 vs 61 ± 19 U/L, $p = 0.0005$). In resistance training, the nanoemulsion ^{14}C -cholesteryl ester was removed twice as fast than in sedentary individuals (FCR: 0.068 ± 0.023 vs 0.037 ± 0.028 , $p = 0.002$), as well as 3H -free cholesterol (0.041 ± 0.025 vs 0.022 ± 0.023 , $p = 0.04$). While both nanoemulsion labels were removed at the same rate in sedentary individuals, in resistance training group 3H -free cholesterol was removed slower than ^{14}C -cholesteryl ester ($p = 0.005$). HDL size, paraoxonase 1 and the transfer rates to HDL of the four lipids were the same in both groups. Therefore, we conclude that the resistance training accelerated the clearance of LDL-like nanoemulsion, which probably accounts for the oxidized LDL levels reduction in resistance training group. Resistance training also changed the balance of free and esterified cholesterol FCR's. However, RT had no effect on HDL metabolism related parameters.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Treinamento Resistido

O treinamento resistido (TR) é definido como exercício físico que atua diretamente na região muscular ou que realiza movimento contra uma força aplicada ou um peso (Chodzko-Zajko *et al.*, 2009). O TR também é conhecido como musculação, treinamento de força, treinamento com pesos ou treinamento com cargas. Tornou-se uma das formas mais conhecidas de exercício, tanto para o condicionamento de atletas, como para melhorar a forma física de não atletas (Rataness *et al.*, 2009).

O TR começou a ser recomendado para fins de reabilitação e desempenho atlético a partir da década de 50, porém sofreu importantes atualizações a partir de 1995, quando o Colégio Americano de Medicina Esportiva (ACSM), a Associação Americana do Coração (AHA) e a Associação Americana de Reabilitação Cardiovascular e Pulmonar (AACVPR), começaram publicar trabalhos científicos ressaltando os benefícios do TR específico para indivíduos idosos e pacientes com doenças cardiovasculares. A partir daí, vários pesquisadores começaram a estudar os efeitos do TR relacionando com diversos fatores, como hipertrofia muscular, força, resistência, gastos energéticos antes, durante e depois do exercício, massa magra, peso corporal, gordura corporal e, principalmente, doenças cardiovasculares. Com essas pesquisas começaram a serem quebrados alguns “tabus” quanto ao TR, mostrando todos os seus benefícios para melhorar a qualidade de vida, seja de uma criança, adolescente, adulto de meia idade e principalmente da população

idosa, sem discriminação de sexo masculino ou feminino (Rataness *et al.*, 2009; Chodzko-Zajko *et al.*, 2009; Haskell *et al.*, 2007).

Os principais benefícios do treinamento resistido são força muscular, potência, hipertrofia e resistência muscular localizada. Além disso, está bem estabelecido que esse treinamento estimule favoravelmente algumas variáveis de aptidão como velocidade e agilidade, coordenação, equilíbrio e flexibilidade (Rataness *et al.*, 2009).

Para entender melhor o treinamento resistido, alguns termos foram definidos da seguinte forma (Fleck e Kraemer, 1999):

- Repetição: Uma repetição é um movimento completo de um exercício. Normalmente consiste de duas fases: a ação concêntrica do músculo, ou levantamento de carga, e a ação excêntrica do músculo, ou o retorno da carga à posição inicial.
- Série: É um conjunto de repetições desenvolvidas de forma contínua, sem interrupções. Embora uma série possa ser completada por qualquer número de repetições, as séries em geral são de uma a quinze repetições.
- Repetição Máxima (RM): É um número máximo de repetições por série que se pode executar com uma determinada carga, usando-se a técnica correta. Assim, uma série com uma dada RM significa que é executada até a fadiga voluntária momentânea. 1 RM é a carga mais pesada que possa ser usada para uma repetição completa de um exercício. 10 RM é uma carga mais leve que permite a conclusão de 10 repetições, mas não de 11 repetições com a técnica correta do exercício.

Todas as adaptações ao treinamento são específicas para o estímulo aplicado. As adaptações fisiológicas ao treinamento resistido são determinadas por vários fatores, incluindo ação muscular (Rataneš *et al.*, 2009; Dudley *et al.*, 1991), grupos musculares envolvidos (Rataneš *et al.*, 2009; Kraemer *et al.*, 2004), velocidade e amplitude de execução do movimento (Rataneš *et al.*, 2009; Coburn *et al.*, 2006; Knapik *et al.*, 1983), intensidade e volume do treinamento (Rataneš *et al.*, 2009; Rhea *et al.*, 2003) e fonte energética envolvida (Rataneš *et al.*, 2009; Tesch *et al.*, 1989).

A fim de estimular a melhor adaptação para objetivos específicos do treinamento resistido, ACMS e AHA determinaram algumas diretrizes básicas para o treinamento resistido (Rataneš *et al.*, 2009; Chodzko-Zajko *et al.*, 2009; Haskell *et al.*, 2007), como descrito a seguir.

Os praticantes de treinamento resistido podem ser divididos em três grupos, de acordo com o tempo de prática: iniciantes, com menos do que seis meses de treinamento; intermediários, entre seis meses e um ano de treinamento; avançados, indivíduos com mais de um ano de treinamento (Rataneš *et al.*, 2009).

O treinamento resistido pode ser aplicado em máquinas, pesos livres e peso do próprio corpo, para indivíduos iniciantes e intermediários (Rataneš *et al.*, 2009; Staron *et al.*, 1994). Para indivíduos avançados, apesar de se recomendar principalmente o treino com pesos livres, os exercícios em máquinas podem ser complementares as necessidades do programa de treino (Rataneš *et al.*, 2009; Staron *et al.*, 1994).

O treinamento resistido depende principalmente da condição inicial do indivíduo, no entanto, outros fatores são importantes na adequação do

treinamento, tais como intensidade, número de repetições, velocidade do movimento, período de descanso e volume de treino. Para obter um melhor resultado do treinamento resistido a intensidade do exercício, ou seja, carga absoluta ou carga relativa para um determinado movimento pode ser aumentada, de acordo com o indivíduo; o total de repetições pode ser aumentado, de acordo com a intensidade; a velocidade do movimento nas repetições com cargas submáximas pode ser alterada com os objetivos do treinamento; o período de descanso entre as séries pode ser encurtado para melhoria de resistência muscular ou prolongado para treinamento de força e potência; e o volume de treino (trabalho total representado como o produto do número total de séries e repetições realizadas) pode ser aumentado gradualmente (Ratness *et al.*, 2009). Esses estímulos musculares dependem das estratégias de treinamento aplicadas. A variação ou periodização implica em um processo sistemático de alterar uma ou mais variáveis do programa de treinamento ao longo do tempo, permitindo um estímulo contínuo e eficácia do treinamento. Isso é necessário já que o corpo humano se adapta rapidamente a um programa de treinamento resistido. (Ratness *et al.*, 2009).

Os principais métodos de treinamento são: periodização clássica, que é caracterizada pelo elevado volume e baixa intensidade inicial de treinamento; conforme o treinamento progride, o volume é diminuído e a intensidade é aumentada gradativamente; periodização linear inversa se inicia em alta intensidade com baixo volume de treinamento, sendo, então, o inverso do modelo clássico; e periodização ondulatória, que permite variações na intensidade e no volume de treinamento dentro de um ciclo, aplicando protocolos diferentes para treinar diversos componentes do desempenho

neuromuscular (por exemplo, força, potência, resistência muscular localizada) (Rataneş *et al.*, 2009).

A sequência dos exercícios resistidos pode ser realizada de diversas formas: um treino para todo o corpo (todos os grupos musculares treinados no mesmo dia); divididos por região superior e inferior do corpo (musculatura do corpo superior treinada em um dia e musculatura inferior treinada em outro dia); e dividido por grupo muscular (apenas grupos musculares específicos por treino) (Rataneş *et al.*, 2009; Simão *et al.*, 2007).

Para melhorar a qualidade e aprimoramento dos exercícios resistidos é recomendado primeiro executar exercícios para os grandes grupos musculares e depois os pequenos grupos musculares, exercícios multi-articulares antes dos exercícios uni articulares, exercícios com intensidade mais elevada antes dos exercícios da intensidade mais baixa, a alternância dos membros superiores e inferiores do corpo ou exercícios agonista e antagonista, ou seja, o exercício realizado por um grupo muscular, seguido de outro exercício para o grupo muscular oposto (Rataneş *et al.*, 2009; Simão *et al.*, 2007).

O volume de treinamento é a soma do número total de repetições realizadas durante uma sessão de treinamento, multiplicado pela resistência utilizada (kg) e é um reflexo da duração com que os músculos estão sendo estressados (Tran *et al.*, 2006). Enquanto que, para indivíduos iniciantes, recomenda-se 1 a 3 séries de exercícios (Rataneş *et al.*, 2009; Peterson *et al.*, 2005) em 2-3 dias por semana (Rataneş 2009; Rhea *et al.*, 2003), para indivíduos intermediários e avançados, estudos indicam que múltiplas séries podem ser utilizadas com sistemática variação de volume e intensidade (Rataneş *et al.*, 2009; Kemmler *et al.*, 2004), sendo, para indivíduos

intermediários, 3-4 dias por semana, dependendo da divisão dos grupos musculares e para indivíduos avançados, 4-6 dias por semana. Os levantadores de peso e fisiculturistas profissionais podem se beneficiar da frequência muito alta de treino, por exemplo, dois treinos em um dia e 4-5 dias por semana, (Rataneş *et al.*, 2009; Rhea *et al.*, 2003).

Para os indivíduos iniciantes e intermediários, o treinamento resistido deve ser com cargas correspondentes a 60-70% entre 8-12 repetições de 1 RM, já para os indivíduos avançados, com cargas correspondentes a 80-100% entre 1-12 repetições de 1 RM de força muscular máxima (Rataneş *et al.*, 2009; Campos *et al.*, 2002). Além disso, quando o indivíduo treinar em uma carga específica de RM, recomenda-se que seja aplicado um aumento de 2-10% na carga quando o indivíduo puder executar uma a duas repetições a mais ao número estabelecido (Rataneş *et al.*, 2009; Feigenbaum *et al.*, 1999). Para um treinamento resistido ser considerado ideal, ele deve ter ações musculares concêntricas (encurtamento muscular), excêntricas (estiramento muscular) e isométricas ou estáticas (nenhuma mudança na amplitude articular) para qualquer um dos tipos de praticantes, iniciantes, intermediário ou avançado (Rataneş *et al.*, 2009; Farthing e Chilibeck, 2003; Jackson *et al.*, 1985; Dudley *et al.*, 1991).

O tempo de descanso entre as séries e a velocidade de execução do movimento também tem importância para o resultado do treinamento resistido. Recomenda-se entre 2 e 3 minutos de descanso entre as séries em exercícios com os grandes grupos musculares e cargas elevadas, enquanto que para exercícios complementares descanso de 1 a 2 minutos pode ser suficiente (Rataneş *et al.*, 2009; Willardson e Burkett, 2005). Quanto à velocidade, esta

deve corresponder à intensidade, com o objetivo de maximizar a ação muscular concêntrica (Rataneş *et al.*, 2009; Jones *et al.*, 1999). Para indivíduos iniciantes, recomenda-se que a velocidade de execução dos exercícios resistidos seja lenta e moderada, para os intermediários, a velocidade deve ser moderada e para os avançados, a velocidade poderá ser lenta e rápida.

Vários estudos foram realizados a fim de identificar qual o melhor protocolo para aumentar a força e o volume muscular, porém, os resultados são controversos. Uma pesquisa realizada com 85 mulheres mostrou um aumento significativo na massa muscular após programa de treinamento resistido periodizado, o que demonstra que o treinamento da região superior do corpo não influencia na região inferior, sugerindo um treinamento globalizado do corpo para se obter melhores resultados (Kraemer *et al.*, 2004).

Segundo Takarada e colaboradores (2002), ganho de força e aumento da massa muscular também ocorrem em treinamento resistido com baixa intensidade (50% de 1RM) e combinados com oclusão vascular. Os mecanismos responsáveis para este ganho de massa e força muscular são descritos no estudo de Moore e colaboradores (2004), que mostraram o treinamento resistido de baixa intensidade, em combinação com a oclusão vascular, por 8 semanas, produz um estímulo adequado para um ganho de força muscular, em homens sedentários. Fry (2004), analisando dados de inúmeros estudos de treinamento resistido que monitoraram a porcentagem do tipo da fibra, áreas de secção transversal da fibra, porcentagem das áreas de secção transversal e o filamento da miosina, concluiu que o papel da intensidade relativa (% 1RM) do treinamento resistido por meio das adaptações na fibra muscular parece ser um fator importante no aumento de massa

muscular. Enquanto competidores de levantamento de peso que utilizam tipicamente as cargas mais pesadas (igual ou maior que 90% 1RM) exibem hipertrofia preferencial das fibras do tipo II, os halterofilistas exibem hipertrofia igualmente das fibras do tipo I e do tipo II (Farthing e Chilibeck, 2003). Estes dados sugerem que a hipertrofia máxima ocorre com cargas de 80-95% 1RM e que os efeitos do treinamento resistido isocinético excêntrico com velocidade rápida (180° por segundo) são mais eficazes para hipertrofia muscular e ganhos de força (Farthing e Chilibeck, 2003).

De acordo com as diretrizes básicas do ACSM, as principais características do treinamento resistido foram reportadas em níveis de evidências científicas seguindo a classificação do National Institutes of Health and National Heart, Lung, and Blood Institute (NIH Publication 1998) e Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ) especialmente nos casos onde a evidência é extraída de uma variedade de metodologias (West *et al.*, 2002), como mostrado abaixo.

Os ganhos de força, potência e hipertrofia do músculo esquelético tem sido mostrado em estudos controlados e randomizados (Chodzko-Zajko *et al.*, 2009; Rataness *et al.*, 2009). A melhora na resistência muscular localizada tem sido relatada com protocolos de treinamento resistido de moderada a alta intensidade, enquanto que treinamento resistido de baixa intensidade não melhora a resistência muscular localizada (Chodzko-Zajko *et al.*, 2009). O treinamento resistido também está relacionado com mudanças favoráveis na composição corporal, incluindo o aumento da massa magra e diminuição da massa gorda (Chodzko-Zajko *et al.*, 2009). Além disso, já foi demonstrado que o treinamento resistido de alta intensidade preserva e melhora a densidade

mineral óssea de indivíduo sedentário, com relação direta entre adaptação muscular e óssea (Chodzko-Zajko *et al.*, 2009). Do mesmo modo, alguns estudos em série ou estudos de caso mostram que o treinamento resistido associado a exercícios de equilíbrio tem se mostrado eficaz na redução do risco de quedas, principalmente em populações com alto risco de quedas (Chodzko-Zajko *et al.*, 2009).

Poucos estudos controlados têm avaliado o efeito do treinamento resistido sobre a flexibilidade no aumento da amplitude do movimento. Os especialistas entraram num consenso de que a flexibilidade pode ser aumentada com exercícios realizados em grandes articulações e grupos musculares que priorizam o aumento da amplitude de movimento (Chodzko-Zajko *et al.*, 2009). O efeito do exercício físico nas atividades da vida diárias é também pouco compreendido e não parece ser uniforme. O treinamento resistido tem mostrado um impacto favorável em caminhadas, elevação do corpo e atividades de equilíbrio, mas são necessários mais estudos para entender a natureza exata da relação entre treinamento resistido e desempenho funcional (Chodzko-Zajko *et al.*, 2009)

Evidências do efeito do treinamento resistido nas variáveis metabólicas e endócrinas são mistas. No entanto, há algumas evidências de que o treinamento resistido pode alterar a fonte energética preferida em condições de repouso, mas não há estudos consistentes a respeito dos efeitos do treinamento resistido na taxa metabólica basal. O efeito do treinamento resistido em diferentes hormônios tem sido cada vez mais estudado nos últimos anos, porém, a natureza exata dessa relação ainda não está bem estabelecida (Chodzko-Zajko *et al.*, 2009).

Para indivíduos acima de 65 anos ou indivíduos de 50-64 anos com doenças crônicas, são recomendados segundo o ACSM e o AHA 8 a 10 exercícios resistidos, 10-15 repetições para cada exercício, 2 a 3 vezes por semana (Chodzko-Zajko *et al.*, 2009; Haskell *et al.*, 2007).

1.2 Benefícios Cardiovasculares do Treinamento Resistido

O TR produz efeitos benéficos na função cardiovascular (Rataness *et al.*, 2009; Chodzko-Zajko *et al.*, 2009; Fleck, 1988), reduz os fatores de risco para doenças coronárias e para o *diabetes mellitus* do tipo II (Williams *et al.*, 2011), previne osteoporose, diminui o risco de câncer do colón, promove a perda e a manutenção do peso corporal, melhora a estabilidade dinâmica e preserva a capacidade funcional geral, além de estimular o bem estar psicológico (Rataness *et al.*, 2009).

Embora as adaptações crônicas e respostas agudas condicionadas da frequência cardíaca ocorram com a prática regular do TR, os efeitos com o treinamento aeróbio são mais acentuados (Sale *et al.*, 1993). Os valores máximos de frequência cardíaca ocorrem, normalmente, durante as últimas repetições de uma série até a falha concêntrica voluntária do exercício resistido, sendo mais elevados durante séries com cargas submáximas até a fadiga, do que com cargas de força máxima (Fleck, 1988; Sale *et al.*, 1993). Para melhor determinar a solicitação cardiovascular imposta por um exercício resistido, é preciso levar em conta não apenas a quantidade de repetições ou intervalos de recuperação, mas, igualmente, o número de séries realizadas (Fleck, 1988; Sale *et al.*, 1993).

Durante o TR, as respostas cardiovasculares na pressão arterial aparecem devido a uma combinação de fatores que ocorrem durante o exercício físico, refletindo numa combinação de volume e carga de pressão no miocárdio e no sistema vascular. A severidade da carga de pressão depende de alguns fatores: magnitude da resistência (porcentagem de 1RM); tamanho da massa muscular trabalhada; e duração da contração muscular em relação ao período de descanso entre as séries (Braith e Beck, 2008). Resultados de estudos mostram que quando o TR é progressivo e regular, uma redução na pressão sanguínea sistólica e diastólica no descanso é observada (Bjarnason-Wehrens *et al.*, 2004). O TR em homens jovens não prejudica a vasodilatação endotelial-dependente na artéria braquial (Rakobowchuk *et al.*, 2005). Além disso, estudos demonstram que o TR pode estar associado com hipertrofia da parede ventricular, no entanto, são adaptações normais induzidas pela sobrecarga da pressão sistêmica pelo TR (MacDougall *et al.*, 1985).

Os benefícios do TR para pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC) sobre uso de beta-bloqueadores inclui um aumento na força muscular e capacidade funcional melhorada, bem como, uma melhoria na qualidade de vida, sendo o principal objetivo de programas de reabilitação cardíaca (Levinger *et al.*, 2005). As taxas de produção de adenosina trifostato (ATP) mitocondrial podem ser alteradas favoravelmente pelo fortalecimento muscular em pacientes com ICC (Williams *et al.*, 2007). Jankowska e colaboradores (2007) realizaram um programa de TR em pacientes com ICC e observaram melhora significativa na força muscular, massa muscular, capacidade funcional, melhora no estado clínico e na qualidade de vida. No entanto, sugere-se que a intensidade do TR deve sempre ser personalizada para cada paciente com ICC

(Jónsdóttir *et al.*, 2006), para que ocorra melhora na capacidade funcional relacionada a fatores periféricos, em vez de ação na região central, pois, o TR sem supervisão, não mostrou melhora nos aspectos fisiológicos, apenas uma diminuição nas taxas de reinternação (Dracup *et al.*, 2007).

Segundo Rogato e colaboradores (2002), o esquema de TR de alta intensidade tem a capacidade de alterar às subpopulações de leucócitos circulantes favorecendo a resposta imunológica. Suetta e colaboradores (2002) mostraram que o TR pós-operatório aumenta efetivamente a força muscular máxima, a massa muscular e a ação muscular, mais do que um regime de reabilitação padrão em pacientes idosos, além disso, diminui o tempo de hospitalização. Em adição, indivíduos pós-infarto podem melhorar seu desempenho muscular, força, potência, resistência e volume muscular com o TR (Lee *et al.*, 2010). Kalapotharakos e colaboradores (2004) investigaram os efeitos de um programa de TR por 12 semanas em 33 idosos (60 - 74 anos) e concluíram que a força e a massa muscular podem ser melhoradas em pessoas idosas por meio de TR com intensidades altas e moderadas, entretanto, o TR de alta intensidade pode conduzir a ganhos maiores de força e hipertrofia. Narici e colaboradores (2004) relatam também a melhoria na adaptação neuromuscular e Liu-Ambrose e colaboradores (2005) a melhoria da dor no músculo esquelético após um programa de TR.

O treinamento físico estimula o aumento do “*turnover*” proteico, ou seja, tanto a síntese quanto a degradação de proteínas são aumentadas após o exercício físico. Esse aumento costuma permanecer por aproximadamente 48 horas, e nesse período a síntese vai gradativamente superando a degradação (Rataneess *et al.*, 2009; Houston, 1999). Viru (1994) sugere que o tipo de

estímulo (treinamento) resulta na produção de metabólitos e hormônios que atuam na seleção das proteínas solicitadas naquele momento, devido o tipo de treinamento. No caso da hipertrofia, as proteínas sinalizadas que se manifestam, seriam integrantes, após desencadeariam uma série de reações que culminariam com a hipertrofia muscular (Carlson e Wei, 2000; Schott *et al.*, 1995). A partir daí, as micros rupturas causadas pelo TR na fibra muscular seriam reconstituídas a partir das “células satélites”, pequenas células mononucleadas e não especializadas que possuem potencial miogênico e estão envolvidas no crescimento e regeneração do músculo esquelético (Rataness *et al.*, 2009; Carlson e Faulkner, 1983; Kadi *et al.*, 1999). O aumento da síntese de proteínas contráteis estimulados pelo TR promove o aumento do tamanho e do número de miofibrilas por fibra muscular (Rataness *et al.*, 2009; MacDougall, 1992).

Essa adaptação da hipertrofia miofibrilar gerada por meio de uma sobrecarga tensional relaciona-se com o alto grau de tensão imposto ao músculo, graças ao peso elevado a ser vencido. Pode-se, considerar o aumento da vascularização, o aumento de substratos energéticos localizados no sarcoplasma (glicogênio e fosfocreatina) e a super-hidratação, ocasionados em virtude do tempo prolongado de contração muscular (Fleck e Kraemer, 1997; Santarem, 1997). Com o mecanismo de hipertrofia o tecido conjuntivo também aumenta (MacDougall, 1992) e segundo Goldspink, (1992), o tecido conjuntivo parece adaptar-se mais rapidamente que o tecido contrátil.

Uma meta-análise avaliou 81 estudos em coorte, com 1328 indivíduos e os autores observaram uma forte associação entre TR e o aumento da massa magra em indivíduos acima de 50 anos, revelando que 20 semanas de TR são

suficientes para aumentar 1 kg de massa magra em homens e mulheres (Peterson e Gordon, 2011).

O TR tem efeitos positivos semelhantes aos do treinamento aeróbio no metabolismo de lípidos plasmáticos (Ghahramanloo *et al.*, 2009). No entanto, o número de estudos do metabolismo de lípidos com o exercício aeróbio é infinitamente maior.

1.3 Metabolismo de Lípidos Plasmáticos

Os lípidos são definidos quimicamente como ésteres de ácidos graxos, caracterizam-se por serem insolúveis em meio aquosos e solúveis em solventes orgânicos apolares (Ferrura *et al.*, 1999).

Por serem hidrofóbicos, os lípidos são transportados na circulação, incorporados às lipoproteínas, estrutura composta por um núcleo hidrofóbico de triglicérides e éster de colesterol envolvido por uma capa hidrofílica de colesterol livre, fosfolípidos e proteína, chamada apolipoproteína (apo) (Garret e Grisham, 1995; Ferrura *et al.*, 1999).

Existem cinco classes principais de lipoproteínas plasmáticas: (1) quilomícrons, (2) lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), que contém altas concentrações de triglicérides e concentrações moderadas de colesterol e fosfolípidos; (3) lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), que são lipoproteínas de densidade muito baixa das quais foi removida grande parte dos triglicérides, de modo que a concentrações de colesterol e fosfolípidos estão aumentadas; (4) lipoproteínas de densidade baixa (LDL), que são lipoproteínas de densidade intermediária, a partir das quais todos os

triglicérides foram removidos deixando concentrações especialmente elevadas de colesterol e concentração moderadamente alta de fosfolípides; e (5) lipoproteínas de alta densidade (HDL), que contém concentração muita elevada de proteínas, de cerca de 50%, porém com concentrações elevadas de fosfolípides (SPOSITO *et al.*, 2007).

As lipoproteínas diferem no conteúdo de lípidos no centro, onde estão presentes éster de colesterol e triglicérides e na superfície, onde estão fosfolípides e colesterol livre. As proteínas presentes são importantes moduladoras da função da lipoproteína porque agem como ligantes aos receptores podendo ativar ou inibir enzimas participantes do metabolismo das lipoproteínas. A apolipoproteína (apo) A-1 e apo B são as principais proteínas. A apo B-100 é produzida no fígado e está contida na VLDL, IDL e LDL. Já a apo B-48, produzida no intestino, pertence ao quilomicron e seus remanescentes. As lipoproteínas que contêm apo B, possuem ação aterogênica porque podem penetrar na parede da artéria, migrar para o espaço subendotelial e sofrer modificação oxidativa. A apo A-1 é produzida no intestino e fígado, está contida na HDL e, portanto, ao contrário da apo B, possui atividade antiaterogênica (Chahil e Ginsberg, 2006).

As apolipoproteínas desempenham uma série de funções: transporte de hormônios, regulação da atividade proteolítica, regeneração nervosa, contribuição com importantes funções no metabolismo das lipoproteínas e estão relacionadas com estabilização da sua estrutura, modulação do seu metabolismo, atuando como ativadores ou bloqueadores enzimáticos e na mediação da captação celular das lipoproteínas por receptores específicos (Vinagre *et al.*, 2007).

Três lipoproteínas estão relacionadas com o transporte de colesterol para seus locais de depósitos nos tecidos, VLDL, IDL e LDL, atuando em conjunto. A VLDL é formada inicialmente no fígado, essas contêm grandes quantidades de triglicérides formados no fígado juntamente com menos quantidade de colesterol e fosfolípidos. Todavia, à medida que essas lipoproteínas circulam no sangue, a lipase lipoproteica (LPL) nas paredes dos capilares teciduais, sobretudo no tecido adiposo, hidrolisa grande parte dos triglicérides em glicerol e ácidos graxos, que são liberados para serem armazenados no tecido adiposo na forma de novos triglicérides, ou utilizados como fonte energética. Após perda de grande parte dos triglicérides, a densidade da VLDL fica ligeiramente maior, de modo que passam a serem denominadas IDL. Nesse estágio, muitas IDL retornam as células hepáticas, devido à presença de receptores nas suas membranas para uma proteína de superfície existente na lipoproteína, denominada apo B. Normalmente, o fígado remove cerca da metade dessas IDL. As que permanecem no sangue circulante perdem quase todos os triglicérides remanescentes por sua hidrólise nos capilares, pela influência da LPL capilar. Como consequência, a densidade das lipoproteínas fica ainda maior, e o colesterol e fosfolípidos nelas existentes atingem suas maiores concentrações. Essas lipoproteínas são, então, denominadas LDL. O centro da LDL é constituído quase exclusivamente por éster de colesterol lipossolúvel; por outro lado, a maior parte da superfície é composta por fosfolípidos e colesterol livre (aproximadamente 45-50% do peso lipídico total). Em um dos polos da LDL existe uma molécula grande de apo B que possui um sítio de reconhecimento para os receptores de LDL existentes nas membranas celulares de praticamente todas as células do organismo

(Sposito *et al.*, 2007). Esses receptores específicos, chamados receptores B/E, situados na superfície da membrana plasmática celular (Goldstein *et al.*, 1979), removem as partículas de LDL do plasma. A reação de ligação é caracterizada por sua saturação, alta afinidade e alto grau de especificidade, e ocorre em locais da membrana plasmática que contêm depressões recobertas de clatrina. A lipoproteína é endocitada na forma de vesícula pela clatrina. Intracelularmente, as vesículas perdem sua clatrina e se tornam endossomos, em seguida, há uma fusão com o lisossomo, estes após hidrólise produzem colesterol livre e ácido graxos de cadeia longa. O colesterol livre gerado é esterificado pela enzima acil-coenzima A-colesterol aciltransferase (ACAT) e armazenado no interior das células (Devin, 2003).

O colesterol derivado do catabolismo da LDL inibe a biossíntese de colesterol intracelular (por meio de inibição da atividade da enzima hidroxil-3-metil-glutaril-CoA (HMGCoA) redutase) e também a síntese de receptores de LDL, além de ativar a reesterificação do colesterol (por meio de ativação da enzima ACAT), evitando o influxo de colesterol e seu excesso na célula. Quando as concentrações intracelulares de colesterol estão diminuídas, ocorre um aumento na síntese de receptores e ativação da biossíntese de colesterol. Por esse mecanismo de retroalimentação negativa, as concentrações de colesterol intracelulares são mantidas (Brown e Goldstein, 1986).

A lipoproteína de alta densidade (HDL) tem sido alvo de diversos estudos em busca de avanços na terapêutica contra as doenças cardiovasculares. Essa lipoproteína desempenha importante papel antiaterogênico, que inclui a capacidade de efluxo de colesterol, atribuída nas suas atuações no transporte reverso do colesterol, na atividade antioxidante,

anti-inflamatória e antitrombótica, evitando a progressão da placa aterosclerótica (Assmann e Gotto, 2004). No entanto, as recentes descobertas revelam que o metabolismo da HDL é mais complexo do que se pensava anteriormente, podendo ser pro ou antiaterogênica. (Asztalos *et al.*, 2011)

A HDL é produzida a partir do material liberado da ação da LPL sobre as lipoproteínas ricas em triglicérides (quilomícron e VLDL). Trata-se de uma fração heterogênea de partículas, com densidade entre 1,063 e 1,21 g/mL, sintetizada no intestino e principalmente no fígado. Esta partícula esférica é formada por proteínas (cerca de 50%), um núcleo apolar de éster de colesterol (16%) e triglicérides (5%), circundado por uma camada de fosfolípidos (25%) e uma pequena quantidade de colesterol livre (4%). Possui como componente principal a apo A-I (constitui 70 a 80% da sua estrutura) e A-II. Sua meia-vida plasmática é de cinco a seis dias, a mais longa de todas as lipoproteínas (Asztalos *et al.*, 2011; Eisenberg, 1984).

A HDL é sintetizada principalmente no fígado, inicialmente em forma discoide, com alto conteúdo de colesterol livre, também composta de fosfolípidos e apolipoproteínas, principalmente apo A-I e apo E. Dependendo do seu conteúdo lipídico, da quantidade de proteínas e, conseqüentemente, do seu tamanho, a HDL pode ser dividida em quatro subclasses: HDL1, HDL2, HDL3 e HDL4. Sendo que as populações de HDL2 e HDL3 estão presentes em maior concentração no plasma (Asztalos *et al.*, 2011; Eisenberg, 1984). As diferenças no tamanho da partícula de HDL são atribuídas principalmente ao número de apolipoproteínas encontradas na sua superfície e a quantidade de éster de colesterol presente no seu interior (Barter, 2004).

As partículas de HDL captam o excesso de colesterol livre das células dos tecidos periféricos e da superfície das lipoproteínas ricas em triglicérides, sendo convertidas a partículas menores, as HDL3. A apo A-I presente na lipoproteína é um cofator de ativação da lecitina colesterol acil transferase (LCAT), uma enzima sintetizada e secretada principalmente no fígado, a LCAT presente na circulação e se liga à superfície das lipoproteínas, inclusive da HDL, a qual esterifica o colesterol livre da HDL3 em uma partícula maior, a HDL2 (Eckadstein *et al.*, 2001). A HDL2 realiza trocas de éster de colesterol e triglicérides, com as demais lipoproteínas, quilomícrons, VLDL, IDL e LDL, em um processo mediado pela proteína de transferência de éster de colesterol (CETP), uma glicoproteína hidrofóbica, produzida pelo fígado e que está presente no plasma em associação com as lipoproteínas (Lewis e Rader, 2005). O colesterol esterificado é transferido, por meio da CETP, da HDL2, para as demais lipoproteínas ricas em triglicerídeos. A extensão da transferência depende da concentração de cada componente lipídico na lipoproteína doadora (Glomset *et al.*, 1970; Marcel *et al.*, 1980; Eisemberg, 1984). Efeito antiaterogênico da HDL dá-se, sobretudo devido à sua propriedade de transportar lipídeos, principalmente éster de colesterol, dos tecidos periféricos para o fígado e para os tecidos que produzem hormônios esteroides, onde o colesterol é utilizado para a síntese de lipoproteínas, sais biliares, vitamina D e hormônios, efeito conhecido como transporte reverso do colesterol (Eckardstein *et al.*, 2001). O transporte de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado é uma das mais importantes funções da HDL. Esse transporte reverso do colesterol envolve uma variedade de tecidos e moléculas os quais impedem que o colesterol se acumule nas artérias. Sendo bastante

complexo, esse transporte envolve enzimas que hidrolisam a ligação éster do colesterol e o sistema “*ATP-binding cassette transporter 1*” (ABCA1), que auxilia a captação do colesterol livre pela HDL (Yancey *et al.*, 2003),

1.4 Lípidos e Aterosclerose

Concentrações plasmáticas elevadas LDL e de triglicérides, e diminuídas de HDL estão fortemente relacionadas com aumento do risco de doenças cardiovasculares, principalmente ateroscleróticas (Manninen *et al.*, 1988). A relação entre LDL e doenças ateroscleróticas e os mecanismos pelos quais essa lipoproteína participa do processo aterogênico já está estabelecido (Kullo e Ballantyne, 2005). Defeitos no receptor da LDL ou na apo B-100 dificultam a captação celular da LDL, resultando em remoção plasmática deficiente da mesma e, conseqüentemente, aumento da concentração plasmática de colesterol de LDL (LDL-c) (Maranhão *et al.*, 1997). Dessa forma, a permanência da LDL no espaço subendotelial pode levar mais tempo, o que pode aumentar a possibilidade da mesma sofrer modificações na sua composição lipídica ou proteica. Após modificações, como por exemplo, oxidação, a LDL passa a não ser reconhecida pelos receptores específicos e é removida da circulação sanguínea por meio de receptores de varredura ou receptores “*scavenger*”, que estão presentes em células epiteliais. Essas células tornam-se repletas de colesterol, convertendo-se em células espumosas, cujo aparecimento é um dos eventos mais precoces no processo aterogênico (Rizzo *et al.*, 2009).

É importante ressaltar que a LDL possui subfrações com maior capacidade aterogênica, denominadas LDL pequenas e densas. Essas partículas são mais suscetíveis à oxidação e outras modificações no espaço subendotelial, por apresentarem maior facilidade de acesso nesse local e maior afinidade às moléculas da matriz extracelular. Portanto, no subendotélio, essas LDL pequenas e densas de menor tamanho retidas na matriz extracelular tornam-se potencialmente aterogênicas (Rizzo *et al.*, 2009; Durstine *et al.*, 1983).

As células endoteliais desempenham diversas funções fisiológicas na manutenção da integridade da parede arterial e constituem barreira permeável através da qual ocorrem difusões e trocas ou transporte ativo de diversas substâncias (Peltonen *et al.*, 1988). A hipercolesterolemia pode causar disfunção endotelial (Sgouraki *et al.*, 2001; Coresh *et al.*, 1996) e dessa maneira dar início à formação da placa de ateroma (Rizzo *et al.*, 2009; Berliner *et al.*, 1995; Sgouraki *et al.*, 2001). O efeito citotóxico da LDL oxidada (LDLox) ocasiona disfunção endotelial, proliferação e reorganização da matriz extracelular além de estimular o endotélio para a produção e liberação de quimiotáticos e moléculas de adesão para leucócitos na superfície endotelial (Rizzo *et al.*, 2009; Sgouraki *et al.*, 2001). O óxido nítrico (NO), o mais potente vasodilatador do endotélio, opõe os efeitos de vasoconstrição dependentes do endotélio e inibe a oxidação da LDL. Um defeito na produção ou na atividade do óxido nítrico conduz à disfunção endotelial (Davignon e Ganz, 2004).

O papel da HDL na doença arterial coronária (DAC) está bem estabelecido. Existem numerosas publicações que mostram a relação inversa entre colesterol de HDL (HDL-c) e risco de DAC, no entanto, na última década,

tem sido sugerido que os níveis plasmáticos da HDL-c não é a melhor maneira de avaliar o risco de DAC (Asztalos *et al.*, 2011). HDL tem várias propriedades potencialmente antiaterogênicas, incluindo transporte reverso do colesterol, que é o transporte do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado. (Asztalos *et al.*, 2011). Alterações nas propriedades antioxidantes da HDL estão intimamente relacionadas com as mudanças nas concentrações plasmáticas da HDL-c (Casella-Filho *et al.*, 2011). Alterações na transferência de lípidos podem mudar a composição da HDL e, assim, alterar a ligação ou a atividade das enzimas e outras proteínas aderidas à superfície da HDL, como paraoxonase 1 (Casella-Filho *et al.*, 2011).

1.4.1 Estudos com uma nanoemulsão lipídica

O metabolismo da LDL é analisado por meio das avaliações do conteúdo lipídico e/ou proteico, no entanto, o comportamento do componente colesterol livre que se localiza na superfície da partícula da LDL e do componente éster de colesterol que se localiza no interior da partícula da LDL, ambos são de extrema importância na compreensão do metabolismo da LDL. Estudo da cinética plasmática da LDL é de extrema importância para entender a fisiopatologia do metabolismo dos lipídios e da aterosclerose. Entretanto, esse estudo tem sido oneroso devido às dificuldades de isolamento, de marcação radioativa e isolamento da LDL natural. Além disso, existe o risco de transmissão do vírus da hepatite B e vírus de HIV aos indivíduos em que a LDL natural marcada é injetada para avaliação da remoção do compartimento plasmático (Maranhão *et al.*, 1993).

Em 1986, Maranhão e colaboradores iniciaram os estudos visando reproduzir o metabolismo da LDL por meio de uma nanoemulsão com composição lipídica artificial semelhante a da LDL natural, porém, sem a parte proteica da lipoproteína (FIGURA1).

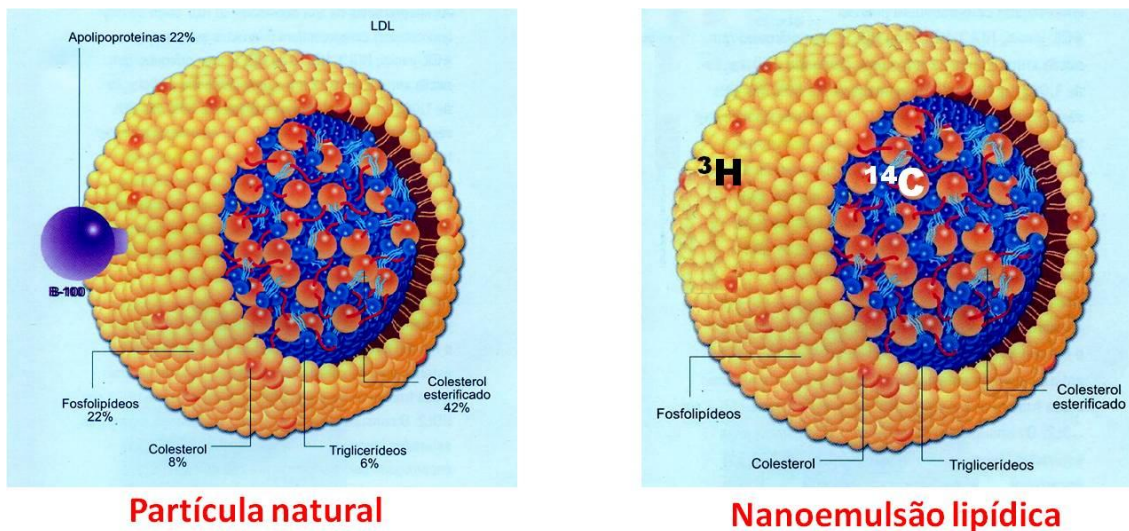


FIGURA 1. Partícula de LDL e Nanoemulsão lipídica artificial.

Na avaliação da cinética da nanoemulsão, a taxa fracional de remoção do colesterol livre (TFR-CL- ^3H) e taxa fracional de remoção do éster de colesterol (TFR-EC- ^{14}C) refletem o comportamento da LDL, desde sua penetração no espaço intravascular, seu tempo de permanência na circulação e, por fim, a sua captação pelos receptores de LDL e remoção do espaço intravascular para o extravascular. Estudos mostraram que a LDL natural compete com a nanoemulsão lipídica pela captação celular em cultura de linfócitos, comprovando que a remoção de ambas se dá pelo mesmo receptor específico (Maranhão *et al.*, 1997). A descoberta de que a nanoemulsão se liga aos receptores de LDL levantou a possibilidade de usá-la como substituto da LDL natural em estudos cinéticos.

Neste sentido, nosso laboratório vem realizando vários trabalhos para avaliar a remoção plasmática da LDL com a utilização da nanoemulsão lipídica artificial. Maranhão e colaboradores (1997) mostraram que a partícula era removida mais lentamente da circulação nos hipercolesterolêmicos do que em indivíduos normolipidêmicos. Sabendo-se que a hipercolesterolemia é uma síndrome que possui em mutação nos receptores B e E, o que resulta em captação deficiente da LDL, levando ao acúmulo e depósito no plasma e nos vasos dessa lipoproteína, esse resultado revela o potencial uso desta nanoemulsão como instrumento para investigação nas dislipidemias (Maranhão *et al.*, 1997).

A apo E é a principal responsável pela remoção da nanoemulsão do plasma, constituída sem proteínas. Ao ser injetada na circulação, a nanoemulsão adquire preferencialmente a apo E e liga-se aos receptores de LDL (B/E), sendo removida da circulação (Maranhão *et al.*, 1997; Hirata *et al.*, 1999). O éster de colesterol é o marcador mais fidedigno na remoção da nanoemulsão do compartimento plasmático, sua saída depende da aquisição da apo E, para então ser reconhecida pelos receptores B/E (Hirata *et al.*, 1999).

Devido às facilidades operacionais oferecidas pelo sistema da nanoemulsão lipídica, é possível a avaliar um grupo de indivíduos com a mesma preparação. Além do mais, a nanoemulsão lipídica é removida do plasma mais rapidamente do que a LDL natural, isso ocorre devido ao fato de os receptores possuírem maior afinidade pela apo E do que pela apo B. Conseqüentemente, o tempo de realização do estudo cinético fica mais viável, pois, se reduz para 24 horas, ao contrário da lipoproteína natural que exige 2-3 dias de estudo cinético (Maranhão *et al.*, 1997).

As partículas de HDL parecem interagir com a maioria das lipoproteínas, enzimas e proteínas de transferência de lípidos envolvidos no metabolismo das lipoproteínas (Asztalos *et al.*, 2011). HDL nascente é produzida pelo fígado e intestino, embora tenha sido postulado que a HDL também pode ser gerada a partir de fosfolípidios e colesterol livre resultante da lipólise das lipoproteínas ricas em triglicérides, e agregadas a apo A1, sendo esta a principal apolipoproteína presentes na HDL. Transferência de lípidos ocorre entre lipoproteínas ricas em triglicérides e HDL, o que resulta em perda de éster de colesterol HDL e pelo enriquecimento de triglicérides. Conseqüentemente, quando os triglicérides acumulam no plasma, o clearance da HDL enriquecida de triglicérides é aumentado e os níveis de HDL tende a diminuir. Estas transferências de lípidos são mediadas por proteínas de transferência, tais como CETP e a proteína de transferência de fosfolípidos (PLTP). Transferências de lípidos são, portanto, muito importante no metabolismo da HDL intravascular e são determinantes na função de HDL e no transporte reverso de colesterol. Uma vez que elas afetam a composição de HDL, outras importantes funções antiaterogênicas dessa lipoproteína também podem ser afetadas, como antioxidante, anti-inflamatória, antitrombótica e ações vasodilatadoras (Sigal *et al.*, 2011). Esta abordagem permitiu-nos determinar as alterações nas taxas de transferência de lípidos para HDL em cardíacos transplantados (Puk *et al.*, 2009), HIV-positivo (Daminelli *et al.*, 2008), indivíduos com tratamento de estatinas (Lo Prete *et al.*, 2009), indivíduos com ingestão de manteiga e margarinas (Gagliardi *et al.*, 2010) e indivíduos com síndrome metabólica submetidos a treinamento aeróbio (Casella-Filho *et al.*, 2011).

1.5 Exercício Físico e Aterosclerose

O estilo de vida sedentário é associado ao aumento de doenças cardiovasculares. A falta de atividade física aumenta o estresse oxidativo, a disfunção endotelial e a aterosclerose (Warren *et al.*, 2010; Laufs *et al.*, 2005). Com o sedentarismo pode ocorrer a perda de moto-neurônios que influencia diretamente a força muscular, a taxa de desenvolvimento de força e potência muscular (Aagaard e Andersen, 2010) e, eventualmente, levar a um declínio no número de fibras musculares e na área transversal do músculo, mais conhecido como sarcopenia (Peterson e Gordon, 2011). A prática regular de exercício físico reduz o risco de mortalidade cardiovascular, independentemente de outras mudanças no estilo de vida, como dieta e tabagismo (Rataness *et al.*, 2009), além de exercer efeitos benéficos na hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, obesidade, risco de trombose, disfunção endotelial e perfil lipídico (Cohen *et al.*, 2008; Williams *et al.*, 2011; Shephard e Balady, 1999).

Durante os últimos trinta anos foi presenciado um declínio razoável da mortalidade por causas cardiovasculares em países desenvolvidos, entretanto, elevações relativamente rápidas e substanciais têm ocorrido em países em desenvolvimento, assim como o Brasil (Sposito *et al.*, 2007). De acordo com as projeções da Organização Mundial de Saúde, esta tendência de elevação na doença cardiovascular tende a persistir, agravando ainda mais o quadro de morbidade e mortalidade nestes países (Sposito *et al.*, 2007; Ross, 1986)

A aterosclerose é uma síndrome inflamatória crônica de origem multifatorial que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo

principalmente a camada íntima arterial (Sposito *et al.*, 2007; Ross, 1986). A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular devida a diversos fatores de risco como sedentarismo, hipertensão arterial, tabagismo, obesidade, principalmente elevação de lipoproteínas aterogênicas (LDL-c, colesterol de IDL, colesterol de VLDL (VLDL-c) e remanescentes de quilomícrons) (Sposito *et al.*, 2007; Manninen *et al.*, 1988; Ross, 1986). Como consequência, a disfunção endotelial aumenta a permeabilidade da íntima arterial às lipoproteínas plasmáticas, favorecendo a retenção das mesmas no espaço subendotelial (Sposito *et al.*, 2007; Ross, 1986). Retidas, as partículas de LDL sofrem oxidação, causando a exposição de diversos neo-epítomos, tornando-as imunogênicas. O depósito de lipoproteínas na parede arterial, processo-chave no início da aterogênese, ocorre de maneira proporcional à concentração dessas lipoproteínas no plasma (Sposito *et al.*, 2007, Ross, 1986). A placa juntamente com a proliferação celular pode tornar-se tão grande a ponto de alterar a superfície interna do vaso sanguíneo, projetar-se profundamente no lúmen e reduzindo de modo acentuado o fluxo sanguíneo, e algumas vezes causar a oclusão completa do vaso (Ross, 1986)

A maioria dos indivíduos que sofrem de doenças cardiovasculares tem um ou mais dos fatores de risco convencionais para a aterosclerose. Segundo a AHA e o Colégio Americano de Cardiologia (ACC), os fatores de risco condicionais incluem alterações na homocisteína, no fibrinogênio, nas concentrações das lipoproteínas, no tamanho da partícula de LDL e na proteína C reativa (PCR) (Kullo e Ballantyne, 2005).

A obesidade está relacionada a uma série de alterações metabólicas: dislipidemias, hipertensão arterial, resistência à insulina e intolerância da glicose, assim como sinais trombóticos e inflamatórios aumentados. A associação desses fatores foi denominada "síndrome metabólica", a qual aumenta o risco de desenvolver doença cardiovascular (Pritchett *et al.*, 2005). A síndrome metabólica é caracterizada pela obesidade abdominal, concentrações elevadas de triglicérides, baixas concentrações do HDL-c e resistência à insulina (Mckenney, 2003). Além da terapia farmacológica, a mudança no estilo de vida é necessária para tratar essa síndrome em sua totalidade. Isto envolve atividade física aumentada e modificação dietética. Mesmo a perda modesta do peso (7% a 10% do peso corporal) resulta na diminuição da massa gorda, pressão arterial, glicose sanguínea, LDL-c e triglicérides. Estes benefícios podem também traduzir em resultado a longo prazo, especialmente se as alterações da perda de peso e do estilo de vida são mantidas (Pritchett *et al.*, 2005).

A aprovação de um estilo de vida fisicamente ativo está associada à redução de eventos cardiovasculares em populações de alto risco (Pitsavos *et al.*, 2005).

Vinagre e colaboradores (2007) mostraram que apesar do treinamento aeróbio não influenciar a concentração plasmática de LDL-c, o "turnover" dessa lipoproteína se encontra aumentado. Nesse estudo, por meio de uma nanoemulsão lipídica artificial que se liga a receptores de LDL, observou-se que, em atletas ciclistas, a remoção plasmática da nanoemulsão que mimetiza a LDL foi aproximadamente 5 vezes mais rápida do que em indivíduos sedentários.

O fator mais importante no processo de desenvolvimento da aterosclerose consiste na presença de elevadas concentrações plasmáticas de LDL-c. A concentração plasmática do LDL-c é diretamente proporcional à quantidade de gordura saturada presente na dieta diária, que, por conseguinte, pode contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose (Kromhout *et al.*, 1984). Conforme mostrado anteriormente, com o uso de uma nanoemulsão lipídica que se liga aos receptores da LDL, o metabolismo da LDL está acelerado com o exercício aeróbio (Vinagre *et al.*, 2007). Como isso é de grande importância na prevenção da aterosclerose, pois está relacionado a uma menor chance de oxidação da LDL, é de interesse investigar se o mesmo efeito é obtido com o TR.

1.6 Treinamento Resistido e Metabolismo de Lípidos

A IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia menciona o exercício físico regular como uma medida auxiliar no controle das dislipidemias e tratamento da DAC, essa recomendação foi classificada em grau I e nível de evidência A (Sposito *et al.*, 2007). O número de estudos que relatam os benefícios do TR na redução do risco de doenças crônicas, na melhora das funções diárias e no aumento de força e massa muscular tem aumentado (Phillips *et al.*, 2007), porém as conclusões sobre sua ação nas lipoproteínas plasmáticas ainda são controversas, devido ao pequeno número de estudos e a grande quantidade de fatores que podem influenciar no resultado, como concentração plasmática inicial dos lípidos, idade, duração e intensidade do treinamento, consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx), peso corporal e

percentual de gordura corporal (Chodzko-Zajko *et al.*, 2009; Tran *et al.*, 1983). Vários estudos mostram os benefícios do treinamento aeróbio no metabolismo de lípides plasmáticos, como redução nas concentrações plasmáticas de triglicérides (Yamada *et al.*, 2008; Boardley *et al.*, 2007; LeMura *et al.*, 2000; Fahlman *et al.*, 2002; Hubinger e Mackinnon, 1996), LDL-c (Shawn *et al.*, 2009; Durheim *et al.*, 2008), VLDL-c (Brown *et al.*, 2009; Slentz *et al.*, 2007; Gordon *et al.*, 1994; Ferguson *et al.*, 1998) e aumento do HDL-c (Brown *et al.*, 2009; Yamada *et al.*, 2008; Durheim *et al.*, 2008; Gaesser e Rich, 1984; Giada *et al.*, 1991). Além disso, alguns estudos mostraram que o TR associado ao treinamento aeróbio aumenta o HDL-c e diminui o LDL-c (Ades *et al.*, 2009; Christos *et al.*, 2009).

Estudos em populações diversas submetidas somente ao TR mostraram diminuição da concentração plasmática de LDL-c em indivíduos hiperlipidêmicos e normolipidêmicos (Halbert *et al.*, 1999), em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 (Durak *et al.*, 1990) e *diabetes mellitus* tipo 2 (Honkola *et al.*, 1997; Cauza *et al.*, 2005), em homens saudáveis (Poehlman *et al.*, 1992; Ullrich *et al.*, 1987; Hurley *et al.*, 1988; Goldberg *et al.*, 1984), mulheres saudáveis (Goldberg *et al.*, 1984), adolescentes (Fripp e Hodgson, 1987), mulheres pré-menopausa (Boyden *et al.*, 1993; Prabhakaran *et al.*, 1993), homens obesos (Kraemer *et al.*, 1999) e mulheres obesas (Costa *et al.*, 2011). Um interessante estudo com TR de alta intensidade em mulheres idosas (70 a 87 anos) mostrou diminuição de LDL-c, mesmo sem alteração no peso e na dieta (Fahlman *et al.*, 2002).

Alguns estudos mostraram aumento do HDL-c com TR (Costa *et al.*, 2011; Elmahgoub *et al.*, 2009; Lindegaard *et al.*, 2008). Entretanto, outros

estudos mostraram manutenção nas concentrações plasmáticas do LDL-c com o treinamento aeróbio isolado (Kraus *et al.*, 2002, Fahlman *et al.*, 2002; Cauza *et al.*, 2005; Schwartz *et al.*, 1981;) e diminuição do HDL-c apenas com TR (Wooten *et al.*, 2011, Williams *et al.*, 2011). Além disso, uma semana de TR em intensidade moderada e alta não alterou as concentrações plasmáticas de LDL-c e HDL-c, porém, mostrou aumento da expressão de ABCA1 em linfócitos (Ghanbari-Niaki *et al.*, 2011), esse transportador é um dos responsáveis pelo efluxo de colesterol junto a HDL (Asztalos *et al.*, 2011) e possibilita a captação de colesterol livre pela HDL (Yancey *et al.*, 2003). Em adição, 6 semanas de treinamento aeróbio aumentou em 100% a concentração do ABCA1 no fígado em animais transgênicos de CETP, podendo ser um dos mecanismos pelos quais o treinamento físico aumenta os níveis plasmáticos da HDL-c (Rocco *et al.*, 2011).

Apesar da importância do metabolismo de lípidos e da atividade física na saúde cardiovascular, poucos estudos examinaram a fundo os efeitos do TR no metabolismo do colesterol. Walsh e colaboradores (2003) combinaram o treinamento aeróbio ao TR e observaram uma melhora na função endotelial e na resistência das artérias em idosos que usam medicação para diminuição do LDL-c.

Fahlman e colaboradores (2002) mostraram que o TR em mulheres idosas sedentárias, observou-se aumento na concentração plasmática de HDL-c e diminuição nas concentrações plasmáticas de triglicérides, LDL-c e colesterol total, concluindo que o TR resulta em mudanças favoráveis nas concentrações plasmáticas de lipoproteínas em apenas 10 semanas de treinamento. Esse fato ocorreu sem mudanças simultâneas no peso ou na

dieta, demonstrando que a indicação isolada de TR pode ser utilizada para modificar as concentrações plasmáticas de lipoproteínas (Fahlman *et al.*, 2002).

O TR é considerado uma intervenção promissora para inverter a perda da função e deterioração da estrutura muscular, sendo esses uns dos principais fatores associados à idade avançada (Steib *et al.*, 2010). Pode resultar na melhoria de habilidades funcionais e no status de saúde em pessoas idosas, aumentando a massa muscular, força e a densidade mineral dos ossos, além de ser uma intervenção eficaz em vários aspectos da sarcopenia: aumento da resistência muscular, normalização da pressão arterial em indivíduos com valores elevados, redução da resistência à insulina, diminuição da gordura corporal total e intra-abdominal, aumento da taxa metabólica basal, redução dos fatores de risco por quedas, redução da dor e melhora na mobilidade articular do joelho com osteoartrite, principalmente em homens idosos (Chodzko-Zajko *et al.*, 2009; Kraemer *et al.*, 2004). Apesar de diversos benefícios em idosos (Chodzko-Zajko *et al.*, 2009; Kraemer *et al.*, 2004), alguns estudos revelam que o TR não aumenta o VO_2 máx, não melhora o perfil de lipoproteínas ou de lípidos e nem melhora a flexibilidade nas pessoas idosas (Hurley e Roth *et al.*, 2000). LeMura e colaboradores (2000) avaliaram mulheres adultas jovens durante 16 semanas em várias modalidades de treinamento físico e observaram que o TR isolado não resultou em mudança significativa no VO_2 máx e na composição corporal. Os resultados deste estudo sugerem que o treinamento aeróbio isolado melhora o perfil de lipoproteínas, composição corporal e aptidão cardiorespiratória, enquanto o TR somente aumenta significativamente a força muscular. Não foi observado nenhum efeito

do TR com ou sem suplemento de creatina nas concentrações plasmáticas de colesterol total, HDL-c, LDL-c, ou triglicérides (Volek *et al.*, 2000). Entretanto, um recente estudo “*crossover*” randomizado mostrou que em 16 semanas de TR houve aumento na força muscular, diminuição das concentrações plasmáticas de colesterol total e LDL-c, melhora da glicemia e da sensibilidade à insulina em idosos em comparação aos exercícios de alongamento, o que sugere que o TR traz benefícios cardiovasculares e metabólicos em idosos saudáveis (Williams *et al.*, 2011). Paschalis e colaboradores (2011) revelaram que tanto o TR excêntrico agudo como o crônico, modificam favoravelmente as concentrações plasmáticas das lipoproteínas, com apenas 30 min. de TR excêntrico por semana durante 8 semanas.

O estilo de vida pode influenciar qualitativamente e quantitativamente o metabolismo de lípidos. As mudanças que ocorrem no metabolismo da LDL e da HDL podem não ser detectadas por meio das dosagens rotineiras de lípidos plasmáticos, mas podem ter grande importância nas prevenções de doenças ateroscleróticas, hipercolesterolêmicas e da síndrome metabólica. O treinamento aeróbio acelera a remoção plasmática da LDL, podendo diminuir a chance de oxidação da lipoproteína e, dessa maneira a aterosclerose. A perspectiva desse estudo é utilizar a nanoemulsão lipídica para avaliar se o TR aumenta a remoção da LDL do plasma e altera o metabolismo da HDL, o que poderia colaborar com a prevenção de doenças cardiovasculares e ateroscleróticas.

2. OBJETIVOS

O principal objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do treinamento resistido no metabolismo da LDL e da HDL, utilizando-se uma nanoemulsão lipídica artificial.

2.1 Objetivos secundários:

- Avaliar a cinética plasmática da LDL
- Avaliar a oxidação da LDL
- Avaliar a transferência de lípidos para HDL

3. CASUÍSTICA

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê 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, Protocolo de Pesquisa nº 611/05.

3.1 Ética

A informação prévia detalhada de todo o protocolo foi dada aos participantes, antes do início de cada etapa do estudo. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido em duas vias, sendo uma via entregue ao participante e outra arquivada no prontuário, de acordo com as normas que regem estudos experimentais com seres humanos, disponibilizadas pelas comissões de ensino, pesquisa e ética médica da Instituição, descritas na Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde de 10/10/1996.

O estudo foi realizado no Laboratório de Metabolismo de Lípidos e na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Hospital das Clínicas do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os indivíduos do grupo treinamento resistido foram treinados na Academia Dávero, sob supervisão do autor do estudo.

Todos os participantes foram avaliados por um médico antes de qualquer procedimento e submetidos ao teste ergoespirométrico para avaliação da capacidade funcional.

3.2 Participantes do Estudo

Foram selecionados 30 indivíduos de 18 a 40 anos do sexo masculino, foram separados em 2 grupos:

A) – Grupo treinamento resistido: 15 indivíduos praticantes de exercícios resistidos por um período médio de 2 anos de treinamento.

B) – Grupo sedentário: 15 indivíduos sedentários. Todos apresentaram falta e/ou ausência e/ou diminuição de atividades físicas ou esportivas com intensidade de atividade física < 3 equivalentes metabólicos (METs), por anamnese prévia. Os participantes eram funcionários do Instituto do Coração e Hospital das Clínicas.

3.3 Critérios de Inclusão:

- Sexo: masculino;
- Idade: 18 a 40 anos.

3.4 Critérios de Exclusão:

- Dislipidemias:
 - Critérios do *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (CHENG & LEITER, 2006).
 - Hipercolesterolemia: ≥ 200 mg/dL
 - Hipertrigliceridemia: ≥ 150 mg/dL

- LDL-c: > 130 mg/dl
- *Diabetes Mellitus*:
 - Critério do *Expert Committee on Diagnosis of Diabetes Mellitus*:
glicemia em jejum > 126 mg/dL (GENUTH. et al 2003):
- Obesidade, baseado no Índice de Massa Corpórea (IMC) (DEURENBERG & YAP, 1999):
 - IMC > 30 kg/cm²
- Síndrome metabólica:
 - Critério do *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (CHENG & LEITER, 2006):
- Cardiopatias: doença aterosclerótica conhecida, angina e/ou infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral prévio e doença arterial periférica prévia.
- Apresentar histórico de:
 - Insuficiência renal;
 - Insuficiência hepática;
 - Hipertensão arterial;
 - Hipotireoidismo;
 - Doenças inflamatórias crônicas;
- Tabagismo;
- Uso de medicamentos que alterem os lípidos plasmáticos e esteroides anabólicos;
- Indivíduos que faziam dieta controlada;
- Indivíduos que realizavam exercícios aeróbios.

O número de participantes foi baseado em estudos de metabolismo de lipoproteínas artificiais desenvolvidos no Laboratório de Metabolismo de Lípidos do InCor-HC-FMUSP (MARANHÃO *et al.*, 1993; ADES *et al.*, 2001; PINTO *et al.*, 2001; SPOSITO *et al.*, 2001; OLIVEIRA *et al.*, 2002; GRAZIANI *et al.*, 2002; SANTOS *et al.*, 2003, VINAGRE *et al.*, 2007, FICKER *et al.*, 2010).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Avaliação Antropométrica e da Composição Corporal

Para a avaliação antropométrica e avaliação da composição corporal foram utilizados:

- Fita métrica da marca Sanny;
- Compasso de dobras cutâneas da marca Sanny;
- Balança mecânica da marca Filizola;
- Estadiômetro da marca Sanny.

Os participantes foram submetidos a medidas de peso e altura para cálculo do IMC. A medição da circunferência abdominal (CA) foi realizada através de uma linha horizontal na região do umbigo (POLLOCK & JACKSON, 1984).

Foi utilizado um método duplamente indireto para avaliação da composição corporal dos participantes. O protocolo foi selecionado de acordo com as características dos participantes (POLLOCK & JACKSON, 1984). Foram realizadas sete medições de dobras cutâneas em partes específicas do corpo (subescapular, tríceps, peitoral, axilar média, supra-ílica, abdominal e coxa), sendo que cada medida da dobra cutânea foi repetida por 3 vezes. Por meio das dobras cutâneas, peso corporal e altura foram calculados a porcentagem de gordura corporal total e a massa magra de cada participante pelo software Physical Test 5.1. Todas as avaliações foram realizadas pelo autor do estudo, que possui grande experiência técnica.

4.2 Determinação da Capacidade Cardiorrespiratória Durante o Exercício Progressivo Máximo.

O objetivo deste teste foi avaliar a aptidão física dos participantes, quantificada pelo consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{máx}}$). O teste ergoespirométrico foi realizado na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP). Inicialmente, foi realizado um eletrocardiograma em repouso. A pressão arterial de repouso foi medida pelo método auscultatório. Em seguida, os indivíduos realizaram um teste ergométrico, em esteira, seguindo protocolo de rampa com aumento constante da velocidade e inclinação por minuto até a exaustão, sendo os protocolos escolhidos pelos avaliadores de acordo com a aptidão física de cada indivíduo ou pela carga máxima predita (menos 10% e dividida por 10 minutos) (BALADY et al 2010).

Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado por eletrocardiógrafo. A frequência cardíaca (FC) foi registrada em repouso com o indivíduo posicionado na esteira ergométrica, 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 medida sempre pelo mesmo avaliador, em repouso, a cada 2 estágios de exercício e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação. Qualquer alteração eletrocardiográfica observada que possa comprometer o protocolo experimental serviu como critério de exclusão do indivíduo do estudo. A avaliação da capacidade aeróbia máxima foi realizada através da medida direta do $VO_{2\text{máx}}$. Simultaneamente ao teste de

esforço, o indivíduo foi conectado a um ergoespirômetro computadorizado (SensorMedics - Vmax Series modelo Vmax 229 Pulmonary Function/Cardiopulmonary Exercise Testing Instrument), por um sistema de válvula e sensor onde a ventilação pulmonar foi medida a cada expiração. Pelos 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 ventilação pulmonar e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o consumo de oxigênio e a produção de CO_2 . VO_2 max foi considerado o consumo de O_2 obtido no pico do exercício, quando o indivíduo não conseguiu mais manter a velocidade e a inclinação na esteira ergométrica (BALADY et al., 2010).

4.3 Protocolo de Treinamento Resistido

Todas as avaliações foram realizadas após três dias de isenção de exercício físico no grupo treinamento resistido, pois o exercício físico agudo afeta a atividade da lipase lipoproteica na musculatura esquelética (MALKOVA et al., 2000) e diminuem aproximadamente 30% da concentração plasmática de VLDL-triglicérides (TSEKOURAS et al., 2009), podendo alterar os resultados obtidos neste estudo.

Os indivíduos do grupo treinamento resistido, praticavam exercício resistido por um período mínimo de 1 ano e máximo de 4 anos, com média de 2 anos de treinamento. O treinamento foi realizado 4 a 5 dias por semana, com 1 dia de descanso após o 3º dia consecutivo de treino. Os exercícios resistidos realizados foram subdivididos e periodizados. Para cada grupo muscular foram

realizados 3 a 4 exercícios com 3 a 4 séries de 8 a 10 repetições máximas. A carga de cada exercício correspondeu entre 75 a 90% de uma repetição máxima. O tempo de descanso entre as séries foi de 60 a 90 segundos e a velocidade dos movimentos foi de aproximadamente uma repetição máxima a cada 3 segundos.

Os participantes apresentaram teste negativo de detecção do esteroide anabólico andrógeno na urina, na sua forma inalterada ou de seus metabólitos, conforme os procedimentos realizados no Laboratório de Análises Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

4.4 Coletas de Sangue

Amostras de sangue dos participantes em jejum de 12 horas, foram colhidas no Laboratório de Metabolismo de Lípidos do Instituto do Coração do HC-FMUSP, em frascos com EDTA (1,5 g/L) ou heparina sódica. Logo após, o plasma foi obtido através de 10 minutos de centrifugação a 3.000 rpm, em centrífuga Sorval RT7, para análise posterior dos seguintes métodos:

- Concentração plasmática do perfil lipídico.
- Concentração plasmática da LDL oxidada.
- Diâmetro da partícula de HDL.
- Atividade da paraoxonase¹
- Cinética plasmática do colesterol livre (CL) e do éster de colesterol (EC).
- Transferência de lípidos de uma nanoemulsão lipídica artificial para a HDL.

Todas essas análises foram realizadas no Laboratório de Metabolismo de Lípidos do Instituto do Coração do HC-FMUSP.

4.5 Determinações Bioquímicas

4.5.1 Perfil lipídico e glicose

As concentrações plasmáticas de triglicérides e de glicose foram determinadas por meio de método enzimático (Merck S.A. Indústrias Químicas - Rio de Janeiro, Brasil).

A determinação da concentração plasmática do colesterol total foi pelo método colorimétrico enzimático (Chod-Pap, Merck S.A. Indústrias Químicas - Rio de Janeiro, Brasil). O HDL-c foi determinado pelo mesmo método utilizado para o colesterol total, após precipitação química das lipoproteínas que contém apo B, utilizando-se reagente precipitante constituído por cloreto de magnésio e ácido fosfotungstico. Segundo o método de FRIEDEWALD (1972), o valor do LDL-c foi calculado pela diferença entre o colesterol total e a somatória do HDL-c e colesterol de VLDL (VLDL-c). O VLDL-c foi calculado pela divisão das concentrações plasmáticas de triglicérides por 5.

Colesterol de LDL-c = [colesterol total - (HDL-c + VLDL-c)]

Colesterol de VLDL-c= triglicérides/5

4.5.2 Concentração plasmática de LDL oxidada (LDLox)

As concentrações plasmáticas de LDL oxidada foram determinadas pelo método imunoenzimático (Mercodia Oxidized LDL Competitive ELISA), onde o anticorpo monoclonal (mAb 4E6) é dirigido contra uma conformação da apolipoproteína B-100 (apoB-100) na fração da LDL que é gerada como consequência da substituição de pelo menos 60 resíduos de lisina da apoB-100 com aldeídos. Este número de lisinas substituídas corresponde ao número mínimo exigido para captação da LDL oxidada pelos receptores “*scavenger*”. A substituição por aldeídos pode ser produzida pela peroxidação de lípidos de LDL, levando à geração de LDL oxidada. Neste método, ocorre uma competição entre a LDL oxidada da amostra e a LDL oxidada vinculada à microplaca, durante a incubação com o mAb 4E6. Depois de uma lavagem, o anticorpo marcado com biotina é detectado com peroxidase-estreptavidina conjugada e com substrato da peroxidase 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (HOLVOET et al., 2006).

4.5.3 Diâmetro da partícula de HDL

O diâmetro da HDL foi mensurado por espalhamento de luz (light scattering) utilizando o equipamento Laser Light Scattering (ZetaPALMS, Brookhaven Instr. Corp. - New York - USA) em amostras de plasma fresco. Após separação por precipitação química das frações contendo apoB (VLDL e LDL), com solução de polietilenoglicol 8000 (200 g/L), o sobrenadante contendo HDL foi diluído em NaCl 0,15M e 0,01% de EDTA (pH 7,5) e passado

através de um filtro Millipore® 0,22µm. O diâmetro das partículas (nm) em solução foi então mensurado pelo espalhamento do feixe de laser, coletado em um ângulo de 90° e expressos pelo resultado médio obtido em 5 corridas. (LIMA & MARANHÃO, 2004).

4.5.4 Atividade da paraoxonase1 (PON1)

A atividade da PON1 foi medida pela adição de 500µl de tampão Tris-HCL 0,1M pH 8,05 contendo 2 mmol/L de CaCl₂ e 5,5 mmol/L de paroxon (Sigma Chemical Co.) a 25µl de soro. A amostra foi, então, distribuída em placa de 96 poços de fundo chato, 200µl por poço (em duplicata). A leitura foi feita em comprimento de onda de 405 nm e temperatura de 37°C utilizando leitor de microplacas (Microplate reader, Banchmark, Bio RAD). Para o cálculo da atividade, foram feitas 6 leituras em intervalos de 1 minuto. O resultado foi obtido multiplicando-se a média da variação das absorbâncias pelo fator, conforme descrito abaixo.

Cálculo do Fator:

$$\text{FATOR} = \frac{\text{VTR (ml)}}{\varepsilon_{405} \times \text{VA (ml)} \times \text{E (cm)}}$$

Onde, $\varepsilon_{405} = 180.50 \text{ L M}^{-1} \text{ CM}^{-1}$ coeficiente de absorção (SENTI et al.,2003; AGACHAN et al.,2004).

VTR (volume total da reação) = 500µl solução + 25µl da amostra = 525µl.

VA (volume da amostra) = 25µl

E (espessura do poço da placa) = 1 cm

Substituindo os valores e ajustando para as unidades internacionais temos: FATOR = 1163,43 nmol mL⁻¹

Atividade da Paraoxonase = Fator x delta abs/min = 1163,43 x delta abs nmol min⁻¹ mL⁻¹, onde delta abs = é a média da variação das absorbâncias medidas a cada 1 minuto (MACKNESS et al.,1991).

4.6 Preparo da Nanoemulsão Lipídica Artificial

Para os testes de transferência e cinética plasmática de lípides a nanoemulsão lipídica artificial foi preparada segundo a técnica de GINSBURG et al., (1982) e modificada por MARANHÃO et al., (1993).

Em um frasco foram pipetados lípides obtidos da indústria farmacêutica (Sigma Chemical Co – St. Louis, EUA), sendo 40 mg de fosfatidilcolina, 20 mg de éster de colesterol, 1 mg de trioleína e 0,5 mg de colesterol, diluídos em clorofórmio: metanol (2:1) (Merck – Darmstadt, Alemanha), A quantidade necessária de radioisótopos marcadores foi adicionada e em seguida, a mistura foi seca sob fluxo de nitrogênio, em banho-maria a 37°C e mantida em dessecador a vácuo por 16 horas a 4°C, para remoção dos solventes residuais. A mistura de lípides foi ressuspensa com tampão Tris-HCl pH 8,0 e emulsificada por irradiação ultrassônica a 125 Watts de potência durante 3 horas sob atmosfera de nitrogênio, com temperatura variando de 51 a 55°C. Logo após, a emulsão foi purificada em duas etapas de ultracentrifugação e esterilizada por passagem em filtro 0,22µm. Todo o material utilizado foi despirogenizado em estufa a 180°C durante 90 minutos e esterilizado em autoclave a 120°C por 20 minutos (MARANHÃO et al., 1993).

Todo o procedimento de preparo das nanoemulsões foi realizado em capela de fluxo laminar, sendo armazenada a 4°C por até trinta dias. Todas as nanoemulsões foram testadas quanto a sua esterilidade e apirogenicidade, antes da utilização.

4.7 Estudo Cinético Plasmático do Colesterol Livre (CL) e do Éster de Colesterol (EC)

O estudo da cinética da nanoemulsão artificial lipídica constitui um ensaio “in vivo”.

Para os testes de cinética plasmática foi utilizada a nanoemulsão descrita no item 4.6, onde foram adicionados à mistura de lípidos, 70kBq de éster de colesterol-¹⁴C (EC-¹⁴C) e 121kBq de colesterol livre-³H (CL-³H) (Amersham International – Reino Unido), em média, conforme o número de participantes avaliados, sendo que cada participante recebe 40.000 cpm de marcação radioativa.

Foi, primeiramente, colhida uma amostra dos participantes para as determinações bioquímicas. Logo após, foram então injetados 40.000 cpm de radioatividade (cerca de 100µL) da nanoemulsão artificial lipídica e colhidas amostras de sangue (6,0 mL) em tubos de ensaio contendo 250U.I. de heparina sódica (Roche – Brasil), em intervalos pré-determinados, 5 minutos, 1, 2, 4, 6, 8 e 24 horas. 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).

4.7.1 Análise compartimental dos dados cinéticos

A radioatividade presente nas amostras de plasma dos participantes foi utilizada para traçar as curvas de decaimento plasmático e para o cálculo dos parâmetros cinéticos dos componentes lipídicos radioativos da emulsão, por meio do programa computacional de análise compartimental ANACOMP® versão 4.1 (LIMA et al 2009).

A curva de decaimento plasmático da nanoemulsão apresenta um perfil biexponencial com um rápido decaimento inicial, seguido de um decaimento mais lento. Esse perfil levou à adoção de um modelo com quatro compartimentos, dois para o éster de colesterol-¹⁴C e dois para colesterol livre-³H, a partir do qual foram calculados os parâmetros cinéticos (K) para cada marcação da nanoemulsão.

Os compartimentos e os parâmetros cinéticos desse modelo (FIGURA 2) são definidos do seguinte modo:

- compartimento 1: representa a nanoemulsão introduzida no espaço intravascular, assim como foi injetada.
- compartimento 2: representa a nanoemulsão após aquisição de apolipoproteínas, no plasma.
- Taxas fracionais de transferência (K).
 - $K_{1,0}$: representa a remoção não específica da nanoemulsão.

- $K_{1,2}$: representa a transformação da nanoemulsão pela aquisição de apolipoproteínas.
- $K_{2,0}$: representa a remoção da nanoemulsão do compartimento plasmático para o espaço extravascular, por meio da captação principalmente hepática.

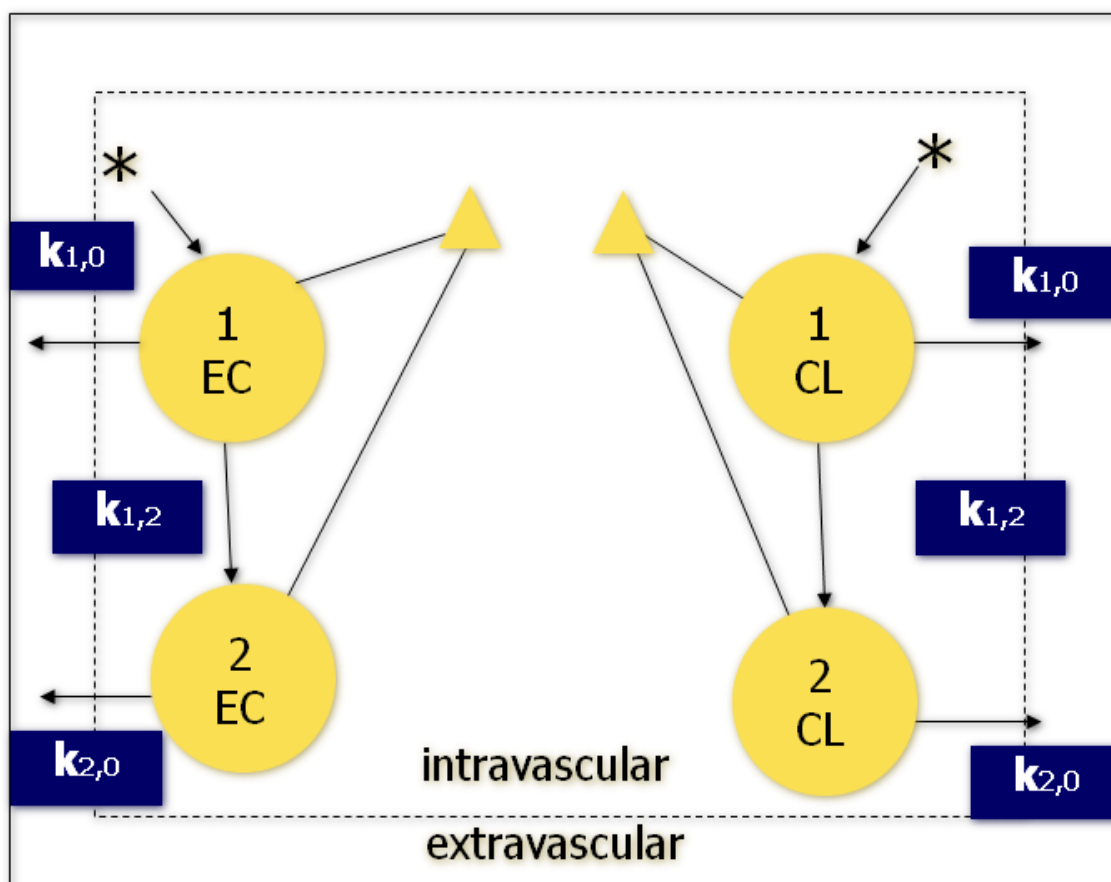


FIGURA 2. Modelo compartimental utilizado para analisar a cinética plasmática do colesterol livre- ^3H e do éster de colesterol- ^{14}C da nanoemulsão.

Para o primeiro compartimento sua variação de concentração pode ser definida pela equação diferencial de primeira ordem:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = -(k_{1,0} + k_{1,2}) \cdot C_1(t) \quad (1)$$

O segundo compartimento é alimentado pelo primeiro compartimento e tem uma saída de $K_{2,0}$ e da mesma forma, sua variação de concentração pode ser definida por:

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_{1,2} \cdot C_1(t) - k_{2,0} \cdot C_2(t) \quad (2)$$

Aplicando a transformação de Laplace na equação (1) e (2), onde $\bar{C}_i(s) = L(C_i(t))$ é o transformador de Laplace de $C_i(t)$ alterando a variável tempo 't' à frequência 's' variável temos:

$$s\bar{C}_1(s) - C_{1,0} = -(k_{1,2} + k_{1,0}) \cdot \bar{C}_1(s) \Rightarrow (s + k_{1,2} + k_{1,0}) \cdot \bar{C}_1(s) + 0 \cdot \bar{C}_2(s) = C_{1,0} \quad (3)$$

$$s\bar{C}_2(s) = k_{1,2} \cdot \bar{C}_1(s) - k_{2,0} \cdot \bar{C}_2(s) \Rightarrow -k_{1,2} \cdot \bar{C}_1(s) + (s + k_{2,0}) \cdot \bar{C}_2(s) = C_{2,0} \quad (4)$$

onde $C_{1,0}$ e $C_{2,0}$ são a concentração inicial de radiofármaco em compartimentos C_1 e C_2 , respectivamente. No presente estudo $C_2 = 0$

Reescrevendo o sistema de equações (3) e (4) em notação matricial temos:

$$\begin{bmatrix} (s + k_{1,2} + k_{1,0}) & 0 \\ -k_{1,2} & (s + k_{2,0}) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \bar{C}_1(s) \\ \bar{C}_2(s) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} C_{1,0} \\ 0 \end{bmatrix} \quad (5)$$

Reorganizando:

$$\begin{bmatrix} \bar{C}_1(s) \\ \bar{C}_2(s) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} (s + k_{1,2} + k_{1,0}) & 0 \\ -k_{1,2} & (s + k_{2,0}) \end{bmatrix}^{-1} \cdot \begin{bmatrix} C_{1,0} \\ 0 \end{bmatrix} \quad (6)$$

e invertendo a [K] da matriz:

$$\begin{bmatrix} \bar{C}_1(s) \\ \bar{C}_2(s) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{(s+k_{2,0})}{(s+k_{1,2}+k_{1,0}) \cdot (s+k_{2,0})} & 0 \\ \frac{-k_{1,2}}{(s+k_{1,2}+k_{1,0}) \cdot (s+k_{2,0})} & \frac{(s+k_{1,2}+k_{1,0})}{(s+k_{1,2}+k_{1,0}) \cdot (s+k_{2,0})} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} C_{1,0} \\ 0 \end{bmatrix} \quad (7)$$

Finalmente, aplicando o inverso da transformação de Laplace: $C_i(t) = L^{-1}$,

$(C_i(s) = \frac{P_i(s)}{Q(s)})$ usando o algoritmo Heaviside onde $Q(s) = (s+k_{1,2}+k_{1,0}) \cdot (s+k_{2,0})$ e

$P_i(s)$, o elemento numerador respectivo do produto da matriz (7), temos:

$$C_1(t) = C_{1,0} \cdot e^{-(k_{1,2}+k_{1,0})t} \quad (8)$$

$$C_2(t) = \frac{-k_{1,2} \cdot C_{1,0}}{k_{2,0} - (k_{1,2} + k_{1,0})} \cdot e^{-(k_{1,2}+k_{1,0})t} + \frac{-k_{1,2} \cdot C_{1,0}}{(k_{1,2} + k_{1,0}) - k_{2,0}} e^{-k_{2,0}t} \quad (9)$$

Portanto, o primeiro compartimento é governada por uma equação de mono-exponencial, enquanto o segundo compartimento é governada por uma equação bi-exponencial, como demonstrado.

Para representar a remoção das partículas foram utilizados os parâmetros denominados taxas fracionais de remoção (TFR), em h⁻¹, dos lípides marcados.

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

4.8 Ausência de Risco Radiológico

O método descrito abaixo permite estimar que os participantes deste estudo receberam por dose injetada de éster de colesterol-¹⁴C, 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. 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 & DITTMER, 1974). A dose radiológica que foi injetada e 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 lipídios radioativos foi estimada em 0,04 mSv, conforme avaliado pelo método MIRD - Medical Internal Radiological Dosimetry (SMITH, 1977). Em conformidade com as normas de proteção radiológica (Comissão Nacional de Energia Nuclear, 1988), este valor é muito inferior ao máximo permitido, de 1 mSv/ano para população em geral.

4.9 Determinação da Transferência de Lípidos de uma Nanoemulsão Lipídica Artificial para a HDL.

Para os testes de transferência de lípidos utilizamos a técnica descrita por LO PRETE e colaboradores (2009). Esse método utiliza duas nanoemulsões lipídicas, uma marcada radioativamente com éster de colesterol-

^3H e fosfolípidos- ^{14}C e a outra por colesterol livre- ^{14}C e triglicérides- ^3H , 50 μL de cada uma dessas nanoemulsões. Foram incubadas com 200 μL de plasma cada por 1 hora, a 37°C em agitador orbital Gyromax 706R, sob agitação de 40 rpm. Em seguida, foram adicionados 250 μL de reagente de precipitação de lipoproteínas contendo apo B (0,2% sulfato de dextran / 0,3 mol/L MgCl_2). A solução foi agitada em vortex por 30 segundos e em seguida centrifugada por 10 minutos a 3.000 rpm. Alíquotas de 250 μL do sobrenadante, contendo a HDL foram pipetadas em frascos de cintilação e foram adicionados 5,0 mL de solução cintiladora Ultima Gold (PerkinElmer, Boston, USA). A radioatividade presente nas amostras foi quantificada em contador Beta (Liquid Scintillation Analyzer, Packed 1600 TR, Palo Alto, CA) com a utilização do Software Plus Vers 5.01 da Diamond Computers, para obtenção das contagens de ^{14}C e ^3H das amostras. O branco neste experimento consiste em uma mistura de 200 μL de solução tampão Tris-HCL e 50 μL de nanoemulsão, incubada e precipitada nas mesmas condições acima. O valor de radioatividade total presente na amostra foi determinado pela incubação de 200 μL de plasma com 50 μL de nanoemulsão artificial lipídica, seguida de incubação, porém sem adição de reagente precipitante. As transferências de éster de colesterol, fosfolípidos, colesterol livre e triglicérides estão expressas em porcentagem de radioatividade transferida da nanoemulsão lipídica para a HDL.

4.10 Análise Estatística

Para a comparação entre os dois grupos foi utilizado o teste *t* de *Student* não pareado (ROSNER, 1986), após confirmação de distribuição gaussiana,

testada através do método de Kolmogorov e Smirnov. Em todas as análises efetuadas, o nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

O software utilizado para a realização dos testes foi o GraphPad Prism 3.02.

5. RESULTADOS

5.1 Características Clínicas

Características clínicas dos grupos de estudo estão apresentadas na TABELA 1, observa-se que os grupos são semelhantes: idade, peso, altura, IMC e porcentagem de gordura corporal. No entanto, a circunferência abdominal (CA) foi menor no grupo de treinamento resistido quando comparado com o grupo sedentário (84 ± 7 cm vs 90 ± 12 cm, $p = 0,0036$) e o VO_2 máx foi maior no grupo de treinamento resistido quando comparado com o grupo sedentário (50 ± 6 cm vs 35 ± 9 cm, $p < 0,0001$)

TABELA 1. Características clínicas e corporais e capacidade cardiorrespiratória dos grupos.

Parâmetros	Treinamento Resistido (n=15)	Sedentário (n=15)	<i>p</i>
Idade (anos)	25 ± 5	28 ± 7	0,3162
Peso (kg)	79 ± 9	78 ± 14	0,8612
Altura (cm)	176 ± 9	174 ± 5	0,6679
IMC (kg/m^2)	25 ± 2	25 ± 4	0,7187
Gordura (%)	16 ± 5	19 ± 6	0,2306
CA (cm)	84 ± 7	90 ± 12	0,0357
VO_2 máx (mL/kg/min)	50 ± 6	35 ± 9	<0,0001

IMC = índice de massa corporal, CA = circunferência abdominal, VO_2 máx = consumo máximo de oxigênio, Gordura (%) = porcentagem de gordura corporal. Dados expressos em média \pm desvio padrão. Significância de valores avaliados por Teste *t* de Student.

5.2 Determinações Bioquímicas

Não houve diferença nas concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL-c, HDL-c, VLDL-c, triglicérides, TG/HDL, ñ-HDL e glicose, entre os grupos treinamento resistido e sedentário, conforme mostrado na TABELA 2.

TABELA 2. Concentrações plasmáticas de lípides e de glicose dos grupos.

Parâmetros	Treinamento Resistido	Sedentário	<i>p</i>
	(n=15)	(n=15)	
Colesterol Total (mg/dL)	159 ± 33	160 ± 36	0,9290
LDL-c (mg/dL)	98 ± 29	96 ± 31	0,8114
HDL-c (mg/dL)	40 ± 9	45 ± 12	0,1208
VLDL-c (mg/dL)	20 ± 7	18 ± 8	0,7488
TG (mg/dL)	96 ± 26	87 ± 26	0,2378
TG/HDL (mg/dL)	2,4 ± 0,8	1,9 ± 1,0	0,1543
ñ-HDL (mg/dL)	118 ± 30	112 ± 36	0,5515
Glicose (mg/dL)	88 ± 9	84 ± 8	0,1420

LDL-c = colesterol da lipoproteína de baixa densidade, HDL-c = colesterol da lipoproteína de alta densidade, VLDL-c = colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade, TG = triglicérides, TG/HDL = razão TG/HDL, ñ-HDL = colesterol não HDL. Dados expressos em média ± desvio padrão. Significância de valores avaliados por Teste *t* de *Student*.

5.3 Cinética Plasmática do Colesterol Livre-³H (CL-³H) e do Éster de Colesterol-¹⁴C (EC-¹⁴C).

Como mostrado na TABELA 3, o grupo de treinamento resistido apresentou aumento da taxa fracional de remoção (TFR) do éster de colesterol-¹⁴C ($p < 0,002$) e do colesterol livre-³H ($p < 0,041$) em comparação ao grupo sedentário.

O aumento nas TFR observado no grupo de treinamento resistido se deve, provavelmente, ao aumento significativo do $K_{2,0}$ de ambos os éster de colesterol e colesterol livre ($p < 0,0001$ e $p < 0,013$, respectivamente) (TABELA 3). Por outro lado, $K_{1,2}$ do éster de colesterol-¹⁴C, mas não do colesterol livre-³H, estava aumentado no grupo de treinamento resistido ($p = 0,003$) (Tabela 3).

Comparando-se as taxas fracionais de remoção dentro do mesmo grupo, observou-se que a TFR-EC-¹⁴C foi semelhante a TFR-EC-¹⁴C no grupo sedentário, porém no grupo treinamento resistido a TFR-CL-³H foi menor que a TFR-EC-¹⁴C ($0,041 \pm 0,025 \text{ h}^{-1}$ vs $0,068 \pm 0,023 \text{ h}^{-1}$ $p = 0,005$) (TABELA 3).

TABELA 3. Taxa fracional de remoção (TFR) do colesterol livre-³H (CL-³H) e do éster de colesterol-¹⁴C (EC-¹⁴C).

Parâmetros	Treinamento Resistido	Sedentário	<i>p</i>
	(n=15)	(n=15)	
TFR-EC- ¹⁴ C (h ⁻¹)	0,068±0,023	0,037±0,028	0,002
K _{1,0} EC- ¹⁴ C (h ⁻¹)	0,990±0,919	0,636±0,887	0,301
K _{1,2} EC- ¹⁴ C (h ⁻¹)	1,796±1,403	0,596±0,959	0,003
K _{2,0} EC- ¹⁴ C (h ⁻¹)	0,052±0,022	0,017±0,013	<0,0001
TFR-CL- ³ H (h ⁻¹)	0,041±0,025	0,022±0,023	0,041
K _{1,0} CL- ³ H (h ⁻¹)	1,151±0,924	1,037±0,902	0,743
K _{1,2} CL- ³ H (h ⁻¹)	0,982±0,802	0,622±0,729	0,228
K _{2,0} CL- ³ H (h ⁻¹)	0,020±0,012	0,008±0,010	0,013

TFR-EC-¹⁴C = taxa fracional de remoção do éster de colesterol-¹⁴C, TFR-CL-³H = taxa fracional de remoção do colesterol livre-³H. Dados expressos em média ± desvio padrão. Significância de valores avaliados por Teste *t* de *Student*.

As FIGURAS 3,4,5,6,7 e 8 mostram a cinética da nanoemulsão do colesterol livre-³H e do éster de colesterol no compartimento K_{1,0} e K_{2,0} dos grupos Treinamento Resistido e Sedentário.

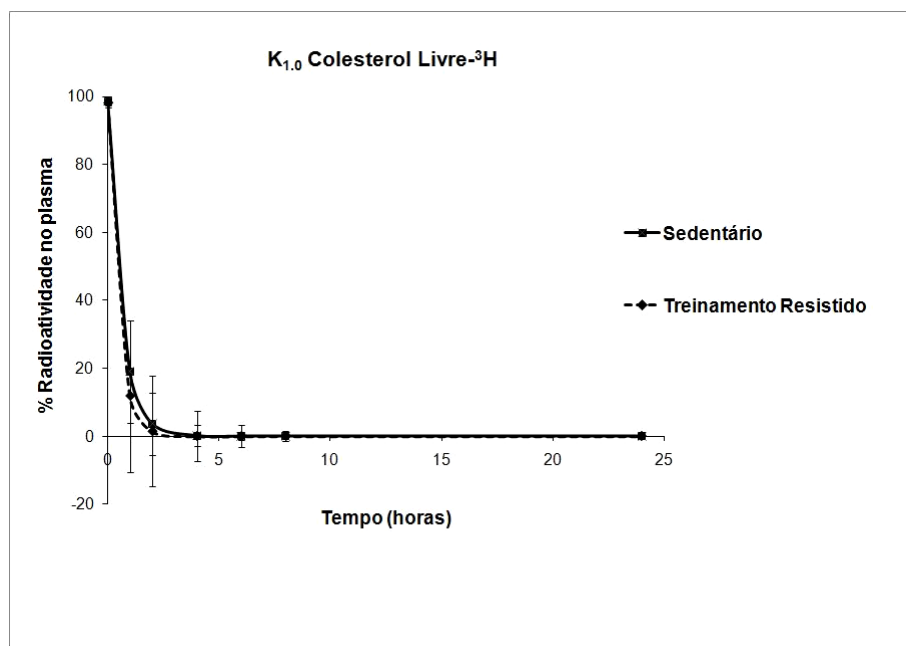


FIGURA 3. Cinética da nanoemulsão do colesterol livre-³H no compartimento K_{1.0} dos grupos Treinamento Resistido e Sedentário. Dados expressos em média ± desvio padrão.

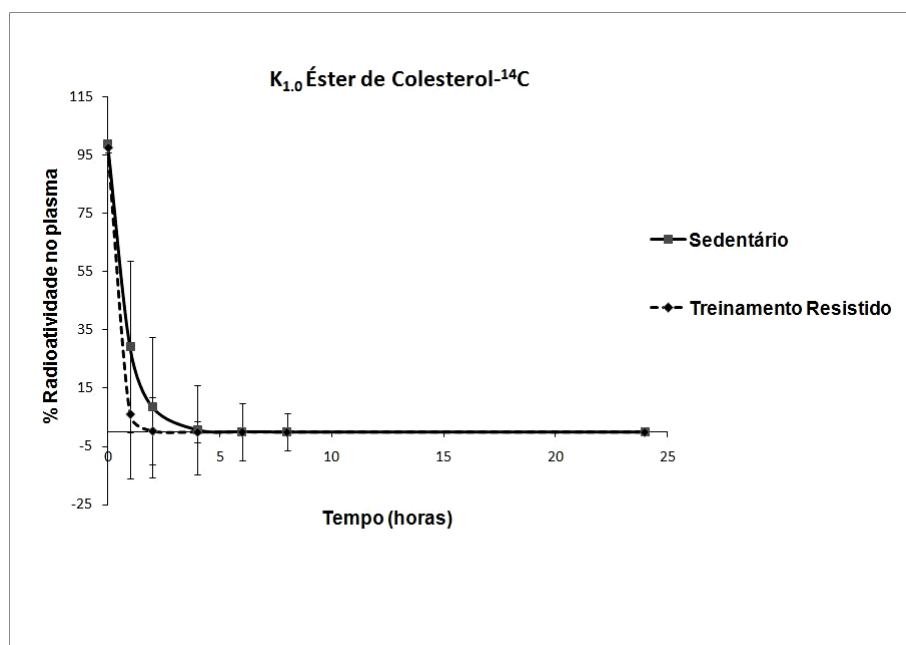


FIGURA 4. Cinética da nanoemulsão do éster de colesterol-¹⁴C no compartimento K_{1.0} dos grupos Treinamento Resistido e Sedentário. Dados expressos em média ± desvio padrão.

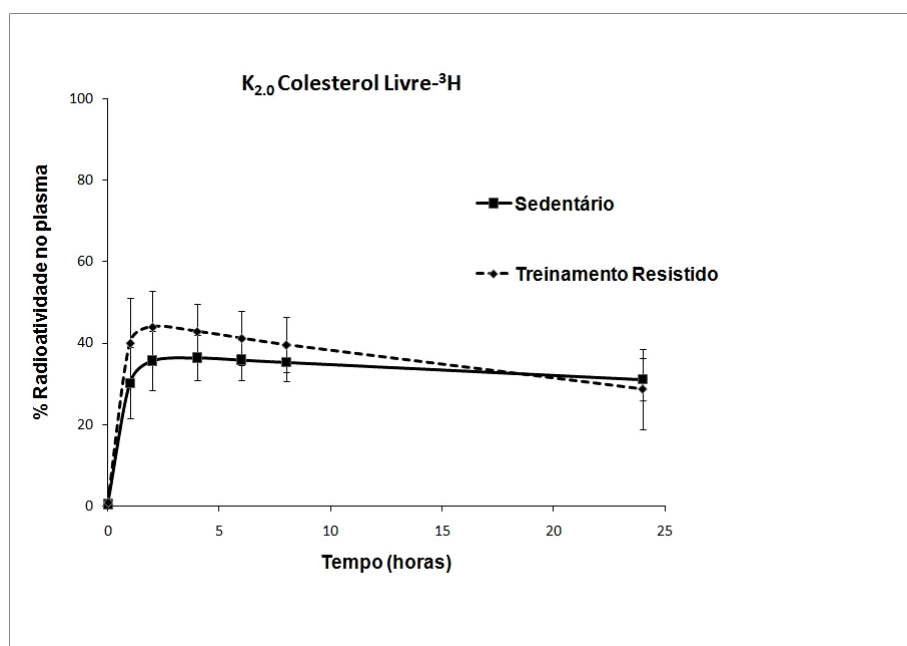


FIGURA 5. Cinética da nanoemulsão do colesterol livre-³H no compartimento K_{2.0} dos grupos Treinamento Resistido e Sedentário. Dados expressos em média ± desvio padrão.

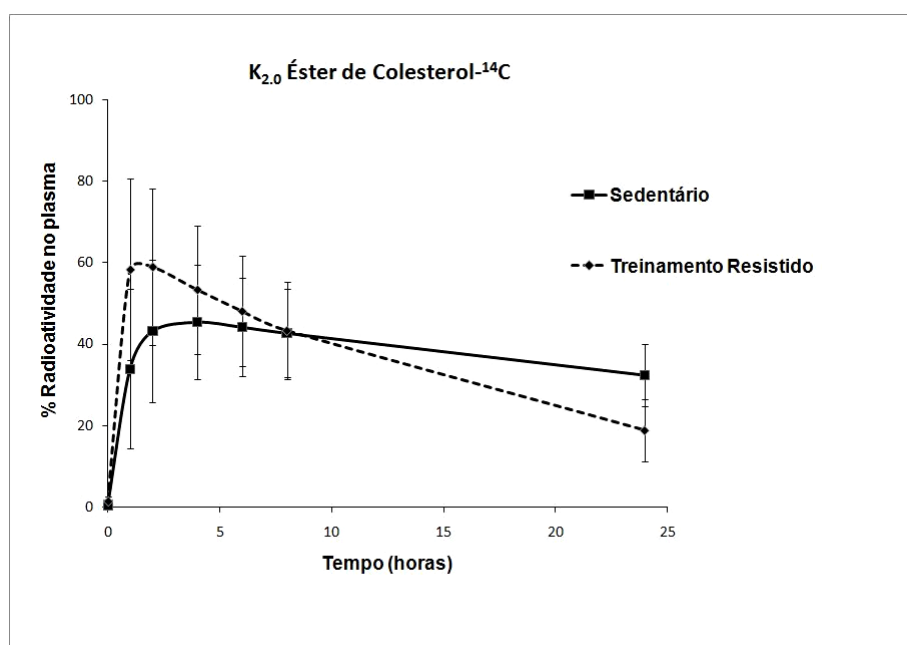


FIGURA 6. Cinética da nanoemulsão do éster de colesterol-¹⁴C no compartimento K_{1.0} dos grupos Treinamento Resistido e Sedentário. Dados expressos em média ± desvio padrão.

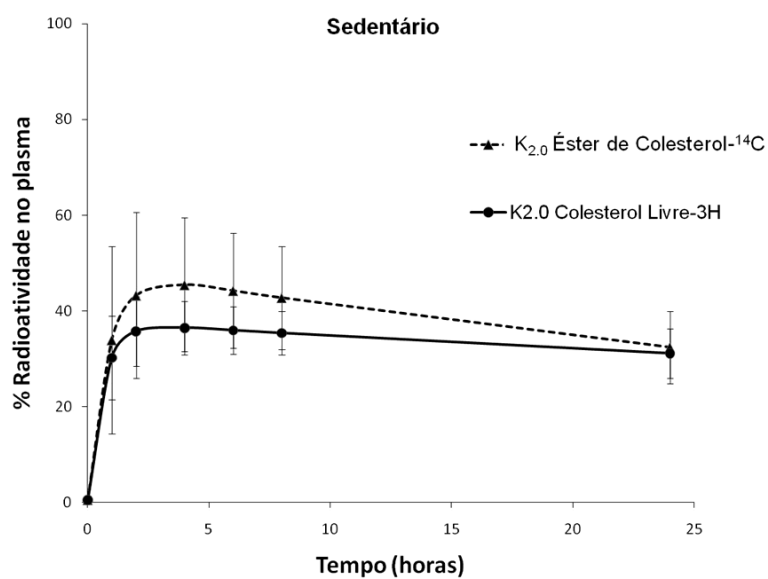


FIGURA 7. Cinética da nanoemulsão do éster de colesterol-¹⁴C e do colesterol livre-³H no compartimento K_{2.0} no grupo Sedentário. Dados expressos em média ± desvio padrão.

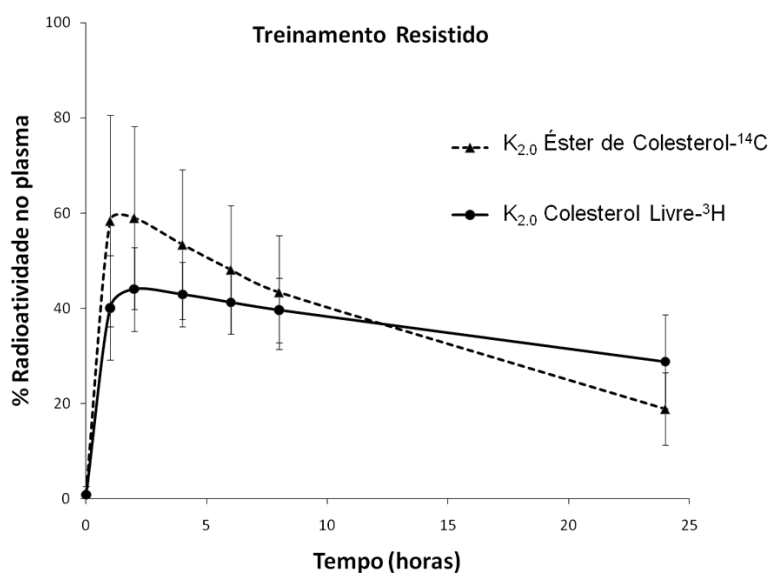


FIGURA 8. Cinética da nanoemulsão do éster de colesterol-¹⁴C e do colesterol livre-³H no compartimento K_{2.0} no grupo Treinamento Resistido. Dados expressos em média ± desvio padrão.

5.4 Determinação da Taxa de Transferência de Lípidos de uma Nanoemulsão Lipídica Artificial para a HDL.

Na TABELA 4, estão mostradas as porcentagens de transferência de triglicérides-³H, fosfolípidos-¹⁴C, colesterol livre-³H e éster de colesterol-¹⁴C da nanoemulsão para HDL estão expressos em porcentagem (%). Não houve diferença nas taxas de transferência dos lípidos para a HDL entre os grupos,

TABELA 4. Porcentagem de transferência dos lípidos de uma nanoemulsão para a HDL dos grupos.

Parâmetros	Treinamento Resistido	Sedentário	<i>p</i>
	(n=15)	(n=15)	
Triglicérides- ³ H (%)	7,2 ± 1,1	6,5 ± 1,1	0,1076
Fosfolípidos- ¹⁴ C (%)	14,8 ± 1,6	16,7 ± 3,5	0,0936
Colesterol livre- ³ H (%)	9,3 ± 2,6	10,2 ± 1,7	0,2808
Éster de colesterol- ¹⁴ C (%)	3,3 ± 0,6	3,7 ± 0,9	0,2217

Dados expressos em média ± desvio padrão. Significância de valores avaliados por Teste *t* de Student, para colesterol livre e éster de colesterol. Significância de valores avaliados por Teste *t* de Student com correção de Welch, para triglicérides e fosfolípidos.

5.5 Determinação do Diâmetro da Partícula de HDL, da Atividade da Paraoxonase1 (PON1) e da Concentração de LDL Oxidada (LDLox).

Como mostrado na TABELA 5, a concentração de LDL oxidada do grupo treinamento resistido foi menor que o grupo sedentário ($p=0,0005$).

Não houve diferença no diâmetro da partícula de HDL e na atividade da PON1 entre os grupos treinamento resistido e sedentário (TABELA 5).

TABELA 5. Determinação do diâmetro da HDL, atividade da Paraoxonase1 e concentração da LDL oxidada dos grupos.

Parâmetros	Treinamento		<i>p</i>
	Resistido	Sedentário	
Diâmetro da HDL (nm) (n=15)	9,8 ± 1,9	9,3 ± 0,9	0,369
PON1 (nmol min ⁻¹ mL ⁻¹) (n=8)	62 ± 38	110 ± 56	0,066
LDLox (U/L) (n=8)	30 ± 9	61 ± 19	0,0005

PON1 = paraoxonase 1, LDLox = lipoproteína de baixa densidade oxidada. Dados expressos em média ± desvio padrão. Significância de valores avaliados por Teste *t* de *Student*. Apenas para Diâmetro da HDL, significância de valores avaliados por Teste *t* de *Student* com correção de Welch.

6. DISCUSSÃO

A prática regular de exercício físico está diretamente associada à diminuição dos fatores de risco cardiovascular e seus benefícios já estão bem estabelecidos na literatura (Haskell *et al.*, 2007; Hamer e Stamatakis, 2009). No entanto, os mecanismos pelos quais esses benefícios ocorrem ainda não estão totalmente esclarecidos.

No presente estudo, indivíduos jovens e saudáveis submetidos a um programa de treinamento resistido (TR) apresentaram em comparação a indivíduos sedentários com características e perfil lipídico semelhantes, remoção plasmática acelerada do colesterol livre e esterificado da nanoemulsão lipídica, e concentração de LDL oxidada diminuída, o que sugere que o TR acelera o metabolismo da LDL, diminuindo as chances de oxidação dessa lipoproteína. Além disso, esses indivíduos mostraram também menor circunferência abdominal e maior VO_2 máx que o grupo sedentário. Em trabalho realizado anteriormente, que utilizou a mesma nanoemulsão lipídica, observaram-se resultados similares com treinamento aeróbio (Vinagre *et al.*, 2007), indicando que a remoção plasmática da LDL está correlacionada com o VO_2 máx.

A simples determinação dos níveis plasmáticos de LDL-c podem não refletir alguns aspectos do metabolismo da LDL. Portanto, estudos de cinética plasmática da LDL são importantes para o entendimento da fisiopatologia do metabolismo desta lipoproteína e da aterosclerose (Melo *et al.*, 2005). Nesse sentido, utilizamos uma nanoemulsão lipídica artificial, que se liga aos

receptores de LDL (Maranhão *et al.*, 1997) para explorar pela primeira vez o metabolismo intravascular da LDL em indivíduos com TR.

A avaliação da cinética da nanoemulsão *in vivo*, que reflete o comportamento da LDL na circulação, é representada pela taxa fracional de remoção do colesterol livre (TFR-CL-³H) e taxa fracional de remoção do éster de colesterol (TFR-EC-¹⁴C) (Maranhão *et al.*, 1997). Nosso estudo mostrou que ambas TFR-EC-¹⁴C e TFR-CL-³H foram aproximadamente 2 vezes maior no grupo TR do que no grupo sedentário. Além disso, observamos que a TFR-CL-³H foi menor que a TFR-EC-¹⁴C no grupo TR, enquanto que não houve diferenças nas TFR nos indivíduos sedentários.

Como o éster de colesterol se encontra no interior da nanoemulsão, pode-se assumir que o TR promova a remoção da partícula inteira da circulação. A aceleração na remoção da nanoemulsão a circulação sanguínea provavelmente está relacionada ao aumento da atividade dos receptores de LDL induzida pelo treinamento físico, já que a remoção dessa partícula ocorra pelos mesmos receptores da LDL natural (Maranhão *et al.*, 1997). Vinagre e colaboradores (2007) mostraram que camundongos submetidos a treinamento aeróbio em esteira por 4 semanas apresentam maior captação da nanoemulsão no músculo esquelético e menor captação no fígado quando comparado a camundongos não treinados. Porém o mesmo treinamento em camundongos *knock-out* para receptor de LDL não mostrou alterações na captação da nanoemulsão no músculo esquelético e no fígado (Vinagre *et al.*, 2007). Esses resultados mostram que o aumento da atividade do receptor de LDL no músculo esquelético pode ser uma via pela qual o exercício físico acelera a remoção da LDL-c da circulação. O TR promoveu uma remoção do

éster de colesterol da nanoemulsão similar a outros estudos com treinamento aeróbio (Vinagre *et al.*, 2007; Ficker *et al.*, 2010). Assim como em nosso estudo, Vinagre e colaboradores (2007) mostraram que a TFR-EC-¹⁴C estava aproximadamente 5 vezes maior em ciclistas amadores do que em indivíduos sedentários com concentrações plasmáticas de LDL-c semelhantes. Do mesmo modo, em indivíduos com altas concentrações plasmáticas de LDL-c, o treinamento aeróbio por 4 meses aumentou a TFR-EC-¹⁴C e diminuiu os níveis plasmáticos de LDL-c (Ficker *et al.*, 2010).

O colesterol livre está localizado na superfície da lipoproteína e é mais instável que o éster de colesterol, podendo se dissociar das lipoproteínas e eventualmente precipitar em outros tecidos, como artérias e fígado (Couto *et al.*, 2007, Hoofnagle *et al.*, 2009). Em estudo anterior, o colesterol livre da nanoemulsão foi removido mais rapidamente da circulação em pacientes hipercolesterolêmicos com DAC do que em indivíduos hipercolesterolêmicos sem DAC, sugerindo que em pacientes com DAC, o colesterol livre poderia se dissociar, determinando então sua remoção mais acelerada (SANTOS *et al.*, 2003). Interessantemente, no presente estudo, o grupo TR apresentou remoção mais lenta do colesterol livre do que o éster de colesterol, ao contrário dos indivíduos sedentários que mantiveram a remoção de ambos componentes com resultados semelhantes. A cinética do colesterol livre no plasma e sua relação com o treinamento físico não havia sido pesquisada previamente. A remoção acelerada do colesterol livre no grupo TR em comparação ao grupo sedentário requer cuidado na sua interpretação, porém talvez essa ação do exercício possa ser importante, intuída no aspecto que o colesterol livre em excesso na circulação pode se depositar na parede dos vasos e perturbar o

metabolismo das células musculares lisas e endoteliais, induzindo o aumento da secreção de fatores pró-inflamatórios e, possivelmente, a apoptose de macrófagos, que representam características importantes na progressão de placas ateroscleróticas instáveis (Couto *et al.*, 2007).

Nossos resultados denotam de uma obscura interpretação, porém, pode indicar que o TR tem inesperados efeitos no metabolismo das lipoproteínas. A aceleração na remoção da nanoemulsão nos indivíduos treinados pode ser devido ao aumento do $K_{2,0}$ do éster de colesterol e do colesterol livre promovido pelo treinamento resistido. Em adição, o $K_{2,0}$ do EC foi maior que o $K_{2,0}$ do CL no grupo TR. O $K_{2,0}$ mostra a remoção da nanoemulsão do plasma após incorporação da apolipoproteína, sendo esta, a saída específica da nanoemulsão na circulação (Couto *et al.*, 2007). Dessa forma, nossos resultados sugerem que tanto a remoção da nanoemulsão quanto a incorporação da apolipoproteína é maior no grupo TR, sendo este um possível mecanismo pelo qual o TR promova diminuição do risco de DAC, por meio de seus efeitos benéficos no metabolismo de lípidos.

No presente estudo, o TR mostrou uma menor concentração de LDL oxidada (LDLox) no plasma comparado com o grupo sedentário, confirmando estudos anteriores que mostraram que o TR é capaz de diminuir a oxidação da LDL (Schjerve *et al.*, 2008). Nossos resultados refletem uma aceleração do *clearance* plasmático da nanoemulsão, o que pode reduzir a oxidação da lipoproteína tanto na circulação sanguínea como no espaço subendotelial (Griffin, 1999; Muller e Morawietz, 2009). Os mecanismos pelos quais o TR afeta a função endotelial continuam desconhecidos (Stenvold *et al.*, 2010), embora a melhora na função endotelial seja possivelmente pelo aumento da

capacidade de resposta da musculatura lisa do vaso via óxido nítrico (NO) (Cohen *et al.*, 2008). Em adição, Schjerve e colaboradores (2008) mostraram que a melhora no aspecto antioxidante após o TR indica que a diminuição do estresse oxidativo seja devido às espécies reativas de oxigênio (ROS) e a LDL oxidada estarem diminuídas, o que aumentaria a biodisponibilidade de NO no músculo.

Apesar da comparação entre TR e treinamento aeróbio ser dificultada pela variação dos protocolos de treino, como duração, intensidade e frequência semanal, o VO_2 máx nos indivíduos do grupo TR foi maior do que no grupo sedentário, assim como em ciclistas amadores (Vinagre *et al.*, 2007). Em adição, Irving e colaboradores (2011) mostraram uma relação inversa entre VO_2 máx e LDL pequena e densa em indivíduos saudáveis. Interessantemente, no presente estudo, observou-se uma correlação positiva entre o $K_{2.0}$ éster de colesterol e o VO_2 máx, dando suporte à hipótese de que quanto melhor o condicionamento físico maior a capacidade de remoção da LDL da circulação. A mesma correlação ocorreu entre o $K_{2.0}$ colesterol livre e o VO_2 máx, reforçando o conceito da ação do exercício nas lipoproteínas.

Nesse estudo, utilizou-se o parâmetro VO_2 máx para a avaliação do nível de aptidão física dos participantes, já que este é o padrão ouro para determinação da capacidade cardiorespiratória. Existem controversas na literatura sobre a ação do TR na melhora do VO_2 máx, principalmente pela especificidade do treinamento, pois o teste ergoespirométrico é realizado geralmente em esteira ou bicicleta e o TR é realizado com pesos. Paavolainen e colaboradores (1999) observaram uma melhora no desempenho de corredores de 5 km, quando submetidos também ao TR, porém sem alterações

na VO_2 máx. Além disso, Kallinen e colaboradores (2002) não observaram melhora no VO_2 máx em idosos saudáveis após 18 semanas de TR. Ao contrário, outros estudos mostraram aumento do VO_2 máx em 16 semanas (Williams *et al.*, 2011) e em 6 meses de TR (Vincent *et al.*, 2003). Esses dados foram confirmados no presente estudo, no qual o grupo TR apresentou o VO_2 máx maior do que no sedentário, mostrando os efeitos do TR na aptidão cardiovascular. Alterações no VO_2 máx podem estar relacionadas com maior expressão de PGC-1 α (*peroxisome-proliferator-activated receptor γ co-activator 1 α*) e maior atividade da SERCA (*sarcoplasmic/endoplasmic reticulum $Ca_2+ATPase$*), indicando um melhor desempenho do músculo esquelético (Schjerve *et al.*, 2008). Entretanto, o TR de alta intensidade pode diminuir o risco de doença arterial coronária em homens independente do VO_2 máx, peso e composição corporais (Hurley *et al.*, 1988).

Os indivíduos dos grupos estudados foram pareados por idade, sexo e principalmente pelos valores das concentrações plasmáticas de LDL-c, HDL-c e triglicérides. Apesar dos valores de IMC e da porcentagem de gordura corporal ser iguais em ambos os grupos, a circunferência abdominal (CA) foi menor no grupo TR em comparação ao sedentário. Wildman e colaboradores (2011) mostraram que o aumento da CA em mulheres de meia idade está associado com uma maior espessura da camada íntima média da carótida, além de outros fatores de risco cardiometabólicos, como aumento das concentrações plasmáticas de triglicérides e diminuição de HDL-c. Como a obesidade abdominal e o sedentarismo são associados aos fatores de risco cardiovascular (Yusuf *et al.*, 2004; Wildman *et al.*, 2011). Rana e colaboradores (2011) sugerem que a circunferência abdominal e o sedentarismo sejam fortes

preditores de risco para DAC em homens e mulheres. Além disso, já foi demonstrado que o TR melhora os fatores de risco cardiometabólicos, incluindo a obesidade abdominal (Treuth *et al.*, 1995; Ibañez *et al.*, 2005) e a diminuição da CA pode ser maior após o TR do que do treinamento aeróbio em indivíduos obesos portadores de *diabetes mellitus* tipo 2 (Nq *et al.*, 2011). No presente estudo, a diminuição da CA observada no TR se deve, provavelmente, à alta intensidade do TR e alto dispêndio de energia (Hunter *et al.*, 2000; Ormsbee *et al.*, 2007). Em adição, Ormsbee e colaboradores (2007) mostraram que uma única sessão de TR é capaz de aumentar a lipólise da região abdominal. Além disso, observamos uma correlação inversa entre CA e o VO_2 máx, indicando que quanto melhor a capacidade cardiorespiratória menor a probabilidade de obesidade abdominal.

Quanto aos parâmetros clínicos, os grupos TR e sedentário não apresentaram diferença entre as concentrações plasmáticas de lípides. Existem resultados conflitantes na literatura sobre os efeitos do TR nas concentrações plasmáticas de lípides, porém uma revisão abrangente observou que em 25 estudos não mostraram melhora no perfil da LDL-c com o TR, enquanto que em 19 estudos foram observados diminuição na concentração plasmática de LDL-c (Silva *et al.*, 2010). Nesta mesma revisão, se constatou que em 18 estudos não observaram melhora e 13 estudos mostraram aumento (Silva *et al.*, 2010). Esses dados controversos na melhora do perfil lipídico podem ser devido à diferença entre os protocolos de treinamentos e à escassez de protocolos padronizados. Alguns estudos controlados e randomizados observaram melhora nas concentrações plasmáticas de lípides apenas com TR (LeMura *et al.*, 2000; Takeshima *et al.*,

2004; Ades *et al.*, 2009; Sillanpää *et al.*, 2009; Maesta *et al.*, 2007; Kraemer *et al.*, 2007; Kelley e Kelley, 2009; Ghahramanloo *et al.*, 2009). O mecanismo pelo qual o exercício melhora o perfil lipídico ainda não está claro, no entanto, se sabe que a membrana muscular é constituída aproximadamente por 13%, de colesterol, portanto, a redução dos níveis plasmáticos de LDL-c, após o TR, pode ocorrer devido à saída de colesterol do plasma para o músculo, fornecendo substrato para a síntese de novas membranas celulares (Paschalis *et al.*, 2011). Além disso, análises moleculares por meio de biópsia no músculo esquelético suportam a hipótese de que os lípides do plasma podem ser usados para aumentar a biossíntese lipídica (Mahoney *et al.*, 2008).

Recentes estudos tem sugerido que a relação entre HDL e risco cardiovascular é mais complexa e vai além da concentração plasmática da HDL-c no plasma (Tsompanidi *et al.*, 2010). O aumento da concentração plasmática da HDL-c com o TR pode ocorrer pelo aumento da atividade da lipase lipoproteica, com isso, pode ocasionar um aumento da degradação do triglicérides da VLDL e diminuição das partículas de lipoproteínas (Paschalis *et al.*, 2011). Dessa forma, abre-se a possibilidade de gerar um reservatório excedente de lípidos que são transferidos principalmente para HDL-c (Frayn *et al.*, 2003). O processo de transferência dos lípidos de outras lipoproteínas para a HDL está associado à habilidade da HDL em promover melhora no efluxo de colesterol (Sviridov e Nestel, 2002; Barter *et al.*, 2003), que é o transporte do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, conhecido como transporte reverso de colesterol (Asztalos *et al.*, 2011; Eckardstein *et al.*, 2001). Para avaliar a transferência de lípidos para a HDL, em nosso laboratório, utilizamos a nanoemulsão lipídica artificial, marcada com lípidos radioativos, como

doadora de lípidos. Para que ocorra a transferência de triglicérides, é necessária a presença da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) (Stein e Stein, 2005). A lipólise de lipoproteínas promove tanto a liberação de fosfolípidos quanto de colesterol livre, que podem ser transferidos para a HDL pela CETP e pela proteína de transferência de fosfolípidos (PLTP) (Wang e Briggs, 2004; Van Tol, 2002). Resultados divergentes tem sido reportados quanto aos efeitos do exercício físico na massa e na atividade da CETP. Um recente estudo mostrou que o treinamento aeróbio não altera a função da CETP (Rocco *et al.*, 2011), enquanto que outros estudos demonstraram um aumento da função da CETP, e também da PLTP em indivíduos portadores de *diabetes mellitus* tipo 2 e de síndrome metabólica (De Vries *et al.*, 2006, Le Goff *et al.*, 2004; Ai *et al.*, 2001), associação entre a diminuição de massa da CETP com aumento da concentração plasmática de HDL-c em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 (Jonker *et al.*, 2010) e associação entre menor atividade da PLTP com diminuição de risco cardiovascular (Vergeer *et al.*, 2010). Adicionalmente, indivíduos saudáveis submetidos ao sedentarismo extremo, por 35 dias de repouso em uma cama, apresentaram aumento da massa da CETP e diminuição da concentração de HDL-c, além da associação positiva entre esses dois parâmetros (Mazzucco *et al.*, 2010). Entretanto, Tchoua e colaboradores (2010) observaram que HDL mais rica em fosfolípidos realiza de forma mais eficiente o transporte reverso de colesterol. Além disso, um recente estudo mostrou que a transferência de éster de colesterol e colesterol livre após 3 meses de treinamento aeróbio está aumentada em indivíduos com síndrome metabólica, possivelmente devido às

alterações na composição da HDL estarem sendo favorecidas pela ação enzimática (Casella-Filho *et al.*, 2011).

No presente estudo, não foram observadas diferenças nas taxas de transferências de triglicérides, éster de colesterol, fosfolípides e colesterol livre para HDL em ambos os grupos. Esses resultados podem ser devido aos aspectos de perfil lipídico e metabólico da HDL (concentração plasmática de HDL-c, tamanho da HDL e atividade da PON1) serem semelhantes entre os grupos estudados. Neste sentido, alguns estudos mostraram manutenção da concentração plasmática de HDL-c com o TR (Warner *et al.*, 2010; Wooten *et al.*, 2011). Além disso, a composição e estrutura da HDL podem interferir na sua capacidade de receber lípidos. Barter e Rye (2006) descreveram que o tamanho da partícula de HDL está relacionado principalmente com conteúdo de éster de colesterol presente no interior da partícula. Esse fato poderia explicar a semelhança na taxa de transferência de lípidos para a HDL em ambos os grupos, já que os dois grupos apresentaram valores de tamanho de HDL semelhantes.

A maioria dos estudos mostra uma associação inversa entre subclasses maiores da HDL (HDL2, HDL2b, α -1) e DAC (Yu *et al.*, 1999; Asztalos *et al.*, 2011), no entanto, essa associação ainda é controversa (Vergeer *et al.*, 2010; Asztalos *et al.*, 2011). O treinamento aeróbico moderado associado a perda de peso em mulheres aumenta o diâmetro de HDL (Brown *et al.*, 2009), entretanto, um interessante estudo mostrou que 6 meses de treinamento aeróbico não alterou o tamanho da HDL-1 (Seip *et al.*, 2006). Esses dados corroboram com o resultado obtido nesse estudo, no qual não foi observado diferença no diâmetro da HDL entre os grupos.

Assim como na avaliação do diâmetro da HDL, o presente estudo é o primeiro a mostrar a relação do TR com a atividade da PON1. Apesar do nosso resultado não demonstrar diferenças entre os grupos estudados, a relação da PON1 com o exercício físico na literatura ainda é conflitante. O treinamento aeróbio associado à perda de peso reduz a atividade da PON1 em indivíduos obesos (Rector *et al.*, 2007), enquanto que, em indivíduos com síndrome metabólica submetidos a 3 meses de treinamento aeróbio a atividade da PON1 está aumentada (Casella-Filho *et al.*, 2011). Nossos dados são semelhantes ao de Iborra e colaboradores (2008), que não observaram alteração na atividade da PON1 com o treinamento aeróbio crônico e agudo.

7. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo mostram que o treinamento resistido não altera os parâmetros relacionados ao metabolismo da HDL. No entanto, o treinamento resistido renova mais rapidamente o “pool” de LDL, por meio do aumento do “*turnover*” dessa lipoproteína e, conseqüentemente, diminui o tempo de sua permanência na circulação. Portanto, o treinamento resistido pode tornar a LDL menos suscetível a processos oxidativos e aterogênicos, devido a menor concentração de LDL oxidada no plasma. Esses efeitos do treinamento resistido provavelmente constituem um importante mecanismo de prevenção para doença arterial coronária.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aagaard P, Andersen JL. Effects of strength training on endurance capacity in top-level endurance athletes. *Scand J Med Sci Sports*. 2010; 20:39-47.
- Ades PA, Savage PD, Toth MJ, Harvey-Berino J, Schneider DJ, Bunn JY, Ludlow M, et al. High-calorie-expenditure exercise: a new approach to cardiac rehabilitation for overweight coronary patients. *Circulation*. 2009; 119(20): 2671-8.
- Ades A, Carvalho JP, Graziani SR, Amancio RF, Souen JS, Pinotti JA, Maranhão RC. Uptake of a cholesterol-rich emulsion by neoplastic ovarian tissues. *Gynecol Oncol*. 2001; 82: 84-7.
- Agachan B, Yilmaz H, Karaali Z, Isbir T. Paraoxonase 55 and 192 polymorphism and its relationship to serum paraoxonase activity and serum lipids in Turkish patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct*. 2004; 22(3):163-8.
- Ai M, Tanaka A, Baba T, Yui K, Numano F. Increased cholesteryl ester transfer protein and changes in lipid metabolism from initiating insulin therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 947:356-61.
- Altman PL, Dittmer DS. *Biology Data Book*. Federation of the American Societies for Experimental Biology. Maryland: 1974.
- Assmann G, Goto AMJ. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 109: III8-III14.
- Asztalos BF, Tani M, Schaefer EJ. Metabolic and functional relevance of HDL subspecies. *Curr Opin Lipidol*. 2011; 22(3): 176-85.
- Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, Forman D, Franklin B, Guazzi M, Gulati M, Keteyian SJ, Lavie CJ, Macko R, Mancini D, Milani RV. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 122(2): 191-225.
- Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R. Future Forum Editorial Board. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis: the unanswered questions. *Atherosclerosis*. 2003; 168(2): 195-211.
- Barter PJ, Rye KA. Relationship between the concentration and antiatherogenic activity of high-density lipoproteins. *Lipidol*. 2006; 17(4): 399-403.
- Barter PJ. HDL: A recipe for longevity. *Atherosclerosis*. 2004; 5 (2): 25-31.

Berliner JA, Navab M, Fogelman AM. Atherosclerosis: basics mechanisms, oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*. 1995; 91: 2488-96.

Bjarnason-Wehrens B, Mayer-Berger W, Meister ER, Baum K, Hambrecht R, Gielen S. Recommendations for resistance exercise in cardiac rehabilitation. Recommendations of the German Federation for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004; 11(4): 352-61.

Boardley D, Fahlman M, Topp R, Morgan AL, McNevin N. The impact of exercise training on blood lipids in older adults. *Am J Geriatr Cardiol*. 2007; 16(1): 30-5.

Boyden TW, Pamerter RW, Going SB, Lohman TG, Hall MC, Houtkooper LB, Bunt JC, Ritenbaugh C, Aickin M. Resistance exercise training is associated with decreases in serum low-density lipoprotein cholesterol levels in premenopausal women. *Arch Intern Med*. 1993; 153(1): 97-100.

Braith RW, Beck DT. Resistance exercise: training adaptations and developing a safe exercise prescription. *Heart Fail Rev*. 2008; 13(1): 69-79.

Brown AJ, Setji TL, Sanders LL, Lowry KP, Otvos JD, Kraus WE, Svetkey PL. Effects of exercise on lipoprotein particles in women with polycystic ovary syndrome. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41(3): 497-504.

Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986; 232: 34-47.

Campos GE, Luecke TJ, Wendeln HK, et al. Muscular adaptations in response to three different resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones. *Eur J Appl Physiol*. 2002; 88 :50-60.

Carlson BM, Faulkner JA. The regeneration of skeletal muscle fibers following injury: a review. *Med Sci Sports Exerc*. 1983; 15 (3): 187-98.

Carlson JA, Wei L. Integrin signaling potential for mediating gene expression in hypertrophying skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2000; 88: 337-43.

Casella-Filho A, Chagas AC, Maranhão RC, Trombetta IC, Cesena FH, Silva VM, Tanus-Santos JE, Negrão CE, da Luz PL. Effect of exercise training on plasma levels and functional properties of high-density lipoprotein cholesterol in the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2011; 107(8): 1168-72.

Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Ludvik B, Metz-Schimmerl S, Pacini G, Wagner O, Georg P, Prager R, Kostner K, Dunky A, Haber P. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005; 86(8): 1527-33.

Chahil TJ, Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006; 35 (3): 491-510.

Cheng AY, Leiter LA. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Curr Opin Cardiol*. 2006; 21(4): 400-4.

Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, Skinner JS. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41(7): 1510-30.

Christos ZE, Tokmakidis SP, Volaklis KA, Kotsa K, Touvra AM, Douda E, Yovos IG. Lipoprotein profile, glycemic control and physical fitness after strength and aerobic training in post-menopausal women with type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol*. 2009; 106 (6): 901-7.

Cobum JW, Housh TJ, Malek MH, et al. Neuromuscular responses to three days of velocity-specific isokinetic training. *J Strength Cond Res*. 2006; 20: 892-8.

Cohen ND, Dunstan DW, Robinson C, Vulikh E, Zimmet PZ, Shaw JE. Improved endothelial function following a 14-month resistance exercise training program in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 79(3): 405-11.

Coresh J, Kwiterovich Junior PO. Small, dense low density lipoprotein particles and coronary heart disease risk: a clear association with uncertain implications. *JAMA*. 1996; 276(11): 914-15.

Costa RR, Lima Alberton C, Tagliari M, Martins Krueel LF. Effects of resistance training on the lipid profile in obese women. *J Sports Med Phys Fitness*. 2011; 51(1): 169-77.

Couto RD, Dallan LA, Lisboa LA, Mesquita CH, Vinagre CG, Maranhão RC. Deposition of free cholesterol in the blood vessels of patients with coronary artery disease: a possible novel mechanism for atherogenesis. *Lipids*. 2007 May;42(5):411-8.

Daminelli EN, Spada C, Treitinger A, Oliveira TV, Latrilha Mda C, Maranhão RC. Alterations in lipid transfer to high-density lipoprotein (HDL) and activity of paraoxonase-1 in HIV+ patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2008; 50(4): 223-7.

Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulacion*. 2004; 109 (Suppl 1): III27-32.

De Vries R, Dallinga-Thie GM, Smit AJ, Wolffenbuttel BH, van Tol A, Dullaart RP. Elevated plasma phospholipid transfer protein activity is a determinant of carotid intima-media thickness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006; 49(2): 398-404.

Deurenberg P, Yap M. The assessment of obesity: methods for measuring body fat and global prevalence of obesity. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 1999; 13(1): 1-11.

Devin TM. *Manual de bioquímica com correlações clínicas.* 5ª Ed. São Paulo: Ed Edgard; São Paulo, 2003.

Dracup K, Evangelista LS, Hamilton MA, Erickson V, Hage A, Moriguchi J, Canary C, Maclellan WR, Fonarow GC. Effects of a home-based exercise program on clinical outcomes in heart failure. *Am Heart J.* 2007; 154(5): 877-83.

Dudley GA, Tesch PA, Miller BJ, Buchanan MD. Importance of eccentric actions in performance adaptations to resistance training. *Aviat Space Environ Med.* 1991; 62: 543-50.

Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Randomized crossover study of effect of resistance training on glycemic control, muscular strength, and cholesterol in type I diabetic men. *Diabetes Care.* 1990; 13(10): 1039-43.

Durheim MT, Slentz CA, Bateman LA, Mabe SK, Kraus WE. Relationships between exercise-induced reductions in thigh intermuscular adipose tissue, changes in lipoprotein particle size, and visceral adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 295(2): E407-12.

Durstine JL, Miller W, Farrell S. Increases in HDL-cholesterol and the HDL/LDL cholesterol ratio during prolonged endurance exercise. *Metabolism.* 1983; 32(10): 993-97.

Eckardstein AV, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis: Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21 (1): 13-27.

Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res.* 1984; 25(10): 1017-58.

Elmahgoub SM, Lambers S, Stegen S, Van Laethem C, Cambier D, Calders P. The influence of combined exercise training on indices of obesity, physical fitness and lipid profile in overweight and obese adolescents with mental retardation. *Eur J Pediatr.* 2009; 168 (11): 1327-33.

Fahlman MM, Boardley D, Lambert CP, Flynn MG. Effects of endurance training and resistance training on plasma lipoprotein profiles in elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002; 57(2): B54-60.

Farthing JP, Chilibeck PD. The effects of eccentric and concentric training at different velocities on muscle hypertrophy. *Eur J Appl Physiol.* 2003; 89(6): 578-86.

Feigenbaum, M.S. E Pollock, M.L. Prescription of resistance training for health and disease. *Med Sci Sports Exerc.* 1999; 31(1): 38-45.

Ferguson MA, Alderson NL, Trost SG, Essig DA, Burke JR, Durstine JL. Effects of four different single exercise sessions on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase. *J Appl Physiol.* 1998; 85(3): 1169-1174.

Ferrura CP, Jarrouge MG, Domingos MD, Tonussi M, Martin NF. *Bioquímica Básica.* 3ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. Metabolismo de Lipídeos; 81-95.

Ficker ES, Maranhão RC, Chacra AP, Neves VC, Negrão CE, Martins VC, Vinagre CG. Exercise training accelerates the removal from plasma of LDL-like nanoemulsion in moderately hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis.* 2010; 212(1): 230-6.

Fleck SJ, Kraemer WJ. *Designing resistance training programa.* 2ª ed. New York: Human Kinetics; 1997.

Fleck SJ. Cardiovascular adaptations to resistance training. *Med Sci Sports Exerc.* 1988; 20: S146-51.

Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27(8): 875-88.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18(6): 499-502

Fripp RR, Hodgson JL. Effect of resistive training on plasma lipid and lipoprotein levels in male adolescents. *J Pediatr.* 1987; 111: 926-31.

Fry AC. The role of resistance exercise intensity on muscle fibre adaptations. *Sports Med.* 2004; 34(10): 663-79.

Gaesser GA, Rich RG. Effects of high- and low- intensity exercise training on aerobic capacity and blood lipids. *Med Sci Sports Exerc.* 1984; 16(3): 269-274.

Gagliardi AC, Maranhão RC, de Sousa HP, Schaefer EJ, Santos RD. Effects of margarines and butter consumption on lipid profiles, inflammation markers and lipid transfer to HDL particles in free-living subjects with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64(10): 1141-9.

Ganong WF. *Fisiologia Médica.* 5ª ed. São Paulo: Editora Atheneu. 1989; 255-63.

Garrett RH, Grisham CM. *Biochemistry.* Florida: Saunder College Publishing; 1995.

Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003; 26(11): 3160-7.

Ghahramanloo E, Midgley AW, Bentley DJ. The effect of concurrent training on blood lipid profile and anthropometrical characteristics of previously untrained men. *J Phys Act Health*. 2009; 6(6): 760-6.

Ghanbari-Niaki A, Saghebjo M, Hedayati M. A single session of circuit-resistance exercise effects on human peripheral blood lymphocyte ABCA1 expression and plasma HDL-C level. *Regul Pept*. 2011; 166(1-3): 42-7.

Giada F, Baldo-Enzi G, Baiocchi MR, Zuliani G, Vitale E, Fellin R. Specialized physical training programs: effects on serum lipoprotein cholesterol, apoproteins A-I and B and lipolytic enzyme activities. *J Sport Med Phys Fitness*. 1991; 31: 196-203.

Ginsburg GS, Small DM, Atkinson D. Microemulsions of phospholipids and cholesterol esters. Protein-free models of low density lipoprotein. *J. Biol. Chem*. 1982; 257(14): 8216-27.

Glomset JA. Physiological role of lecithin-cholesterol acyltransferase. *Am Clin Nutr*. 1970; 23: 1129-36.

Goldberg L, Elliot DL, Schutz RW, Kloster FE. Changes in lipid and lipoprotein levels after weight training. *JAMA*. 1984 ; 252(4): 504-6.

Goldspink G. Cellular and molecular aspects of adaptation in skeletal muscle. Strength and power in sport. Oxford: Blackwell Scientific; 1992; 211-29.

Goldstein JL, Anderson RGW, Brown MS. Coated pits, coated vesicles, and receptor-mediated endocytosis. *Nature*. 1979; 279: 679-85.

Gordon PM, Goss FL, Visich PS, Warty V, Denys BJ, Metz KF, Robertson R.J. The acute effects of exercise intensity on HDL-C metabolism. *Med Sci Sports Exerc*. 1994; 26(6): 671-677.

Graziani SR, Igreja FAF, Hegg R, Meneghetti C, Brandizzi LI, Barboza R, Amâncio RF, Pinotti JA, Maranhão RC. Uptake of a cholesterol-rich emulsion by breast cancer. *Gynecologic Oncology*. 2002; 85: 493-7.

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

Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA. Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 1999; 53(7): 514-22.

Hamer M, Stamatakis E. Physical activity and risk of cardiovascular disease events: inflammatory and metabolic mechanisms. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41(6): 1206-11.

Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports

Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39(8): 1423-34.

Hirata RDC, Hirata MH, Mesquita CH, Cesar TB, Maranhão RC. Effects of apolipoprotein B-100 on the metabolism of a lipid microemulsion model in rats. *Biochim Biophys Acta.* 1999; 1437: 53-62.

Holvoet P, Macy E, Landeloos M, Jones D, Jenny NS, Van de Werf F, Tracy RP. Analytical performance and diagnostic accuracy of immunometric assays for the measurement of circulating oxidized LDL. *Clin Chem.* 2006; 52(4): 760-4.

Honkola A, Forsén T, Eriksson J. Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 1997; 34(4): 245-8.

Hoofnagle AN, Heinecke JW. Lipoproteomics: using mass spectrometry-based proteomics to explore the assembly, structure, and function of lipoproteins. *J Lipid Res.* 2009; 50(10): 1967-75.

Houston ME. Gaining weight: the scientific basis of increasing skeletal muscle mass. *Can J Appl Physiol.* 1999; 24 (4): 305-16.

Hubinger L, Mackinnon LT. The effect of endurance training on lipoprotein(a)[lp(a)] levels in middle aged males. *Med Sci Sports Exerc.* 1996; 28(6): 757-64.

Hunter GR, Wetzstein CJ, Fields DA, Brown A, Bamman MM. Resistance training increases total energy expenditure and free-living physical activity in older adults. *J Appl Physiol.* 2000; 89(3): 977-84.

Hurley BF, Hagberg JM, Goldberg AP, Seals DR, Ehsani AA, Brennan RE, Holloszy JO. Resistive training can reduce coronary risk factors without altering VO₂max or percent body fat. *Med Sci Sports Exerc.* 1988; 20(2): 150-4.

Hurley BF, Roth SM. Strength training in the elderly: effects on risk factors for age-related diseases. *Sports Med.* 2000; 30(4): 249-68.

Ibañez J, Izquierdo M, Argüelles I, Forga L, Larrión JL, García-Unciti M, Idoate F, Gorostiaga EM. Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28(3): 662-7.

Iborra RT, Ribeiro IC, Neves MQ, Charf AM, Lottenberg SA, Negrão CE, Nakandakare ER, Passarelli M. Aerobic exercise training improves the role of high-density lipoprotein antioxidant and reduces plasma lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Med Sci Sports.* 2008; 18(6): 742-50.

Irving BA, Nair KS, Srinivasan M. Effects of insulin sensitivity, body composition, and fitness on lipoprotein particle sizes and concentrations determined by nuclear magnetic resonance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(4): E713-8.

Jackson A, Jackson T, Hnatek J, West J. Strength development: using functional isometrics in an isotonic strength training program. *Res Q Exerc Sport*. 1985; 56: 234-7.

Jankowska EA, Wegrzynowska K, Superlak M, Nowakowska K, Lazarczyk M, Biel B, Kustrzycka-Kratochwil D, Piotrowska K, Banasiak W, Wozniowski M, Ponikowski P. The 12-week progressive quadriceps resistance training improves muscle strength, exercise capacity and quality of life in patients with stable chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2008; 130 (1): 36-43.

Jones K, Hunter G, Fleisig G, Escamilla R, Lemak L. The effects of compensatory acceleration on upper-body strength and power in collegiate football players. *J Strength Cond Res*. 1999; 13: 99-105.

Jonker JT, Wang Y, de Haan W, Diamant M, Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Lamb HJ, Tamsma JT, de Roos A, Romijn JA, Rensen PC, Smit JW. Pioglitazone decreases plasma cholesteryl ester transfer protein mass, associated with a decrease in hepatic triglyceride content, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33(7): 1625-8.

Jónsdóttir S, Andersen KK, Sigurosson AF, Sigurosson SB. The effect of physical training in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8(1): 97-101.

Kadi F.; Erikson A.; Holmner S.; Thornell L.E. Effects of anabolic steroids on the muscle cells of strength training athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 1999; 31 (11): 1528-1534.

Kalapotharakos V.I.; Michalopoulou M.; Godolias G.; Tokmakidis S.P.; Malliou P.V.; Gourgoulis V. The effects of high- and moderate-resistance training on muscle function in the elderly. *J Aging Phys Act*. 2007; 12(2): 131-43.

Kallinen M, Sipilä S, Alen M, Suominen H. Improving cardiovascular fitness by strength or endurance training in women aged 76-78 years. A population-based, randomized controlled trial. *Age Ageing*. 2002; 31(4): 247-54.

Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med*. 2009; 48(1): 9-19.

Kemmler WK, Lauber D, Engelke K, Weineck J. Effects of single- vs. multiple-set resistance training on maximum strength and body composition in trained postmenopausal women. *J Strength Cond Res*. 2004; 18: 689-94.

Knapik JJ, Mawdsley RH, Ramos MU. Angular specificity and test mode specificity of isometric and isokinetic strength training. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1983; 5: 58-65.

Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, Dooly C, Feigenbaum MS, Fleck SJ, Franklin B, Fry AC, Hoffman JR, Newton RU, Potteiger J, Stone MH, Ratamess NA, Triplett-Mcbride T, American College Of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in

resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34(2): 364-80.

Kraemer WJ, Nindl BC, Ratamess NA, Gotshalk LA, Volek JS, Fleck SJ, Newton RU, Häkkinen K. Changes in muscle hypertrophy in women with periodized resistance training. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36(4): 697-708.

Kraemer WJ, Vingren JL, Silvestre R, Spiering BA, Hatfield DL, Ho JY, Fragala MS, Maresh CM, Volek JS, et al. Effect of adding exercise to a diet containing glucomannan. *Metabolism.* 2007; 56(8): 1149-58.

Kraemer WJ, Volek JS, Clark KL, Gordon SE, Puhl SM, Koziris LP, McBride JM, Triplett-McBride NT, Putukian M, Newton RU, Häkkinen K, Bush JA, Sebastianelli WJ. Influence of exercise training on physiological and performance changes with weight loss in men. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1999; 31(9): 1320-1329.

Kraus WE, Houmard JA, Dusha BD, Knetzger KJ, Wharton MC, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni RK, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med.* 2002; 347 (19): 1483-92.

Kromhout D, De Lezenne, Coulander C. Diet, prevalence and 10-year mortality from coronary heart disease in 871 middle-aged men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol.* 1984. 119, 733–43.

Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. Review. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80(2): 219-30.

Laufs U, Wassmann S, Czech T, Munzel T, Eisenhauer M, Bohm M, Nickenig G. Physical Inactivity Increases Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25(4): 809-14.

Le Goff W, Guerin M, Chapman MJ. Pharmacological modulation of cholesteryl ester transfer protein, a new therapeutic target in atherogenic dyslipidemia. *Pharmacol Ther.* 2004; 101(1): 17-38.

Lee MJ, Kilbreath SL, Singh MF, Zeman B, Davis GM. Effect of progressive resistance training on muscle performance after chronic stroke. *Med Sci Sports Exerc.* 2010; 42(1): 23-34.

LeMura LM, Von Duvillard SP, Andreacci J, Klebez JM, Chelland SA, Russo J. Lipid and lipoprotein profiles, cardiovascular fitness, body composition, and diet during and after resistance, aerobic and combination training in young women. *Eur J Appl Physiol.* 2000; 82(5): 451-8.

Levinger I, Bronks R, Cody DV, Linton I, Davie A. Resistance training for chronic heart failure patients on beta blocker medications. *Int J Cardiol.* 2005; 102(3): 493-9.

Lewis GF, Lamarche B, Uffelman KD, Heatherington AC, Honing MA, Szeto LW, Barrett PH. Clearance of postprandial and lipolytically modified human HDL in rabbits and rats. *J Lipid Res.* 1997; 38(9): 1771–8.

Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulations of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res.* 2005; 96 (12): 1221-332.

Lima ES, Maranhão RC. Rapid, simple laser-light-scattering method for HDL particle sizing in whole plasma. *Clin Chem.* 2004; 50(6): 1086-8.

Lima MF, Pujatti PB, Araújo EB, Mesquita CH. Compartmental analysis to predict biodistribution in radiopharmaceutical design studies. *International Nuclear Atlantic Conference*; 2009.

Lindegaard B, Hansen T, Hvid T, van Hall G, Plomgaard P, Ditlevsen S, Gerstoft J, Pedersen BK. The effect of strength and endurance training on insulin sensitivity and fat distribution in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(10): 3860-9.

Liu-Ambrose TY, Khan KM, Eng JJ, Lord SR, Lentle B, McKay H.A. Both resistance and agility training reduce back pain and improve health-related quality of life in older women with low bone mass. *Osteoporos Int.* 2005; 16 (11): 1321-9.

Lo Prete AC, Dina CH, Azevedo CH, Puk CG, Lopes NH, Hueb WA, Maranhão RC. In Vitro Simultaneous Transfer of Lipids to HDL in Coronary Artery Disease and in Statin Treatment. *Lipids.* 2009; 44: 917–924

MacDougall JD. Hypertrophy or hiperplasia. Strength and power in sport. Oxford: Blackwell Scientific; 1992; 230-8.

Macdougall, JD, Tuxen D, Sale DG, Moroz JR, Sutton JR. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol.* 1985; 58: 785-90.

Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, Durrington PN. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 1991; 86: 193-9.

Maesta N, Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Fernandes CE, Traiman P, Burini RC. Effects of soy protein and resistance exercise on body composition and blood lipids in postmenopausal women. *Maturitas.* 2007; 56(4): 350-8.

Mahoney DJ, Safdar A, Parise G, Melov S, Fu M, MacNeil L, Kaczor J, Payne ET, Tarnopolsky MA. Gene expression profiling in human skeletal muscle during recovery from eccentric exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008; 294(6): R1901-10.

Malkova D, Evans RD, Frayn KN, Humphreys SM, Jones PR, Hardman AE. Prior exercise and postprandial substrate extraction across the human leg. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 279: E1020–8.

Manninen V, Elo MO, Frick MH. Lipids alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Study. *JAMA*. 1988; 260: 641-51.

Maranhão RC, Cesar TB, Pedroso-Mariani S, Hirata MH, Mesquita C. Metabolic behavior in rats of a non-protein microemulsion resembling low-density lipoprotein. *Lipids*. 1993; 28: 691-6.

Maranhão RC, Roland IA, Toffoletto O, Ramires JA, Goncalves RP, Mesquita CH, Pileggi F. Plasma kinetic behavior in hyperlipidemic subjects of a lipidic microemulsion that binds to LDL receptors. *Lipids*. 1997; 32: 627-33.

Maranhão RC, Tercyak AM, Redgrave TG. Effects of cholesterol content on the metabolism of protein-free emulsion models of lipoproteins. *Biochim Biophys Acta*. 1986; 875(2): 247-55.

Marcel YI, Vezina C, Teng B, Sniderman A. Transfer of cholesterol esters between human high density lipoprotein and triglyceride-rich lipoproteins controlled by a plasma protein factor. *Atherosclerosis*. 1980; 35 (2): 127- 33.

Mazzucco S, Agostini F, Mangogna A, Cattin L, Biolo G. Prolonged inactivity up-regulates cholesteryl ester transfer protein independently of body fat changes in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(5): 2508-12.

McComas AJ. *Skeletal muscle: form and function*. New York: Human Kinetics; 1996.

Mckenney JM. Update on the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines: getting to goal. *Pharmacotherapy*. 2003; 23(9): 26S-33S.

Melo NR, Latriilha MC, Santos RD, Pompei LM, Maranhão RC. 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.

Moore DR, Burgomaster KA, Schofield LM, Gibala MJ, Sale DG, Phillips SM. Neuromuscular adaptations in human muscle following low intensity resistance training with vascular occlusion. *Eur J Appl Physiol*. 2004; 92(4): 399-406.

Muller G, Morawietz H. Nitric oxide, NAD(P)H oxidase, and atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal*. 2009; 11(7): 1711-31.

Narici MV, Reeves ND, Morse CI, Maganaris CN. Muscular adaptations to resistance exercise in the elderly. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2004; 4(2): 161-4.

National Institutes of Health and National Heart, Lung, and Blood Institute. *Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the Evidence Report*. NIH Publication. 1998; 98: 288.

Ng CL, Goh SY, Malhotra R, Østbye T, Tai ES. Minimal difference between aerobic and progressive resistance exercise on metabolic profile and fitness in

older adults with diabetes mellitus: a randomised trial. *J Physiother.* 2010; 56(3): 163-70.

Oliveira MR, Maranhão RC. Plasma kinetics of a chylomicron-like emulsion in normolipidemic obese women after a short-period weight loss by energy-restricted diet. *Metabolism.* 2002; 51(9): 1097-103.

Ormsbee MJ, Thyfault JP, Johnson EA, Kraus RM, Choi MD, Hickner RC. Fat metabolism and acute resistance exercise in trained men. *J Appl Physiol.* 2007; 102(5): 1767-72.

Paavolainen L, Hakkinen K, Hamalainen I, Nummela A, Rusko H. Explosive-strength training improves 5-Km running time by improving running economy and muscle power. *J. Appl. Physiol.* 1999; 86(5): 1527-1533.

Paschalis V, Nikolaidis MG, Theodorou AA, Panayiotou G, Fatouros IG, Koutedakis Y, Jamurtas AZ. A weekly bout of eccentric exercise is sufficient to induce health-promoting effects. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43(1): 64-73.

Peltonen P, Marniemi J, Eino H, Vuori I, Ehnholm C. Changes in serum lipids, lipoproteins, and heparin releasable lipolytic enzymes during moderate physical training in man: a longitudinal study. *Metabolism.* 1988; 30(5): 518-526.

Peterson MD, Gordon PM. Resistance exercise for the aging adult: clinical implications and prescription guidelines. *Am J Med.* 2011; 124(3): 194-8.

Peterson MD, Rhea MR, Alvar BA. Applications of the dose response for muscular strength development: a review of metaanalytic efficacy and reliability for designing training prescription. *J Strength Cond Res.* 2005; 19: 950-8.

Phillips SM. Resistance exercise: good for more than just Grandma and Grandpa's muscles. *Appl Physiol. Nutr. Metab.* 2007; 32: 1198–205

Pinto LB, Wajngarten M, Silva EL, Vinagre CG, Maranhão RC. Plasma kinetics of a cholesterol-rich emulsion in young, middle-aged, and elderly subjects. *Lipids.* 2001; 36: 1307-13.

Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Kavouras S, Stefanadis C. The associations between physical activity, inflammation, and coagulation markers, in people with metabolic syndrome: the ATTICA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005; 12(2):151-8.

Poehlman ET, Gardner AW, Ades PA, Katzman-Rooks SM, Montgomery SM, Atlas OK, Ballor DL, et al. Resting energy metabolism and cardiovascular disease risk in resistance-trained and aerobically trained males. *Metabolism.* 1992; 41(12): 1351-60.

Pollock ML, Jackson AS. Research progress in validation of clinical methods of assessing body composition. *Med Sci Sports Exerc.* 16(6):606-15, 1984.

Prabhakaran B, Dowling EA, Branch JD, Swain DP, Leutholtz BC. Effect of 14 weeks of resistance training on lipid profile and body fat percentage in premenopausal women. *Br. J. Sports Med.* 1999; 33: 190-195.

Pritchett AM, Foreyt JP, Mann DL. Treatment of the metabolic syndrome: the impact of lifestyle modification *Curr Atheroscler Rep.* 2005; 7(2): 95-102.

Puk CG, Bocchi EA, Lo Prete AC, Ferreira SM, Stolf NA, Maranhão RC. Transfer of cholesterol and other lipids from a lipid nanoemulsion to high-density lipoprotein in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28(10): 1075-80.

Rakobowchuk M, Mcgowan CL, De Groot PC, Hartman JW, Phillips SM, Macdonald MJ. Endothelial function of young healthy males following whole body resistance training. *J Appl Physiol.* 2005; 98(6): 2185–2190.

Rana JS, Arsenault BJ, Després JP, Côté M, Talmud PJ, Ninio E, Jukema JW, Wareham NJ, Kastelein JJ, Khaw KT, Boekholdt SM. Inflammatory biomarkers, physical activity, waist circumference, and risk of future coronary heart disease in healthy men and women. *Eur Heart J.* 2011; 32(3): 336-44.

Ratamess NA, Alvar BA, Evetoch TK, Housh TJ, Kibler WB, Kraemer WJ, Travis Triplett NT. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41(3): 687-708.

Rector RS, Warner SO, Liu Y, Hinton PS, Sun GY, Cox RH, Stump CS, Laughlin MH, Dellsperger KC, Thomas TR. Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293(2): E500-6.

Rhea MR, Alvar BA, Burkett LN, Ball SD. A meta-analysis to determine the dose response for strength development. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35: 456-64.

Rizzo M, Kotur-Stevuljevic J, Berneis K, Spinass G, Rini GB, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V, Vekic J. Atherogenic dyslipidemia and oxidative stress: a new look. *Transl Res.* 2009; 153(5): 217-23.

Rocco DD, Okuda LS, Pinto RS, Ferreira FD, Kubo SK, Nakandakare ER, Quintão EC, Catanozi S, Passarelli M. Aerobic exercise improves reverse cholesterol transport in cholesteryl ester transfer protein transgenic mice. *Lipids.* 2011; 46(7): 617-25.

Rogatto G, Puggina L. Perfil leucocitário de ratos submetidos ao exercício resistido crônico. *Biosci J.* 2002; 18(1): 51-63.

Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics.* 2ª ed. Boston: PWS Publishers; 1986; 584.

Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *Engl J Med.* 1986; 314-488.

Sale DG, Moroz DE, Mckelvie RS, Macdougall JD, McCartney N. Comparison of blood pressure response to isokinetic and weight-lifting exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1993; 67 (2): 115-20.

Santarem JM. Atualização em exercícios resistidos. *Âmbito Medicina Esportiva*, ano III, n.35, 1997.

Santos RD, Hueb W, Oliveira AA, Ramires JA, Maranhão RC. Plasma kinetics of a cholesterol-rich emulsion in subjects with or without coronary artery disease. *J. Lipid Res.* 2003; 44: 464-9.

Schjerve IE, Tyldum GA, Tjonna AE, Stolen T, Loennechen JP, Hansen HE, Wisloff U, et al. Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. *Clin Sci (Lond).* 2008; 115(9): 283-93.

Schott J, Mccully K, Rutherford OM. The role of metabolites in strength training. *Euro Journal Appl Physiol.* 1995; 71: 337-341.

Schwartz SM, Gajdusek EM, Selden SC. Vascular wall growth control: the role of endothelium. *Arteriosclerosis.* 1981; 1: 107-61.

Seip RL, Otvos J, Bilbie C, Tsongalis GJ, Miles M, Zoeller R, Visich P, Gordon P, Angelopoulos TJ, Pescatello L, Moyna N, Thompson PD. The effect of apolipoprotein E genotype on serum lipoprotein particle response to exercise. *Atherosclerosis.* 2006; 188(1): 126-33.

Sentí M, Tomás M, Fitó M, Weinbrenner T, Covas MI, Sala J, Masiá R, Marrugat J. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(11): 5422-6.

Sgouraki E, Tsopanakis A, Tsopanakis C. Acute exercise: response of HDL-c, LDL-c lipoproteins and HDL-c subfracions levels in selected sport disciplines. *Sports Med Phys Fitness.* 2001; 41: 386-91.

Shaw I, Shaw BS, Krasilshchikov O. Comparison of aerobic and combined aerobic and resistance training on low-density lipoprotein cholesterol concentrations in men. *Cardiovasc J Afr.* 2009; 20(5): 290-5.

Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation.* 1999; 99: 963-72.

Sigal GA, Medeiros-Neto G, Vinagre JC, Diament J, Maranhão RC. Lipid metabolism in subclinical hypothyroidism: plasma kinetics of triglyceride-rich lipoproteins and lipid transfers to high-density lipoprotein before and after levothyroxine treatment. *Thyroid.* 2011; 21(4): 347-53.

Sillanpää E, Laaksonen DE, Häkkinen A, Karavirta L, Jensen B, Kraemer WJ, Häkkinen K, et al. Body composition, fitness, and metabolic health during

strength and endurance training and their combination in middle-aged and older women. *Eur J Appl Physiol*. 2009; 106(2): 285-96.

Silva JL, Maranhão RC, Vinagre CCMC. Efeitos do Treinamento Resistido na Lipoproteína de Baixa Densidade. *Rev Bras Med Esporte*. 2010; 16(1): 13-19.

Simao R, Farinatti PTV, Polito MD, Viveiros L, Fleck SJ. Influence of exercise order on the number of repetitions performed and perceived exertion during resistance exercise in women. *J Strength Cond Res*. 2007; 21: 23-8.

Slentz CA, Houmard JA, Johnson JL, Bateman LA, Tanner CJ, McCartney JS, Duscha BD, Kraus WE. Inactivity, exercise training and detraining, and plasma lipoproteins. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J Appl Physiol*. 2007; 103(2): 432-42.

Smith EM. Dose estimate techniques. Nuclear medicine physics, instrumentation and agents. Saint Louis: Mosby; 1977.

Sowby FS. Radiation Protection. Part I. Limits for intakes of radionuclides by workers 1^a ed. Oxford: Pergamon; 1984

Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Chacra AP, Maranhão RC, dos Santos RD, et al. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88 (1): 2-19.

Sposito AC, Maranhão RC, Vinagre CG, Santos RD, Ramires JA. Effects of etofibrate upon the metabolism of chylomicron-like emulsions in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2001; 154(2): 455-61.

Staron RS, Karapondo DL, Kraemer WJ, et al. Skeletal muscle adaptations during early phase of heavy-resistance training in men and women. *J Appl Physiol*. 1994; 76: 1247-55.

Steib S, Schoene D, Pfeifer K. Dose-response relationship of resistance training in older adults: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2010; 42(5): 902-14.

Stein O, Stein Y. Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2005; 178(2): 217-30.

Stensvold D, Tjønnå AE, Skaug EA, Aspenes S, Stølen T, Wisløff U, Slørdahl SA. Strength training versus aerobic interval training to modify risk factors of metabolic syndrome. *J Appl Physiol*. 2010; 108(4): 804-10.

Suetta C, Magnusson SP, Rosted A, Aagaard P, Jakobsen AK, Larsen LH, Takarada Y, Sato Y, Ishii N. Effects of resistance exercise combined with vascular occlusion on muscle function in athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2002; 86(4): 308-14.

Sviridov D, Nestel P. Dynamics of reverse cholesterol transport: protection against atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2002; 161(2): 245-54.

Takarada Y, Sato Y, Ishii N. Effects of resistance exercise combined with vascular occlusion on muscle function in athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2002; 86(4): 308-14.

Takeshima N, Rogers ME, Islam MM, Yamauchi T, Watanabe E, Okada A. Effect of concurrent aerobic and resistance circuit exercise training on fitness in older adults. *Eur J Appl Physiol.* 2004; 93(1-2): 173-82.

Tchoua U, Gillard Bk, Pownall HJ. HDL superphospholipidation enhances key steps in reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis.* 2010; 209 (2): 430-5.

Tesch PA, Thorsson A, Essen-Gustavsson B. Enzyme activities of FT and ST muscle fibres in heavy-resistance trained athletes. *J Appl Physiol.* 1989; 67: 83-7.

Tran QT, Docherty D, Behm D. The effects of varying time under tension and volume load on acute neuromuscular responses. *Eur J Appl Physiol.* 2006; 98: 402-10.

Tran ZV, Weltman A, Glass GV, Mood DP. The effects of exercise on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis of studies. *Med Sci Sports Exerc.* 1983; 15(5): 393-402.

Treuth MS, Hunter GR, Kekes-Szabo T, Weinsier RL, Goran MI, Berland L. Reduction in intra-abdominal adipose tissue after strength training in older women. *J Appl Physiol.* 1995; 78(4): 1425-31.

Tsekouras YE, Magkos F, Prentzas KI, Basioukas KN, Matsama SG, Yanni AE, Kavouras SA, Sidossis LS. A single bout of whole-body resistance exercise augments basal VLDL-triacylglycerol removal from plasma in healthy untrained men. *Clin Sci (Lond).* 2009; 116(2): 147-56.

Tsompanidi EM, Brinkmeier MS, Fotiadou EH, Giakoumi SM, Kypreos KE. HDL biogenesis and functions: role of HDL quality and quantity in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2010; 208(1): 3-9.

Ullrich IH, Reid CM, Yeater RA. Increased HDL-cholesterol levels with a weight lifting program. *South Med J.* 1987; 80(3): 328-31.

Van Tol A. Phospholipid transfer protein. *Curr Opin Lipidol.* 2002; 13(2): 135-9.

Vergeer M, Boekholdt SM, Sandhu MS, Ricketts SL, Wareham NJ, Brown MJ, de Faire U, Leander K, Gigante B, Kavousi M, Hofman A, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Witteman JC, Jukema JW, Schadt EE, van der Schoot E, Kastelein JJ, Khaw KT, Dullaart RP, van Tol A, Trip MD, Dallinga-Thie GM. Genetic variation at the phospholipid transfer protein locus affects its activity and high-density lipoprotein size and is a novel marker of cardiovascular disease susceptibility. *Circulation.* 2010; 122(5): 470-7.

Vinagre CG, Ficker ES, Finazzo C, Alves MJ, de Angelis K, Negrão CE, Maranhão RC, et al. Enhanced removal from the plasma of LDL-like

nanoemulsion cholesteryl ester in trained men compared with sedentary healthy men. *J Appl Physiol*. 2007; 103(4): 1166-71.

Vincent KR, Braith RW, Bottiglieri T, Vincent HK, Lowenthal DT. Homocysteine and lipoprotein levels following resistance training in older adults. *Prev Cardiol*. 2003; 6(4):197-203.

Viru A. Molecular cellular mechanisms of training effects. *J Sports Med and Phys Fitness*. 1994; 34(4): 309-22.

Volek JS, Duncan ND, Mazzetti SA, Putukian M, Gómez AL, Kraemer WJ. No effect of heavy resistance training and creatine supplementation on blood lipids. *J Sport Nutr Exerc Metab*. 2000; 10(2): 144-56.

Walsh JH, Yong G, Cheetham C, Watts GF, O'driscoll GJ, Taylor RR, Green DJ. Effects of exercise training on conduit and resistance vessel function in treated and untreated hypercholesterolaemic subjects. *Eur Heart J*. 2003; 24(18): 1681-9.

Wang M, Briggs MR. HDL: the metabolism, function, and therapeutic importance. *Chem Rev*. 2004; 104(1): 119-37.

Warner SO, Linden MA, Liu Y, Harvey BR, Thyfault JP, Whaley-Connell AT, Chockalingam A, Hinton PS, Dellsperger KC, Thomas TR. The effects of resistance training on metabolic health with weight regain. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010; 12(1): 64-72.

Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc*. 2010; 42(5): 879-85.

West S, King V, Carey TS, Lohr KN, McKoy N, Sutton SF, Lux L. Systems to rate the strength of scientific evidence. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2002; (47): 1-11.

Wildman RP, Janssen I, Khan UI, Thurston R, Barinas-Mitchell E, El Khoudary SR, Everson-Rose SA, Kazlauskaitė R, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K. Subcutaneous adipose tissue in relation to subclinical atherosclerosis and cardiometabolic risk factors in midlife women. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93(4): 719-26.

Willardson JM, Burkett LN. A comparison of 3 different rest intervals on the exercise volume completed during a workout. *J Strength Cond Res*. 2005; 19: 23-6.

Williams AD, Almond J, Ahuja KD, Beard DC, Robertson IK, Ball MJ. Cardiovascular and metabolic effects of community based resistance training in an older population. *J Sci Med Sport*. 2011; 14(4): 331-7.

Williams AD, Carey MF, Selig S, Hayes A, Krum H, Patterson J, Toia D, Hare DL. Circuit resistance training in chronic heart failure improves skeletal muscle

mitochondrial ATP production rate--a randomized controlled trial. *J Card Fail.* 2007; 13(2): 79-85.

Wooten JS, Phillips MD, Mitchell JB, Patrizi R, Pleasant RN, Hein RM, Menzies RD, Barbee JJ. Resistance exercise and lipoproteins in postmenopausal women. *Int J Sports Med.* 2011; 32(1): 7-13.

Yamada T, Kurasawa S, Matsuzaki M, Tanaka A. Remnant lipoprotein metabolism is improved more when body weight is reduced by exercise than by dietary restriction. *Clin Chim Acta.* 2008; 388 (1): 28-32.

Yancey PG, Bortnick AE, Kellner-Weibel G, De La Llera-Moya M, Phillips MC, Rothblat GH. Importance of different pathways of cellular cholesterol efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23 (5): 712-9.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364(9438): 937-52