

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA

THAIZ CAROLINA COLOGNESE BOLDRIN

**Estudo sobre o metabolismo de lípidos em maratonistas com e sem  
dislipidemia**

São Paulo  
2024

THAIZ CAROLINA COLOGNESE BOLDRIN

**Estudo sobre o metabolismo de lípidos em maratonistas com e sem  
dislipidemia**

**Versão original**

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. Fabiana Hanna Rached

São Paulo  
2024

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Colognese Boldrin, Thaiz Carolina  
Estudo sobre o metabolismo de lípidos em maratonistas  
com e sem dislipidemia / Thaiz Carolina Colognese Boldrin;  
Fabiana Hanna Rached, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade  
de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Metabolismo de lípidos 2. Maratonistas 3. Dislipidemia  
4. Funcionalidade de HDL 5. HDL-C 6. Reatividade vascular  
I. Rached, Fabiana Hanna, orient. II. Título

USP/FM/DBD-290/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Nome: COLOGNESE BOLDRIN, Thaiz Carolina

Título: Estudo sobre o metabolismo de lípidos em maratonistas com e sem dislipidemia.

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

São Paulo  
2024

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha família. Meus pais, Sueli e Arnaldo, por seu amor e apoio incondicionais, minha irmã, Thatiane, por cuidar de mim sempre que eu precisei, e meu marido, Marcelo, por ser meu porto seguro, meu lar e a melhor pessoa que eu poderia ter ao meu lado. À minha afilhada, Lorena, por sempre me lembrar da importância de construir um futuro melhor para os que virão.

À minha orientadora, Dra. Fabiana Hanna Rached, que acreditou em mim desde o princípio e me guiou durante esta jornada, sinto-me honrada por poder ser sua aluna e por sua confiança. Ao Departamento de Aterosclerose, em especial ao Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Junior, que gentilmente aceitou o papel de orientador nos primeiros anos do doutorado, à Monique e Simone, que literalmente deram os primeiros passos dentro do hospital comigo e que nunca deixaram de me auxiliar, oferecer um copo de água e outro de café, e à Marisa Goes, que realizou as provas de reatividade vascular, sempre com uma boa história para dividir.

Aos meus colegas, agora doutores, Roberta e Pedro, e todos do Laboratório de Lípidos, em especial Fatima, Thauany e Débora, que me acolheram, me ajudaram e me ensinaram do primeiro ao último dia com toda paciência. Ao Prof. Dr. Raul Maranhão, com seus questionamentos que me acompanhavam por semanas, sempre estimulando o pensar “fora da caixa”. Ao Dr. Anatol Kontush, quem me recebeu em Paris e esteve ao meu lado da bancada do laboratório à interpretação dos dados obtidos, privilégio imenso e que me faltam palavras para expressar.

Aos funcionários da Pós Graduação do Programa de Cardiologia, em especial Cintia, Mônica e Sidnei, que sempre me receberam com um sorriso no rosto, apesar dos incontáveis telefonemas e emails que encaminhei.

Às minhas amigas de infância, Julia, Alana, Gabriela, Gabriela e Maira, que nunca falharam em arrancar um bom sorriso, mesmo nos dias mais desafiadores. À Erina, que esteve comigo nos momentos em que mais precisei e sempre se fez presente, mesmo com um oceano nos separando. Às minhas companheiras de faculdade, Livia, Natalia, Natasha e Karla, exemplos de profissionais humanos, buscando sempre se aperfeiçoar como mulheres, pessoas e médicas. Da residência, Italo, Marina e Julia Seva, que me ensinam muito além da medicina, companheiros de estudos e de viagens. Aos meus amigos e exemplos na área acadêmica, Luiza, Marcela, Matheus e Tauana, que nunca me deixaram desistir e me auxiliaram a tornar essa tese realidade através de conselhos, opiniões e longas conversas. Aos meus amigos Erick, Alexandra, Lucas e Giulia, que

acolheram pacientemente as minhas angústias. Aos meus amigos e professores, José Carlos e José Eduardo, que fizeram tudo ao seu alcance para que eu chegasse até aqui. Aos meus amigos do trapézio, que me ensinaram que é preciso de coragem, resiliência e um pouco de loucura para voar, Carolina, Cristiani, Benjamin, Fabiana, Fernanda, Fernando, Ludmila, Paula, Ticiania.

Não poderia deixar de agradecer a cada voluntário que cedeu parte do seu tempo para que esse trabalho se tornasse possível.

Por último, gostaria de agradecer meus alunos e residentes, por quem eu iniciei essa jornada e que seguem me questionando e me impulsionando a ser cada vez melhor.

## RESUMO

Colognese Boldrin, TC. Estudo sobre o metabolismo de lípides em maratonistas com e sem dislipidemia [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

**Introdução:** A atividade física aeróbica reduz o risco cardiovascular, aumenta os níveis de apolipoproteína A-I (apoA-I) e do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C), além de estar associada à melhora da funcionalidade da HDL, diminuindo assim o potencial aterosclerótico das partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL). Presume-se que os exercícios físicos de alta intensidade e volume tenham os mesmos efeitos, entretanto os reais benefícios dessa prática são desconhecidos, em especial em atletas dislipidêmicos. Utilizando a maratona como modelo para exercício físico vigoroso de alto volume, este estudo teve como objetivo avaliar as diferenças na composição e tamanho da HDL, transferência de colesterol e reatividade vascular entre maratonistas com e sem dislipidemia, comparando-os com sedentários.

**Métodos:** Foram incluídos homens maratonistas, com (n=20) ou sem dislipidemia (n=13), e sedentários, com (n=17) ou sem dislipidemia (n=12), pareados por idade. Em todos os indivíduos, Lípides plasmáticos e apolipoproteínas (apo) foram determinados por kits comerciais. O tamanho do HDL foi avaliado pelo método de espalhamento dinâmico de luz a laser e a atividade da paraoxonase 1 (PON1) por método cinético. A concentração da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP) e da lecitina colesterol aciltransferase (LCAT) foi medida por kits comerciais, assim como a determinação da composição química da HDL, após sua separação por ultracentrifugação. A transferência de Lípides para HDL, por sua vez, foi avaliada incubando o plasma com uma nanopartícula artificial doadora de lípides contendo colesterol livre (CL) e esterificado (CE) radioativamente marcados, seguida de precipitação química das lipoproteínas ricas em apoB e contagem radioativa da fração HDL. Também foi realizado estudo da transferência de CL para HDL a partir de partículas ricas em triglicérides (TGRL) após lipólise pela lipoproteína lipase (LPL). A reatividade vascular foi mensurada pela alteração do diâmetro da artéria braquial em resposta à hiperemia reativa.

**Resultados:** Maratonistas sem dislipidemia apresentavam índice de massa corpórea (IMC) menor que os outros grupos. As concentrações de HDL-C e os níveis de apoA-I eram mais altos nos maratonistas, enquanto os níveis de LDL-C e apoB eram mais altos nos grupos dislipidêmicos. Em relação à atividade da PON1, tamanho da HDL, concentração de LCAT e CETP e reatividade

vascular, não foram observadas diferenças estatísticas. As transferências de CE e CL estavam maiores no grupo maratonista sedentário em comparação com os indivíduos sedentários sem dislipidemia ( $p=0,001$  e  $p=0,024$ , respectivamente), sem diferença entre maratonistas com e sem dislipidemia. Houve uma tendência a maior transferência sob lipólise nos maratonistas ( $p=0,097$ ). A avaliação da composição da HDL revelou maior conteúdo de CE e menos de triglicérides nos maratonistas. Correlações importantes foram observadas entre apoA-I e todas as transferências: tanto CE e CL quanto a de CL a partir de TGRL após lipólise ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$  e  $p=0,011$ , respectivamente). Além disso, observamos correlação entre apoA-I e reatividade vascular ( $p=0,032$ ).

**Conclusão:** Maratonistas apresentam parâmetros compatíveis com melhor funcionalidade da HDL, a saber, melhor capacidade de transferência de colesterol para HDL e composição com maior percentual de CE e menor de triglicérides, características que persistem apesar da dislipidemia.

**Palavras-chave:** Metabolismo de lípides; Maratonistas; Dislipidemia; Funcionalidade de HDL; HDL-C; Reatividade vascular.

## ABSTRACT

Colognese Boldrin, TC. Evaluation on lipid metabolism in marathon runners with and without dyslipidemia [thesis]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo; 2024.

**Introduction:** It is known that aerobic physical activity reduces cardiovascular risk and increases levels of apolipoprotein A-I (apoA-I) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), as well as improves HDL functionality, thereby decreasing the atherogenic potential of low-density lipoprotein particles (LDL). It is presumed that high-intensity and high-volume physical exercises have similar effects; however, the actual benefits of this practice, especially in dyslipidemic athletes, are unknown. Using the marathon as a model for vigorous high-volume physical exercise, this study aimed to evaluate differences in HDL composition and size, cholesterol transfer, and vascular reactivity between marathon runners with and without dyslipidemia, comparing them with sedentary individuals.

**Methods:** Male marathon runners with (n=20) and without dyslipidemia (n=13), and sedentary individuals with (n=17) and without dyslipidemia (n=12), matched by age, were included. Plasma lipids and apolipoproteins (apo) were determined using commercial kits for all individuals. HDL size was evaluated using the dynamic light scattering method with laser and paraoxonase 1 (PON1) activity by kinetic method. Concentrations of cholesteryl ester transfer protein (CETP) and lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) were also measured using commercial kits, as well as the determination of HDL chemical composition after ultracentrifugation separation. Lipid transfer to HDL was assessed by incubating plasma with a lipid-donating artificial nanoparticle containing radioactively labeled free (FC) and esterified cholesterol (EC), followed by chemical precipitation of apoB-rich lipoproteins and radioactivity counting of the HDL fraction. Additionally, transfer of FC to HDL from triglyceride-rich particles (TGRL) after lipolysis by lipoprotein lipase (LPL) was also studied. Vascular reactivity was measured by changes in brachial artery diameter in response to reactive hyperemia.

**Results:** Marathon runners without dyslipidemia had lower body mass index (BMI) compared to the other groups. HDL-C concentrations and apoA-I levels were higher in marathon runners, while LDL-C levels and apoB were higher in dyslipidemic groups. Regarding PON1 activity, HDL size, LCAT and CETP concentrations, and vascular reactivity, no statistical differences were observed. CE and FC transfers were higher in sedentary marathon runners compared to sedentary individuals

without dyslipidemia ( $p=0.001$  and  $p=0.024$ , respectively), with no difference between marathon runners with and without dyslipidemia. There was a tendency for augmented FC transfer under lipolysis in marathon runners as a group ( $p=0.097$ ). Evaluation of HDL composition revealed higher EC content and lower triglyceride content in marathon runners. Significant correlations were observed between apoA-I and all transfers: both CE and FC transfers, as well as FC from TGRL after lipolysis ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ , and  $p=0.011$ , respectively). Furthermore, a correlation between apoA-I and vascular reactivity was observed ( $p=0.032$ ).

**Conclusion:** Marathon runners exhibit parameters consistent with better HDL functionality, namely, enhanced cholesterol transfer capacity to HDL and composition with a higher percentage of CE and lower triglycerides, characteristics that persist despite dyslipidemia.

**Key-words:** lipids metabolism; marathon; dyslipidemia; HDL functionality; HDL-C; vascular reactivity.

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ABCA1</b>	ATP-binding cassette transporter A1
<b>ABCG1</b>	ATP-binding cassette sub-family G member 1
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>ANOVA</b>	Análises de variâncias
<b>Apo</b>	Apolipoproteína
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferase
<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>CA</b>	Circunferência abdominal
<b>CE</b>	Colesterol esterificado
<b>CETP</b>	Proteína de transferência de colesterol esterificado
<b>CL</b>	Colesterol livre
<b>CT</b>	Colesterol total
<b>DAC</b>	Doença arterial coronariana
<b>DCV</b>	Doença cardiovascular
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DM2</b>	Diabetes mellitus tipo 2
<b>DMF</b>	Dilatação mediada por fluxo
<b>eNOS</b>	Óxido nítrico sintetase endotelial
<b>HAS</b>	Hipertensão arterial
<b>HDL</b>	Lipoproteína de alta densidade
<b>HDL-C</b>	Colesterol da lipoproteína de alta densidade
<b>HIIT</b>	Treinamento intervalado de alta intensidade
<b>HR</b>	Hiperemia reativa
<b>IAM</b>	Infarto agudo do miocárdio
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>InCor- HCFMUSP</b>	Ambulatório de Cardiologia do Exercício do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>INSERM</b>	Instituto Nacional de Pesquisa Médica e de Saúde

<b>KBr</b>	Brometo de potássio
<b>LCAT</b>	Lecitina colesterol aciltransferase
<b>LDL</b>	Lipoproteína de baixa densidade
<b>LDL-C</b>	Colesterol da lipoproteína de baixa densidade
<b>LDLox</b>	LDL oxidada
<b>LPL</b>	Lipoproteína Lipase
<b>LXR</b>	Liver X receptor
<b>MET</b>	Equivalente metabólico da tarefa
<b>mRNA</b>	Ácido ribonucleico mensageiro
<b>NO</b>	Óxido nítrico
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PCSK9</b>	Pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9
<b>PEG</b>	Polietilenoglicol
<b>PON-1</b>	Paraoxonase 1
<b>SAA</b>	Substância amiloide A
<b>SIM</b>	Sistema de Informação sobre Mortalidade
<b>SRB1</b>	Scavenger receptor class B member 1 (receptor SR-B1)
<b>TGRL</b>	Lipoproteínas ricas em triglicérides
<b>TNF-alpha</b>	Fator de Necrose Tumoral alfa
<b>TopF</b>	TopFluorcholesterol
<b>VLDL</b>	Lipoproteína de densidade muito baixa

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características pessoais dos grupos avaliados.	41
<b>Tabela 2.</b> Perfil lipídico dos grupos estudados.	42
<b>Tabela 3.</b> Determinações bioquímicas dos grupos estudados.	43
<b>Tabela 4.</b> Composição lipídica e proteica da HDL dos grupos estudados.	44
<b>Tabela 5.</b> Tamanho da HDL, concentração de CETP e LCAT e atividade PON-1 dos grupos estudados.	45
<b>Tabela 6.</b> Descrição dos parâmetros de transferência do HDL e reatividade vascular segundo grupos e resultado das comparações.	46
<b>Tabela 7.</b> Composição da HDL em maratonistas e sedentários.	48
<b>Tabela 8.</b> Transferência de colesterol e reatividade vascular de maratonistas e sedentários.	49
<b>Tabela 9.</b> Correlações dos parâmetros de transferências de colesterol com características bioquímicas e do metabolismo da HDL.	50-1
<b>Tabela 10.</b> Modelos de regressão linear múltipla para os parâmetros de funcionalidade da HDL, segundo as características clínicas.	54

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Composição da HDL em indivíduos saudáveis.	19
<b>Figura 2.</b> Metabolismo da HDL.	21
<b>Figura 3.</b> Efluxo do Colesterol via HDL.	21
<b>Figura 4.</b> Resultados dos principais estudos com transferência de colesterol livre e esterificado.	26
<b>Figura 5.</b> Ações antioxidante e vasodilatadora da HDL.	27
<b>Figura 6.</b> Desenho do Estudo.	45
<b>Figura 7.</b> Composição da HDL em maratonistas e sedentários.	47
<b>Figura 8.</b> Fluxograma dos grupos de estudo.	40
<b>Figura 9.</b> Transferência do colesterol esterificado para a HDL a partir da nanoemulsão lipídica artificial nos quatro grupos estudados.	46
<b>Figura 10.</b> Transferência do colesterol livre para a HDL a partir da nanoemulsão lipídica artificial nos quatro grupos estudados.	47
<b>Figura 11.</b> Transferência do colesterol livre para a HDL a partir da nanoemulsão lipídica artificial nos quatro grupos estudados.	47
<b>Figura 12:</b> Reatividade vascular nos 4 grupos estudados.	48
<b>Figura 13:</b> Correlação da transferência do CL para HDL e apoA-I.	51
<b>Figura 14:</b> Correlação da transferência do CE para HDL e apoA-I.	52
<b>Figura 15:</b> Correlação da transferência do CL a partir da TGRL sob lipólise pela ação da LPL e apoA-I.	52
<b>Figura 16:</b> Correlação da reatividade vascular e apoA-I.	53
<b>Figura 17:</b>	56

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
1.1 Dislipidemia em maratonistas	18
1.2 Tamanho, composição e metabolismo da HDL	19
1.3 Perfil lipídico e exercício físico	22
1.4 Tamanho da HDL e exercício físico	23
1.5 Composição da HDL e exercício físico	23
1.6 Efluxo de colesterol e exercício físico	24
1.7 Transferência de lípidos e exercício físico	25
1.8 Atividade antioxidante da HDL e exercício físico	26
1.9 Calcificação coronariana e exercício físico	28
1.10 Reatividade vascular e o exercício físico	29
<b>2. JUSTIFICATIVA</b>	<b>30</b>
<b>3. OBJETIVO</b>	<b>31</b>
<b>4. DESENHO DO ESTUDO</b>	<b>31</b>
4.1 Critérios de inclusão	31
4.2 Critérios de exclusão	32
4.3 Protocolo experimental	32
4.4 Análise de lípidos plasmáticos	33
4.5 Reatividade vascular	34
4.6 Preparo da nanoemulsão lipídica artificial	34
4.7 Ensaio de transferência de colesterol livre e esterificado, triglicérides e fosfolípidos da nanoemulsão lipídica artificial para HDL	35
4.8 Determinação da atividade da PON-1	35
4.9 Determinação da concentração da CETP e LCAT	35
4.10 Aferição da capacidade de HDL de adquirir colesterol livre durante lipólise da TGRL pela LPL	36
4.11 Determinação da composição química da HDL	37
4.12 Tamanho da HDL	37
<b>5. ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>	<b>38</b>
5.1 Cálculo amostral	38
5.2 Análise estatística	38
<b>6. FINANCIAMENTO</b>	<b>39</b>
<b>7. RESULTADOS</b>	<b>39</b>
<b>8. DISCUSSÃO</b>	<b>55</b>
<b>9. LIMITAÇÕES</b>	<b>61</b>
<b>10. PERSPECTIVAS</b>	<b>62</b>
<b>11. CONCLUSÃO</b>	<b>62</b>
Referências Bibliográficas	63

## 1. INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de óbito globalmente. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2019 demonstram que as causas cardiovasculares representam um total de 27% das mortes globais. O grande número de óbitos por DCV é atribuído à doença arterial coronariana (DAC), que tem forte associação com baixos níveis de exercício físico e dislipidemia (VIRANI *et al.*, 2020). Estima-se que 75% dessas mortes ocorreram em países subdesenvolvidos. Dados nacionais obtidos através do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) estimam que, no Brasil, ocorreram aproximadamente 359 mil mortes por DCV em 2017, o que correspondeu a um terço do total de mortes nesse período (OMS, 2022).

Inicialmente, a doença aterosclerótica era vista apenas como decorrente da deposição de colesterol nas artérias; atualmente, é definida como uma doença crônica imuno-mediada, em que fatores genéticos, ambientais, imunológicos e metabólicos tem papel fundamental no seu desenvolvimento e progressão (BERTRAND *et al.*, 2017). Dentre esses fatores, podemos citar os clássicos, como dislipidemia, tabagismo, diabetes mellitus (DM), hipertensão, obesidade e sedentarismo, porém cada vez mais outros fatores tem se tornado relevantes, como doenças autoimunes (artrite reumatóide, psoríase, lúpus eritematoso sistêmico), exposição prolongada à poluição, dentre outros.

A dislipidemia está fortemente envolvida no aparecimento e no desenvolvimento da aterosclerose, com deposição de lípidos oxidados e material fibroso na parede arterial, formando uma placa aterosclerótica. É caracterizada por altas concentrações de LDL-C (colesterol da lipoproteína de baixa densidade) e/ou triglicérides ou baixos níveis de HDL-C (colesterol da lipoproteína de alta densidade) (NCEP, 2002). Em relação às lipoproteínas, as partículas de LDL (lipoproteína de baixa densidade) e HDL (lipoproteína de alta densidade) desempenham papéis importantes no processo de aterosclerose e suas principais proteínas - apolipoproteínas (apo) A-I e B para HDL e LDL respectivamente - possuem associação com a DAC (MCQUEEN *et al.*, 2008; ANGELANTONIO *et al.*, 2009).

LDL é indubitavelmente a lipoproteína mais aterogênica, e as terapias focadas na redução do LDL-C diminuem o risco de morbimortalidade por DCV. Uma das mais importantes descobertas científicas nesta área foi o surgimento da terapia com estatinas, que proporcionou uma redução significativa da mortalidade cardiovascular. No início da década de 90, o estudo

escandinavo 4S demonstrou uma redução de 30% na mortalidade geral em pacientes que fizeram o uso de estatinas quando comparados ao placebo (SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL, 1994).

Mais recentemente, o tratamento intensivo visando redução mais acentuada do LDL-C através da associação de inibidores de pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) e ezetimibe às estatinas, em pacientes com doses otimizadas dessa medicação, mostrou redução de eventos cardiovasculares. O estudo FOURIER com inibidores de PCSK9 demonstrou redução significativa de eventos clínicos relevantes como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico aterotrombótico em pacientes com DCV estabelecida e plenamente tratados com estatinas de moderada e alta potência, associadas ou não à ezetimiba (SABATINE *et al.*, 2017). Apesar de uma redução mais agressiva do LDL-C para níveis em torno de 30mg/dL no grupo intervenção, o risco residual permanecia alto, com uma taxa de eventos cardiovasculares de 9,8% em 26 meses de seguimento (SABATINE *et al.*, 2017). Dados mais recentes da extensão desse estudo evidenciaram que o uso a longo prazo do evolocumabe, com mediana de seguimento de cinco anos, foi seguro, bem tolerado e levou a reduções adicionais no risco de eventos cardiovasculares em comparação com um tratamento mais curto (O'DONOGHUE *et al.*, 2022).

Em pacientes portadores de DAC é sabido que, além do tratamento para redução de LDL-C, é fundamental no controle da doença o controle de outros fatores de risco, como hipertensão arterial (HAS) e DM, a prática de atividade física e a cessação do tabagismo. Entretanto, mesmo após o controle de fatores, ainda persiste alto o risco residual de eventos cardiovasculares.

Nesse contexto, a HDL foi e ainda é muito estudada como potencial fator de risco residual. Nos estudos epidemiológicos e observacionais, a relação inversa entre os níveis de HDL-C e o desenvolvimento de aterosclerose é bem documentada (ANGELANTONIO *et al.*, 2009; DESFORGES *et al.*, 1989; DAWBER *et al.*, 1957). Dada essa associação, postulou-se que a elevação do HDL-C poderia representar um novo alvo terapêutico para a prevenção de DAC e, de fato, quando há elevação do mesmo através de medidas não farmacológicas, como a prática de atividade física, nota-se o efeito desejado. Entretanto, com o uso de técnicas farmacológicas para elevação do HDL-C não se conseguiu comprovar o mesmo efeito. O uso do torcetrapib no *ILLUMINATE trial*, composto que eleva o HDL-C através da inibição da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP), responsável pelo transporte de colesterol esterificado da HDL

para a LDL e outras partículas contendo apoB, foi responsável pelo aumento na mortalidade cardiovascular (BARTER *et al.*, 2007), embora tal achado seja justificado pelo efeito de droga, por aumentar níveis de pressão arterial e níveis séricos de aldosterona após o tratamento, não sendo associado diretamente ao aumento do HDL-C.

Em consonância com esse achado, estudos epidemiológicos mais recentes mostraram que elevações muito altas do HDL-C, a partir de 80 mg/dL, estão associadas a maior mortalidade por DCV, o que reforça a complexidade do papel da HDL na aterosclerose (KO *et al.*, 2016; FENG *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2022), devido ao fato da partícula de HDL ser complexa na composição físico-química e funcionalidade. Esta lipoproteína exerce diversas funções além do seu papel chave no transporte de lípidos, como anti-inflamatória, antioxidante e antitrombótica, além das propriedades imunomoduladoras e no recrutamento de células endoteliais progenitoras, e como carreadora de outras substâncias, como carotenos, vitaminas A e L, estradiol, tiroxina (T4) e uma série de miRNAs (BEN-AICHA *et al.*, 2020).

Assim, voltou-se a atenção além dos níveis de HDL-C (quantidade) para a funcionalidade desta partícula como um todo (qualidade), que se mostrou como um importante preditor de risco cardiovascular. Ensaio que avaliam a funcionalidade da HDL mostraram ter maior precisão para estratificação de risco cardiovascular do que o nível sérico de HDL-C (KHERA *et al.*, 2011). Alguns estudos mostram que a capacidade de efluxo de colesterol, uma das funções da HDL, está inversamente associada à espessura da camada íntima da carótida e gravidade de DAC (KHERA *et al.*, 2011) e à maior incidência de eventos cardiovasculares, independentemente do HDL-C (ROHATGI *et al.*, 2014). É relevante aqui destacar a existência de HDL disfuncionais, observadas em situações de inflamação sistêmica, como DM, doenças reumatológicas ou mesmo na DAC, caracterizadas por seu papel proinflamatório e pró-oxidante através de mudanças estruturais da partícula (ANSELL *et al.*, 2006), as quais potencialmente perdem suas características cardioprotetoras.

A partir desses achados, foi proposta nova abordagem para a DAC, com o uso de partículas de HDL ‘funcionais’ reconstituídas ou mesmo sintéticas, desenvolvidas através de nanotecnologia e com resultados promissores (BEN-AICHA *et al.*, 2020). Mais recentemente, foram publicados os resultados do Estudo AEGIS-II, que investigou se a infusão de apoA-I humana em pacientes após quadro de IAM com intuito de melhorar o efluxo de colesterol preveniria a recorrência do infarto, acidente vascular isquêmico ou morte por causas cardiovasculares. O desfecho primário

como um todo foi negativo, todavia nos paciente com LDL-C  $\geq 100$  mg/dL, observou-se redução nesses eventos nos endpoints de 90, 180 e 365 dias, mostrando um potencial benefício nessa população (GIBSON *et al.*, 2024).

Se por um lado seguem as análises em relação à terapia farmacológica associada à funcionalidade da HDL, por outro o impacto da atividade física aeróbica foi recentemente alvo de revisão (FRANCZY *et al.*, 2023). Neste artigo, destacam-se as alterações promovidas pelo exercício de *endurance* tanto na quantidade quanto na qualidade da HDL, com mudanças positivas em sua composição e funcionalidade. Expõe-se assim um dos possíveis mecanismos através do qual a atividade física exerce seus benefícios, sendo ainda hoje um dos pilares da abordagem não farmacológica da DAC. Indica-se pelo menos 150 minutos de atividade física aeróbica leve a moderada por semana ou 75 minutos de atividade física intensa (NCEP, 2002; SPOSITO *et al.*, 2007) com comprovada redução tanto na morbidade quanto mortalidade cardiovascular (THOMPSON *et al.*, 2003; THOMPSON *et al.*, 2007; MORA *et al.*, 2007) tanto em indivíduos saudáveis quanto naqueles com doenças cardiovasculares.

### 1.1 Dislipidemia em maratonistas

Nos últimos anos, observa-se um aumento na prática do exercício físico com caráter competitivo, em especial de praticantes de maratonas. Nos EUA, o número de participantes de maratonas aumentou de 120 mil no início da década de 80 para 550 mil em 2014. Estima-se que em 2018 aproximadamente 1,1 milhão de pessoas completaram uma prova deste tipo em todo o mundo, com tendência de aumento da média de idade dos corredores de 30 para 40 anos (ANDERSEN, 2022).

Ao avaliar o perfil metabólico e lipídico de atletas ou praticantes de atividade física, não se imagina a princípio a presença de dislipidemia nesta população. Todavia, entre 30% e 40% dos indivíduos procuram o Ambulatório de Cardiologia do Exercício do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), sendo eles atletas amadores ou profissionais de futebol, corrida de longa e curta distância, ciclistas ou participantes de triatlon, apresentavam dislipidemia (MATOS *et al.*, 2011).

Se não está claro o papel do metabolismo de lípidos, especialmente da HDL, nos maratonistas, ainda mais incertas são as considerações sobre os maratonistas dislipidêmicos. Conhecer se o aumento de HDL-C gerado pelo treino físico nesses moldes é de fato protetor em

relação à funcionalidade da HDL pode auxiliar na melhor conduta clínica para atletas com baixo perfil de risco.

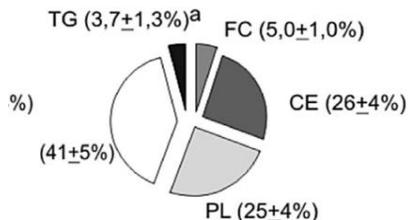
### 1.2 Tamanho, composição e metabolismo da HDL

A HDL pode ser dividida em cinco categorias, de acordo com seu tamanho, cada qual correspondente a uma fase de seu metabolismo. As partículas menores, com diâmetro em torno de 5,6nm, contem principalmente apoA-I e fosfolípides e são consideradas como partículas precursoras da HDL discoide. Com diâmetro em torno de 7,4nm são encontradas as pequenas HDL discoides, que, além dos elementos citados, adquirem colesterol livre. Já as partículas em torno de 8,0nm correspondem àquelas que adquiriram também apoA-II, fosfolípides, colesterol esterificado e triglicérides, compondo a ainda pequena HDL3, esférica. As HDLs com diâmetro em torno de 9,2nm são consideradas de médio tamanho, HDL2, com mesmo conteúdo que as partículas anteriores, mas com maior quantidade de colesterol esterificado e livre (ROSENSON *et al.*, 2011).

Assim, evidencia-se que a composição da HDL também influencia sua funcionalidade. Em indivíduos saudáveis, estima-se que a composição da HDL seja distribuída em 45-50% de proteínas (apoA-I, A-II, C e E, principalmente), 17-25% de fosfolípides, 15-20% de CE, 3-5% de CL e 3-6% de triglicérides (BEN-AICHA *et al.*, 2020).

Ainda podemos destacar alterações na composição da HDL em situações como a fase aguda do infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, quando foi demonstrada redução da massa de colesterol esterificado da HDL3, quando comparado ao grupo controle (RACHED *et al.*, 2015), exemplificando a importância do conhecimento do estudo da composição da HDL.

Figura 1: Composição da HDL em indivíduos saudáveis.



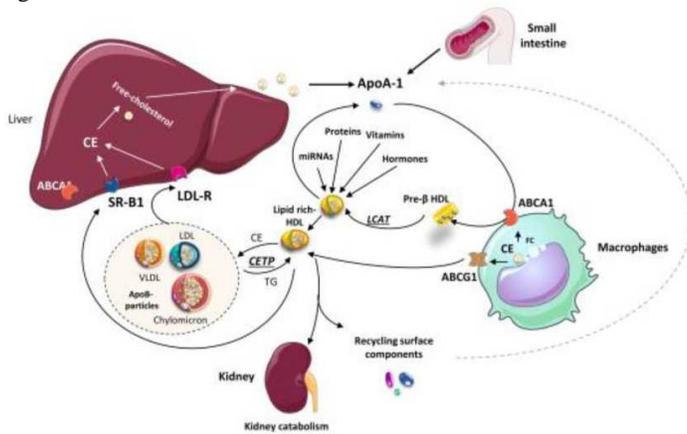
Fonte: MERONO *et al.*, 2016.

Em seu metabolismo, a partícula de HDL é sintetizada no fígado e intestino como pequenas moléculas contendo fosfolípidos e apo, em especial a apoA-I. Nos tecidos periféricos, essas pequenas partículas adquirem CL, processo mediado pelo transportador *ATP-binding cassette transporter A1* (ABCA1), formando as pré  $\beta$ 1-HDL e, após aquisição de mais partículas de colesterol, a HDL em sua forma discóide. Então, ocorre por meio da lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) a esterificação do colesterol contido na HDL, que é deslocado para o núcleo da partícula. Este CE pode ser transportado para as partículas contendo apoB100, como a LDL, pela ação da CETP, que também medeia a aceção de triglicérides pela HDL.

Mais detalhadamente, as HDLs podem adquirir colesterol provenientes dos macrófagos das células endoteliais, processo chamado de efluxo de colesterol, através de diferentes mecanismos. Um desses mecanismos é a difusão facilitada, que ocorre por intermédio dos *scavenger receptor class B member 1* (SRB1) e sua interação com partículas discóides ou pré  $\beta$ -HDL. Também ocorre o efluxo de colesterol por transporte ativo via ABCA1, que interage preferencialmente com as partículas dissociadas de apoA-I ou a fração pré  $\beta$ -HDL, ou via *ATP-binding cassette sub-family G member 1* (ABCG1), que interage preferencialmente com as partículas já enriquecidas de lípidos, como HDL3 ou HDL2 (DERGUNOV *et al.*, 2022).

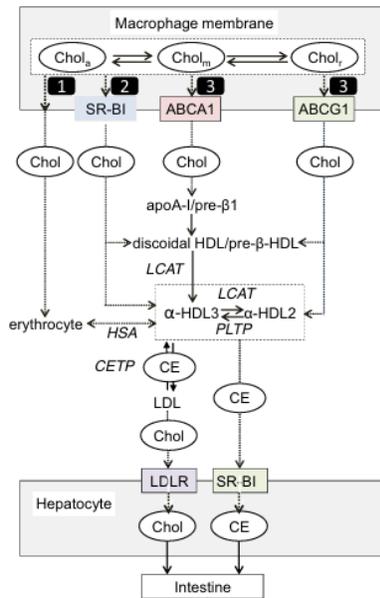
Além de fosfolípidos, colesterol livre e colesterol esterificado, as partículas de HDL podem ainda adquirir triglicérides a partir da lipólise de partículas como os quilomícrons e a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), no ambiente intravascular pela lipoproteína lipase (LPL), e tem como produto os remanescentes de lipoproteínas ricas em triglicérides (TGRL), altamente trombogênicos (KONTUSH, 2020).

Figura 2: Metabolismo da HDL.



Fonte: BEN-AICHA *et al.*, 2020, p732.

Figura 3: Efluxo do Colesterol via HDL.



Chol efflux pathways: 1 – diffusion; 2 – facilitated diffusion; 3 – active transport

Fonte: DERGUNOV *et al.*, 2022, p471.

A teoria do transporte reverso dos remanescentes de colesterol (KONTUSH, 2020) começou a ser desenvolvida a partir da observação de que pacientes com HDL-C muito elevado apresentam aumento de mortalidade, sugerindo que o papel cardioprotetor da HDL pode ser derivado de sua capacidade em remover da circulação os remanescentes de TGRL provenientes da lipólise intravascular no período pós-prandial, processo mediado pela LPL. Após a lipólise dos triglicérides contidos nas TGRL, são liberados na circulação os ácidos graxos, essenciais para a produção de energia pelo organismo, e os chamados remanescentes de colesterol, composto por fosfolípides, apolipoproteínas e colesterol livre. Tais componentes são incorporados às partículas pré  $\beta$ 1-HDL, aumentando tanto o HDL-C quanto o pool de partículas de HDL. Tal teoria é sustentada pela evidência de que a transferência de colesterol livre da TGRL para a HDL está prejudicada tanto nos pacientes com HDL-C baixo como naqueles com HDL-C maior que 80 mg/dL ou com DM ou ainda com antecedentes de IAM, o que poderia justificar a curva em U de mortalidade observada (FENG *et al.*, 2020).

### 1.3 Perfil lipídico e exercício físico

A atividade física de leve a moderada intensidade promove a redução de triglicérides e elevação de HDL-C, mudança no perfil lipídico favorável à proteção contra o desenvolvimento de aterosclerose. Em uma metanálise, evidenciou-se o aumento do HDL-C nos indivíduos fisicamente ativos em comparação aos sedentários, com limiar de 120 minutos ou gasto energético de 900kcal semanalmente para que ocorra essa elevação, sendo que cada aumento de 10 minutos na duração total do exercício corresponde a uma elevação de 1,4mg/dL do HDL-C sérico (KODAMA *et al.*, 2007). O impacto dessa mudança, nesse estudo, foi maior naqueles com colesterol total maior ou igual a 220mg/dL ou IMC menor ou igual a 28 (KODAMA *et al.*, 2007).

O estudo STRRIDE (KRAUS *et al.*, 2001) elegeu indivíduos sedentários com síndrome metabólica e IMC entre 25 e 35 para serem submetidos a três diferentes programas de atividade física aeróbica: baixa dose (caraterizada como 14 kcal/kg semanais de gasto energético) e intensidade moderada, baixa dose e intensidade alta, alta dose (caraterizada como 23kcal/kg semanais de gasto energético) e intensidade alta. Como resultados, apenas os grupos de intensidade moderada apresentaram melhora do perfil metabólico como um todo. Por outro lado, houve aumento significativo do HDL-C somente naqueles que praticaram atividade vigorosa, levantando dúvidas sobre o real papel da atividade física mais intensa e por tempo prolongado na proteção

cardiovascular (KRAUS *et al.*, 2001).

Além de elevar o HDL-C, a prática de exercícios físicos é capaz de aumentar a concentração sérica da apoA-I, possivelmente através da redução do seu catabolismo e aumento de sua produção, como demonstrado por Zmuda *et al.* (1998) em seu estudo com indivíduos com HDL-C <40 mg/dL submetidos a um programa de treinamento físico.

A respeito do colesterol total e LDL-C, apesar de a atividade física de maneira geral não estar associada a sua redução, quando há gasto calórico semanal entre 1200-2200kcal ou atividade correspondente a 24-32km/semana, existe uma tendência a redução do nível sérico desses parâmetros (DURSTINE *et al.*, 2002).

#### **1.4 Tamanho da HDL e exercício físico**

Conhecer o tamanho das HDLs torna-se relevante ao passo que se demonstrou que em pacientes com DAC há um predomínio das partículas discoides de HDL em detrimento das partículas maiores, HDL2, sendo tais concentrações, inclusive, mais relevantes que o valor do HDL-C como preditores de risco cardiovascular (HAFIANE; GENEST, 2015).

Em indivíduos jovens que se submeteram a um programa de treinamento físico aeróbio de intensidade moderada a intensa por 18 semanas, notou-se um aumento do tamanho das partículas de HDL (SILVA *et al.*, 2019) presumivelmente com aumento da fração de HDL2, subpopulação esta que encontra-se reduzida em pacientes com fatores de risco para doença cardiovascular, como DM ou síndrome metabólica.

#### **1.5 Composição da HDL e exercício físico**

A atividade física aeróbica é capaz de aumentar a concentração sérica da HDL2 (KELLEY *et al.*, 2006), em oposição ao que ocorre em situações de maior risco cardiovascular, como DM ou síndrome metabólica, quando encontra-se reduzida. Ainda que classicamente estas partículas enriquecidas de colesterol estivessem associadas à redução de desfechos cardiovasculares, nos últimos anos essa relação tem sido colocada em cheque (CHARY *et al.*, 2023).

Por outro lado, acumulam-se evidências de associação entre partículas de HDL3 e redução do risco cardiovascular, descritas nas metanálises de grandes coortes como o Framingham Offspring Study e o Jackson Heart Study. A atividade física programada é capaz de aumentar o HDL3, assim como melhorar a capacidade antioxidante da mesma em pacientes com síndrome

metabólica, sem restrições dietéticas associadas (CASELLA-FILHO *et al.*, 2011). Nesse sentido, Hansel *et al.* (2006) demonstraram que a capacidade antioxidante da HDL encontra-se prejudicada em paciente com síndrome metabólica, na medida em que era empobrecida de CE e enriquecida de triglicérides e em que apoA-I era substituída pela substância amiloide A (SAA). Tal achado tem como substrato a menor estabilidade conformacional da apoA-I nas partículas enriquecidas de triglicérides e depletadas de colesterol esterificado, modificação mediada pela ação da CETP.

### **1.6 Efluxo de colesterol e exercício físico**

O papel da HDL na redução do risco cardiovascular baseia-se no papel dessa partícula no efluxo do colesterol, removendo o CE dos macrófagos dos tecidos periféricos, transportando-o ao fígado, onde é eliminado através da bile pelas fezes, enquanto as apo são recicladas. Corroborando esta hipótese, diversos estudos mostram que a capacidade de efluxo do colesterol dos macrófagos pela HDL está reduzida em situações pró-aterogênicas, como a síndrome metabólica (BORJA *et al.*, 2017), enquanto se correlacionam inversamente com a incidência de DAC.

Com base nesses achados, Olchawa *et al* (2004) levantaram a hipótese de que o efluxo de colesterol estaria aumentado em atletas de *endurance*, incluindo corredores, nadadores, participantes de biathlon e triathlon, quando comparado ao grupo controle, ainda que esse processo tenha acontecido às custas de um aumento do número de partículas de HDL e não por uma melhor eficácia da mesma. Este mesmo estudo mostrou ainda uma maior atividade da LCAT nos atletas sem um aumento total de sua massa, o que poderia ser explicada pelo maior número de pré  $\beta$ 1-HDL, que serve como substrato para esta enzima. Por sua vez, a maior quantidade de pré  $\beta$ 1-HDL, consistentemente vista em atletas, pode explicar um maior pool de partículas receptoras de colesterol nos tecidos periféricos, que será esterificado pela LCAT, formando o núcleo hidrofóbico das HDLs maduras, contribuindo para a estabilidade da membrana e aumento do gradiente de colesterol livre com os demais tecidos, aumentando a sua capacidade em aceitar colesterol livre.

Em corredores de longa distância, foi documentado um aumento da atividade da LPL no tecido adiposo e de músculo esquelético (NIKKILÄ *et al.*, 1978), o que pode explicar, pelo menos em parte, a elevação do HDL-C nesses corredores através da redução em seu catabolismo, não pelo aumento de sua produção (HERBERT *et al.*, 1984). Nessa situação, há um aumento da transferência de lípidos para a HDL após a lipólise das TGRL pela LPL, favorecendo a formação de partículas de HDL, além de retardar a remoção das proteínas de superfície da HDL, em especial

a apoA-I. (HERBERT *et al.*, 1984) Esse achado pode explicar um dos mecanismos do aumento de HDL-C com a prática de atividade física vigorosa, assim como proposto no modelo para a metabolização e potenciais características ateroprotetoras da HDL nessa população.

### **1.7 Transferência de lípidos e exercício físico**

Outra funcionalidade da HDL discutida na literatura é a transferência de lípidos. Maranhão *et al.* (2014) tem investigado a transferência de lípidos para a HDL a partir de uma nanoemulsão artificial, que funciona como partícula doadora de colesterol, em diversas situações patológicas, tais como pacientes com DCV ou com fatores de risco para a doença. Em pacientes com DAC precoce, mesmo não ocorrendo diferença estatística entre estes pacientes e o grupo controle quanto ao nível sérico de HDL-C, LDL-C e triglicérides, demonstrou-se que as transferências de colesterol livre e triglicérides estavam reduzidas no grupo de DAC precoce, ao contrário da transferência de colesterol esterificado, que estava aumentada neste grupo quando comparada ao controle (MARANHÃO *et al.*, 2012). Uma vez que os grupos estavam pareados para os demais fatores de risco clássicos para DAC, ressalta-se aqui a importância do metabolismo da HDL na fisiopatologia desta doença, muito além que o valor do HDL-C isolado.

Usando essa mesma técnica, também se demonstrou diminuição da transferência de colesterol livre e esterificado em paciente com doença arterial obstrutiva periférica com e sem diabetes (RIBEIRO *et al.*, 2021). Em pacientes com DAC e com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), foi observada redução da transferência do colesterol esterificado para HDL quando comparado a indivíduos com DAC isolada (TAVONI *et al.*, 2020). Tais estudos ressaltam a importância da avaliação do metabolismo da HDL na avaliação dos processos associados à aterosclerose.

Vaisberg *et al.* (2012) estudaram a transferência dos lípidos em corredores antes, imediatamente e 72 horas após a realização de uma maratona. Apesar dos achados prévios na literatura sobre a elevação do HDL-C após a atividade física aeróbica de alto volume, neste estudo esse resultado não se repetiu. Por outro lado, imediatamente após a corrida, a transferência de CE, CL, fosfolípidos e triglicérides encontraram-se reduzidas, ao passo que todas retornaram a níveis próximos ao basal em 72 horas, com exceção dos triglicérides. Alteração semelhante foi observada em relação à interleucina 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF alpha), citocinas pró inflamatórias, as quais possivelmente estão associadas ao dado de redução das transferências. No mesmo estudo, foram realizadas comparações entre maratonistas antes da corrida e indivíduos

sedentários sem dislipidemia, com resultados que mostram maior capacidade da HDL em adquirir CL, triglicérides e fosfolípidos, sem diferença no que diz respeito ao CE.

Figura 4: Resultados dos principais estudos com transferência de colesterol livre e esterificado.

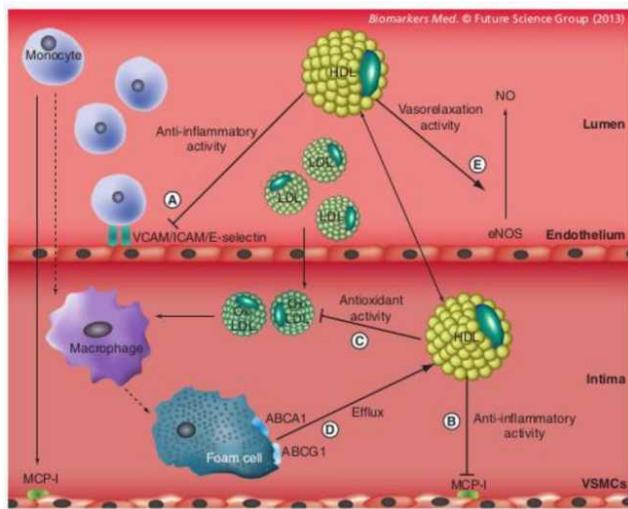
Transferência de colesterol a partir da nanoemulsão lipídica artificial		
	CL	CE
• DAC precoce (< 50 anos) <small>MARANHÃO R C, et al., 2012, Clin Chim Acta</small>	↓	↑
• Hipercolesterolemia familiar <small>MARTINEZ L R C, et al., 2013, Metabolism</small>	↓	↔
• Infarto Agudo do miocárdio <small>SOARES A A S, et al., 2016, Clin Chim Acta</small>	↔	↓
• Diabetes mellitus e DAC <small>Sprandel M C O, et al., 2015, Cardiovascular Diabetology</small>	↓	↓
• Atividade física (maratonistas) <small>VAISBERG M, et al., 2012, Lipids</small>	↑	↔
• Atividade física <small>BRAGA, P. G. S. et al., 2023, Nutrients</small>	↑	↔

Adaptado de: MARANHÃO *et al.*, 2014.

### 1.8 Atividade antioxidante da HDL e exercício físico

A LDL oxidada (LDL<sub>ox</sub>) provém da oxidação da LDL em um ambiente de estresse oxidativo. São partículas altamente aterogênicas, promovendo a entrada dos monócitos no espaço subendotelial das artérias, através da produção de substâncias quimiotáticas, e quando são fagocitadas pelos macrófagos formam as células espumosas, as quais fazem parte do processo inicial da formação das placas de aterosclerose.

Figura 5: Ações antioxidante e vasodilatadora da HDL.



Fonte: TRIOLO *et al.*, 2013, p472.

Vinagre *et al.* (2007) demonstraram que a concentração da LDLox é menor em indivíduos treinados em comparação aos sedentários, o que reforça a teoria da ação favorável do treinamento físico no metabolismo lipídico, apesar dos níveis plasmáticos de colesterol total e LDL-C estarem similares entre os grupos. Entretanto, vale ressaltar que a população ativa avaliada neste estudo foi de atletas amadores ciclistas normolipidêmicos, com grandes volumes de treinamento semanal. Para saber se o papel do treinamento físico em indivíduos hiperlipidêmicos se replicaria, Ficker *et al.* (2010), utilizando-se a metodologia de cinética de lipoproteínas, investigaram o efeito de 4 meses de treinamento físico moderado em indivíduos não treinados e mostraram um aumento da remoção da LDL da circulação nessa população, o que diminuiria sua capacidade de oxidação, corroborando a importância do treinamento físico em longo prazo no metabolismo da LDL também nesta população.

Dentre os fatores que se opõe à oxidação da LDL, podemos destacar a ação da paraoxonase 1 (PON-1), enzima produzida no fígado e que circula ligada à apoA-I, a qual se atribui uma das funções ateroprotetoras da HDL, devido à sua ação de reduzir o estresse oxidativo, prevenindo a oxidação da LDL através da hidrolização de lípidos oxidados presentes nas lipoproteínas (PERIA-KAJÁN *et al.*, 2012; COSTA *et al.*, 2005). Demonstrou-se que a atividade

da PON-1 está inversamente relacionada a uma série de patologias, como a aterosclerose, provavelmente associados ao metabolismo da homocisteína lipoproteínas (PERIA-KAJÁN *et al.*, 2012), cujo aumento está associado a estados inflamatórios e dano celular, além da própria LDL oxidada.

A atividade da PON-1 parece ser modulada por seus diferentes polimorfismos expressos na população, assim como uma série de fatores ambientais, como dieta, uso de medicações, idade, tabagismo, etilismo e exercícios aeróbicos por mecanismos que ainda carecem de maiores estudos para total elucidação (COSTA *et al.*, 2005; NALCAKAN *et al.*, 2016). Benedetti *et al.* (2018) demonstraram que, ao término de uma ultramaratona de 24 horas, corredores saudáveis treinados não apresentaram aumento da LDL oxidada ou dos metabólitos ativos do oxigênio, o que se correlacionou com aumento da concentração sérica da PON-1, levantando a hipótese de que esta poderia fazer parte dos mecanismos antioxidantes endógenos ativados em resposta a exercícios aeróbicos de longa duração.

### **1.9 Calcificação coronariana e exercício físico**

O escore de cálcio das artérias coronárias constitui-se de um importante método na avaliação da DAC, em especial nos pacientes de baixo risco cardiovascular com alto valor preditivo negativo e forte associação com risco de futuros eventos cardiovasculares, como colocado pela Diretriz de Doença Coronária Estável Brasileira (CESAR *et al.*, 2014). Habitualmente, pensamos na prática de atividade como fator de proteção contra o desenvolvimento de DAC, entretanto somam-se evidências de que o escore de cálcio está aumentado nos atletas, em especial naqueles envolvidos na prática de corridas de longa distância.

Apesar de não ter sido observada correlação entre o número de maratonas ou número de anos de treino com o escore de cálcio das artérias coronárias (ROBERTS *et al.*, 2017), quando comparados atletas de baixo risco cardiovascular com homens sedentários, notou-se no primeiro grupo maior prevalência de indivíduos com alto escore de cálcio, assim como maior número de placas ateroscleróticas (MERGHANI *et al.*, 2018). Tal resultado contrapõe-se à redução de risco cardiovascular e maior longevidade proporcionada pela atividade física regular e pode ser parcialmente explicada pela composição mais estável dessas placas no grupo de atletas, em sua maior parte placas calcificadas.

Aengevaeren *et al.* (2017) demonstraram que atletas com maior carga de treino, definida

como >2000 MET-min/semana, apresentavam maior prevalência de placas ateroscleróticas e maiores escores de calcificação coronariana, avaliados por meio da angiotomografia coronariana, quando comparado com atletas com atividade <1000 MET-min/semana, ressaltando a necessidade do aprofundamento da investigação dos indivíduos que se submetem a atividades físicas mais intensas, como o caso dos maratonistas. Sob uma outra perspectiva, Radford *et al.* (2018) demonstraram que dentro de uma população com escore de cálcio semelhantes – divididos ente 0, 1-99, 100-399 e maior de 400 – a cada incremento de capacidade física, mensurado como equivalente metabólico da tarefa (MET), houve 11% de redução de risco para eventos cardiovasculares.

Além do exposto, também devemos destacar o fato de que a maratona expõe seus praticantes a um ambiente pró-inflamatório, com aumento de citocinas como IL-6, IL-8 e TNF-alpha ao final da corrida (NIEMAN *et al.*, 2001; BERNECKER *et al.*, 2013), o que foi relacionado ao remodelamento atrial (FRIEDRICHS *et al.*, 2011) e predisposição a fibrilação atrial. Questiona-se, então, se o aumento de tais citocinas também desempenharia papel na aterosclerose e no metabolismo do HDL nesses indivíduos.

### **1.10 Reatividade vascular e o exercício físico**

A reatividade vascular é mediada pela liberação endotelial de óxido nítrico (NO), processo que sofre interferência da HDL, cuja ligação ao receptor SRBI ativa a óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS), promovendo a liberação do NO (ANSELL *et al.*, 2006).

A perda da capacidade de vasodilatação em resposta a um insulto isquêmico, mediada pela formação de óxido nítrico, é um dos processos iniciais da aterosclerose, encontrando-se associação entre a redução da reatividade vascular e desfechos cardiovasculares (INABA *et al.*, 2010). Essa perda está associada à disfunção endotelial das artérias, sendo acentuada durante o envelhecimento do indivíduo. Todavia, estudos mostram que atletas mais velhos, com história de prática de exercício regular ao longo da vida, apresentam melhor vasodilatação mediada pelo endotélio, quando comparados a indivíduos de idade semelhante, porém sedentários (JENSEN-URSTAD *et al.*, 1999), mostrando um potencial papel protetor da atividade física através do retardo na perda de função endotelial.

Numa população de corredores com idade avançada e, conseqüentemente, acúmulo de fatores de risco, coloca-se como motivo de preocupação a piora da função endotelial associada ao

envelhecimento, o que foi demonstrado por sua menor capacidade vasodilatadora em resposta à redução do fluxo arterial (DJURIC *et al.*, 1999). Por outro lado, postula-se justamente nessa população de atletas a função endotelial como um possível mecanismo protetor, apesar da maior prevalência de placas ateroscleróticas (JENSEN-URSTAD *et al.*, 1999). Reforça-se essa teoria pelo menor estresse oxidativo presente em idosos fisicamente ativos, quando comparados a seus pares sedentários e a indivíduos jovens, o que poderia explicar em parte a atenuação da piora da função endotelial nos praticantes de atividade física (PIERCE *et al.*, 2011; TARUMI *et al.*, 2015).

Por outro lado, Carvalho *et al.* (2014) avaliaram a reatividade vascular e, por consequência, a função endotelial de pacientes após IAM com supra desnivelamento do segmento ST e demonstraram que os pacientes com maior nível de HDL-C apresentavam, após 30 dias do evento, menor dilatação da artéria braquial mediada por fluxo. Levanta-se a hipótese que tal achado pode ser explicado pela geração de maior número de partículas disfuncionais de HDL nesses indivíduos e impõe-se a questão de que elevados níveis de HDL-C no contexto de DAC manifesta não constituem um fator protetor, um exemplo da complexidade da avaliação dessa partícula, que está aumentada nos praticantes de atividade física.

## **2. JUSTIFICATIVA**

Na prática clínica habitual, atletas são considerados como indivíduos com baixo risco de desenvolvimento de aterosclerose, mesmo aqueles com dislipidemia. Estudar de forma mais detalhada e precisa o metabolismo de lípidos desta população, especialmente no que se refere à funcionalidade de HDL, é de suma importância para condução clínica mais adequada nesta população.

Sabe-se da relação de quantidade de HDL-C com atividade física e o melhor metabolismo das lipoproteínas em atletas, entretanto, mais recentemente, a evidência da curva em U, associando altos níveis de HDL-C e mortalidade cardiovascular, expõe as limitações desse parâmetro e a necessidade de avaliação da partícula de HDL do ponto de vista funcional e não apenas sua fração associada ao colesterol. Ademais, exercícios de alto volume e intensidade estão associados a maiores escores de calcificação coronariana, o que tem gerado controvérsias a respeito de seu real efeito protetor associado às modificações lipídicas que acarretam, em especial em atletas dislipidêmicos.

O presente estudo procura investigar as alterações na HDL relacionadas ao exercício físico

vigoroso, nos moldes da maratona. Para tanto, lança-se mão de estratégias como a transferência de lípidos, atividade da PON-1 e reatividade vascular. Conhecer os mecanismos envolvidos no efeito do treinamento físico de maior volume e intensidade e duradouro no metabolismo de lípidos e suas diferenças entre os indivíduos normo e dislipidêmicos poderá trazer mais respostas sobre a melhor forma de estratificação de risco cardiovascular na população de maratonistas dislipidêmicos e em praticantes de atividade física como um todo.

### **3. OBJETIVO**

Este estudo objetiva investigar a funcionalidade da HDL em maratonistas dislipidêmicos, comparando-os com seus pares normolipidêmicos e com indivíduos sedentários, pela avaliação das transferências de lípidos para HDL a partir de uma nanoemulsão lipídica artificial e da capacidade da HDL de adquirir colesterol livre durante lipólise da TGRL pela LPL, e por análises adicionais, a saber: composição química da HDL, atividade da PON-1 e reatividade vascular.

### **4. DESENHO DO ESTUDO**

O estudo trata-se de uma coorte de 4 grupos: (1) maratonistas dislipidêmicos, (2) maratonistas normolipidêmicos, (3) sedentários dislipidêmicos e (4) sedentários normolipidêmicos.

De acordo com as diretrizes atuais para pacientes de baixo risco cardiovascular, utilizamos como valores de corte para dislipidemia HDL <40mg/dL, LDL >130mg/dL ou triglicérides >150 mg/dL.

#### **4.1 Critérios de inclusão**

- Homens adultos entre 35 e 60 anos de idade.
- Praticantes de maratonas, com mais de 5 anos de treino e no mínimo 5 maratonas no período, com média de treino de 30km por semana (pelo menos no último mês), para os dois grupos maratonistas.
- Praticar menos de 150 minutos de atividade leve a moderada ou 75 minutos de atividade intensa por semana, para os dois grupos sedentários.

#### **4.2 Critérios de exclusão**

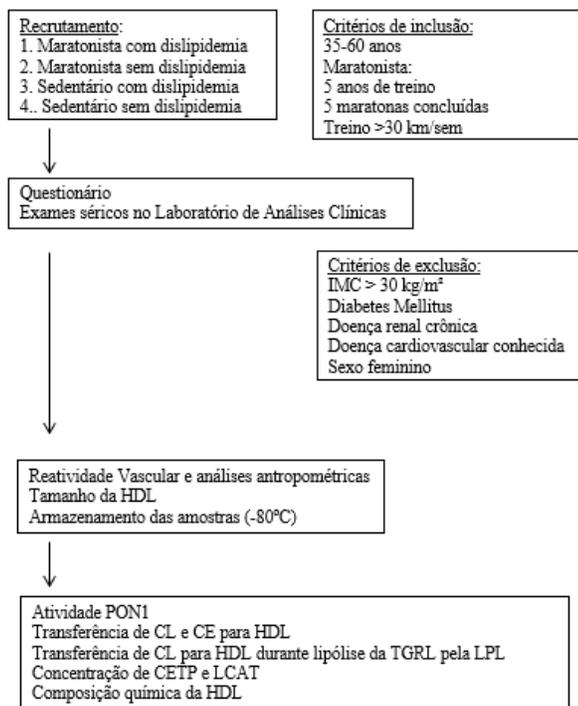
- Sexo feminino.
- Índice de massa corporal (IMC)  $> 30\text{kg/m}^2$ .
- DM.
- Doença renal crônica (creatinina plasmática acima de  $2,0\text{ mg/dL}$ ).
- Doença cardiovascular diagnosticada.

#### **4.3 Protocolo experimental**

Os participantes que preencheram os requisitos dos critérios de inclusão assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido previamente aprovado pelo Comitê de Ensino e Pesquisa do InCor-HCFMUSP.

A análise bioquímica foi realizada no Laboratório de Análises Clínicas do InCor-HCFMUSP. A capacidade de HDL de adquirir colesterol livre durante lipólise da TGRL pela LPL e composição da HDL foram determinadas em parceria com a Unidade de Pesquisa de Patologias Cardiovasculares e Metabólicas do Instituto Nacional National de Pesquisa Médica e de Saúde (INSERM) da Faculdade de Medicina Pitié-Salpêtrière da Universidade de Sorbonne, na França. As demais análises foram realizadas no Laboratório de Metabolismo e Lípidos do InCor – HCFMUSP.

Figura 6: Desenho do Estudo.



Fonte: Produo da prpria autora, 2024

#### 4.4 Anlise de lpidos plasmáticos

Os lpidos plasmáticos foram determinados em amostras sangúneas coletadas após 12 horas de jejum. Colesterol total (CT) (BOEHRINGER-MANNHEIM, PENZBERG, Alemanha) e triglicérides (ABBOTT PARK, EUA) foram determinados por método enzimático. HDL-C foi determinado pelo mesmo método utilizado para o CT, após precipitação química de proteínas que contem a apoB, com cloreto de magnésio e ácido fosfotungstico. LDL-C foi calculado pela fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD *et al.*, 1972) e o não-HDL-C foi calculado pela fórmula: “CT - HDL-C”. As concentraes plasmáticas de apoA-I e apoB foram determinadas pelo método turbidimétrico (ROCHE, EUA).

#### 4.5 Reatividade vascular

A reatividade vascular das artérias sistêmicas foi testada por ultrassom de alta resolução, modo bidimensional (ATL modelo APOGEE 800 plus, equipado com transdutor linear 7,5-12MHz) como descrito por Correti *et al.* (1995) e Vogel *et al.* (2000). Este método contrasta as mudanças do diâmetro da artéria braquial em resposta ao aumento de fluxo por hiperemia reativa (HR), dilatação mediada por fluxo (DMF).

As aferições foram realizadas no período da manhã, em jejum, com os voluntários em decúbito dorsal, após 20 minutos de repouso. O manguito foi insuflado no antebraço dos voluntários, logo abaixo da articulação, em valor 50mmHg acima da pressão arterial sistólica por 5 minutos. As aferições foram realizadas logo antes do início do teste e após 1 minuto da desinsuflação do manguito.

O diâmetro da artéria braquial foi medido no corte longitudinal com a visualização da luz-íntima da parede anterior até a posterior. As imagens foram adquiridas em 3 ciclos cardíacos e expressas em média, coincidente com a onda R do ECG (diâmetro mínimo). Os resultados são expressos em porcentagem de variação do diâmetro inicial em relação ao final.

#### 4.6 Preparo da nanoemulsão lipídica artificial

A nanoemulsão lipídica artificial foi preparada segundo a técnica descrita por Maranhão *et al.* (1993). Em um frasco, foram pipetados 40mg de fosfatidilcolina, 20mg de oleato de colesterol, 1mg de trioleína e 0,5mg de colesterol, diluídos em clorofórmio:metanol (2:1). Posteriormente, foram adicionados à mistura de lípidos os isótopos <sup>3</sup>H-colesterol esterificado e <sup>14</sup>C-colesterol livre (ARC Drive, St Louis, MO, EUA). Os solventes residuais foram então evaporados da mistura sob fluxo de nitrogênio e dessecação a vácuo, por 16h a 4°C. Após a adição de 10mL de tampão Tris-HCl 0,01M, pH=8, a mistura de lípidos foi emulsificada por irradiação ultra-sônica (Sonic VibraCell®, Sonics & Materials, INC, Newtown, CT, EUA), durante 3 horas, sob atmosfera de nitrogênio, com temperatura variando entre 51 a 55°C. Para obtenção da nanoemulsão lipídica artificial na faixa de diâmetro e tamanho desejados, a solução lipídica foi purificada em duas etapas de ultracentrifugação (Optima™ XL-100K Ultracentrifuge, rotor SW-41, Beckman Coulter Inc., CA, EUA). Na primeira etapa, o material da parte superior do tubo, resultante da centrifugação a 35000rpm por 30 minutos a 4°C, foi removido por aspiração (1mL) e desprezado. Ao restante do material foi adicionado brometo de potássio (KBr) ajustando a densidade para 1,21g/mL. Após a

segunda centrifugação (35000rpm por 2 horas a 4°C), a nanoemulsão lipídica artificial foi recuperada no topo do tubo por aspiração. O excesso de KBr foi removido por diálise com tampão Tris HCl 0,01M, pH=8. Finalmente, a emulsão foi esterilizada por filtração em membrana Milipore de 0,22µm de porosidade sob fluxo laminar e armazenada a 4°C por até 15 dias.

#### **4.7 Ensaio de transferência de colesterol livre e esterificado, triglicérides e fosfolípidos da nanoemulsão lipídica artificial para HDL**

Uma alíquota de 200µL de plasma dos participantes foi incubada com 50µL da nanoemulsão marcada com os lípidos radioativos (<sup>14</sup>C-colesterol livre e <sup>3</sup>H-colesterol esterificado), a 37°C, sob agitação, durante 1 hora. Após esse procedimento, foram adicionados 250µL de reagente precipitante (0,2% Dextran/0,3 mol/L MgCl) seguida de agitação por 30 segundos e centrifugação por 10 minutos, a 3000rpm.. O sobrenadante contendo a HDL (250µL) foi submetido à contagem da radioatividade em analisador de cintilação líquida (Hidex 600SL, Hidex, Turku, Finlândia). Foi calculada a percentagem de transferência de cada um dos lípidos radioativos, considerando como 100% a radioatividade total utilizada na incubação. Os resultados são expressos em percentagem de lípidos transferidos da nanoemulsão para a HDL do indivíduo (PRETE *et al.*, 2009).

#### **4.8 Determinação da atividade da PON-1**

A atividade da PON-1 foi medida adicionando-se ao soro o tampão Tris-HCl (100 mmol/L, pH=8) contendo 2mmol/L de CaCl<sub>2</sub> e 5.5mmol/L de paraoxon (Sigma Chemical Company). A geração de p-nitrofenol foi medida a 405nm, a 37°C em leitor de microplaca (Multilabel Reader Victor™ X3, Perkin Elmer, MA, EUA). Para o cálculo da atividade da PON-1, foram feitas 6 leituras em intervalos de um minuto cada. O resultado foi obtido multiplicando-se a média da variação das absorbâncias pelo fator descrito por Agachan *et al.* (2004) .

#### **4.9 Determinação da concentração da CETP e LCAT**

As concentrações de CETP e LCAT foram determinadas pelo ensaio de imunoabsorção enzimática com kits comerciais (Cloud-Clone Corp, Wuhan, China). A leitura foi realizada em leitor de microplacas (Multilabel Reader Victor™ X3, Perkin Elmer, MA, EUA).

#### **4.10 Aferição da capacidade de HDL de adquirir colesterol livre durante lipólise da TGRL pela LPL**

O TGLR foi marcado com 23-(dipyrrometheneboron difluoride)-24-norcholesterol (Avanti Polar Lipids, Alabaster, AL, EUA) fluorescente, também conhecido como TopFluorcholesterol (TopF) e BODIPY-colesterol, e avaliada a transferência dos radioisótopos para HDL durante a lipólise induzida pela LPL.

A TGRL ( $d < 1.019 \text{ g/ml}$ ) foi isolada por ultracentrifugação em etapa única a partir de plasma fresco de indivíduos saudáveis.

Para marcar o TGRL com TopF, adicionou-se TGRL a plasma deficiente de lipoproteínas (LPDP) na concentração de LPDP: TGRL 1:100. A mistura foi filtrada e o TopF adicionado com uma solução clorofórmica, seguido por incubação noturna a 37°C. A TGRL marcado com os lípidos fluorescentes foi separada daquele não marcado por meio de filtração através da coluna PD-10 Sephadex. A concentração de triglicérides em TGRL purificado marcado foi medida por fotometria e TopF fluorescente registrado em comprimentos de onda de excitação/emissão de 500/525nm, utilizando um leitor Gemini Microplate (Molecular Devices, San Jose, CA, EUA) para verificar a marcação fluorescente.

O HDL dos participantes do estudo foi isolado como plasma depletado de apoB, por precipitação química. A solução de ácido fosfotúngstico (40mg/mL) e cloreto de magnésio (100mg/dL) foi incubada por 10 minutos em temperatura ambiente com o plasma dos indivíduos numa razão de 1:10 por volume e então submetidas a centrifugação a 13000rpm por 30 minutos.

Para avaliar a transferência de colesterol livre para HDL durante a lipólise da TGRL, em tubos imersos em gelo foram misturados Tampão Tris (0.4 M, pH=8), TGRL marcada com TopF e HDL de cada um dos participantes. A LPL de *Pseudomonas sp.* (Sigma, França) foi adicionada para iniciar lipólise a 37°C. Ao final da incubação de 2 horas, a mistura da reação foi colocada em gelo novamente e a solução ácido fosfotúngstico e cloreto de magnésio foi adicionada, para precipitação das TGRL. Em seguida, realizada a incubação em temperatura ambiente por 10 minutos e centrifugação por 10 minutos a 4°C, o HDL no sobrenadante foi aspirado, filtrado (0,4µm x 4mm) e transferido para uma microplaca preta para leitura de fluorescência. A fluorescência da amostra de TGRL padrão isolada também foi medida na concentração de triglicérides utilizada no ensaio. Os valores fluorescentes medidos em HDL foram expressos como porcentagem de fluorescência da amostra padrão.

Para caracterizar a transferência de TopF para HDL obtida em amostras clínicas de plasma, as amostras de TGRL foram utilizadas na concentração final de 0.34mmol/L (30mg triglicérides/dL) e o plasma depletado de apo B em uma diluição final de 30 vezes. As condições dos ensaios (concentração de lipoproteínas, tempo de incubação, etc.) são selecionados para servir de modelo de lipólise pós-prandial de TGRL em humanos. Em cada série de medições, foi incluída uma referência de amostra aliquoteada e armazenada a 80°C de plasma depletado de apoB, obtida de um indivíduo controle normolipidêmico saudável, e todos os valores obtidos em amostras clínicas foram normalizadas para aquelas observadas no plasma referência.

#### **4.11 Determinação da composição química da HDL**

Para determinação da composição química, a HDL foi isolada por ultracentrifugação em duas etapas. Primeiramente, foi adicionado ao plasma de cada voluntário, PBS (solução salina tamponada com fosfato) e solução de KBr na densidade 1.24g/mL (ajuste para 1,063g/mL) e realizada ultracentrifugação a 120.000rpm a 15°C por 3 horas. Na sequência, foi retirado o sobrenadante, contendo as partículas de LDL e TGRL, e realizado novo ajuste de densidade com a solução KBr para 1,21g/mL. Então foi realizada mais uma ultracentrifugação a 120.000rpm a 15°C por mais 5 horas; após retirado o sobrenadante, recuperou-se em torno de 200 a 300µL da HDL isolada (GANJALI *et al.*, 2023).

A partir dessas amostras foram determinadas as concentrações de proteínas, CT, CL, triglicérides e fosfolípidos por meio da hidrólise enzimática e oxidação, utilizando os kits fornecidos pela DiaSys (Holzheim, Alemanha). Todas as leituras foram realizadas em duplicadas e incluíram curva de concentração padrão, conforme disponibilizado pelo fabricante do kit. O colesterol esterificado foi determinado através da fórmula:  $(CT - CL) * 1,67$ . Os resultados são expressos como porcentagem da massa total.

#### **4.12 Tamanho da HDL**

Em amostra de plasma fresco, a HDL foi separada das lipoproteínas que contêm apoB por adição de 500uL polietilenoglicol (PEG) 8000 (200g/L). Em seguida, as amostras foram homogeneizadas vigorosamente por 30 segundos e centrifugadas a 5.000rpm por 10 minutos. Ao sobrenadante contendo HDL foram adicionados a solução de NaCl (10mmol/L); esta solução foi passada em filtro 0,22µm. O diâmetro da HDL foi mensurado por espalhamento dinâmico de luz

(Zetasizer Nano-ZS, Malvern Pananalytical, Reino Unido), e expresso pelo resultado médio obtido em 10 corridas de 1 minuto cada (LIMA; MARANHÃO, 2004).

## 5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

### 5.1 Cálculo amostral

O cálculo do tamanho amostral foi baseado nos resultados de VAISBERG *et al.* (2012), com os seguintes parâmetros de transferência de colesterol livre para HDL:

Figura 7: Cálculo Amostral

	Maratonistas	Sedentários
N	14	28
Mediana	6,8	5,2
Intervalo interquartilico	5,7 — 7,2	4,5 — 6,0
Média Estimada*	6,57	5,23
Desvio padrão estimado*	1,11	1,11

\*Estimados a partir de Hozo *et al.* (2005)

Fonte: VAISBERG *et al.*, 2012.

Considerando  $\alpha=0,05$ , poder=0,80 em 4 grupos, o tamanho da amostra para o presente estudo foi de 11 voluntários para cada grupo (total = 44).

### 5.2 Análise estatística

As variáveis avaliadas foram descritas como média±desvio padrão, exceto o tabagismo, que foi descrito com uso de frequências absolutas e relativas (KIRKWOOD; STERNE, 2006). As variáveis quantitativas foram comparadas com uso de análises de variâncias (ANOVA) seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni, para identificar entre quais grupos ocorreram as diferenças. Para os parâmetros de transferências dos lípidos foram criados contrastes pós-ANOVA para comparação dos grupos de maratonistas e sedentários independente da dislipidemia (NETER *et al.*, 1996).

Foram calculadas as correlações de Pearson dos parâmetros de transferências dos lípidos com as características clínicas e exames laboratoriais. As correlações que apresentaram nível

descritivo inferior a 0,10 ( $p < 0,10$ ) foram inseridas conjuntamente em modelos de regressão linear múltipla para explicar os parâmetros de transferências segundo as características e exames, sendo mantidas todas as variáveis no modelo final (modelo completo) e calculado o índice de determinação dos modelos ( $R^2$ ) para avaliar o quanto da variabilidade dos parâmetros de transferência dos lípides foram explicadas pelas variáveis dos modelos (NETER *et al.*, 1996).

Apesar da fuga de normalidade de algumas variáveis em determinados subgrupos, nenhuma das variáveis apresentou heterocedasticidade entre os grupos, que é a suposição mais forte da ANOVA, o que não inviabiliza o uso da mesma.

As análises foram realizadas com uso do *software IBM-SPSS for Windows* versão 22.0 e tabulados com uso do *software Microsoft-Excel* 2013 e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

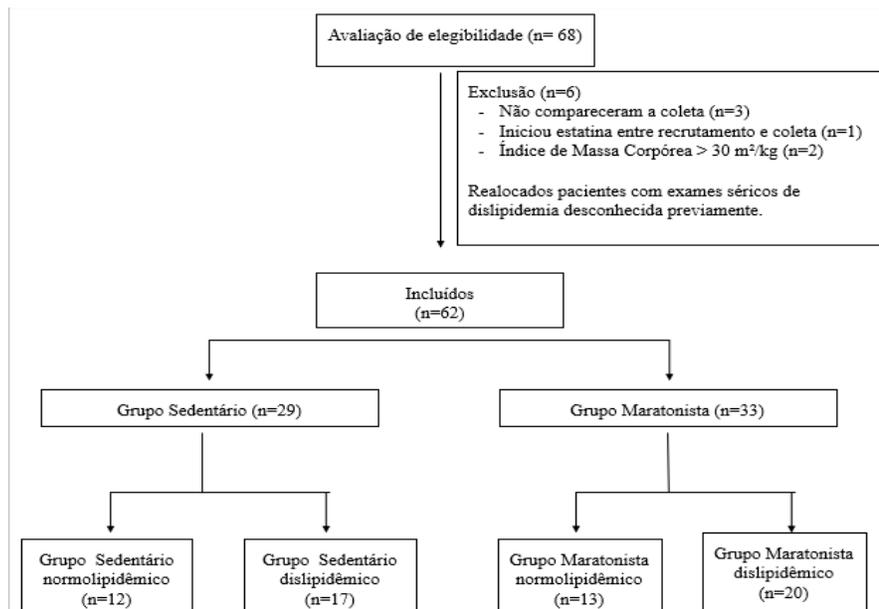
## **6. FINANCIAMENTO**

Esse estudo teve financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, processo: 423434/2016-0) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processo: 2020/16215-0). Também contou com o apoio da Fundação Zerbini através de verba disponibilizada para o programa de Pós Graduação em Cardiologia da FMUSP.

## **7. RESULTADOS**

Foram selecionados 20 maratonistas com dislipidemia, 13 maratonistas sem dislipidemia, 17 sedentários com dislipidemia e 12 sedentários sem dislipidemia, levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão conforme fluxograma abaixo:

Figura 8: Fluxograma dos grupos de estudo.



Fonte: Produção própria autora, 2024.

Na Tabela 1, abaixo, estão apresentados dados de idade, quilometragem de treino e medidas antropométricas. Nota-se que os quatro grupos apresentam idade semelhantes; os dois grupos de maratonistas mostram iguais número de quilômetros de treino/semana e anos de prática de maratona. O IMC foi menor no grupo maratonista normolipidêmico ( $23,2 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$ ) em comparação aos grupos sedentário dislipidêmico ( $26,6 \pm 2,3 \text{ kg/m}^2$ ,  $p < 0,001$ ) e maratonista dislipidêmico ( $25,4 \pm 2,2 \text{ kg/m}^2$ ,  $p = 0,035$ ), já a circunferência abdominal (CA) foi menor no maratonista normolipidêmico ( $85,2 \pm 10,0 \text{ cm}$ ) do que no sedentário dislipidêmico ( $96,0 \pm 6,9 \text{ cm}$ ,  $p = 0,009$ ). Sobre tabagismo, apesar do número de fumantes ter sido estatisticamente maior nos sedentários que nos maratonistas ( $p = 0,012$ ), não foi possível identificar entre quais grupos ocorreram as diferenças.

Nenhum dos participantes estava sob restrição alimentar; 3 participantes do grupo de sedentários com dislipidemia apresentavam hipertensão arterial sistêmica, e apenas 1 participante desse mesmo grupo relatou uso de álcool (dados não mostrados).

**Tabela 1.** Características pessoais dos grupos avaliados.

	Sedentário Normolipidêmico (n=12)	Sedentário Dislipidêmico (n=17)	Maratonista Normolipidêmico (n=13)	Maratonista Dislipidêmico (n=20)	Valor de p (ANOVA)
<b>Idade (anos)</b>	41,8 ± 7,1	42 ± 5,7	45,1 ± 6,8	47 ± 7,4	0,089
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25 ± 1,5	26,6 ± 2,3	23,2 ± 2,6 <sup>###</sup>	25,4 ± 2,2 <sup>+</sup>	<b>0,001</b>
<b>CA (cm)</b>	92,2 ± 5,2	96 ± 6,9	85,2 ± 10,0 <sup>##</sup>	92,2 ± 7,4	<b>0,015</b>
<b>Km/semana</b>			59,2 ± 25,5	48,3 ± 15,4	0,132 <sup>a</sup>
<b>Anos de Prática</b>			15,2 ± 10,7	15,3 ± 12,1	0,996 <sup>a</sup>
<b>Tabagismo (n (%))</b>					<b>0,012<sup>b</sup></b>
Nunca fumou	7 (58,3)	10 (58,8)	11 (84,6)	15 (75)	
Tabagista atual	4 (33,3)	5 (29,4)	0 (0)	0 (0)	
Ex tabagista	1 (8,3)	2 (11,8)	2 (15,4)	5 (25)	

Os dados estão expressos em média ± desvio padrão. As comparações foram realizadas por ANOVA, seguida por comparações múltiplas de Bonferroni, a menos que especificado: <sup>a</sup> Teste t de Student; <sup>b</sup> Likelihood ratio test. <sup>##</sup> p<0,01 vs Sedentário Dislipidêmico; <sup>###</sup> p<0,001 vs Sedentário Dislipidêmico; <sup>+</sup> p<0,05 vs Maratonista Normolipidêmico.

Fonte: Produção da própria autora, 2024.

Como esperado, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para apoA-I, apoB, CT, HDL-C, não HDL-C, LDL-C e triglicérides (Tabela 2, abaixo). Os níveis séricos de CT foram maiores no grupo maratonista dislipidêmico (243±39mg/dL) em comparação ao maratonista normolipidêmico (177±20mg/dL, p<0,001), sedentário dislipidêmico (210±38mg/dL, p=0,016) e sedentário normolipidêmico (159±19mg/dL, p<0,001). CT foi também maior nos sedentários dislipidêmicos quando comparados aos grupos maratonista normolipidêmico (p=0,042) e sedentário normolipidêmico (p<0,001).

Já o HDL-C estava aumentado nos maratonistas normolipidêmico (61±13mg/dL) e dislipidêmico (60±12mg/dL) em comparação aos sedentários com dislipidemia (43±11mg/dL, p<0,001). Sobre o não HDL-C, apresentou-se maior entre os maratonistas com dislipidemia (183±39mg/dL) do que os maratonistas (116±21mg/dL) e sedentários normolipidêmicos (109±18mg/dL) (para ambos, p<0,001). Foi também maior nos sedentários com dislipidemia (167±3mg/dL) que nos maratonistas e sedentários normolipidêmicos (para ambos, p<0,001).

O LDL-C, por sua vez, foi maior no grupo maratonista dislipidêmico (159±35mg/dL) do que nos maratonista normolipidêmico (102±21mg/dL) e sedentário normolipidêmico (92±19mg/dL) (para ambos, p<0,001). Também foi maior nos sedentários com dislipidemia (133±32mg/dL) do que nos grupos maratonista normolipidêmico (p=0,031) e sedentário normolipidêmico (p=0,002).

Os triglicérides estavam reduzidos no maratonista normolipidêmico (70±25mg/dL) quando comparados ao sedentário dislipidêmico (180±166mg/dL) (p=0,031).

Os níveis séricos de apoA-I estavam maiores no grupo maratonista dislipidêmico (1,67±0,30g/L) do que nos sedentários normolipidêmicos (1,37±0,2g/L, p=0,008) e dislipidêmicos (1,37±0,25g/L, p=0,003), e no grupo maratonista normolipidêmico (1,63±0,18g/L) em comparação ao sedentário dislipidêmico (p=0,033).

Por último, a apoB foi maior nos maratonistas dislipidêmicos (1,16±0,20g/L) quando comparado aos grupos maratonista normolipidêmico (0,82±0,15g/L, p<0,001) e sedentário normolipidêmico (0,70±0,14g/L, p<0,001). Foi também maior nos indivíduos sedentários dislipidêmicos (1,07±0,21g/L) em relação aos maratonistas normolipidêmicos (p=0,003) e sedentários normolipidêmicos (p<0,001).

Como nota adicional, dois pacientes com níveis elevados significativamente de triglicérides foram incluídos nas análises, um maratonista (451mg/dL) e outro sedentário (753mg/dL).

**Tabela 2.** Perfil lipídico dos grupos estudados.

	Sedentário Normolipidêmico o (n=12)	Sedentário Dislipidêmico (n=17)	Maratonista Normolipidêmico o (n=13)	Maratonista Dislipidêmico (n=20)	Valor de p (ANOVA )
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	159 ± 19	210 ± 38 **	177 ± 20 <sup>#</sup>	243 ± 39***.#.+++	<b>&lt;0,001</b>
<b>HDL -C (mg/dL)</b>	50 ± 10	43 ± 11	61 ± 13 <sup>###</sup>	60 ± 12 <sup>###</sup>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Não HDL-C (mg/dL)</b>	109 ± 18	167 ± 33***	116 ± 21 <sup>###</sup>	183 ± 39***.+++	<b>&lt;0,001</b>
<b>LDL-C (mg/dL)</b>	92 ± 19	133 ± 32**	102 ± 21 <sup>#</sup>	159 ± 35***.+++	<b>&lt;0,001</b>
<b>Triglicerides (mg/dL)</b>	87 ± 37	180 ± 166	70 ± 25 <sup>#</sup>	121 ± 90	<b>0,024</b>
<b>ApoA-I (g/L)</b>	1,37 ± 0,20	1,37 ± 0,25	1,63 ± 0,18 <sup>#</sup>	1,67 ± 0,30**. <sup>###</sup>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ApoB (g/L)</b>	0,70 ± 0,14	1,07 ± 0,21***	0,82 ± 0,15 <sup>###</sup>	1,16 ± 0,20***.+++	<b>&lt;0,001</b>

Os dados estão expressos em média  $\pm$  desvio padrão. As comparações foram realizadas por ANOVA, seguida por comparações múltiplas de Bonferroni. \*\*  $p < 0,01$  vs Sedentário Normolipidêmico; \*\*\*  $p < 0,001$  vs Sedentário Normolipidêmico; #  $p < 0,05$  vs Sedentário Dislipidêmico; ##  $p < 0,01$  vs Sedentário Dislipidêmico; ###  $p < 0,001$  vs Sedentário Dislipidêmico; +++ $p < 0,001$  vs Maratonista Normolipidêmico.

Fonte: Produção da própria autora, 2024.

A Tabela 3, abaixo, mostra os demais parâmetros bioquímicos analisados. Todas as variáveis foram semelhantes em todos os quatro grupos.

**Tabela 3.** Determinações bioquímicas dos grupos estudados.

	Sedentário Normolipidêmico (n=12)	Sedentário Dislipidêmico (n=17)	Maratonista Normolipidêmico (n=13)	Maratonista Dislipidêmico (n=20)	Valor de P (ANOVA)
<b>Hemoglobina Glicada (%)</b>	5,28 $\pm$ 0,27	5,25 $\pm$ 0,34	5,4 $\pm$ 0,26	5,46 $\pm$ 0,19	0,139
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	91,3 $\pm$ 8,2	93,4 $\pm$ 7,0	89,5 $\pm$ 9,1	93,1 $\pm$ 4,3	0,536
<b>Uréia (mg/dL)</b>	30,3 $\pm$ 6,6	32,7 $\pm$ 6,3	35,4 $\pm$ 7,8	37,5 $\pm$ 11	0,147
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1,02 $\pm$ 0,11	1,06 $\pm$ 0,16	1,01 $\pm$ 0,08	1,04 $\pm$ 0,15	0,822
<b>AST (U/L)</b>	20,3 $\pm$ 10,1	22,4 $\pm$ 7,9	24,8 $\pm$ 6,3	27,5 $\pm$ 9,7	0,191
<b>ALT (U/L)</b>	35,8 $\pm$ 31,6	37 $\pm$ 12	34,6 $\pm$ 8,9	41,1 $\pm$ 12,4	0,819
<b>Hemoglobina (mg/dL)</b>	15,2 $\pm$ 1,1	15,4 $\pm$ 1,1	14,7 $\pm$ 0,8	15,0 $\pm$ 0,7	0,376
<b>Hematocrito (%)</b>	44,8 $\pm$ 2,9	45,1 $\pm$ 3,2	43,2 $\pm$ 2	43,9 $\pm$ 2,1	0,270

Os dados estão expressos em média  $\pm$  desvio padrão. As comparações foram realizadas por ANOVA, seguida por comparações múltiplas de Bonferroni.

Fonte: Produção da própria autora, 2024.

A Tabela 4, abaixo, mostra os dados de composição da HDL em relação ao conteúdo de proteína total, de CE e CL, triglicérides e fosfolípides. A porcentagem de proteína total foi menor no grupo sedentário dislipidêmico (48,3 $\pm$ 6,4%) que no sedentário normolipidêmico (55,1 $\pm$ 5,2%,  $p=0,027$ ). A porcentagem de fosfolípides foi menor no maratonista dislipidêmico (14,0 $\pm$ 1,9%) que no maratonista normolipidêmico (16,5 $\pm$ 2,9%,  $p=0,025$ ), enquanto que foi maior no grupo maratonista normolipidêmico em comparação ao sedentário normolipidêmico (13,6 $\pm$ 2,0%,  $p=0,018$ ). O percentual de triglicérides foi maior no sedentário dislipidêmico do que nos demais grupos ( $p=0,006$  vs sedentário normolipidêmico,  $p < 0,01$  vs maratonista normolipidêmico e

p=0,040 vs maratonista dislipidêmico).

A respeito do percentual de colesterol livre, apesar de ter sido estatisticamente diferente entre os grupos (p=0,036), não foi possível identificar entre quais grupos ocorreram essas diferenças. A porcentagem de colesterol esterificado foi semelhante nos quatro grupos.

**Tabela 4.** Composição lipídica e proteica da HDL dos grupos estudados.

	<b>Sedentário Normolipidêmico (n=12)</b>	<b>Sedentário Dislipidêmico (n=17)</b>	<b>Maratonista Normolipidêmico (n=13)</b>	<b>Maratonista Dislipidêmico (n=20)</b>	<b>Valor de p (ANOVA)</b>
<b>Massa total (mg/dL)</b>	271,3 ± 47,6	301,7 ± 48,9	295,3 ± 49,4	307,8 ± 94	0,504
<b>Proteína total (%)</b>	55,1 ± 5,2	48,3 ± 6,4*	52,3 ± 6,7	49,5 ± 5,8	<b>0,020</b>
<b>CE (%)</b>	19 ± 3,5	17,4 ± 5,5	20,7 ± 3,7	20,7 ± 4,8	0,142
<b>CL (%)</b>	4,6 ± 1,0	6,0 ± 2,51	5,1 ± 1,1	6,4 ± 1,7	<b>0,036</b>
<b>Triglicérides (%)</b>	7,7 ± 3,3	14,0 ± 6,7 **	5,5 ± 1,9###	9,5 ± 4,7#	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fosfolípides (%)</b>	13,6 ± 2,0	14,4 ± 2,4	16,5 ± 2,9*	14 ± 1,9+	<b>0,011</b>

Os dados estão expressos em média ± desvio padrão. As comparações foram realizadas por ANOVA, seguida por comparações múltiplas de Bonferroni. \* p<0,05 vs Sedentário Normolipidêmico; \*\* p<0,01 vs Sedentário Normolipidêmico; # p<0,05 vs Sedentário Dislipidêmico; ### p<0,001 vs Sedentário Dislipidêmico; + p<0,05 vs Maratonista Normolipidêmico.

Fonte: Produção da própria autora, 2024.

Sobre a concentração de CETP e de LCAT, a atividade de PON-1 e o tamanho da HDL, não foram observadas diferenças entre os grupos estudados (Tabela 5, abaixo).

**Tabela 5.** Tamanho da HDL, concentração de CETP e LCAT e atividade PON-1 dos grupos estudados.

	<b>Sedentário Normolipidêmico (n=12)</b>	<b>Sedentário Dislipidêmico (n=17)</b>	<b>Maratonista Normolipidêmico (n=13)</b>	<b>Maratonista Dislipidêmico (n=20)</b>	<b>Valor de P (ANOVA)</b>
<b>Tamanho da HDL (nm)</b>	9,21 ± 0,38	9,34 ± 0,48	9,27 ± 0,43	9,49 ± 0,84	0,598
<b>CETP (ug/mL)</b>	907,6 ± 252,3	800,2 ± 211,3	933,2 ± 227,7	766,1 ± 275,6	0,192
<b>LCAT (ug/mL) §</b>	29,2 ± 11,5	29 ± 14,3	25,9 ± 17,0	27,7 ± 15,5	0,944
<b>PON1 (U/L)</b>	69,5 ± 34,1	53,3 ± 35,5	62,7 ± 40,1	83,3 ± 52,4	0,226

Os dados estão expressos em média ± desvio padrão. As comparações foram realizadas por ANOVA, seguida por comparações múltiplas de Bonferroni. § parâmetro analisado em número menor de participantes por grupo (11,13,11 e 14, respectivamente).

Fonte: Produção da própria autora, 2024.

Tanto a transferência de CE como de CL foram maiores nos maratonistas dislipidêmicos (1,90±0,45% e 3,01±0,77, respectivamente) do que no grupo sedentário normolipidêmico (1,23±0,28, p=0,001 e 2,22±0,45, p=0,024, respectivamente). Essa diferença persistiu quando ajustados os resultados para os valores de apoA-I e de HDL-C na transferência de CE, mas não para o CL (Tabela 6, abaixo).

Como mostrado abaixo na Tabela 6, a transferência de CL a partir da TGRL sob efeito da lipólise e a reatividade vascular não foram diferentes entre os grupos avaliados.

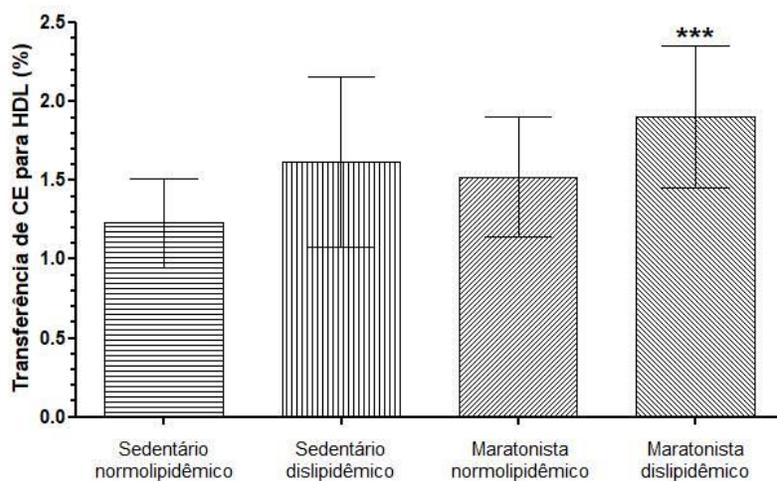
**Tabela 6.** Descrição dos parâmetros de transferência do HDL e reatividade vascular segundo grupos e resultado das comparações.

	Sedentário Normolipidêmico (n=12)	Sedentário Dislipidêmico (n=17)	Maratonista Normolipidêmico (n=13)	Maratonista Dislipidêmico (n=20)	Valor de p (ANOVA)	Valor de p (ANOVA) <sup>a</sup>
<b>Transferência de CE (%)</b>	1,23 ± 0,28	1,62 ± 0,54	1,52 ± 0,38	1,90 ± 0,45**	<b>0,001</b>	<b>0,024</b>
<b>Transferência de CL (%)</b>	2,22 ± 0,45	2,55 ± 0,88	2,62 ± 0,63	3,01 ± 0,77*	<b>0,030</b>	0,579
<b>Transferência sob lipólise (%)</b>	96,3 ± 12,3	97,1 ± 13,6	102,8 ± 8,0	100,90 ± 9,9	0,375	0,898
<b>Reatividade Vascular (%)<sup>§</sup></b>	4,52 ± 4,23	5,02 ± 6,96	5,56 ± 4,28	7,83 ± 10,93	0,667	0,508

Os dados estão expressos em média ± desvio padrão. As comparações foram realizadas por ANOVA, seguida por comparações múltiplas de Bonferroni. <sup>a</sup> ajustado por apoA-I e HDL-C. <sup>§</sup> parâmetro analisado em número menor de participantes por grupo (12,14,10 e 13, respectivamente). \* p<0,05 vs Sedentário Normolipidêmico; \*\* p<0,01 vs Sedentário Normolipidêmico.

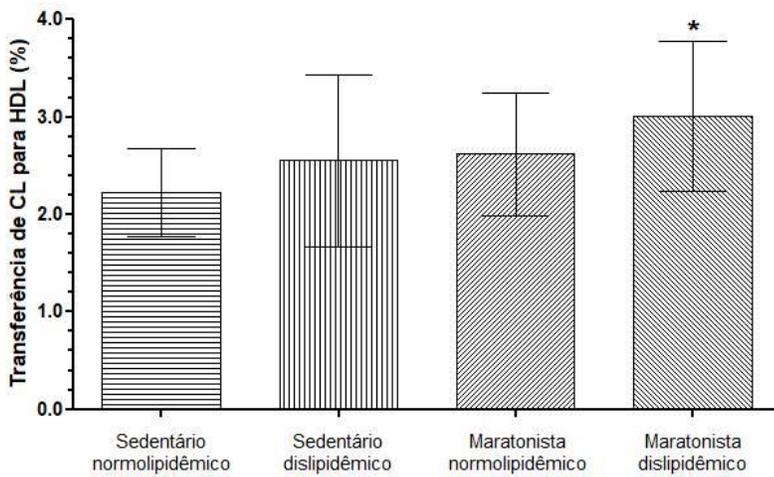
Fonte: Produção da própria autora, 2024.

Figura 9: Transferência do colesterol esterificado para a HDL a partir da nanoemulsão lipídica artificial nos quatro grupos estudados.



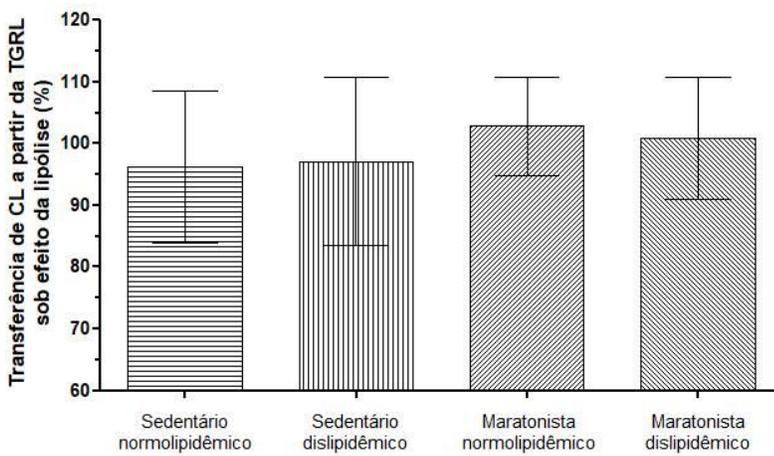
Fonte: Produção da própria autora, 2024.

Figura 10: Transferência do colesterol livre para a HDL a partir da nanoemulsão lipídica artificial nos quatro grupos estudados.



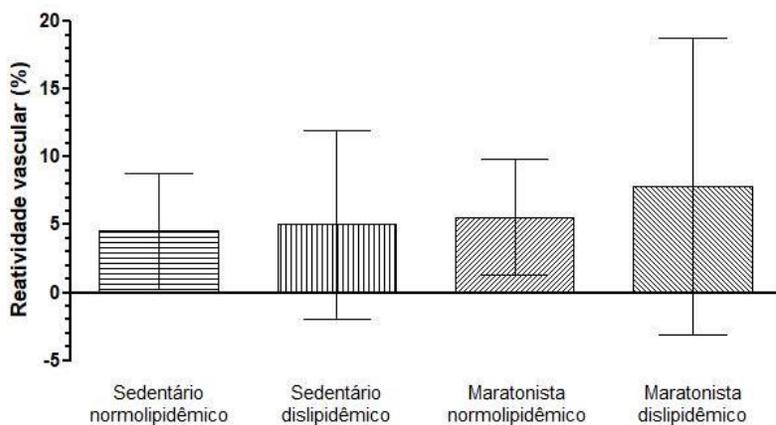
Fonte: Produção da própria autora, 2024

Figura 11: Transferência do colesterol livre para a HDL a partir da TGRL sob efeito da lipólise pela LPL nos 4 grupos estudados.



Fonte: Produção da própria autora, 2024

Figura 12: Reatividade vascular nos 4 grupos estudados.



Fonte: Produção da própria autora, 2024

Em subanálises estatísticas mostradas nas Tabelas 7 e 8, abaixo, avaliamos a composição da HDL, as transferências de colesterol e a reatividade vascular, comparando os maratonistas com os sedentários, sem a separação por dislipidemia. A porcentagem de CE na HDL foi maior ( $p < 0,029$ ) e a de triglicérides menor ( $p < 0,015$ ) nos maratonistas ( $20,7 \pm 4,4\%$  e  $7,9 \pm 4,3\%$ , respectivamente) comparados aos sedentários ( $18,1 \pm 4,7\%$  e  $11,36 \pm 6,41\%$ , respectivamente).

**Tabela 7.** Composição da HDL em maratonistas e sedentários.

	Sedentário (n = 29)	Maratonista (n = 33)	Valor de p (teste t de Student)
<b>Massa total (mg/dL)</b>	289,1 ± 49,9	302,9 ± 78,8	0,423
<b>Proteína total (%)</b>	51,1 ± 6,8	50,6 ± 6,2	0,733
<b>CE (%)</b>	18,1 ± 4,7	20,7 ± 4,4	<b>0,029</b>
<b>CL (%)</b>	5,4 ± 2,1	5,9 ± 1,6	0,336
<b>Triglicérides (%)</b>	11,4 ± 6,4	7,9 ± 4,3	<b>0,015</b>
<b>PL (%)</b>	14,1 ± 2,2	15,0 ± 2,6	0,137

Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, as comparações foram realizadas por teste t de Student. Abreviações: PL, Fosfolípides.

Fonte: Produção da própria autora, 2024.

Ainda sobre a análise entre maratonistas e sedentários, permanecem as mesmas diferenças das transferências de colesterol para HDL: transferência de CE e CL maior no grupo maratonista em comparação ao sedentário ( $p < 0,018$  e  $p < 0,020$ , respectivamente). Por outro lado, destaca-se aqui uma tendência de aumento ( $p = 0,097$ ) da transferência do CL a partir da TRGL sob efeito da lipólise induzida pela LPL nos maratonistas ( $101,6 \pm 9,1\%$ ) quando comparados aos sedentários ( $96,8 \pm 12,9\%$ ) (Tabela 8, abaixo).

**Tabela 8.** Transferência de colesterol e reatividade vascular de maratonistas e sedentários.

	<b>Sedentário (n=29)</b>	<b>Maratonista (n=33)</b>	<b>Valor de p (teste t de Student)</b>
<b>Transferência de CE (%)</b>	1,46 ± 0,48	1,75 ± 0,46	<b>0,018</b>
<b>Transferência de CL (%)</b>	2,41 ± 0,74	2,86 ± 0,73	<b>0,020</b>
<b>Transferência sob lipólise (%)</b>	96,8 ± 12,9	101,6 ± 9,1	0,097
<b>Reatividade Vascular (%)<sup>§</sup></b>	4,8 ± 5,8	6,9 ± 8,7	0,315

Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, as comparações foram realizadas por teste t de Student. <sup>§</sup> parâmetro analisado em número menor de participantes por grupo (27 e 24 respectivamente).

Fonte: Produção da própria autora, 2024.

A Tabela 9, abaixo, mostra os resultados de correlação entre as transferências de CE e CL para a HDL a partir da nanoemulsão lipídica, a transferência de CL a partir da TGRL sob efeito da lipólise induzida pela LPL e a reatividade vascular com outros parâmetros avaliados. Houve correlação positiva entre transferência de CE e de CL ( $r = 0,894$  e  $p < 0,001$ ). As transferências de CE e de CL estava positivamente correlacionadas com apoA-I, apoB, HDL-C, não-HDL-C, triglicérides e conteúdo de triglicérides da HDL. Além disso, a transferência de CL estava correlacionada positivamente com o Km/semana. A transferência de CL a partir da TGRL sob efeito da lipólise e a reatividade vascular mostram correlação positiva apenas com a apoA-I e HDL-C. Apenas a reatividade vascular se correlacionou positivamente com a percentagem de CE da HDL. A correlação entre a reatividade vascular e PON-1 foi a única inversa dentre todas as correlações estatisticamente significativas.

**Tabela 9.** Correlações dos parâmetros de transferências de colesterol com características bioquímicas e do metabolismo da HDL.

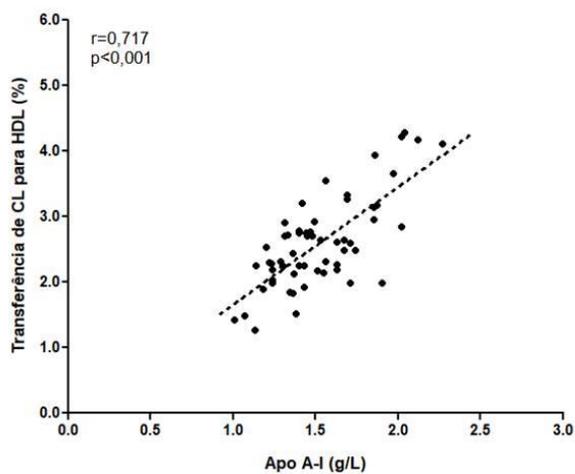
Correlação		Transferência CE (%)	Transferência CL (%)	Transferência de CL sob Lipólise (%)	Reatividade Vascular (%)
<b>Transferência de CL (%)</b>	r	0,894			
	p	<b>&lt;0,001</b>			
<b>Transferência de CL sob Lipólise (%)</b>	r	-0,019	0,083		
	p	0,886	0,521		
<b>Reatividade Vascular (%)</b>	r	0,165	0,014	0,006	
	p	0,246	0,925	0,969	
<b>ApoA-I (g/L)</b>	r	0,653	0,717	0,320	0,301
	p	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,011</b>	<b>0,032</b>
<b>ApoB (g/L)</b>	r	0,569	0,365	-0,099	0,015
	p	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,004</b>	0,442	0,915
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	r	0,276	0,343	0,273	0,406
	p	<b>0,030</b>	<b>0,006</b>	<b>0,032</b>	<b>0,003</b>
<b>Não HDL-C (mg/dL)</b>	r	0,536	0,335	-0,198	0,084
	p	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,008</b>	0,122	0,557
<b>LDL-C (mg/dL)</b>	r	0,394	0,131	-0,181	0,206
	p	<b>0,002</b>	0,309	0,159	0,147
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>	r	0,431	0,516	-0,096	-0,201
	p	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,456	0,157
<b>Kilômetros/semana</b>	r	0,202	0,371	0,287	-0,285
	p	0,261	<b>0,034</b>	0,105	0,177
<b>Anos de prática</b>	r	0,153	0,164	0,257	-0,301
	p	0,396	0,362	0,148	0,153
<b>Idade (anos)</b>	r	0,286	0,247	0,202	0,224
	p	<b>0,024</b>	0,053	0,116	0,114
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	r	-0,029	-0,073	-0,124	-0,269
	p	0,821	0,571	0,336	0,057
<b>CETP (ug/mL)</b>	r	-0,075	-0,028	-0,162	0,137
	p	0,567	0,830	0,213	0,343
<b>LCAT (ug/mL)</b>	R	0,259	0,175	0,065	-0,081
	P	0,073	0,228	0,658	0,629
<b>PON1 (U/L)</b>	R	0,059	0,201	0,214	-0,308
	P	0,664	0,138	0,113	<b>0,029</b>
<b>Massa total-HDL (mg/dL)</b>	R	0,179	0,145	-0,198	-0,066
	P	0,164	0,260	0,123	0,644
<b>Proteína total - HDL (%)</b>	R	-0,123	-0,055	-0,076	-0,123
	P	0,341	0,674	0,556	0,389
<b>CE - HDL (%)</b>	R	-0,194	-0,235	0,108	0,386
	P	0,130	0,066	0,405	<b>0,005</b>

<b>CL – HDL (%)</b>	R	0,292	0,168	0,089	-0,047
	P	<b>0,021</b>	0,192	0,492	0,745
<b>Triglicérides - HDL (%)</b>	R	0,252	0,254	-0,112	-0,187
	P	<b>0,048</b>	<b>0,046</b>	0,385	0,190
<b>Fosfolípidos - HDL (%)</b>	R	-0,107	-0,116	0,184	0,041
	P	0,409	0,369	0,152	0,774
<b>Tamanho de HDL (nm)</b>	R	0,199	0,199	-0,169	-0,054
	P	0,124	0,124	0,193	0,711

As análises foram realizadas através da correlação de Pearson.

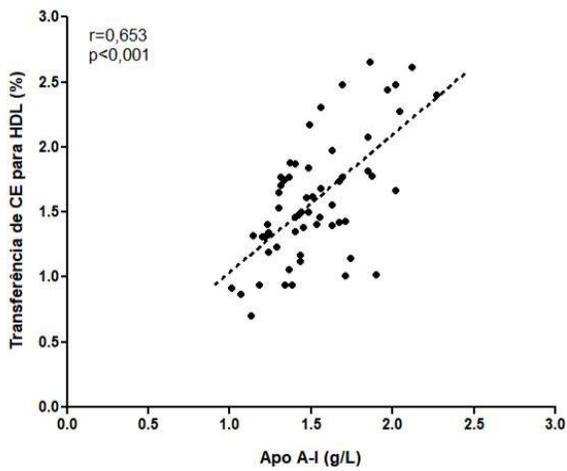
Fonte: Produção da própria autora, 2024.

Figura 13: Correlação da transferência do CL para HDL e apoA-I.



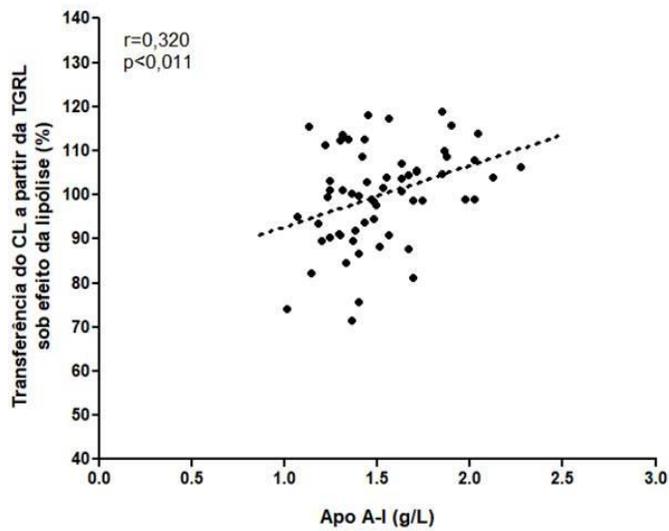
Fonte: Produção da própria autora, 2024.

Figura 14: Correlação da transferência do CE para HDL e apoA-I.



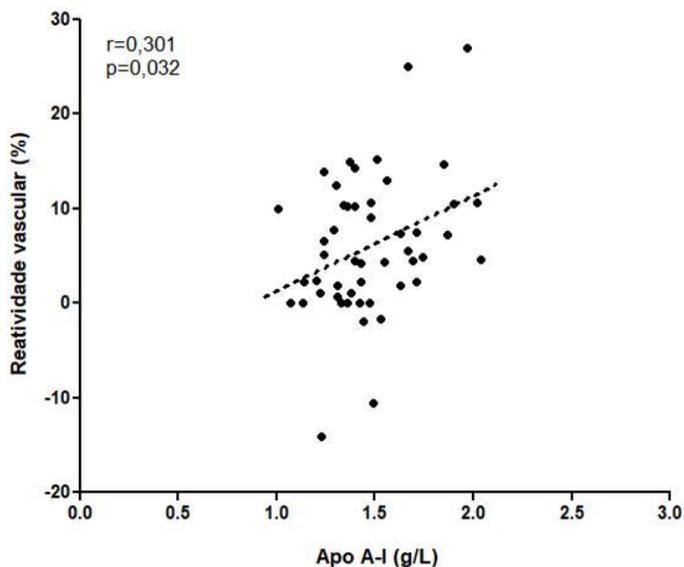
Fonte: Produção da própria autora, 2024.

Figura 15: Correlação da transferência do CL a partir da TGRL sob lipólise pela ação da LPL e apoA-I.



Fonte: Produção da própria autora, 2024.

Figura 16: Correlação da reatividade vascular e apoA-I.



Fonte: Produção da própria autora, 2024.

A Tabela 10, abaixo, mostra que, conjuntamente, apenas a apoA-I apresentou influência estatisticamente significativa na transferência do CE ( $p<0,001$ ), sendo que a cada aumento de uma unidade na apoA-I houve aumento de 1,45 na transferência de CE. Do mesmo modo, a transferência de CL sofreu influência estatisticamente significativa da apoA-I e dos triglicérides ( $p<0,001$ ); a cada aumento de uma unidade de apoA-I houve aumento de 2,12 na transferência de CL e a cada aumento de uma unidade de triglicérides houve aumento de 0,003 na transferência de CL. A transferência de CL sob lipólise não sofreu influência conjuntamente de nenhum dos parâmetros avaliados ( $p<0,001$ ). A reatividade vascular sofre influência negativa da atividade da PON-1; diminuiu em média 0,06% a cada aumento de uma unidade da atividade de PON-1 independente das demais características ( $p=0,010$ ). A variabilidade das transferências de CE e CL para HDL explicada pelas variáveis dos modelos foram, respectivamente, 70,7% e 74,4%, e a reatividade vascular teve sua variabilidade explicada apenas 29% pelas variáveis do modelo ( $R^2$ ).

**Tabela 10.** Modelos de regressão linear múltipla para os parâmetros de funcionalidade da HDL, segundo as características clínicas.

Desfecho	Fator	Coefficiente	Desvio Padrão	Valor t	p	R <sup>2</sup>
Transferência de CE	Constante	-0,730	0,278	-2,62	<b>0,011</b>	0,707
	Idade	0,000	0,006	-0,04	0,972	
	ApoA-I	1,454	0,316	4,61	<b>&lt;0,001</b>	
	ApoB	0,204	0,507	0,40	0,689	
	HDL-C	-0,010	0,007	-1,55	0,126	
	Não HDL-C	0,014	0,015	0,89	0,377	
	LDL-C	-0,011	0,015	-0,73	0,470	
	Triglicérides	-0,001	0,003	-0,51	0,614	
Transferência de CL	Constante	-0,502	0,394	-1,27	0,208	0,744
	Idade	-0,008	0,009	-0,88	0,384	
	ApoA-I	2,123	0,454	4,67	<b>&lt;0,001</b>	
	ApoB	0,646	0,731	0,88	0,381	
	HDL-C	-0,005	0,009	-0,58	0,561	
	Não HDL-C	-0,003	0,004	-0,66	0,510	
Transferência de CL sob lipólise	Triglicérides	0,003	0,001	3,91	<b>&lt;0,001</b>	0,104
	Constante	80,072	7,702	10,40	<b>&lt;0,001</b>	
	ApoA-I	11,020	7,981	1,38	0,173	
	HDL-C	0,046	0,162	0,29	0,775	
Reatividade Vascular (%)	Constante	1,490	14,298	0,10	0,917	0,290
	IMC	-0,169	0,456	-0,37	0,713	
	ApoA-I	1,517	6,269	0,24	0,810	
	HDL-C	0,192	0,121	1,59	0,120	
	PON1	-0,060	0,022	-2,70	<b>0,010</b>	

Análises realizadas por regressão linear múltipla (modelo completo).

Fonte: Produção da própria autora, 2024.

## 8. DISCUSSÃO

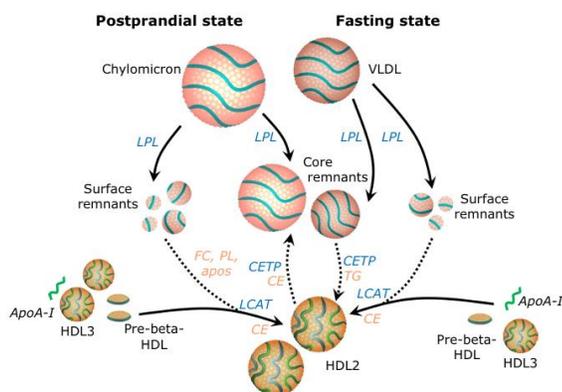
A atividade física aeróbica leva a uma adaptação do organismo para melhor aproveitamento e eficiência energética, função que está altamente associada ao metabolismo da HDL. Demonstrou-se que, em ratos, a atividade física é capaz de aumentar a LPL, assim como elevar a massa de LCAT e a expressão dos ácidos ribonucleicos mensageiros (mRNA) de ABCA1, ABCG1 e liver X receptor (LXR) do fígado (RAHMATI-AHMADABAD *et al.*, 2019). Nesse mesmo sentido, Ferguson *et al.* (1985) demonstraram um aumento da atividade da LPL em humanos após sessões de gasto energético 1,100, 1,300 e 1,500kcal, coincidindo com o aumento do HDL-C nestes indivíduos.

Durante o exercício físico, as fontes de energia disponíveis pelo organismo são o glicogênio, proveniente da glicogenólise hepática ou aqueles presente nas fibras musculares esqueléticas, e os ácidos graxos livres, provenientes da lipólise do tecido adiposo ou da hidrólise dos triglicérides das VLDLs. As atividades físicas de curta duração utilizam como forma primária de energia o glicogênio, ao passo que a atividade física aeróbica prolongada, como a maratona, tem como principal fonte a oxidação de gorduras (JEPPESEN *et al.*, 2012). Ademais, o treinamento de *endurance* aumenta a capacidade da musculatura esquelética em utilizar as fontes lipídicas ao invés do glicogênio como fonte energética, o que poderia em parte explicar as mudanças no perfil lipídico provocadas pelo exercício (EARNEST *et al.*, 2013).

A partir dessas observações, pode-se inferir que a atividade física aeróbica prolongada altera o metabolismo da HDL através do aumento da ação da LPL no endotélio vascular. Essa lipase é responsável pela hidrólise dos triglicérides dos quilomícrons e das VLDLs, processo que resulta na liberação de remanescentes de seu core, assim como os de superfície. Esses últimos são incorporados às partículas de pré-beta HDL, HDL3 ou mesmo às da apoA1, compondo partículas maiores que, posteriormente, sofrem a ação da LCAT, que esterifica o colesterol livre gerando partículas maiores, as HDL2 (DARABI *et al.*, 2022). Além disso, observa-se que a atividade física de alto volume é capaz de aumentar o efluxo do colesterol pelas vias global e não-ABCA1 mediadas, com pouca alteração no efluxo associado ao ABCA1. Tal achado pode ser justificado pelo aumento de partículas de HDL já enriquecidas de lípidos, que seriam removidas da circulação por essas outras vias (SARZYNSKI *et al.*, 2018).

Figura 17:

Commented [GS1]: Nomear figura e colocar na tabela de figuras



Fonte: DARABI *et al.*, 2022.

O ensaio de transferência de colesterol livre para a HDL realizada num ambiente de lipólise dos triglicérides das TGRLs mediada pela LPL versa a respeito da capacidade dessa partícula em incorporar os remanescentes de superfície residuais da VLDL ou quilomícrons. Essa técnica, portanto, é um método de avaliação da funcionalidade da HDL no passo inicial de seu metabolismo, com ênfase no momento pós prandial ou mesmo jejum quando da aquisição de energia a partir de fontes lipídicas. Tal avaliação ganha especial importância na medida em que consegue propor um mecanismo que associa a HDL ao metabolismo de triglicérides e as doenças cardiovasculares (CHAPMAN *et al.*, 1981; FENG *et al.*, 2020).

No presente estudo, quando analisados os quatro grupos separadamente, não houve diferença entre a transferência do CL após lipólise das TGRLs. Todavia, notou-se uma tendência a maior transferência nos maratonistas como um grupo, quando comparado aos indivíduos sedentários, ainda sem diferença estatística, possivelmente pela perda de poder estatístico do presente estudo pelo tamanho das amostras.

Previamente, Feng *et al.* (2020) reportaram redução da transferência de CL a partir das TGRLs em pacientes com elevação de risco cardiovascular e conhecida redução da funcionalidade da HDL, como DM2, HDL-C extremamente aumentado (HDL>100mg/dL) e após IAM, mostrando a relevância dessa análise. Sob uma outra perspectiva, Olchawa *et al.* (2004) comparou

25 atletas de endurance do sexo masculino com 33 indivíduos com menos de 90 minutos de atividade física semanal quanto às concentrações e atividades da CETP e da LCAT, mostrando um aumento de 23% da atividade da LCAT nos atletas, mas sem diferenças nos demais parâmetros. Embora não encontremos diferença entre os níveis de LCAT, o presente estudo também não mostrou diferença entre as massas de CETP entre os diferentes grupos.

O processo de transferência de colesterol a partir da nanoemulsão lipídica artificial demonstra a propensão do colesterol em se associar às partículas contendo apoA-I, em detrimento do contingente de apoB. Este comportamento está correlacionado às propriedades ateroprotetoras da HDL, conforme discutido por Maranhão et al. (2014). O ensaio avalia a capacidade da HDL em receber diferentes lípidos a partir de uma partícula que mimetiza a LDL. Este processo é influenciado por proteínas plasmáticas como CETP e PTLP, a depender do tipo de lipídeo estudado. Assim, esta técnica permite uma avaliação indireta da ação da CETP presente no plasma dos indivíduos investigados. Com esta metodologia, vários estudos tem mostrado alteração na capacidade da HDL em receber lípidos em diferentes condições patológicas, que tem a aterosclerose como ponto crucial no seu desenvolvimento, como a DAC precoce (MARANHÃO et al., 2012), DAC com prévio evento isquêmico cerebrovascular (BARBOSA et al., 2019), a doença arterial obstrutiva periférica (RIBEIRO et al., 2021), DM (SPRANDEL et al., 2015; TAVONI et al., 2020), hipercolesterolemia familiar (MARTINEZ et al., 2013), ou lúpus eritematoso sistêmico (LANG et al., 2022).

Por outro lado, em situações anti-ateroscleróticas, a capacidade de receber lípidos da HDL pode estar melhorada. Previamente, Casella Filho et al. (2011) havia demonstrado aumento na transferência do CE e CL após 3 meses de treinamento físico aeróbico em indivíduos com síndrome metabólica. Nesse mesmo sentido, em indivíduos saudáveis com idade entre 19 e 30 anos submetidos a 18 semanas de treinamento físico, houve o aumento da transferência do CE (DA SILVA et al., 2019).

Em consonância com o descrito, no presente estudo demonstramos que maratonistas com dislipidemia apresentaram maior transferência de CE e CL em comparação aos sedentários normolipidêmicos; não foram encontradas diferenças significativas em outras comparações entre os grupos. Este achado complementa o estudo de Vaisberg et al. (2012), que analisou apenas maratonistas normolipidêmicos, observando o aumento na transferência de CL em relação aos sedentários. Portanto, nossos resultados indicam que atletas, mesmo com dislipidemia, possuem

maior capacidade de aquisição de lípidos pela HDL em comparação aos sedentários normolipidêmico.

Ainda sobre a relevância da atividade física no metabolismo de lípidos, Vinagre et al. (2007) comparou a cinética do LDL em indivíduos ciclistas, com práticas de 3 a 4 vezes por semana, em sessões de duração mínima de 2 horas, comparados com sedentários. Foi mostrado significativo aumento no clearance de LDL e redução dos níveis de LDL oxidada circulante nos atletas. Esse dado pode ser justificado pelo aumento na quantidade de receptores de LDL na musculatura esquelética nos indivíduos treinados, aumentando o seu turnover e, assim, reduzindo o tempo de exposição do endotélio a partículas aterogênicas (VINAGRE et al., 2007).

Sobre a capacidade antioxidante da HDL, no presente estudo não observamos diferenças estatísticas entre os grupos em relação à atividade da PON-1, o que pode ser explicado pelas significativas variações deste parâmetro na população geral, associadas a diferentes polimorfismos genéticos, conforme demonstrado por Brites et al. (2006). Outros estudos prévios, todavia, foram capazes de mostrar nos atletas aumento da relação HDLox/LDLox após a atividade física, sugerindo nesses indivíduos maior capacidade de antioxidação da HDL. Ressaltamos aqui o estudo de Benedetti et al. (2018), que demonstraram após uma ultramaratona com duração de 24h, não haver elevação da LDLox, achado acompanhado por um aumento da concentração da PON-1 durante e imediatamente após a competição, assim como da capacidade antioxidante total plasmática. A partir desses dados, pode-se inferir que esses corredores não apresentam maior exposição a essas partículas aterogênicas durante a prática de suas atividades por ação possivelmente associada à capacidade antioxidante da HDL.

Neste estudo, ainda observamos uma correlação inversa entre PON-1 e reatividade vascular, achado de difícil interpretação, uma vez que ambas estão associadas à função endotelial, sendo a PON-1 associada à ativação da eNOS mediada pela HDL (EREN et al., 2013). Nas regressões múltiplas lineares, mostrou-se que as variáveis incluídas nesse modelo explicariam apenas 29% da variabilidade encontrada. Assim, possivelmente, outros fatores tem maior implicação nessa variação. Em especial, sabe-se que a PON-1 está associada a grande variação de polimorfismos, fator confundidor de sua interpretação, como descrito acima. (NALCAKAN et al., 2016).

Por sua vez, foi mostrado que a reatividade vascular fluxo-mediada encontra-se aumentada após intervenções que aumentem a capacidade cardiorrespiratória, sendo essa magnitude de efeito

maior nos indivíduos que praticaram treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) que naqueles que praticaram atividade aeróbica de moderada intensidade contínua (RAMOS et al., 2015). Esses achados versam a respeito da importância da intensidade do exercício para potencializar seu benefício na função endotelial. Nesse mesmo sentido, observa-se correlação direta entre capacidade cardiorespiratória e reatividade vascular fluxo mediada (GOTO et al., 2003).

O estudo da reatividade vascular fluxo mediada baseia-se na indução de liberação de óxido nítrico a partir da ativação de eNOS endotelial, que por sua vez é desencadeada pelo estresse de cisalhamento secundário às manobras realizadas. Sorensen et al. (1995) encontraram variação de 7% com desvio padrão de 1% com a técnica realizada abaixo da fossa antecubital, valores próximos dos encontrados aqui, ainda que a variabilidade tenha sido maior.

Quanto às diferentes técnicas de avaliação da reatividade vascular, Vogel et al. (2000) demonstraram que em comparação à aferição acima ou abaixo da fossa cubital, a última leva a uma menor variação do diâmetro arterial e, portanto, necessitaria de um maior número de voluntários para demonstrar o efeito esperado. A crítica à essa abordagem baseia-se na presença de isquemia como potencial fator confundidor quando há compressão distal ao sítio na realização das medidas. Nesse mesmo trabalho, demonstrou-se que a reatividade vascular encontra-se reduzida em indivíduos com fatores de risco cardiovasculares, como dislipidemia, em concordância com outros achados da literatura (CELERMAJER et al., 1992), o que pode levar à consideração de que possivelmente esse parâmetro esteja de fato prejudicado nos maratonistas com dislipidemia, apesar da atividade física.

Apesar de estudo prévio demonstrar aumento do tamanho médio da HDL associado à prática de atividade física (DA SILVA et al., 2019), tal achado não foi reproduzido neste estudo. Pode-se citar aqui possíveis dificuldades associadas à técnica, com precipitação das partículas maiores de HDL ou mesmo dissociação de apo alterando o perfil das partículas (DAVIDSON et al., 2016). Por outro lado, Parra et al. (2014) mostrou associação entre diâmetros de HDL menor que 8.22nm e menor espessura médio-intimal das carótidas, sendo que neste estudo todas as medidas estavam acima desse limiar.

A respeito da composição da HDL, notamos menor porcentagem de triglicérides de todos os grupos quando comparados aos sedentários com dislipidemia. Tal dado torna-se interessante ao se ponderar que, na avaliação triglicérides séricos, apenas houve diferença entre maratonista

normolipidêmico e sedentários dislipidêmico. Apesar de não haver diferença entre o conteúdo de CE entre os 4 grupos, quando fazemos análise dos maratonistas em contraposição aos sedentários, aparece maior percentual de CE nos corredores. Esses dados somados levam a acreditar que, apesar da dislipidemia, esses maratonistas apresentam partículas de HDL com manutenção de suas características antioxidantes (HANSEL et al., 2006).

Por outro lado, os maratonistas normolipidêmicos apresentaram maior percentual de fosfolípides na HDL quando comparados aos maratonistas dislipidêmicos e sedentários normolipidêmicos, o que pode refletir melhor capacidade de efluxo de CL via SRBI da partícula nesse grupo. Entretanto, essa capacidade está altamente associada aos tipos de fosfolípides presentes, sendo o enriquecimento de fosfatidilcolina e esfingomiéline na membrana da HDL relacionados a esse ganho de função (YANCEY et al., 2000). Portanto, maior conhecimento sobre a lipídica dessa partícula faz-se necessário para melhor avaliação desse parâmetro.

Nas análises de correlação, mostramos que todas as transferências aqui avaliadas, assim como com a reatividade vascular, correlacionaram-se positivamente com a apoA-I e com HDL-C, o que não havia antes sido demonstrado na literatura. Neste mesmo sentido, encontramos, como esperado, que os atletas, independente de serem dislipidêmicos ou não, apresentam níveis séricos aumentados tanto da apoA-I quanto do HDL-C. Impõe-se aqui a atividade física como principal fator relacionado ao desempenho destas análises, podendo-se inferir que a prática de atividade física aeróbica de alto volume não está relacionada à formação de partículas disfuncionais de HDL, apesar de ocorrer o aumento de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF $\alpha$ , durante o exercício (VAISBERG et al., 2012).

Ao analisar a concentração de apoB, não HDL-C e triglicérides, todos estes parâmetros se correlacionaram positivamente com as transferências de colesterol esterificado e não esterificado a partir da nanoemulsão lipídica, enquanto que o LDL-C correlacionou-se apenas com a primeira; nenhum desses parâmetros se correlacionaram com a transferência a partir da TGRL. Tal associação havia sido descrita em trabalhos anteriores de nosso grupo, que investigaram associação de atividade física e funcionalidade de HDL em diferentes cenários. (DA SILVA et al., 2019; BRAGA et al. 2023). Tal achado é de desafiadora interpretação, todavia, não invalida os resultados obtidos, uma vez que o que medimos é a fração de lípidos transferida para a HDL, mostrando a preferência de aceitação do colesterol para essa partícula, com interferência da atividade da CETP e proteína de transferência de fosfolípides nesses indivíduos.

Outro resultado interessante aqui observado foi a correlação positiva entre Km/semana praticados pelos maratonistas e a transferência de CL. São necessários maiores investigações, mas podemos sugerir que, à semelhança do que é observado com o aumento do HDL-C, poderia existir uma associação dose-dependente entre a corrida e a transferência de colesterol.

Observamos que, neste trabalho, a idade correlacionou-se positivamente com a transferência de CL. Em um estudo recente de nosso grupo, BRAGA et al. (2023) compararam idosos ativos e sedentários a jovens ativos e sedentários, demonstrando maior transferência de CL nos dois grupos ativos independentemente da idade dos participantes. Tais achados sugerem que a atividade física sobrepõe-se ao envelhecimento na funcionalidade da HDL no que diz respeito a esse parâmetro.

Apesar de todos os participantes serem eutróficos como critério de inclusão, os maratonistas normolipidêmicos apresentaram menor IMC que nos grupos dislipidêmicos. Todavia, este dado não deve interferir nas análises de transferência a partir da nanoemulsão lipídica artificial, uma vez que estudo recentemente publicado por De Oliveira et al. (2024) demonstrou não haver diferença entre as transferências de indivíduos com obesidade grau 3 em comparação aos indivíduos eutróficos.

## **9. LIMITAÇÕES**

O presente estudo traz como principal limitação a não realização de testes cardiopulmonares, apesar de quantificação da atividade física programada realizada, o que torna possível que haja variação da capacidade física dos indivíduos a depender de seu passado e atividades habituais. Tampouco foram detalhadas as dietas realizadas por cada um, dado que poderia interferir no metabolismo da HDL. Além disso, as análises foram feitas apenas em indivíduos do sexo masculino, não sendo possível extrapolar completamente seus resultados para aquelas do sexo feminino. Também houve perda de algumas amostras na análise da LCAT, devido a problemas técnicos, tornando a interpretação destes dados mais limitada. Por tratar-se de um estudo em coorte, podemos ainda citar como potencial viés outras variações interpessoais previamente desconhecidas e, portanto, não controladas. Por último, podemos citar que o poder da amostra foi calculado para a análise da transferência de colesterol a partir da nanoemulsão artificial em atletas antes e após uma maratona e, assim, talvez maior número de participantes pudesse demonstrar diferenças aqui não encontradas em outros resultados.

## **10. PERSPECTIVAS**

Como perspectivas, a realização da lipidômica da HDL desses participantes pode trazer interessantes resultados sobre a relação entre composição e a função destas partículas e a prática de exercício físico de endurance. Sobre o metabolismo geral de lípidos, a análise da capacidade de efluxo do colesterol pela HDL trariam relevantes apreciações sobre o tema.

## **11. CONCLUSÃO**

Os presentes resultados, comparando a funcionalidade da HDL em maratonistas com e sem dislipidemia com seus pares sedentários, apontam para um benefício da prática de atividade física vigorosa de alto volume, como a maratona, mesmo nos indivíduos dislipidêmicos. Futuros estudos poderão explorar mais detalhadamente outras características da HDL, como o efluxo do colesterol ou a análise lipidômica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AENGEVAEREN, Vincent *et al.* Relationship Between Lifelong Exercise Volume and Coronary Atherosclerosis in Athletes. **Circulation**, v. 136, n. 2, p. 138-148, 11 jul. 2017.
- AGACHAN, Bedia *et al.* 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 Biochemistry and Function**, v. 22, n. 3, p. 163-168, mai. 2004.
- ANDERSEN, Jens Jakob. **The State of Running 2019**. International Institute for Race Medicine. Disponível em: <https://racemedicine.org/the-state-of-running-2019/>. Acesso em: 29 set. 2022.
- ANGELANTONIO, Emanuele di. Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease. **Journal of the American Medical (Jama)**, [S.L.], v. 302, n. 18, p. 1993-2000, 11 nov. 2009.
- ANSELL, Benjamin J. *et al.* High-density lipoprotein: is it always atheroprotective?. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 8, n. 5, p. 405-411, set. 2006.
- BARTER PJ, Caulfield *et al.* ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. **New England Journal Medicine**, v. 21, n. 357, nov. 2007.
- BEN-AICHA, Soumaya *et al.* Advances in HDL: much more than lipid transporters. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 3, p. 732, 22 jan. 2020.
- BENEDETTI, Serena *et al.* Impact of the 24-h ultramarathon race on homocysteine, oxidized low-density lipoprotein, and paraoxonase 1 levels in professional runners. **Plos One**, v. 13, n. 2, 2 fev. 2018.
- BERNECKER, C. *et al.* Evidence for an exercise induced increase of TNF-a and IL-6 in marathon runners. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 23, n. 2, p. 207-214, mar. 2013.
- BERTRAND, Marie-Jeanne *et al.* Inflammation and beyond: new directions and emerging drugs for treating atherosclerosis. **Expert Opinion on Emerging Drugs**, v. 22, n. 1, p. 126, mar. 2017.
- BORJA, Mark S. *et al.* Apolipoprotein A-I exchange is impaired in metabolic syndrome patients asymptomatic for diabetes and cardiovascular disease. **Plos One**, v. 12, n. 8, 2 ago. 2017.
- BRAGA, Pedro G. S. *et al.* Regular Practice of Physical Activity Improves Cholesterol Transfers to High-Density Lipoprotein (HDL) and Other HDL Metabolic Parameters in Older Adults. **Nutrients**, v. 15, nov. 2023.
- BRITES, Fernando *et al.* HDL capacity to inhibit LDL oxidation in well-trained triathletes. **Life Sciences**, v. 78, n. 26, p. 3074-3081, 2006.
- CAMONT, Laurent *et al.* Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. **Trends In Molecular Medicine**, v. 17, n. 10, p. 594-603, out. 2011.
- CARVALHO, Luiz Sergio *et al.* HDL levels and oxidizability during myocardial infarction are associated with reduced endothelial-mediated vasodilation and nitric oxide bioavailability. **Atherosclerosis**, v. 237, n. 2, p. 840-846, dez. 2014.
- CASELLA-FILHO, Antonio *et al.* Effect of Exercise Training on Plasma Levels and Functional Properties of High-Density Lipoprotein Cholesterol in the Metabolic Syndrome. **The American Journal Of Cardiology**, v. 107, n. 8, p. 1168-1172, abr. 2011.

CELERMAJER D. S. *et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **Lancet**, v. 11, n. 340, 1992.

CESAR, L. *et al.* Diretriz de Doença Coronária Estável. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 103, n. 2, p. 1-59, ago. 2014.

CHAPMAN, M. John; GINSBERG, Henry N. Evolocumab Treatment of Hypercholesterolemia in OSLER-1. **Journal Of The American College Of Cardiology**, v. 74, n. 17, p. 2147-2149, out. 2019.

CHAPMAN, M. J., *et al.* A density gradient ultracentrifugal procedure for the isolation of the major lipoprotein classes from human serum. **J. Lipid Res**, v. 22, p.339–358, 1981.

CHARY, Abdolreza *et al.* Association Between HDL2-C and HDL3-C with Cardiovascular Disease: A Nested Case-Control Study in an Iranian Population. **International journal of endocrinology and metabolism**, vol. 22, dec. 2023.

CORRETTI, M. C. *et al.* Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. **Am J Physiol**, apr. 1995.

COSTA, Lucio *et al.* Modulation of paraoxonase (PON1) activity. **Biochemical Pharmacology**, v. 69, n. 4, p. 541-550, fev. 2005.

DA SILVA, J. L. *et al.* Aerobic Training in Young Men Increases the Transfer of Cholesterol to High Density Lipoprotein In Vitro: Impact of High Density Lipoprotein Size. **Lipids**, v. 54, n. 6-7, p. 381-388, jun. 2019.

DARABI, Maryam; KONTUSH, Anatol. High-density lipoproteins (HDL): Novel function and therapeutic applications. **Biochimica et biophysica acta. Molecular and cell biology of lipids**, v. 1867, 2022.

DAVIDSON, W. S. *et al.* The effects of apolipoprotein B depletion on HDL subspecies composition and function. **Journal Of Lipid Research**, v. 57, n. 4, p. 674-686, abr. 2016.

DAWBER, Thomas R. *et al.* Coronary Heart Disease in the Framingham Study. **American Journal of Public Health and the Nations Health**, v. 47, n. 42, p. 4-24, abr. 1957.

DE OLIVEIRA, W. P. C. *et al.* Cholesterol transfer to high-density lipoprotein in obesity and the effects of weight loss after bariatric surgery. **Clin Obes**, jun. 2024.

DERGUNOV, Alexander D.; BASEROVA, Veronika B.. Different Pathways of Cellular Cholesterol Efflux. **Cell Biochemistry And Biophysics**, v. 80, n. 3, p. 471-481, 23 jun. 2022.

DESFORGES, Jane; GORDON, David; RIFKIND, Basil. High-Density Lipoprotein — The Clinical Implications of Recent Studies. **New England Journal of Medicine**, v. 321, n. 19, p. 1311-1316, 9 nov. 1989.

DJURIC, Dragan *et al.* Age-Related Progressive Brachial Artery Endothelial Dysfunction Precedes the Changed Carotid and Left Ventricular Geometry in Healthy Humans. **Angiology**, v. 50, n. 7, p. 555-561, jul. 1999.

DURSTINE, J. L. *et al.* Lipids, lipoproteins, and exercise. **J Cardiopulm Rehabil**, n. 22, p. 385–398, 2002.

EARNEST C. P *et al.* Maximal estimated cardiorespiratory fitness, cardiometabolic risk factors, and metabolic syndrome in the aerobics center longitudinal study. **Mayo Clin. Proc.**, n. 88, p.259-270, 2013.

EREN E. *et al.* Functionally defective high-density lipoprotein and paraoxonase: a couple for endothelial dysfunction in atherosclerosis. **Cholesterol**, oct. 2013.

FENG, M. *et al.* Free cholesterol transfer to high-density lipoprotein (HDL) upon triglyceride lipolysis underlies the U-shape relationship between HDL-cholesterol and cardiovascular disease. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 27, n. 15, p. 1606-1616, 15 out. 2020.

FERGUSON M. A. *et al.* Effects of four different single exercise sessions on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase. **J Appl Physiol**, v. 85, n.3, p. 1169-74, sept. 1998.

FICKER, Elisabeth *et al.* Exercise training accelerates the removal from plasma of LDL- like nanoemulsion in moderately hypercholesterolemic subjects. **Atherosclerosis**, v. 212, n. 1, p. 230-236, set. 2010.

FLEISS, J. L. **The design and analysis of clinical experiments**. New York: Wiley, p. 432, 1986.

FRANCZY, B. The impact of Aerobic exercise on HDL quantity and Quality: *A Narrative Review*. **Internal Journal of Molecular Sciences**, n. 24, feb. 2023, 24.

FRIEDEWALD, W. T. *et al.* Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499-502, jun. 1972.

FRIEDRICH, Kai *et al.* Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation. **Trends In Molecular Medicine**, v. 17, n. 10, p. 556-563, 11 out. 2011.

GANJALI, S. *et al.* Compositional and functional properties of high-density lipoproteins in relation to coronary in-stent restenosis. **Arch. Med. Sci.**, n. 19, 2023.

GIBSON, C. M. *et al.* AEGIS-II Committees and Investigators. Apolipoprotein A1 Infusions and Cardiovascular Outcomes after Acute Myocardial Infarction. **N Engl J Med.**, v. 390, n. 17, may. 2024.

HAFIANE, Anouar; GENEST, Jacques. High density lipoproteins: measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk. **BBA Clinical**, v. 3, p. 175-188, jan. 2015.

HANSEL, Boris *et al.* Alterations in lipoprotein defense against oxidative stress in metabolic syndrome. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 8, n. 6, p. 501-509, nov. 2006.

HERBERT, P. *et al.* High-density lipoprotein metabolism in runners and sedentary men. **Journal of the American Medical (JAMA)**, v. 252, n. 8, p. 24-31, ago. 1984.

HOZO, Stela Pudar *et al.* Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. **Bmc Medical Research Methodology**, v. 5, n. 1, p. 5-13, 20 abr. 2005.

INABA Y. *et al.* Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery a meta-analysis. **Int J Cardiovasc Imaging**, n. 26, v. 6, p. 631-40, 2010.

JENSEN-URSTAD, K. *et al.* Preserved vascular reactivity in elderly male athletes. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 9, n. 2, p. 88-91, 2 abr. 1999.

JEPPESEN J; KIENS B. Regulation and limitations to fatty acid oxidation during exercise. **J Physiol**, v. 590, p. 1059-68, 2012.

KELLEY, George; KELLEY, K. Aerobic exercise and HDL2-C: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Atherosclerosis**, v. 184, n. 1, p. 207-215, jan. 2006.

KHERA, Amit *et al.* Cholesterol Efflux Capacity, High-Density Lipoprotein Function, and

Atherosclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 2, p. 127-135, 13 jan. 2011.

KIRKWOOD, B. R.; STERNE, J. A. C. **Essential medical statistics**. Blackwell Science: Massachusetts, USA. p. 502, 2006.

KO D. T. *et al.* High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-Specific Mortality in Individuals Without Previous Cardiovascular Conditions: The CANHEART Study. **J Am Coll Cardiol.**, v. 68, n. 19, p. 2073-83, nov. 2016.

KODAMA, Satoru *et al.* Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. **Archives of Internal Medicine**, v. 167, n. 10, p. 999-1008, 28 mai. 2007.

KONTUSH, Anatol *et al.* HDL and Reverse Remnant-Cholesterol Transport (RRT): relevance to cardiovascular disease. **Trends In Molecular Medicine**, v. 26, n. 12, p. 1086-1100, dez. 2020.

KONTUSH, Anatol *et al.* Unraveling the complexities of the HDL lipidome. **Journal of Lipid Research**, v. 54, n. 11, p. 2950-2963, nov. 2013.

KRAUS, W. *et al.* Studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise (STRIDE). **Medicine and science in sports and exercise**, v. 33, n. 10, p. 1774-1784, out. 2001.

LAVERDY, O. *et al.* Effects of Glycemic Control upon Serum Lipids and Lipid Transfers to HDL in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: novel findings in unesterified cholesterol status. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 123, n. 04, p. 232-239, 6 abr. 2015.

LIMA, Emersom S.; MARANHÃO, Raul C. Rapid, Simple Laser-Light-Scattering Method for HDL Particle Sizing in Whole Plasma. **Clinical Chemistry**, v. 50, n. 6, p. 1086-1088, 1 jun. 2004.

LIMA, Maria *et al.* **Compartmental analysis to predict biodistribution in radiopharmaceutical design studies**. *In*: International nuclear atlantic conference; meeting on nuclear applications, 9th; Meeting on reactor physics and thermal hydraulics, 16th; Meeting on nuclear industry, 1st, September 27 - October 2, 2009.

LIU, C. *et al.* Association Between High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Adverse Cardiovascular Outcomes in High-risk Populations. **JAMA Cardiol.**, v. 7, p. 672-80, jul. 2022.

LOWRY, O. *et al.* Protein measurement with the Folin phenol reagent. **Journal Of Biological Chemistry**, v. 193, n. 1, p. 265-275, nov. 1951.

MALTA, Deborah Carvalho *et al.* Mortalidade por Doenças Cardiovasculares Segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade e as Estimativas do Estudo Carga Global de Doenças no Brasil, 2000-2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p. 152-160, 6 jul. 2020.

MARANHÃO, Raul *et al.* HDL metabolism and atheroprotection: predictive value of lipid transfers. **Advances in clinical chemistry**, v. 65, 2014.

MARANHÃO, Raul *et al.* Lipid transfers to HDL are predictors of precocious clinical coronary heart disease. **Clinica Chimica Acta**, v. 413, n. 3-4, p. 502-505, fev. 2012.

MARANHÃO, Raul *et al.* Metabolic behavior in rats of a nonprotein microemulsion resembling low-density lipoprotein. **Lipids**, v. 28, n. 8, p. 691-696, ago. 1993.

MATOS, Luciana Diniz Nagem Janot de *et al.* Cardiovascular risk and clinical factors in athletes: 10 years of evaluation. **Medicine And Science in Sports and Exercise**, v. 43, n. 6, p. 943-950, 1 jun. 2011.

McCULLAGH, P.; NELDER, J. A. **Generalized linear models**. 2<sup>nd</sup> ed. Chapman and Hall: New York, USA. p.511, 1989.

MCQUEEN, Matthew *et al.* Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. **The Lancet**, v. 302, n. 18, p. 1993-2000, jul. 2008.

MERGHANI, Ahmed *et al.* Prevalence of Subclinical Coronary Artery Disease in Masters Endurance Athletes With a Low Atherosclerotic Risk Profile. **Circulation**, v. 136, n. 2, p. 126-137, jan. 2018.

MERONO Tomás *et al.* Oxidative stress, HDL functionality and effects of intravenous iron administration in women with iron deficiency anemia. **Clinical Nutrition**, v. 36, n.2, p. 552-8, apr. 2016.

MORA, Samia *et al.* Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. **Circulation**, v. 116, n. 19, p. 2110-2118, 22 out. 2007.

NALCAKAN, Gulbin Rudarli *et al.* Effects of aerobic training on serum paraoxonase activity and its relationship with PON1-192 phenotypes in women. **Journal of Sport and Health Science**, v. 5, n. 4, p. 462-468, dez. 2016.

NCEP: NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. **Circulation**, v. 106, n. 25, p. 3143-3421, 17 dez. 2002.

NETER, J. *et al.* Applied Linear Statistical Models. 4. ed. Illinois: Richard D. Irwing, p. 1408, 1996.

NIEMAN, David *et al.* Cytokine changes after a marathon race. **Journal of Applied Physiology**, v. 91, n. 1, p. 109-114, jul. 2001.

NIEMELÄ, Markus *et al.* Acute Changes in Inflammatory Biomarker Levels in Recreational Runners Participating in a Marathon or Half-Marathon. **Sports Med - Open**, D, v. 2, n. 1, mar. 2016.

NIKKILÄ, Esko *et al.* Lipoprotein lipase activity in adipose tissue and skeletal muscle of runners: relation to serum lipoproteins. **Metabolism**, v. 27, n. 11, p. 1661-1671, nov. 1978.

O'DONOGHUE M. L. *et al.* Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. **Circulation**, v. 146, n. 15, p. 1109-1119, oct. 2022.

OLCHAWA, Beata *et al.* Physical Fitness and Reverse Cholesterol Transport. **Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology**, v. 24, n. 6, p. 1087-1091, jun. 2004.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **The top 10 causes of death**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Acesso em: 28 out. 2022

PARRA, Eliane Soler *et al.* HDL Size is More Accurate than HDL Cholesterol to Predict Carotid Subclinical Atherosclerosis in Individuals Classified as Low Cardiovascular Risk. **Plos One**, v. 9, n. 12, p. 114-212, 3 dez. 2014.

PERIA-KAJÁN, Joanna *et al.* Paraoxonase 1 and homocysteine metabolism. **Amino Acids**, v. 43, n. 4, p. 1405-1417, 29 maio 2012.

PIERCE, Gary *et al.* Habitually exercising older men do not demonstrate age-associated vascular endothelial oxidative stress. **Aging Cell**, [S.L.], v. 10, n. 6, p. 1032-1037, 17 out. 2011.

PRETE, Ana Lo *et al.* Compartment In vitro simultaneous transfer of lipids to HDL in coronary artery disease and in statin treatment analysis to predict biodistribution in radio- pharmaceutical design studies. **Lipids**, v. 44, n. 10, p. 917-924, out. 2009.

RACHED, Fabiana *et al.* Defective functionality of small, dense HDL3 subpopulations in ST segment elevation myocardial infarction: Relevance of enrichment in lysophosphatidylcholine, phosphatidic acid and serum amyloid A. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1851, n. 9, p. 1254-61, 2015.

RADFORD, Nina B. *et al.* Cardiorespiratory Fitness, Coronary Artery Calcium, and Cardiovascular Disease Events in a Cohort of Generally Healthy Middle-Age Men: Results From the Cooper Center Longitudinal Study. **Circulation**, v. 137, n. 18, 2018.

RAHMATI-AHMADABAD, S. *et al.* High-intensity interval training has a greater effect on reverse cholesterol transport elements compared with moderate-intensity continuous training obese male rats. **Eur J Prev Cardiol**, 2019.

RAMOS J. S. *et al.* The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. **Sports Med**, v. 45, n. 5, p. 679-92, may 2015.

RIBEIRO, Flávio Roberto Cavalleiro de Macedo *et al.* Disturbances of the transfer of cholesterol to high-density lipoprotein (HDL) in patients with peripheral artery disease with or without type 2 diabetes mellitus. **Vascular Medicine**, v. 26, n. 6, p. 602-607, 17 jun. 2021.

ROBERTS, William *et al.* Fifty Men, 3510 Marathons, Cardiac Risk Factors, and Coronary Artery Calcium Scores. **Medicine And Science in Sports and Exercise**, v. 49, n. 12, p. 2369-2373, dez. 2017.

ROHATGI, Anand *et al.* HDL Cholesterol Efflux Capacity and Incident Cardiovascular Events. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 25, p. 2383-2393, 18 dez. 2014.

ROSENSON, Roberts *et al.* HDL Measures, Particle Heterogeneity, Proposed Nomenclature, and Relation to Atherosclerotic Cardiovascular Events. **Clinical Chemistry**, [S.L.], v. 57, n. 3, p. 392-410, 1 mar. 2011.

SABATINE, Marc *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 18, p. 1713-1722, 4 maio 2017.

SARZYNSKI C. E. C. *et al.* Effects of increasing exercise intensity and dose on multiple measures of HDL (high-density lipoprotein) function. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 38, p. 943-952, 2018.

SENTÍ, Mariano *et al.* Antioxidant Paraoxonase 1 Activity in the Metabolic Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 11, p. 5422-5426, nov. 2003.

SMITH, J. Kelly. Exercise and Cardiovascular Disease. **Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets**, v. 10, n. 4, p. 269-272, dez. 2010.

SORENSEN, K. E. *et al.* Non-invasive measurement of human endothelium dependent responses: Accuracy and reproducibility. **Br Heart J**, v. 74, p. 247-53, 1995.

SPOSITO, Andrei C. *et al.* IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da ateros-

clerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, n. 1, p. 1-19, 15 abr. 2007.

SPRANDEL, Marilia *et al.* Alterations in lipid transfers to HDL associated with the presence of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. **Cardiovascular Diabetology**, v. 107, n. 14, 14 ago. 2015.

TARUMI, Takashi *et al.* Cerebral/Peripheral Vascular Reactivity and Neurocognition in Middle-Age Athletes. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 47, n. 12, p. 2595-2603, dez. 2015.

TAVONI, Thauany *et al.* Lipid transfer to HDL, CETP and HDL composition in coronary artery disease patients with or without type 2 diabetes mellitus. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 27, n. 19, p. 2223-2225, 1 dez. 2020

THOMPSON, Paul D *et al.* Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the american heart association council on nutrition, physical activity, and metabolism and the council on clinical cardiology. **Circulation**, v. 115, n. 17, p. 2358-2368, 27 abr. 2007.

THOMPSON, Paul D *et al.* Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). **Circulation**, v. 107, n. 24, p. 3109-3116, 24 jun. 2003.

TRIOLO, Michela *et al.* Assessing the functional properties of high-density lipoproteins: an emerging concept in cardiovascular research. **Biomarkers in medicine**, vol. 7, n. 3, p. 457-472, 2013.

VAISBERG, Mauro *et al.* Lipid transfer to HDL is higher in marathon runners than in sedentary subjects, but is acutely inhibited during the run. **Lipids**, v. 47, n. 7, p. 679-686, 9 jul. 2012.

VINAGRE, Carmen *et al.* Enhanced removal from the plasma of LDL-like nanoemulsion cholesteryl ester in trained men compared with sedentary healthy men. **Journal Of Applied Physiology**, v. 103, n. 4, p. 1166-1171, out. 2007.

VIRANI, Salim *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: a report from the american heart association. **Circulation**, v. 141, n. 9, p. 139-596, 3 mar. 2020.

VOGEL R. A. *et al.* A comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risk factors. **Clin Cardiol.**, v. 23, n. 88, p.571-5, aug. 2000.

YANCEY, P. G. *et al.* High density lipoprotein phospholipid composition is a major determinant of the bi-directional flux and net movement of cellular free cholesterol mediated by scavenger receptor BI. **J. Biol. Chem.**, v.275, p. 36596-36604, 2000.

ZMUDA, Joseph *et al.* Exercise training has little effect on HDL levels and metabolism in men with initially low HDL cholesterol. **Atherosclerosis**, v. 137, n. 1, p. 215-221, mar. 1998.