



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

VINÍCIUS AFONSO GOMES

**EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE O PERFIL LIPÍDICO E
INFLAMATÓRIO DE MULHERES JOVENS EM USO DE CONTRACEPTIVO
ORAL COMBINADO: UM ESTUDO SEQUENCIAL CRUZADO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SALVADOR – BA

2020

VINÍCIUS AFONSO GOMES

**EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE O PERFIL LIPÍDICO E
INFLAMATÓRIO DE MULHERES JOVENS EM USO DE CONTRACEPTIVO
ORAL COMBINADO: UM ESTUDO SEQUENCIAL CRUZADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Dr. Jefferson Petto

Salvador

2020

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

G633 Gomes, Vinícius Afonso
Efeitos do exercício físico sobre o perfil lipídico e inflamatório de mulheres jovens em uso de contraceptivo oral combinado: um estudo sequencial cruzado. / Vinícius Afonso Gomes. – 2020.
78f.: 30cm.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Petto

Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Inclui bibliografia

1. Contraceptivos orais combinados. 2. Perfil lipídico. 3. Perfil inflamatório. 4. Exercício físico intervalado de alta intensidade I. Gomes, Vinícius Afonso. II. Efeitos do exercício físico sobre o perfil lipídico e inflamatório de mulheres jovens em uso de contraceptivo oral combinado: um estudo sequencial cruzado.

CDU: 618

VINÍCIUS AFONSO GOMES

**“EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE O PERFIL LIPÍDICO E
INFLAMATÓRIO DE MULHERES JOVENS EM USO DE CONTRACEPTIVO
ORAL COMBINADO: UM ESTUDO SEQUENCIAL CRUZADO”**

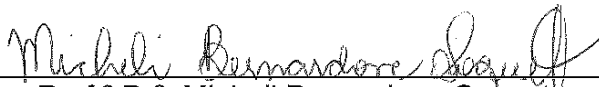
Dissertação apresentada à Escola
Bahiana de Medicina e Saúde
Pública, como requisito parcial para
a obtenção do Título de Mestre em
Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 18 de dezembro de 2019.

BANCA EXAMINADORA



Prof.^a Dr.^a Cristiane Maria Carvalho Costa Dias
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Prof.^a Dr.^a Micheli Bernardone Saquetto
Doutora em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia, UFBA.



Prof.^a Dr.^a Helena França Correia
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Universidade Federal da Bahia, UFBA.

Dedico este trabalho para toda minha família a quem tanto amo e que me dá forças para persistir na jornada da vida, além das cidades de Caculé e Licínio de Almeida na Bahia, lugares onde dei os primeiros passos como cidadão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a Deus pai, todo poderoso, aquele que tudo criou e me agraciou com uma vida repleta de pessoas maravilhosas.

Agradeço aos meus pais, Maria Aparecida e Wilson Rodrigues, que sempre me apoiaram em busca dos meus objetivos e mesmo na distância me animavam nos momentos de tristeza, assim como comemoravam as minhas conquistas. Tenho muito orgulho de ser filho de um caminhoneiro e de uma dona de casa, que mesmo sem terem concluído o ensino primário e médio respectivamente, se sacrificaram e investiram todo o seu tempo, recursos financeiros e paciência na minha educação. Meus pais, minha gratidão por vocês será eterna!

A meu irmão Maurício, pela amizade verdadeira e pelo companheirismo. Um exemplo de moral e honestidade.

Aos meus avôs e avós, Juscelino (*in memoriam*), José Bonfim, Edite e Marieta, que sempre oraram por mim e com muita ternura, fizeram crescer em mim o melhor dos sentimentos, o amor.

A todos os meus tios e primos, em especial a Tia Celeste, Tia Ivanise e Tio Paulo, que me abriram as portas da cidade de Salvador e me prepararam para a batalha que me aguardava.

Aos meus queridos mestres Jefferson Petto e Mônica Lajana, fontes de toda a inspiração para a vida que escolhi seguir. São até hoje meus guias profissionais! Tenho muita sorte de ter vocês na minha vida professores amados!

A Elaine, pela paciência, pelo cuidado e pelo amor em mim depositado. Eu não teria conseguido sem a ajuda e o empenho dessa mulher sensacional que mora no meu coração.

A todos os meus amigos da faculdade e do dia-dia, em especial a Aretha, Alan, Dani Gomes, Dani de Jesus, Deide, Diego Rabelo, Diego Pedra, Fernanda, Igor, Jeânio, Mari, Soraya, Thiago e Valdirene. Às vezes ouviram meus desabafos e muitas outras me fizeram rir, mas sempre foram amigos de verdade, obrigado por tudo!

Aos grandes amigos que fiz no trabalho, em especial Anelize, Bruno, Cássio, Flávia, Francisco, Éverton, Helena, Luciana, Mansueto, Palmireno, Pietro, Rosângela, Sâmia e Viviane! Vocês me mostraram que uma conversa é sempre a melhor opção para se fazer a coisa correta!

Às instituições de ensino: Escola Pingo de Gente, Colégios Duque de Caxias e Norberto Fernandes, EAJAJT, Faculdade Social, FADBA, Unifacs, EBMSP, Uniruy e UFBA; além dos hospitais HGE, Hospital Santa Izabel, Hospital da Cidade e HUPES; pois

estudando, pesquisando, estagiando ou trabalhando, contribuíram para minha formação técnica, pessoal e profissional. Muito obrigado por me fazerem um cidadão!

A todos os funcionários da EBMSP, em especial a Taise e Pedro pela sua enorme generosidade.

Ao laboratório LPC, ao grupo de pesquisa GFPEC e todas as participantes dessa pesquisa. Nessas horas você percebe que existem muitas pessoas boas nesse planeta. Muito obrigado pessoal, sem vocês esse trabalho não seria possível!

Por fim gostaria de agradecer a todos os meus alunos e pacientes da fisioterapia, afinal vocês são os motores que me impulsionam na busca eterna pelo conhecimento. Sou uma pessoa feliz, pois amo o que faço!

RESUMO

Introdução: O uso de contraceptivos orais combinados (COC) trata-se de um fator de risco para a doença aterosclerótica por comprometer o perfil lipídico e inflamatório, podendo o exercício físico minimizar essas condições. **Objetivo:** Testar a hipótese de que exercício físico intervalado de alta intensidade, promove modificação no perfil lipídico e inflamatório de mulheres irregularmente ativas em uso de COC. **Métodos:** Estudo sequencial cruzado com mulheres de 20 e 30 anos, irregularmente ativas, em uso de COC por no mínimo menos 6 meses. Realizou-se uma avaliação físico-clínica (AFC) nas participantes com medidas antropométricas, VO_2 máx. indireto e análise do perfil lipídico e inflamatório. Na sequência separou-se as participantes em 2 grupos: O grupo intervenção inicial (GII) que iniciou praticando exercícios intervalados de alta intensidade por 2 meses, e o grupo intervenção posterior (GIP), que seguiu irregularmente ativo pelo mesmo período. Em seguida o GII e o GIP alternariam suas condições por mais 2 meses, totalizando 4 meses de acompanhamento e 3 AFC, realizadas no início, após 2 meses e ao final do estudo. As informações colhidas foram divididas em 3 momentos: Momento inicial (MI), momento pós exercício (MPE) e pós inatividade (MPI). **Resultados:** Foram avaliadas 12 mulheres. Após cruzamento dos dados do GII com GIP, verificou-se diferença dos valores de PCR entre o MI de 4 (1,6 – 6,3) vs. MPE 2 (1,5 – 5); assim como entre o MPE vs. o MPI = 4 (1,5 – 5,8), com p valor = 0,04 nas comparações. Não houve mudança entre os “momentos” do perfil lipídico, embora foi possível perceber redução da FC de repouso e aumento do VO_2 máx. indireto. **Conclusão:** Esse programa de exercício físico intervalado de alta intensidade foi capaz de reduzir o perfil inflamatório, porém não alterou o perfil lipídico de mulheres em uso de COC.

Palavras-Chave: Contraceptivos orais combinados. Perfil lipídico. Perfil inflamatório. Exercício físico intervalado de alta intensidade.

ABSTRACT

Introduction: The use of combined oral contraceptives (COC) is a risk factor for atherosclerotic disease because it compromises the lipid and inflammatory profile, and physical exercise can minimize these conditions. **Objective:** To test the hypothesis that high intensity interval physical exercise promotes changes in the lipid and inflammatory profile of women who are irregularly active using COC. **Methods:** Sequential crossover study with women of 20 and 30 years, irregularly active, using COC for at least 6 months. A physical-clinical assessment (AFC) was performed on the participants with anthropometric measurements, VO₂max. analysis and analysis of the lipid and inflammatory profile. Afterwards, the participants were divided into 2 groups: the initial intervention group (GII) that started practicing high intensity interval exercises for 2 months, and the posterior intervention group (GIP), which remained irregularly active for the same period. Then the GII and GIP would alternate their conditions for another 2 months, totaling 4 months of follow-up and 3 AFC, performed at the beginning, after 2 months and at the end of the study. The information collected was divided into 3 moments: Initial moment (MI), post-exercise moment (MPE) and post-inactivity (MPI). **Results:** 12 women were evaluated. After crossing the GII and GIP data, there was a difference in the CRP values between the MI of 4 (1.6 - 6.3) vs. MPE 2 (1.5 - 5); as well as between the MPE vs. o MPI = 4 (1.5 - 5.8), with p value = 0.04 in the comparisons. There was no change between the “moments” of the lipid profile, although it was possible to notice a reduction in resting HR and an increase in VO₂ max. indirect. **Conclusion:** This high-intensity interval exercise program was able to reduce the inflammatory profile, but did not alter the lipid profile of women using COC.

Keywords: Combined oral contraceptives. Lipid profile. Inflammatory profile. High intensity interval exercise.

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Classificação do nível de atividade física segundo o IPAQ.	26
Figura 1 - Desenho do estudo.....	30
Figura 2 - Representação do treino intervalado de alta intensidade.....	31
Figura 3 - Valores da média e desvio padrão da frequência cardíaca de repouso (FCR) em batimentos por minuto (bpm) com dados cruzados entre GII e o GIP, respectivamente no momento inicial (MI), entre os momentos pós-exercício (MPE) e os momentos pós-inatividade (MPI). * $P < 0,01$ no teste Anova de medidas repetidas para valores na comparação entre a FCR no MI vs. FCR no MPE e entre a FCR no MPE vs. a FCR no MPI	35
Figura 4 - Valores indiretos da média e desvio padrão do consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx.) em ml O_2 /Kg/min com dados cruzados do GII e GIP nos momentos iniciais (MI), entre os momentos pós-exercício (MPE) e entre os momentos pós-inatividade (MPI). * $P < 0,01$ no teste Anova de medidas repetidas para valores na comparação entre o VO_2 máx. no MI vs. VO_2 máx. no MPE e entre o VO_2 máx. no MPE vs. o VO_2 máx. no MPI	36
Figura 5 - Valores da mediana e intervalo interquartil da PCR: Dados em mg/l, cruzados do grupo intervenção inicial (GII) e grupo intervenção posterior (GIP), nos momentos iniciais (MI), entre os momentos pós exercício (MPE) e entre os momentos pós-inatividade (MPI). * $P < 0,04$ para valores na comparação do teste Kruskal Wallis entre a PCR no MI vs. a PCR no MPE e entre a PCR no MPE vs. a PCR no MPI.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais da amostra (n=12).....	34
Tabela 2 - Parâmetros da avaliação físico-clínica nos três momentos de coleta (n=12)	35
Tabela 3 - Comportamento do perfil lipídico: Dados obtidos de mulheres jovens em uso de contraceptivo oral combinado submetidas ao exercício físico intervalado de alta intensidade na esteira.	36
Tabela 4 - Comportamento do perfil lipídico de mulheres jovens em uso de contraceptivo oral combinado submetidas ao exercício físico intervalado de alta intensidade na esteira.	38

LISTAS DE SIGLAS E ABREVIACES

AFC	Avaliao Físico-Clínica
AVC	Acidente Vascular cerebral
CO	Contraceptivos orais
COC	Contraceptivo Oral Combinado
CT	Colesterol Total
DAC	Doença Arterial Coronariana
DHT	Diidrotestosterona
DM	Diabetes Mellitus
E2	17b-estradiol endógeno
EE2	17a-etinil-estradiol (EE2)
FCRP	Frequência Cardíaca de Reserva Predita
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
GII	Grupo Intervenção Inicial
GIP	Grupo Intervenção Posterior
GLHS	Globulina de Ligação ao Hormônio Sexual
HAS	Hipertensão Arterial Sistmica
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IMC	ndice de Massa Corpórea
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
MET	Equivalentes metabólicos
Mg	Miligramas
MI	Momento inatividade
MPE	Momento pós exercício
MPI	Momento pós inatividade
LH	Hormônio Luteinizante
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial
PCR	Proteína C Reativa
TG	Triglicérides
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

VPLI	Verificação do Perfil Lipídico e Inflamatório
VO ₂ máx.	Consumo máximo de oxigênio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVO	15
3	REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1	Métodos Contraceptivos	16
3.2	Contraceptivos e Sistema Cardiovascular	18
3.3	Contraceptivos Orais, Metabolismo Lipídico e Doença Aterosclerótica	20
3.4	Contraceptivos Orais, Inflamação Subclínica e Doença Aterosclerótica	21
3.5	Exercício Físico em Mulheres que utilizam Contraceptivos Orais	23
4	ASPECTOS METODOLÓGICOS	25
4.1	Desenho do estudo	25
4.2	População acessível	25
4.3	Critérios de inclusão	25
4.4	Critérios de exclusão	26
4.5	Coleta de dados	27
4.6	Aspectos éticos	29
4.7	Período de acompanhamento	29
4.8	Protocolo de Intervenção	30
5	ESTATÍSTICA	32
5.1	Hipótese nula	32
5.2	Hipótese Alternativa	32
5.3	Cálculo de tamanho amostral	32
5.4	Análise dos dados	32
5.5	Variáveis	33
6	RESULTADOS	34
7	DISCUSSÃO	39
8	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	42
9	CONCLUSÕES	43
	REFERÊNCIAS	44
	APÊNDICES	51
	ANEXOS	55

1 INTRODUÇÃO

Relatos históricos afirmam que mulheres em todo o planeta começaram a utilizar métodos contraceptivos rudimentares há pelo menos 4 mil anos⁽¹⁾. Com o passar do tempo esses métodos foram se aperfeiçoando, até que entre os anos de 1950 e 1960, surgem os primeiros contraceptivos orais nos Estados Unidos da América^(2,3). Em sua maioria constituídos de substâncias conhecidas como etilnestradiol e progestina, em pouco tempo os contraceptivos orais passam a ser comercializados em todo o mundo devido a sua eficácia, baixo custo e viabilidade de utilização⁽³⁾.

Apesar de toda sua relevância, é importante destacar que os contraceptivos orais estão associados a diversos efeitos colaterais. Uma vez que todos os vasos sanguíneos do corpo humano apresentam receptores para os hormônios estrogênio e progesterona, o uso do etilnestradiol e progestina, respectivamente sintetizados com bases nessas substâncias endógenas, promove hiperestimulação local e o desenvolvimento de uma cascata de consequências⁽⁴⁾.

Dentre as possíveis respostas ao uso dos contraceptivos orais podemos destacar a elevação de endotelinas, do peróxido nítrico, da angiotensina 2, do estresse oxidativo e da resistência insulínica^(5,6). Bem como também pode ocorrer a redução do óxido nítrico, da prostaciclina e alteração dos hepatócitos⁽⁵⁻⁸⁾. Todas essas novas condições favorecem alterações trombolíticas, vasoconstrictoras, inflamatórias e lipídicas; que em combinação, promovem uma série de injúrias cardiovasculares determinantes para a doença aterosclerótica^(5,9,10).

Tal condição é de suma importância pois as placas de atheroma limitam o fluxo sanguíneo de membros, do coração e de vasos do sistema nervoso central; possibilitando condições como a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), o infarto do miocárdio (IM) e o acidente vascular cerebral (AVC)^(10,11). Como já é de conhecimento das comunidades científicas e governamentais, essas condições contribuem notadamente para um aumento dos custos e da morbimortalidade em todo o planeta, devendo ser combatidas⁽¹²⁾.

Foi baseado nesse racional que uma série de estudos tem sido feitos pensando em compreender de forma mais aprofundada os efeitos do uso de contraceptivos orais. Em 2013 um estudo transversal demonstrou que o perfil inflamatório, avaliado pelos níveis de proteína C-reativa (PCR), apresentava-se significativamente maior em usuárias de contraceptivos orais combinados (COC)⁽¹³⁾. Um outro estudo pôde verificar uma menor magnitude da lipemia pós-

prandial (LPP) em mulheres que não usavam COC, ficando claro nesses dois casos que a terapia contraceptiva influencia o perfil inflamatório e lipídico⁽¹⁴⁾.

Como meio de atenuar ou até mesmo reverter essas condições, o exercício físico tem sido amplamente empregado em diversas populações mundo afora⁽¹⁵⁾. Foi com esse pensamento que Petto et al.⁽¹⁶⁾ em 2015, avaliaram tanto a lipemia pós-prandial, quanto o perfil inflamatório de mulheres que se autodeclararam “irregularmente ativas” e “ativas” em uso de COC. Ficou constatado que as participantes do grupo “ativo” apresentavam menores níveis de inflamação subclínica, e que apesar de ambos os grupos estarem com níveis de triglicérides dentro da normalidade, o “grupo inativo” manifestou valores 56% maiores, estando dessa forma mais próximo do limiar de anormalidade⁽¹⁶⁾.

Contudo, mesmo diante das informações já disponíveis, ainda é necessário conhecer melhor a relação entre o uso dos COC e as modificações do perfil lipídico e inflamatório, assim como estabelecer uma relação concisa de causa efeito entre o seu uso e a formação da doença aterosclerótica. É sensato também a realização de novos estudos no desenvolvimento de terapias que proponham uma modificação entre essa relação, e o exercício físico sem dúvidas apresenta atributos que nos fazem pensar ser capaz de fazê-lo.

2 OBJETIVO

Testar a hipótese de que exercício físico intervalado de alta intensidade, promove modificação no perfil lipídico e inflamatório de mulheres normolipídicas jovens, irregularmente ativas em uso de contraceptivos orais combinados.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Métodos Contraceptivos

A prática do controle da natalidade existe há vários séculos com registros que datam de 1850 antes de Cristo, quando para esse fim mulheres utilizavam desde mel, goma, acácia e esterco de crocodilo. No início do século II algumas localidades romanas aplicavam uma mistura ácida de nozes, frutas e lã no colo do útero, com propósito de gerar um meio inóspito para os espermatozoides, impedindo assim a fecundação⁽¹⁾.

No entanto torna-se quase impossível saber em que momento de fato a humanidade passa a intervir de forma consciente para impedir a concepção. Na própria Bíblia sagrada no livro de Gênesis capítulo 38, versículo 9; é feita menção a Onã, que não desejava engravidar sua esposa, e para tanto, ao consumir o ato sexual derramava seu sêmen na terra. Independentemente da crença é inegável a evolução das técnicas contraceptivas ao longo de milhares de anos, sendo que hoje uma série de técnicas está disponível para esse fim⁽²⁾.

Em seu livro: “On the Pill, A Social History of Oral Contraceptives, 1950-1970”, a autora Elizabeth Siegel Watkins, rememora fatos históricos atrelados ao uso das terapias contraceptivas. Dentre eles, destaca que muitos influenciadores da segunda metade do século XX, chegaram a comparar a importância desses métodos a conquistas sociais como a agricultura e o urbanismo, sendo considerados por alguns como a sétima maravilha do mundo moderno⁽³⁾.

Nos Estados Unidos da América no início anos 60 quando passam a ser comercializados, os contraceptivos rapidamente se popularizam entre médicos e mulheres, superando a expectativa de todos quanto a eficácia do seu propósito⁽¹⁷⁾. Pouco tempo depois a terapia contraceptiva chegaria no Brasil, e também passaria a ser utilizada como meio de controle do que na época se chamava de “risco atrelado às superpopulações”⁽¹⁸⁾.

Desde então em um curto período de tempo os métodos anticoncepcionais se expandem, e na década de 1970 já se encontram amplamente difundidos nos grandes centros brasileiros⁽¹⁹⁾. Tempos depois já no ano de 2015, estimava-se que 79% das mulheres em idade fértil utilizavam algum recurso contraceptivo para gestão do planejamento familiar, provando que a terapia contraceptiva é confiável e pôde evoluir ainda mais ao longo desses quase 50 anos⁽²⁰⁾.

São vários os métodos contraceptivos e dentre eles podemos separá-los em métodos com e sem barreira. Dentre os métodos com barreira os mais conhecidos são os preservativos masculinos e femininos, diafragma, tampa cervical e preparações espermicidas⁽²⁾.

Com relação aos métodos sem barreira destacam-se aqueles que executam papéis análogos aos de hormônios como estrogênio e progesterona. Seu objetivo é o de impedir a fecundação e conseqüentemente uma gestação por mecanismos que limitem a ovulação, ou que modifiquem o funcionamento das tubas uterinas e do útero⁽²¹⁾. Como exemplo de contraceptivos sem barreira podemos citar os dispositivos intravaginais e intrauterinos (DIU), implantes, adesivos tópicos, injeções de longa duração, além das famosas pílulas anticoncepcionais ou contraceptivos orais (CO)⁽²²⁾.

Os CO são os mais utilizados em alguns países da América do Norte e apresentam eficácia na ordem de 99%⁽²³⁾. Normalmente suas cartelas são embaladas com 21 comprimidos ativos em combinações monofásicas, bifásicas ou trifásicas⁽²⁴⁾. Monofásicos são aqueles que contêm porções definidas de substâncias derivadas do estrogênio e da progesterona em todos os 21 comprimidos ativos. As formulações bifásicas e trifásicas possuem 2 ou 3 comprimidos diferentes, nessa ordem, com variedades hormonais mais semelhantes aquelas encontradas durante o ciclo menstrual de uma mulher⁽²⁴⁾.

Existem também outras variações de classificação dos CO e uma delas é através das substâncias que os compõem⁽⁴⁾. Os contraceptivos orais combinados (COC) apresentam fórmulas de etilnestradiol e progestina (baseados em estrogênios e progesteronas sintéticos). Já a classe dos CO não combinados, utilizam exclusivamente a progestina em sua constituição⁽²¹⁾. Além do mais, e acordo com a quantidade de etilnestradiol também é possível classificar os CO como sendo de baixa dosagem ($\leq 30 \mu\text{g}$), média dosagem ($> 30 < 50 \mu\text{g}$) e alta dosagem ($\geq 50 \mu\text{g}$)⁽²⁵⁾. Os níveis de progestina, no entanto, dependem do potencial do composto utilizado⁽²⁶⁾.

Por fim podemos também classificar os contraceptivos de acordo com sua geração, sendo 4 no total, com a primeira surgindo nos anos 60 e a última no início dos anos 2000. Como é possível de se imaginar a cada nova geração os CO eram aperfeiçoados, diminuindo assim a quantidade de derivados de hormônios e os efeitos colaterais oriundos deles. Atualmente os contraceptivos de quarta geração são os mais prescritos, com poucos exemplares de primeira geração em uso⁽⁴⁾.

É possível ainda encontrar contraceptivos disponíveis com baixas dosagens em formulações exclusivas de progestina, conhecidas como minicápsulas. Essas são consumidas

diariamente sem interrupção, não apresentando efeitos adversos quanto a amamentação, inclusive com possibilidade de administração já no período pós-parto⁽²⁶⁾.

Em menor escala, os COC também podem ser utilizados com finalidades outras que vão além da antigestacional⁽²⁷⁾. São escolhidos como tratamento de primeira linha na síndrome do ovário policístico, principalmente quando associada ao hiperandrogenismo e desregulação dos ciclos menstruais^(28,29). É possível também os relacionar a prevenção de anemia, gravidez ectópica, doença inflamatória pélvica, endometriose, além de neoplasia colorretal e de ovários⁽³⁰⁾. Existem evidências inclusive do uso da terapia contraceptiva em condições dermatológicas com destaque para a acne além de outras⁽³¹⁾.

Diante da sua importância e tamanha possibilidade de condições de uso, se faz importante entender os mecanismos básicos de ação dos anticoncepcionais. Quando uma mulher os utiliza, é possível observar que ocorrem reações em sequência como a repressão de gonadotrofinas, expressas pelo hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH), cessando dessa forma a ovulação e a produção ovariana de andrógenos como progesterona e testosterona livre, além de reduzir o volume dos ovários por meio da redução do estroma e do número e volume dos folículos⁽³²⁾.

A presença do etilnestradiol contido nas cápsulas também aumenta a síntese hepática de globulina de ligação ao hormônio sexual (GLHS). A GLHS se acopla a testosterona livre e impede que ela se ligue ao receptor de andrógeno ou se converta em diidrotestosterona (DHT), substância essa muito mais potente e atrelada a uma série de disfunções quando comparada simplesmente à testosterona⁽³³⁾.

Em alguns tipos de progestinas é possível verificar a redução da enzima 5-alfa redutase, responsável por converter testosterona em DHT. Dessa forma, ao minimizar a ação dessa enzima, também se reduz os níveis séricos de DHT e as consequências prejudiciais a ela atreladas⁽³³⁾.

3.2 Contraceptivos e Sistema Cardiovascular

Como vários outros fármacos os COC também apresentam efeitos colaterais e há décadas pesquisadores vêm estudando de forma mais consistente o impacto desses compostos hormonais sobre o sistema cardiovascular^(34,35). Hoje se sabe que existem receptores de estrogênio e progesterona em todas as paredes dos vasos sanguíneos, e que após um tempo de utilização, respostas incomuns são apresentadas pelo organismo feminino⁽⁴⁾.

As alterações das túnicas vasculares prejudicam a estrutura e o funcionamento de artérias e veias, podendo promover uma condição conhecida como disfunção endotelial⁽³⁶⁾. Essa condição propicia o aumento de agentes trombolíticos, inflamatórios e vasoconstrictores como endotelinas; peroxinitro e angiotensina 2, em detrimento de agentes antagonistas como óxido nítrico e prostaciclina. As modificações geradas causam um desequilíbrio de agentes que podem favorecer dentre outros, o acidente vascular cerebral e a doença arterial coronariana (DAC)⁽⁵⁾.

Além do mais, das condições maléficas atreladas ao uso dos COC, muitas também se devem às alterações lipídicas e inflamatórias desfavorecidas pela sua utilização. A diminuição da metabolização dos lipídeos pode levar a exposição endotelial às lipoproteínas esterificadas. Essa condição predispõe alterações na reatividade vascular fortemente associadas ao processo aterosclerótico, podendo acometer desde vasos do sistema nervoso central, do coração e até dos membros⁽⁹⁾.

As doenças cardíacas associadas aos COC podem variar de acordo com o estágio de vida reprodutiva e a extensão da aterosclerose, curiosamente alguns autores apontam efeito cardioprotetor da sua utilização no início do climatério. Essa afirmação controversa é pautada no fato de que após a menopausa (período de 5 a 6 anos), a redução drástica de estrogênio seria inclusive mais deletéria que a presença de concentrações plasmáticas de lipoproteínas. Nesse momento de vida os receptores de estrogênios ainda estariam intactos e o processo aterogênico ainda estaria em seu princípio, condição que é modificada com o passar dos anos⁽³⁷⁾.

No presente momento estudos estão sendo desenvolvidos para analisar essa teoria, o que demonstraria a importância do estrogênio equilibrado para saúde feminina, uma vez que seu desbalanço representa injúria na parede dos vasos sanguíneos.

Enquanto uma série de questões vão sendo levantadas e elucidadas, novas formulações hormonais e preparações vão sendo desenvolvidas na tentativa de reduzir os efeitos adversos de maneira geral. Primeiro, o conteúdo de estrogênio dos COC foi reduzido; mais tarde progestinas como o desogestrel, norgestimato e gestodeno foram desenvolvidas também como possíveis alternativas (observado nas novas gerações contraceptivas). O fato é que apesar do enorme esforço da comunidade científica, ainda é grande a incidência de eventos cardioembólicos em decorrência do uso de anticoncepcionais em todo o mundo, e a necessidade de terapias que atenuem essas consequências se fazem cada vez mais necessárias^(38,39).

3.3 Contraceptivos Orais, Metabolismo Lipídico e Doença Aterosclerótica

É possível traçar um marcador bastante preciso para detecção do surgimento da doença aterosclerótica: O perfil lipídico. Essa variável pode ser determinada através da razão entre lipoproteínas como a lipoproteína de baixa densidade/lipoproteína de alta densidade (LDL-colesterol/HDL-colesterol respectivamente), entre o colesterol total (CT) e o HDL-colesterol, ou por meio da proporção de cada fração no total⁽⁴⁰⁾.

Estudos mostraram que mesmo quando tomados em pequenas quantidades os COC alteram esse perfil lipídico de mulheres em idade reprodutiva. Das 20 mulheres sedentárias que compuseram um determinado estudo, 50% estavam em uso de COC, e estas apresentaram valores superiores de colesterol total e triglicerídeos (TG) em relação ao grupo controle, alcançando valores limítrofes de normalidade⁽⁴¹⁾.

Uma das teorias que pode justificar essas alterações é pautada no aumento da resistência insulínica em usuárias de COC⁽¹⁶⁾. É percebido o aumento da secreção de insulina pelo pâncreas no intuito de disponibilizar a glicose para os tecidos musculares e lipídicos, entretanto essa condição aumenta a atividade da enzima lipase proteica que por sua vez diminui a utilização de triglicerídeos pela musculatura esquelética. O resultado de toda essa mudança culmina na redução de lipoproteínas como VLDL e LDL⁽⁴²⁾.

No caso do LDL-colesterol é importante salientar que sua presença tem sido fortemente relacionada a um maior potencial aterogênico. Ao ser oxidada essa lipoproteína inibe a expressão do RNAm de óxido nítrico sintetase endotelial, desencadeando assim uma reação vasoconstrictora que favorece o surgimento da placa de ateroma^(43,44).

A LDL-colesterol também pode estar envolvida no prejuízo da ação das células tronco endoteliais progenitoras, fazendo com que dessa forma o processo de angiogênese e reendotelização das áreas lesadas pela placa de gordura tornem-se prejudicados^(45,46). De maneira geral a magnitude desse evento se agrava quanto maior for a dosagem e o tempo de utilização, lembrando que apenas 3 meses de uso contínuo de COC já são capazes de alterar o perfil lipídico^(47,48).

Ainda sobre a possibilidade de desenvolvimento da doença aterosclerótica, além do (LDL)-colesterol, comumente se aponta outros componentes do perfil lipídico como colesterol total (CT) e a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL)-colesterol como vilões nesse processo⁽⁴⁹⁾. Em contraponto, no âmbito protetor, é ressaltada a ação da lipoproteína de alta densidade (HDL)-colesterol, embora estudos recentes descreverem a oxidação desse componente como prejudicial para a placa aterosclerótica⁽⁵⁰⁾.

Algumas lipoproteínas podem se mover para dentro e para fora da parede arterial sendo transportadas através do endotélio. Vale destacar que as moléculas de LDL podem ficar retidas, serem oxidadas e na sequência absorvidas por macrófagos, dando prosseguimento assim ao processo inflamatório/aterogênico ao longo de anos⁽⁵¹⁾. A formação dessas placas por si só já limita a passagem de sangue, entretanto sabe-se que ao se romperem são formados trombos em sua superfície, que bloqueiam tanto a passagem de plasma quanto de células sanguíneas, gerando consequências que por vezes podem ser fatais^(52,53).

Já é sabido que o uso continuado de contraceptivos orais causa alterações desfavoráveis no perfil lipídico de jejum, prioritariamente nos níveis de TG, acarretando vários dos efeitos danosos já citados. Ratificando essa ideia, em uma meta-análise de 17 estudos prospectivos, incluindo 57.277 indivíduos, foi revelado que níveis elevados de TG estiveram associados com um aumento de aproximadamente 30% no risco cardiovascular em homens e de 75% em mulheres⁽⁵¹⁾.

Em um estudo realizado por Coelho e cols., com 153 estudantes de medicina foi observado que antecedentes familiares para doença cardiovascular, sedentarismo e uso de anticoncepcional estão frequentemente associados a elevação dos níveis de lipídeos séricos, assim como ingestão de álcool e o índice de massa corpórea (IMC). Das 79 mulheres do estudo, 50% faziam uso de contraceptivos orais combinados. Estas apresentaram níveis mais elevados de colesterol total, LDL, VLDL e TG, em relação às outras que não utilizavam COC⁽⁴⁷⁾.

Ainda nessa linha, foi realizado em 2010, outro estudo que comparou o efeito do uso de contraceptivos orais combinados utilizados de maneira convencional (21 dias de uso por sete sem COC) ou com o ciclo prolongado (84 dias de uso por sete sem uso de COC) sobre os parâmetros lipídicos de 59 mulheres. As amostras de sangue foram coletadas nos tempos zero, após três meses de tratamento e após 12 meses do mesmo. As mudanças nos parâmetros lipídicos alcançaram um estado estacionário com três meses de tratamento e não ultrapassaram os limites de normalidade, embora os níveis de TG e VLDL tenham tido aumentos significativos e mais acentuados que os de colesterol total e HDL⁽⁵⁴⁾.

3.4 Contraceptivos Oraais, Inflamação Subclínica e Doença Aterosclerótica

As doenças ateroscleróticas são responsáveis pela maioria das mortes em mulheres com mais de 55 anos⁽³⁷⁾. Nessas condições além do envolvimento lipídico podemos destacar um importante componente inflamatório que vai desde a formação da estria gordurosa, até o

processo de ruptura da placa⁽⁵⁵⁾. Essa inflamação ocorre de forma crônica e sua fase subclínica tem uma longa duração, com participação importante em várias doenças cardiovasculares e suas consequências⁽¹³⁾.

São diversos os marcadores inflamatórios utilizados para triar o risco de desenvolvimento e progressão de lesões aterogênicas em diversos vasos. Dentre eles podemos mencionar o amiloide sérico A, fibrinogênio, a fosfolipase A2 associada à lipoproteína A2. Entretanto a proteína-C-reativa (PCR) de alta sensibilidade continua sendo há anos o marcador mais utilizado na prática clínica em todo o mundo⁽⁵⁶⁾.

Hoje sabe-se que a PCR não reflete apenas inflamações sistêmicas, e que além do fígado, ela pode ser produzida inclusive nos arredores das placas de ateroma, causando reestenose em pessoas em uso de dispositivos transluminais coronarianos⁽⁵⁷⁾. Para enfatizar esse cenário, nas últimas décadas mais de 30 estudos epidemiológicos observaram que a PCR está associada ao aumento do risco de doença cardiovascular⁽⁵⁸⁾.

Quanto a estratificação de risco por meio da PCR, observamos que ela possui ampla faixa de variação e apresenta baixo risco para doenças cardiovasculares quando o indivíduo apresenta valor < 1 mg/L, risco moderado entre 1 e 3 mg/L e alto risco para dosagens > 3 mg/L. É importante destacar que essa classificação só é válida quando se afasta a possibilidade de inflamação aguda ou crônica de origem não vascular, uma vez que essas condições também alteram a dinâmica da PCR⁽⁵⁹⁾.

Pesa contra COC a possível correlação entre seu uso e inflamação subclínica. Em um estudo que contou apenas com mulheres irregularmente ativas realizado por Petto et al.⁽¹³⁾ em 2013, foi observado que as usuárias da terapia contraceptiva tinham os valores de mediana de PCR 4 vezes maior.

Curiosamente a inflamação subclínica não parece aumentar durante as variações de estrogênio endógeno durante o ciclo menstrual ou na utilização de contraceptivos formulados exclusivamente por progestinas (não combinados)^(60,61). Não se sabe ainda se a inflamação baseada no estrogênio suplementar depende dos seus níveis de concentração, ou da afinidade de diferentes receptores do 17 β -estradiol endógeno (E2) versus 17 α -etinil-estradiol (EE2)⁽⁶²⁾. Parece que o EE2 é um estrogênio muito mais poderoso que o E2⁽⁶³⁾.

Mas qual seria o mecanismo por trás da inflamação mediada por estrogênio? A resposta é que sua presença em excesso parece alterar o funcionamento dos hepatócitos, que por sua vez aumenta ainda mais os níveis de PCR. Toda essa cascata de eventos potencializaria assim a resposta inflamatória que é tão lesiva e presente em uma série de doenças cardiovasculares como a doença aterosclerótica^(7,8).

Outros fatores também podem promover a elevação da PCR em usuárias de COC como estresse oxidativo e aumento da resistência insulínica⁽⁶⁾. Esse último, modifica vias metabólicas que lesionam a parede dos vasos e posteriormente causam inflamação dessas estruturas, processo diretamente relacionado ao aumento da PCR⁽⁴²⁾.

Apesar dos indícios de que recursos contraceptivos aumentem os níveis inflamatórios, ainda existem muitas nuances dessa relação que precisam ser esclarecidas. Não existem ainda estudos que comprovem a relação direta do uso de COC com as doenças cardiovasculares. O provável fato do seu uso potencializar a inflamação subclínica mantém um cenário nebuloso para as suas usuárias, principalmente para aquelas que não adotam práticas saudáveis de vida.

3.5 Exercício Físico em Mulheres que utilizam Contraceptivos Orais

É de conhecimento da comunidade científica que algumas condições como lúpus eritematoso sistêmico, tabagismo, hipertensão arterial e maus hábitos de vida potencializam ainda mais o surgimento de doenças cardiovasculares em usuárias de COC⁽²⁹⁾. Diante disso trabalhos vêm demonstrando que mulheres irregularmente ativas apresentam piora dos marcadores lipídicos e inflamatórios, em relação aquelas que se mantêm de forma ativa^(13,16).

Um importante marcador no tocante a metabolização de lipídeos é a lipemia pós-prandial (LPP), processo no qual avalia-se as concentrações plasmáticas de lipídeos após uma refeição com conteúdo conhecido. Nessa conjuntura evidências mostram que usuárias de COC irregularmente ativas, apresentaram piores resultados em comparação aquelas que afirmam ser ativas. A justificativa para esse achado é que o uso de COC elevaria o perfil lipídico de jejum, prejudicando também a metabolização de gorduras após as refeições, o que a longo prazo também poderia representar riscos aterogênicos⁽¹⁶⁾.

Para melhores resultados associados ao exercício físico sabe-se que fatores como intensidade e frequência são preponderantes. O aumento do gasto energético parece ser diretamente relacionado aos resultados, além de que exercícios mantidos por longos períodos de tempo são mais eficazes em relação aqueles executados de maneira aguda no ajuste do perfil lipídico⁽⁶⁴⁾.

Na população de maneira geral o exercício físico aliado a práticas saudáveis de vida, há tempos vem se mostrando eficaz na otimização das lipoproteínas plasmáticas, diminuindo assim a chance de desenvolvimento de doenças cardiovasculares⁽⁶⁴⁾. Dessa forma embora ainda não existam estudos que demonstrem essa relação, podemos supor que esse fato também se aplique em mulheres em uso continuado de contraceptivos orais combinados.

É importante salientar que aparentemente um único fator não é responsável pela modificação de um determinado marcador. A PCR por exemplo parece reduzir em pessoas que se submetem ao exercício físico, porém os resultados dessa prática são muito mais consistentes quando associados a redução do percentual de gordura corporal⁽¹⁷⁾.

Ainda assim, um trabalho desenvolvido com mulheres que utilizavam COC e diferiam exclusivamente quanto aos níveis de atividade física, demonstrou divergências quanto ao perfil inflamatório. Aquelas que eram ativas apresentavam uma mediana de PCR significativamente inferior em relação às usuárias irregularmente ativas, reforçando a teoria da eficácia do exercício físico para esse controle⁽¹³⁾.

Em um estudo desenvolvido com atletas, no entanto, foi sugerido que aquelas que utilizavam COC apresentavam uma mediana de PCR quatro vezes maior em relação aquelas atletas que não utilizavam COC. Nesse caso os efeitos inflamatórios benéficos do exercício físico podem ter se enviesado a aqueles promovidos pelo uso dos anticoncepcionais, gerando até certo ponto um fator de confusão que ainda demanda de estudos para melhores esclarecimentos⁽⁶¹⁾.

Haja visto a benéfica relação do exercício físico com o perfil lipídico e inflamatório em mulheres em uso de COC, ainda existem alguns questionamentos a respeito de como seria essa relação. É necessário propor formas que atinjam os objetivos propostos da melhor maneira possível, de preferência aliando um protocolo que se enquadre a rotina das usuárias, com segurança e viabilidade financeira.

4 ASPECTOS METODOLÓGICOS

4.1 Desenho do estudo

A pesquisa se caracteriza como um estudo sequencial cruzado.

4.2 População acessível

A população do estudo foi constituída por participantes com idade entre 20 e 30 anos, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão expostos abaixo.

4.3 Critérios de inclusão

Foram incluídas mulheres irregularmente ativas das categorias A e B, com idade entre 20 e 30 anos, nulíparas, em uso contínuo de COC há pelo menos 6 meses e que apresentassem dosagem de triglicérides de jejum < 150 mg/dl. Os COC a serem usados deveriam ser de quarta geração e ter uma dosagem de estrogênio entre 15 e 35 microgramas.

Para comprovar o nível de atividade física das participantes do estudo foi utilizado o Questionário Internacional de Atividade Física Curto (IPAQ) (ANEXO A), desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças Norte-Americano (Centers for Disease Control and Prevention, - CDCP)⁽⁶⁵⁾.

Enquadraram-se na categoria de irregularmente ativas aquelas participantes que realizavam atividade física de forma insuficiente, com um mínimo de 10 minutos contínuos durante a semana; além do mais não deveriam se encaixar em nenhum dos critérios abaixo⁽⁶⁵⁾:

1. Realizar 3 ou mais dias de atividades vigorosas na semana com duração \geq 20 minutos por dia;
2. Realizar 5 ou mais dias de atividades moderadas na semana ou mais de 30 minutos de caminhadas por dia;
3. Realizar 5 dias de qualquer combinação entre atividades de intensidade moderada, vigorosa ou caminhadas que atingissem 600 MET-min/semana⁽⁶⁵⁾.

Esse questionário foi utilizado pois o mesmo apresenta as seguintes vantagens: pode ser realizado em duas formas (curta e longa), possibilita se estimar o gasto calórico e apresenta uma classificação mais detalhada em sedentário, irregularmente ativo, ativo e muito

ativo, além de possibilitar maior chance de comparações e estar adaptado a realidade brasileira⁽⁶⁶⁾.

O **Quadro 1** apresenta de forma objetiva os níveis de atividade física, bem como, suas respectivas descrições.

Quadro 1. Classificação do nível de atividade física segundo o IPAQ.

NÍVEL	DESCRIÇÃO
Muito ativo	Aquele que cumpriu as recomendações de: a) VIGOROSA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão b) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão + MODERADA e/ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão.
Ativo	Aquele que cumpriu as recomendações de: a) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão; ou b) MODERADA ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão; ou c) Qualquer atividade somada: ≥ 5 dias/sem e ≥ 150 minutos/sem (caminhada + moderada + vigorosa).
Irregularmente ativo A	Aquele que atinge pelo menos um dos critérios da recomendação quanto à frequência ou quanto à duração da atividade: a) Frequência: 5 dias /semana ou b) Duração: 150 min / semana.
Irregularmente ativo B	Aquele que não atingiu nenhum dos critérios da recomendação quanto à frequência nem quanto à duração.
Sedentário	Aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

4.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão se referiram a apresentação de condições físico-clínicas incompatíveis a realização de exercício físico como relatos de hipoglicemia, quadro algico muscular ou articular de membros inferiores, hipotensão postural, labirintite, dislipidemias, disfunção hepática, diabetes/pré-diabetes, hipo ou hipertireoidismo, síndrome do ovário policístico, doenças renais, uso de suplementos alimentares ou anabolizantes e de dieta hipo ou hiperlipídica, histórico de alcoolismo, tabagismo, uso de hipolipemiantes, corticoides, diuréticos ou betabloqueadores e IMC acima de 30 kg/m².

4.5 Coleta de dados

Para coletar informações gerais sobre as características da amostra, todas as participantes do estudo selecionadas foram submetidas a uma Avaliação Físico Clínica (AFC) que se baseou em 4 etapas.

1 = Aplicação de um questionário padrão: Com o objetivo de realizar uma triagem da amostra a respeito de informações relevantes ao protocolo de estudo em um dado momento;

2 = Avaliação dos sinais vitais/exame físico: Composto por medidas de frequência cardíaca e pressão arterial em repouso, massa corporal total, estatura e circunferência abdominal. Para mensuração da frequência cardíaca utilizou-se cardiofrequencímetro de pulso da marca Polar®. Na aferição da pressão arterial, foram seguidas as recomendações da Sociedade Brasileira de Hipertensão⁽⁶⁶⁾, sendo utilizado um esfigmomanômetro e estetoscópio das marcas WelchAllyn® e Littman® respectivamente.

A estatura foi medida com auxílio de estadiômetro profissional Sanny® com precisão de 0,1 cm, executada com as participantes descalças, com os glúteos e ombros apoiados em encosto vertical. A massa corporal total foi obtida com balança digital Filizola® de capacidade máxima de 150 kg, aferida pelo Inmetro, com certificado próprio especificando margem de erro de ± 100 g. A circunferência abdominal foi obtida com fita métrica metálica e inelástica, marca Starrett, com definição de medida de 0,1 cm. Foi mensurada na menor curvatura localizada entre a última costela e a crista ílíaca sem comprimir os tecidos⁽⁶⁷⁾.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado com as medidas de massa e altura, de acordo com a equação de Quetelet: $IMC = \text{massa (kg)}/\text{altura}^2(\text{m})$. Os pontos de corte adotados foram os preconizados pela IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁽⁶⁸⁾, ou seja, baixo peso ($IMC < 18,5$), eutrofia ($18,5 < IMC < 24,9$), sobrepeso ($25 < IMC < 29,9$) e obesidade ($IMC \geq 30$).

3 = Teste de graduação do consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx.) indireto por meio do protocolo de Cooper, realizado na esteira⁽⁶⁹⁾: Nesse teste as participantes inicialmente eram orientadas a respeito de todas etapas do teste e posteriormente orientadas a realizar um aquecimento feito sob a forma de caminhada em velocidade que represente uma auto percepção de esforço nível “fácil”, regulada pela própria pessoa avaliada durante 5 minutos em uma esteira ergométrica sem inclinação da marca Movement®.

Imediatamente após o período de aquecimento a esteira era desligada e instantaneamente religada, sendo que a partir desse momento a avaliação era de fato iniciada, e a participante deveria percorrer em ritmo e regulação próprios a maior distância possível, sendo permitido correr, marchar e caminhar. Após o 12º minuto de avaliação a distância percorrida era visualizada no hodômetro da esteira e registrada na ficha da participante, sendo finalizada nesse instante, com posterior desaquecimento da esteira, com redução gradual da velocidade feita em 2 minutos até que a velocidade da esteira fosse zerada.

Se por algum eventual motivo fosse necessário zerar a velocidade da esteira durante os 12 minutos de teste, o mesmo deveria ser interrompido e cancelado naquele dia, com nova realização após 72 horas. Entretanto no nosso estudo não houve necessidade de interromper qualquer teste.

4 = Coleta sanguínea para verificação do perfil lipídico e inflamatório (VPLI):

Após o período mínimo de 72h do teste de Cooper as participantes do estudo foram submetidas a uma coleta de amostra sanguínea para VPLI no período matutino com 12h de jejum entre o quinto e o décimo dia do ciclo menstrual, considerando as menores flutuações hormonais, e/ou no 28º dia sem medicação (fase inativa) conforme recomendado por Casazza et al.⁽⁷⁰⁾ para não haver influência do período menstrual no valor das variáveis sanguíneas analisadas.

A VPLI ocorria sempre no Laboratório de Patologia Clínica (LPC) da unidade Barra na cidade de Salvador-BA, que disponibilizou o espaço, materiais físicos e recursos humanos necessários para as coletas e análise laboratorial. Eram observados os valores de Colesterol total (CT); Triglicérides; (LDL)-colesterol; (HDL)-colesterol, (VLDL)-colesterol e PCR de alta sensibilidade; para que de acordo com esses valores, fosse traçado os perfis lipídico e inflamatório da amostra. As participantes do estudo foram orientadas a não alterarem sua dieta na semana do teste e a não praticarem nenhum esforço físico diferente do habitual, bem como a não ingerirem bebidas alcoólicas nas 24h precedentes ao teste.

A avaliação do colesterol total, (HDL)-colesterol e triglicérides, foi feita por método enzimático. O (LDL)-colesterol foi calculado pela fórmula de Friedwald⁽⁷¹⁾ e o colesterol não HDL-C foi calculado pela diferença entre colesterol total e (HDL)-colesterol. A PCR de Alta-Sensibilidade foi mensurada por turbidimetria.

4.6 Aspectos éticos

Foram observadas as diretrizes sobre a pesquisa com seres humanos da Declaração de Helsinque e da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, sendo este estudo submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Nobre de Feira de Santana – CAAE: 79549517.3.0000.5654.

Todas as participantes receberam detalhadamente as informações sobre os objetivos do estudo, riscos e benefícios envolvidos nos procedimentos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram preenchidas duas vias, ficando uma em posse das participantes e a outra com os pesquisadores.

4.7 Período de acompanhamento

O protocolo de intervenção bem como os três primeiros passos descritos na avaliação físico-clínica, aconteciam na Fisiocordis Clínica de Reabilitação Cardiovascular, localizada na cidade de Salvador-BA, que também disponibilizou seu espaço, materiais físicos e recursos humanos. Logo após o primeiro teste de VPLI aquelas seis primeiras participantes ingressantes no estudo foram alocadas para o GII e as seis últimas foram direcionadas para o grupo de intervenção posterior GIP.

A princípio somente as participantes do (GII) ingressaram no programa de exercício físico intervalado de alta intensidade. Aquelas participantes do (GIP), mantinham-se com o mesmo nível de atividades físicas de antes do início do estudo, com período de acompanhamento de 2 meses para cada grupo. Uma segunda AFC era então realizada após esse período, seguida de alternância dos grupos em relação ao exercício físico e a inatividade física em mais outros 2 meses. Por fim, uma terceira e última AFC era realizada, totalizando um follow-up de aproximadamente 4 meses, conforme observado na figura 1.

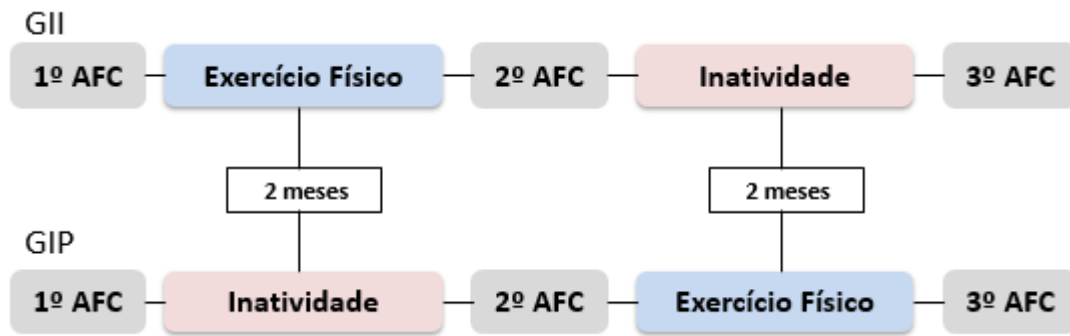


Figura 1 - Desenho do estudo

Estudo sequencial cruzado, onde ambos os grupos passaram por 3 avaliações físico-clínicas (AFC), realizadas no início do estudo, após 2 e 4 meses de seguimento. O Grupo intervenção inicial (GII) realizou o protocolo de exercício intervalado de alta intensidade logo após a 1ª AFC, sendo que após a 2ª AFC, iniciou o período de inatividade, seguido pela 3ª AFC. O grupo intervenção posterior (GIP) após a 1ª AFC manteve sua rotina (em inatividade), após 2 meses realizou nova AFC e iniciou um período de 2 meses de exercício físico intervalado de alta intensidade, sendo que no final desse período realizou a última AFC.

4.8 Protocolo de Intervenção

As componentes que estavam destinadas ao momento de exercício físico passavam por uma avaliação dos sinais vitais no início, durante e ao final de cada sessão. Caso fossem conferidos padrões esperados para idade e nível de esforço, eram prosseguidas as atividades. O protocolo consistiu em um treino intervalado de alta intensidade feito por meio de *sprints*, realizado em esteira ergométrica sem inclinação, com frequência de 2 vezes por semana e período total de 2 meses como já descrito previamente.

Durante as sessões de exercício a fase de aquecimento durava 5 minutos com intensidade de 60% da frequência cardíaca de reserva⁽⁶⁴⁾ predita (FCRP), calculada de acordo com a seguinte fórmula: $\{[(220 - \text{idade}) - \text{FC de repouso}] \times 0,6\} + \text{FC de repouso}$. Na sequência, para a fase de condicionamento, era elevada a velocidade da esteira até que se alcançasse 90% da FCRP $\{[(220 - \text{idade}) - \text{FC de repouso}] \times 0,9\} + \text{FC de repouso}$, mantendo essa velocidade por 1 minuto com posterior redução para velocidade de aquecimento pelos próximos 2 minutos, configurando o descanso ativo. Eram alternados os *sprints* aos momentos de descanso ativo por 10 vezes, com durações respectivas de 1 e 2 minutos, sendo que as 9 últimas velocidades dos sprints e dos descansos ativos eram mantidas de acordo com as velocidades alcançadas na primeira fase de cada um desses momentos. A fase de desaquecimento ao final da sessão mantinha velocidade idêntica a velocidade de aquecimento, com duração de 2 minutos, até que a esteira fosse desligada conforme podemos observar na figura 2.

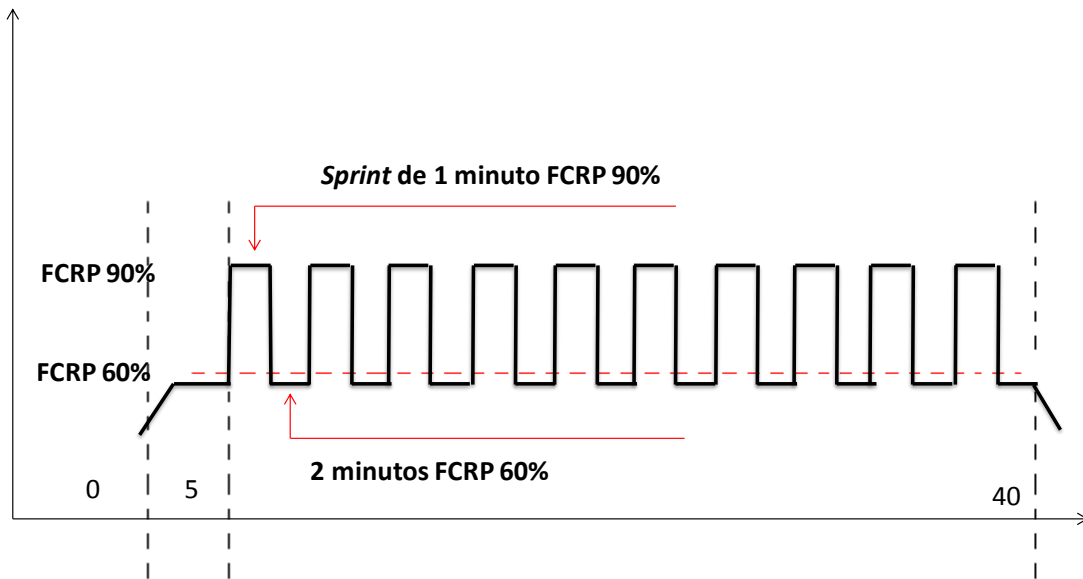


Figura 2 - Representação do treino intervalado de alta intensidade

Treino baseado de acordo com a frequência cardíaca de reserva predita (FCRP). Os *sprints* tinham duração de 1 minuto e velocidades referentes ao valor alcançado no primeiro *sprint*. Os períodos de descanso ativo tinham duração de 2 minutos e velocidade referente a alcançada no aquecimento da sessão

As participantes eram monitorizadas pelo mesmo cardiofrequencímetro de pulso utilizado durante o protocolo de Cooper que mensurava o gasto calórico da sessão, baseado no IMC, na idade, na FC máxima prevista e na média da FC durante o exercício. Cada sessão realizada consumia aproximadamente 250 kcal, provocando um gasto calórico semanal com o exercício aproximado de 500 kcal. As intervenções tinham duração média de 37 minutos, tempo necessário para que as participantes atingissem o gasto calórico estipulado durante o exercício, com mais alguns minutos sendo dedicados para a mensuração dos sinais vitais.

5 ESTATÍSTICA

5.1 Hipótese nula

Um programa de exercício físico intervalados de alta intensidade não reduz o perfil lipídico e inflamatório de mulheres jovens, irregularmente ativas em uso de contraceptivo oral combinado.

5.2 Hipótese Alternativa

Um programa de exercício físico intervalado de alta intensidade reduz o perfil lipídico e inflamatório de mulheres irregularmente ativas em uso de contraceptivo oral combinado.

5.3 Cálculo de tamanho amostral

O cálculo amostral foi realizado considerando um $\alpha = 0,05$ (bidirecional) e $\beta = 0,80$; adotando como significativa uma diferença de 20% para a variável triglicérides entre os momentos. Tendo em vista que o coeficiente de variação laboratorial da dosagem dos triglicérides é de 5% e que uma diferença quatro vezes maior que a esperada anula o viés desse coeficiente de variação analítica, foram necessárias 12 participantes, com 6 alocadas para o GII e outras 6 alocadas para o GIP. O cálculo amostral foi realizado no WinPepi versão 11.65.

5.4 Análise dos dados

Inicialmente, para verificação da distribuição dos dados foram aplicados os testes de simetria e curtose, o teste de Shapiro-Wilk, além da inspeção visual dos histogramas. Para a PCR que foi a única das variáveis que apresentou distribuição não-normal, foi utilizado como medida de tendência central e dispersão a mediana e desvio interquartil respectivamente, com utilização do teste de Kruskal Wallis para medida de comparação. Para todas as demais variáveis utilizou-se a média e o desvio padrão verificados por meio do teste Anova com medidas repetidas e pós-teste de Tukey. Todas as análises foram realizadas no pacote estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 21.0, adotando-se um nível de significância de 5%.

Os resultados colhidos do grupo GII e GIP foram distribuídos em 3 momentos distintos: 1 – momento inicial (MI); 2 – momento pós exercício (MPE) e 3 – momento pós inatividade (MPI). Para avaliação dos dados do “momento inicial” do grupo GII e GIP foram combinados, obtendo-se os valores de tendência central e dispersão resultante de 12 coletas. Um cruzamento foi feito entre os dados dos MPE e MPI do GII e GIP, com a diferença de que no GII os dados do MPE foram colhidos 2 meses após o início do estudo, ao passo que no GIP esses mesmos dados só poderiam ser coletados após 4 meses. Da mesma forma os dados do MPI já poderiam ser coletados no GIP após 2 meses do início do estudo, só sendo passíveis de coleta após 4 meses no GII.

Após todos os cruzamentos de dados, as comparações das variáveis investigadas foram feitas entre os três momentos distintos, da seguinte forma: MI vs. MPE; MPE vs. MPI e MI vs. MPI. Esse cruzamento objetivou que as participantes viessem a ser controles de si mesmas, minimizando os riscos de vieses.

5.5 Variáveis

Variável preditora – Exercício físico intervalado de alta intensidade

Variável desfecho – Perfil lipídico e inflamatório

Variável confundidora – Alimentação e estilo de vida.

6 RESULTADOS

Foram avaliadas 14 mulheres das quais uma foi excluída por queixas álgicas na região joelho e outra por desistência, retirando o termo de consentimento livre esclarecido, totalizando ao final, 12 participantes que foram distribuídas igualmente entre os grupos intervenção inicial (GII) e grupo intervenção posterior (GIP), com 6 em cada grupo.

A tabela 1. apresenta as características gerais da amostra e um resumo dos anticoncepcionais orais utilizados pelas participantes. Todos os contraceptivos eram combinados entre pelo menos duas substâncias e 100% deles continham em sua formulação o estrogênio sintético, Etilinestradiol.

Tabela 1 - Características gerais da amostra (n=12)

Variável	Média ± Desvio Padrão
Idade (anos)	24 ± 2,5
COC	Percentual da amostra em uso
Selene	27%
Etinilestradiol 0,035 mg / Acetato de ciproterona 2,0 mg	
Adoless	18%
Etinilestradiol 0,015 mg / Gestodeno 0,060 mg	
Tamisa 020	18%
Etinilestradiol 0,020mg / Gestodeno 0,075mg	
Tamisa 020	18%
Etinilestradiol 0,020mg / Gestodeno 0,075mg	
Tamisa 030	9%
Etinilestradiol 0,030mg / Gestodeno 0,075mg	
Level	9%
Etinilestradiol 0,020mg / Levonorgestrel 0,100 mg	
Tamisa 030	9%
Etinilestradiol 0,030mg / Gestodeno 0,075mg	
Princípio ativo	Frequência da substância no COC
Etinilestradiol	100%
Gestodeno	55%
Acetato de ciproterona	27%
Levonorgestrel	18%

Caracterização da amostra com informações das participantes no início do estudo. COC – Contraceptivos Orais Combinados. Dados obtidos por meio da avaliação físico-clínica no contato inicial com as participantes.

A Tabela 2 mostra a comparação de variáveis das AFC nos três momentos, com os dados já cruzados entre o GII e GIP. Destaca-se as mudanças da frequência cardíaca de repouso e do VO₂máx. indireto obtido por meio da distância percorrida no protocolo de Cooper.

Tabela 2 - Parâmetros da avaliação físico-clínica nos três momentos de coleta (n=12)

Variável	Momento inicial	Momento pós exercício físico	Momento pós inatividade	Valor de p
IMC (kg/m ²)	21 ± 2,6	21 ± 3	21 ± 2,7	0,97
PAS (mmHg)	108 ± 10,8	109 ± 8,7	108 ± 10	0,96
PAD (mmHg)	70 ± 8,0	66 ± 8,5	71 ± 6,1	0,19
Cintura (cm)	71 ± 7	72 ± 8	74 ± 6	0,66
Teste Cooper (mt)	1337 ± 119	1712 ± 188	1362 ± 199	< 0,01*

Valores obtidos a partir dos dados do grupo intervenção inicial (GII) e do grupo intervenção posterior (GIP), sendo cruzados e expressos em médias e desvios padrão do momento inicial (MI); momento pós exercício (MPE) e momento pós inatividade (MPI). IMC – Índice de massa corpórea; PAS – Pressão arterial sistólica; PAD – Pressão arterial diastólica. Foi utilizado o Teste Anova de medidas repetidas na comparação entre o MI vs. MPE; MPE vs. MPI e MI vs. MPI. *Encontrada significância estatística.

Nas figuras 3 e 4 podemos verificar a representação gráfica da FC repouso e do VO₂ máx. nas AFC.

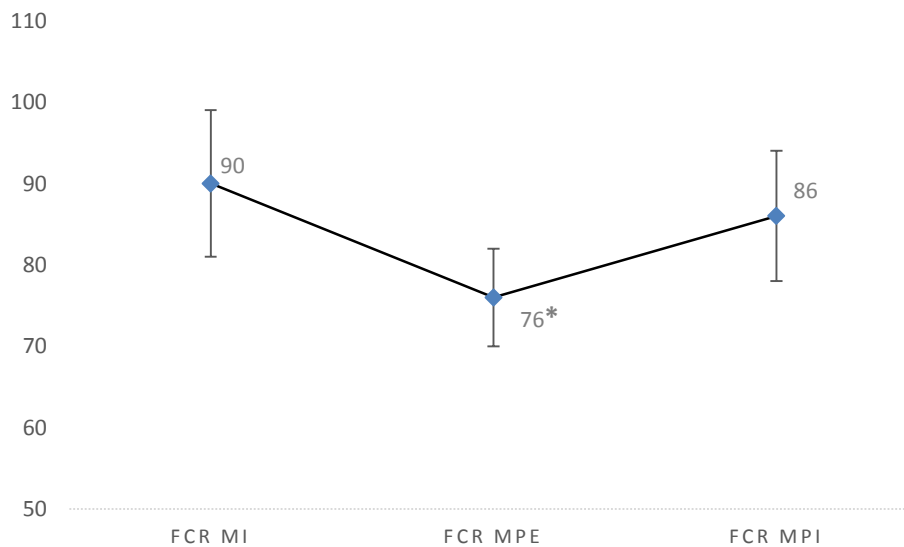


Figura 3 - Valores da média e desvio padrão da frequência cardíaca de repouso (FCR) em batimentos por minuto (bpm) com dados cruzados entre GII e o GIP, respectivamente no momento inicial (MI), entre os momentos pós-exercício (MPE) e os momentos pós-inatividade (MPI). * P < 0,01 no teste Anova de medidas repetidas para valores na comparação entre a FCR no MI vs. FCR no MPE e entre a FCR no MPE vs. a FCR no MPI

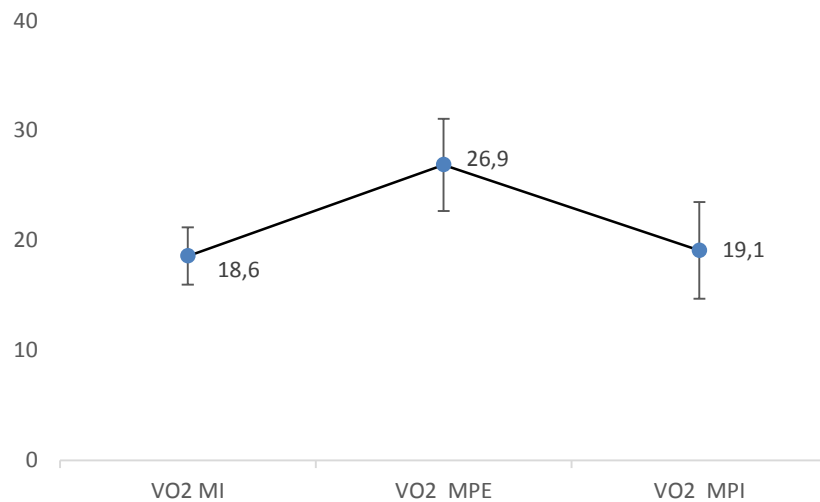


Figura 4 - Valores indiretos da média e desvio padrão do consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx.) em ml O₂/Kg/min com dados cruzados do GII e GIP nos momentos iniciais (MI), entre os momentos pós-exercício (MPE) e entre os momentos pós-inatividade (MPI). * P < 0,01 no teste Anova de medidas repetidas para valores na comparação entre o VO₂ máx. no MI vs. VO₂ máx. no MPE e entre o VO₂ máx. no MPE vs. o VO₂ máx. no MPI

Na tabela 3 visualizamos o comportamento das variáveis do perfil lipídico de acordo com o GII e GIP separados, sem o cruzamento dos dados nas três AFC. Dessa forma pôde-se perceber isoladamente como responderam os grupos ao exercício físico intervalado de alta intensidade, não observando nesse caso qualquer diferença entre os desfechos investigados.

Tabela 3 - Comportamento do perfil lipídico: Dados obtidos de mulheres jovens em uso de contraceptivo oral combinado submetidas ao exercício físico intervalado de alta intensidade na esteira.

	1ª AFC	2ª AFC	3ª AFC	Valor de P*	1ª AFC	2ª AFC	3ª AFC	Valor de P
	LDL	LDL	LDL		HDL	HDL	HDL	
GII	115 ± 19	110 ± 26	105 ± 12	0,39	54 ± 14	61,5 ± 15	55 ± 11	0,06
GIP	108 ± 28	97,1 ± 24	96,1 ± 23	0,12	60 ± 8	54,6 ± 11	57 ± 11	0,61
	TG	TG	TG		VLDL	VLDL	VLDL	
GII	95 ± 28	96 ± 38	110 ± 69	0,28	19 ± 4,8	18 ± 3,5	17 ± 3,7	0,27
GIP	105 ± 27	113 ± 29	119 ± 17	0,67	22 ±	21 ±	19 ±	0,55
	CT	CT	CT					
GII	195 ± 18	187 ± 28	180 ± 23	0,17				
GIP	184 ± 21	172 ± 23	175 ± 18	0,53				

Valores obtidos a partir do grupo intervenção inicial (GII) e do grupo intervenção posterior (GIP), antes do cruzamento dos dados, expressos em médias e desvios padrão na 1ª, 2ª e 3ª avaliações físico-clínicas (AFC). CT – Colesterol Total; HDL – lipoproteína de alta densidade; TG – Triglicerídeos; LDL – Lipoproteína de baixa densidade; VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade. Foi utilizado o Teste Anova de medidas repetidas na comparação entre a 1ª AFC vs. a 2ª AFC; 2ª AFC vs. 3ª AFC e entre a 1ª AFC vs. 3ª AFC.

Quanto ao perfil inflamatório, após o cruzamento dos dados do GII e GIP, pudemos verificar que os valores de PCR se modificaram nos “momentos” do estudo. A PCR apresentou mediana e intervalo interquartil respectivamente de 4 (1,6 – 6,3) no momento inicial; 2 (1,5 – 5) no momento “pós exercício” e 4 (1,5 – 5,8) no momento “pós inatividade”. As comparações foram feitas entre a PCR do MI vs. PCR do MPE; entre a PCR do MPE vs. MPI e finalmente a PCR do MI vs. MPI com valor de $p = 0,04$ nas comparações do teste Kruskal Wallis. Na figura 5 pode-se perceber a comparação da PCR nos momentos do estudo.

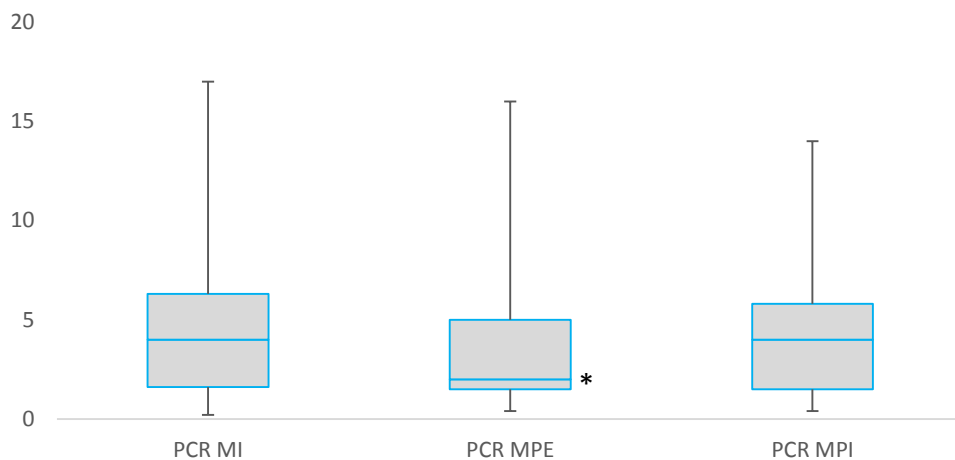


Figura 5 - Valores da mediana e intervalo interquartil da PCR: Dados em mg/l, cruzados do grupo intervenção inicial (GII) e grupo intervenção posterior (GIP), nos momentos iniciais (MI), entre os momentos pós exercício (MPE) e entre os momentos pós-inatividade (MPI). * $P < 0,04$ para valores na comparação do teste Kruskal Wallis entre a PCR no MI vs. a PCR no MPE e entre a PCR no MPE vs. a PCR no MPI.

Pudemos observar na tabela 4 que após o cruzamento dos dados do GII e GIP, nenhuma das variáveis do perfil lipídico foi modificada pelo protocolo de exercício físico intervalado de alta intensidade. Os valores não se alteraram entre o MI vs. MPE, entre o MPE vs. o MPI e nem entre o MI vs. MPI.

Tabela 4 - Comportamento do perfil lipídico de mulheres jovens em uso de contraceptivo oral combinado submetidas ao exercício físico intervalado de alta intensidade na esteira.

Variável	MI	MPE	MPI	Valor de p*
CT (mg/dl)	189 ± 19,9	181 ± 26,9	176 ± 19,5	0,37
HDL (mg/dl)	57 ± 11,3	57 ± 12,1	54 ± 9,7	0,67
TG (mg/dl)	100 ± 33,5	107 ± 30,8	111 ± 43,3	0,75
VLDL (mg/dl)	21 ± 4,595	19 ± 3,3522	19 ± 3,4023	0,60
LDL (mg/dl)	111 ± 22,1	103 ± 25,7	101 ± 17,2	0,53

Valores obtidos a partir dos dados do grupo intervenção inicial (GII) e do grupo intervenção posterior (GIP), sendo cruzados e expressos em médias e desvios padrão do momento inicial (MI); momento pós exercício (MPE) e momento pós inatividade (MPI). CT – Colesterol Total; HDL – lipoproteína de alta densidade; TG – Triglicerídeos; LDL – Lipoproteína de baixa densidade; VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade. Foi utilizado o Teste Anova de medidas repetidas na comparação entre MI vs. MPE, entre o MPE vs. o MPI e nem entre o MI vs. MPI.

7 DISCUSSÃO

No nosso estudo, mulheres jovens em uso de COC, após o período de exercício físico intervalado de alta intensidade apresentaram redução da FC de repouso e aumento do VO₂máx. indireto, demonstrando efetividade do programa na melhora da capacidade funcional das participantes. Entretanto, apesar da melhora da VO₂máx. indireto, não observamos modificação no perfil lipídico, mas constatamos otimização da PCR.

Através de estudos anteriores realizadas pelo nosso grupo pudemos verificar que mulheres que utilizam COC apresentam maior perfil lipídico (↑LDL, ↑CT, ↑TG)⁽¹⁴⁾ e inflamatório (↑PCR e ↑LDL oxidada)⁽¹³⁾, sobretudo naquelas que se declaravam irregularmente ativas. Portanto pensamos que a implementação de exercícios físicos na rotina semanal de usuárias de COC, pudesse modificar esse cenário, fato que se confirmou parcialmente conforme será discutido nos próximos parágrafos.

Alguns fatores podem explicar os achados deste estudo, dentre eles, o fato de que as participantes eram normolipídicas. É sabido que na população de maneira geral a redução dos níveis de triglicérides mediada pelo exercício físico só ocorre de maneira sensível em pessoas inativas e com hipertrigliceridemia de jejum^(72,73). Já com relação ao colesterol total e o HDL, sua redução acontece de forma mais intensa quando se é associado o exercício físico a uma dieta que culmine em redução do IMC⁽⁷³⁾. Portanto o fato de as participantes do estudo serem normolipídicas e não terem realizado nem um tipo de restrição dietética durante o período de estudo pode explicar a não modificação dos valores dos triglicérides e das lipoproteínas ricas em colesterol.

Além do mais, quando se pensa no exercício físico como um meio para a obtenção de ganhos, precisa-se ponderar sobre outras questões a ele associadas, e que são fundamentais para o alcance ou não do objetivo proposto. Variáveis como frequência, intensidade, modalidade, e duração da sessão são apenas alguns dos fatores que também podem influenciar o resultado final⁽⁷⁴⁾.

Para as participantes deste estudo foi idealizado um treinamento que contemplasse exercícios físicos de alta intensidade, baixo volume e com frequência semanal de duas vezes. Esse tipo de treinamento foi escolhido pois se encaixou à rotina de vida das participantes e atendia os pré-requisitos básicos de um treinamento físico. Ademais, esse protocolo minimiza a monotonia do treinamento e aumenta aderência por ser realizado em apenas dois dias da semana⁽⁷⁵⁾.

Como pudemos verificar, o treinamento foi efetivo na melhora do VO_2 máx. indireto, porém, não foi suficiente para induzir modificações no perfil lipídico. Temos que aventar a hipótese de que outro tipo de protocolo que fosse realizado manipulando as variáveis de outra forma pudesse induzir a modificações no perfil lipídico. Exemplo disso, são os trabalhos que analisaram o efeito do exercício físico na lipemia pós-prandial (LPP). Pudemos verificar isso em dois estudos realizados por nosso grupo, nos quais observamos resultados diferentes (sem modificação e com redução da LPP) devido a modificação do protocolo de exercício^(76,77).

Outro ponto importante a ser discutido para explicar os resultados do nosso estudo é o gasto calórico entre as sessões de exercício. Segundo Kim et al.⁽⁷⁸⁾ para que ocorram modificações no perfil lipídico é necessário não somente a implementação de sessões de exercício físico como também aumentar o gasto calórico entre as sessões de exercício. No seu estudo foi verificado que os participantes que reduziram a LPP, foram aqueles que receberam orientações para se manterem ativos no dia-dia. Para isso foi sugerido na rotina dos participantes evitar o uso de elevadores, priorizar caminhadas em relação ao uso de meios de transportes, dentre outras ações que aumentaram o gasto calórico diário, e contribuíram para melhorar o perfil lipídico e especialmente a LPP.

Reforçando a importância do estilo de vida para o perfil lipídico também em usuárias de COC, destacamos o estudo observacional que realizado pelo nosso grupo em 2015⁽¹⁶⁾. Nesse estudo identificamos que mulheres ativas fisicamente apresentavam perfil lipídico de jejum, LPP e PCR menores que mulheres irregularmente ativas. A explicação desses achados talvez esteja pautada no fato de que essas mulheres além de realizarem exercício físico de forma regular, também possuíam uma vida ativa, ou seja, desenvolviam atividades de vida diária que promoviam maior gasto calórico.

Ademais, pessoas que se envolvem com frequência em programas de exercício físico normalmente apresentam maior cuidado com os hábitos alimentares. No presente estudo, não incentivamos modificações dos hábitos de vida (maiores níveis de atividade física entre as sessões e modificação da dieta) das participantes. Pelo contrário, solicitamos que as participantes mantivessem sua rotina de vida e hábitos alimentares durante toda a execução do estudo.

Quanto ao perfil inflamatório, corroborando com os achados do nosso artigo, um estudo retrospectivo publicado em 2017, demonstrou relação diretamente proporcional da frequência cardíaca com a inflamação subclínica⁽⁷⁹⁾. De fato, no nosso trabalho foi possível perceber tanto a redução da FC de repouso, como da PCR, o que reforça a tese de que o exercício físico foi eficaz em diminuir o perfil inflamatório e a descarga simpática

simultaneamente. Tal achado pode ter outras implicações, uma vez que na gênese da doença aterosclerótica, o desequilíbrio simpático e a inflamação subclínica apresentam importante relevância⁽⁷⁹⁾.

A melhora do perfil inflamatório resulta em benefícios importantes, como a redução da LDL-oxidada, lipoproteína que participa da gênese da placa aterosclerótica⁽⁸⁰⁾. A não mensuração dessa variável em nosso estudo foi uma limitação que impossibilitou uma análise mais profunda do efeito do programa de exercício sobre a redução da PCR. Ressaltamos no entanto, que no Womens's Health Study, desenvolvido em mulheres pós menopausa, que o aumento do perfil inflamatório representou o principal fator de risco para doenças cardiovasculares quando comparado a outras variáveis como a elevação perfil lipídico e dos níveis de homocisteína⁽⁸¹⁾.

Sobre o último estudo referido, na análise de subgrupos mostrou-se que mesmo aquelas participantes que apresentavam níveis baixos de LDL-colesterol, expunham maiores riscos de desenvolver eventos cardiovasculares agudos quando manifestavam níveis de PCR > 3 mg/l⁽⁸¹⁾. Na continuidade desse estudo pôde-se perceber que o perfil inflamatório seguiu como mais sensível aos desfechos cardiovasculares indesejados quando comparado ao perfil lipídico, representado pela LDL-colesterol⁽⁸²⁾.

Portanto, levantamos a hipótese de que a redução da PCR com o protocolo de exercício proposto em nosso estudo pode ser crucial no controle do aparecimento de doenças cardiovasculares a longo prazo, independente da redução do perfil lipídico.

Por fim, o aumento do VO₂máx. causado pelo exercício pode apresentar outros benefícios significantes. Embora não tenhamos observado redução do perfil lipídico, sabemos que existe uma correlação inversa entre o VO₂ máx. e enfermidades cardiovasculares e com mortalidade por todas as causas⁽⁸³⁾. Dessa maneira o aumento do VO₂máx. promovido pelo programa de exercício físico nessa população, pode representar uma redução do risco de morbimortalidade por doenças cardiovasculares a longo prazo. Recomendamos, portanto, que os profissionais de saúde incentivem a prática do exercício físico nessa população, como forma de minimizar o risco cardiovascular promovido pelo uso dos COC.

8 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Para uma melhor interpretação dos resultados desse trabalho, algumas limitações devem ser apontadas. Existem alguns critérios que não são possíveis de serem controlados e que podem ter influenciado nos resultados, como a ausência de um rigoroso controle alimentar. Além do mais, para uma melhor associação entre as alterações lipídicas e a possível formação aterogênica, seria interessante também dosar a LDL-oxidada.

De qualquer forma se espera que outros estudos sejam realizados e que investiguem outras formas de exercício físico na otimização do perfil lipídico e inflamatório de mulheres em uso de COC, consorciando-o com outros fatores que contribuam para melhora do perfil lipídico e inflamatório.

Para finalizar seria interessante em novos estudos, selecionar participantes que em teoria se beneficiassem mais do exercício físico intervalado de alta intensidade, como por exemplo, mulheres dislipidêmicas.

9 CONCLUSÕES

O protocolo de exercício físico intervalado de alta intensidade na esteira utilizado neste estudo não foi capaz de modificar o perfil lipídico, entretanto otimizou o perfil inflamatório de mulheres jovens normolipídicas em uso de contraceptivos orais combinados.

Variáveis como o gasto calórico total, alimentação e outros hábitos de vida também contribuem para a melhora do perfil lipídico e inflamatório, devendo, portanto, serem observados em conjunto com qualquer programa de exercícios físicos. Dessa forma estudos futuros com mulheres em uso de contraceptivos orais combinados devem ser realizados, levando em consideração parâmetros além do treinamento físico.

REFERÊNCIAS

1. Samra OM. Birth control barrier methods. Web site http://www.emedicinehealth.com/birth_control_barrier_methods/page4_em.htm Publ August 28, 2014 Accessed January 13, 2015.
2. Colquitt CW, Martin TS. Contraceptive Methods: A Review of Nonbarrier and Barrier Products. *J Pharm Pract.* 2017;30(1):130–135.
3. Elizabeth Siegel Watkins. *On the Pill, A Social History of Oral Contraceptives, 1950-1970.* 1st ed (Johns Hopkins University Press, org.). Baltimore; 1998.
4. Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Atualização Clínica Contracepção Hormonal e Sistema Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2011;81–89.
5. Gevaert AB, Lemmens K, Vrints CJ, Van Craenenbroeck EM. Targeting Endothelial Function to Treat Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Promise of Exercise Training. *Oxid Med Cell Longev.* 2017.
6. Beck P. Effect of Progestins on Glucose and Lipid Metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 1977;286(1):434–445.
7. Cauci S, Di Santolo M, Culhane JF, Stel G, Gonano F, Guaschino S. Effects of third-generation oral contraceptives on high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine in young women. *Obstet Gynecol.* 2008;111(4):857–864.
8. Silvestri A, Gebara O, Vitale C, Wajngarten M, Leonardo F, Ramires JA et al. Increased levels of C-reactive protein after oral hormone replacement therapy may not be related to an increased inflammatory response. *Circulation.* 2003;107(25):3165–69.
9. Signori LU, Plentz RDM, Irigoyen MC, Schaan BD. O papel da lipemia pós-prandial na gênese da aterosclerose: particularidades do diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(2):222–231.
10. Gupta A, Baradaran H, Al-Dasuqi K, et al. Gadolinium Enhancement in Intracranial Atherosclerotic Plaque and Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(8).
11. Kaida H, Tahara N, Tahara A, et al. Positive correlation between malondialdehyde-modified low-density lipoprotein cholesterol and vascular inflammation evaluated by 18F-FDG PET/CT. *Atherosclerosis.* 2014;237(2):404–409.
12. Cannon CP. Cardiovascular Disease and Modifiable Cardiometabolic Risk Factors. *Clin Cornerstone.* 2008;9(2):24–41.
13. Petto J, Pereira LS, Santos ACN, Giesta BA, Melo TA, Ladeia AMT. Inflamação subclínica em mulheres que utilizam contraceptivo oral. *Rev Bras Cardiol.* 2013;26(6):465-71.

14. Petto J, Vasques LM, Pinheiro RL, Giesta BA, Santos AC, Gomes Neto M, et al. Comparison of postprandial lipemia between women who are on oral contraceptive methods and those who are not. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(3):245-50.
15. Rubio Pérez FJ, Franco Bonafonte L, Ibarretxe Guerediaga D, Oyon Belaza MP, Ugarte Peyron P. Effect of an individualised physical exercise program on lipid profile in sedentary patients with cardiovascular risk factors. *Clin e Investig en Arterioscler.* 2017;29(5):201–208.
16. Petto J, Silveira DW, Santos AC, Seixas CR, Santo DG, Oliveira FT, et al. Postprandial lipemia and subclinical inflammation on active women taking oral contraceptive. *Int J Cardiovasc Sci.* 2015;28(3):215–23.
17. Fedewa MV, Hathaway ED, Ward-Ritacco CL. Effect of exercise training on C reactive protein: A systematic review and meta-Analysis of randomised and non-randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2017;51(8):670–76.
18. Pedro JM. A experiência com contraceptivos no Brasil: uma questão de geração. *Rev Bras História.* 2003;23(45):239–260.
19. Barbosa R. Mulher e contracepção: entre o técnico e o político. Diss (Mestrado em Med Soc Univ Estadual do Rio Janeiro. 1989.
20. ONU. Cerca de 79% das brasileiras usaram métodos contraceptivos em 2015. [Internet] 2016 [cited 2016 Jun 22] Available from <https://nacoesunidas.org/cerca-de-79-das-brasileiras-usaram-metodos-contraceptivos-em-2015-informa-onu/>. 2016.
21. WHO. Reproductive Health and Research and John Hopkins Bloomberg School of Public Health. Family planning: a global handbook for providers. World Heal Organ. 2008.
22. Levin ERHS. Estrogens and progestins. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill.; 2011.
23. Trussell J, Guthrie K. Choosing a contraceptive: efficacy, safety, and personal considerations. *J Pharm Pract.* 2007:19–47.
24. Stricker R, Eberhart R, Chevailler MC, Quinn FA, Bischof P, Stricker R. Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, and progesterone during different phases of the menstrual cycle on the Abbott ARCHITECT® analyzer. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(7):883–887.
25. Wannmacher L. Uso racional de medicamentos - anticoncepcionais orais: O que há de novo? *Uso Racional Med* 2003;1(1):1-5.
26. Cancer CG on HF in B. Breast cancer and hormonal contraceptives. *Lancet.* 1996;347(9017):1713–1727.

27. Moretti C, Guccione L, Giacinto P Di, et al. Combined oral contraception and bicalutamide in polycystic ovary syndrome and severe hirsutism: A double-blind randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(3):824–838.
28. Helvaci N YB. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2014;39(03):175–187.
29. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: A consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Hum Reprod Update.* 2012;18(2):146–170.
30. Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:S5–22.
31. Harper JC. Use of Oral Contraceptives for Management of Acne Vulgaris: Practical Considerations in Real World Practice. *Dermatol Clin.* 2016;34(2):159–165.
32. Marcondes JAMM, Hayashida SAY, Bachega TASS. Hirsutismo e síndrome dos ovários policísticos. In: Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça BB, editors. *Endocrinologia.* São Paulo: Atheneu; 2007. p. 635-82.
33. Amiri M, Kabir A, Nahidi F, Shekofteh M, Ramezani Tehrani F. Effects of combined oral contraceptives on the clinical and biochemical parameters of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2018;23(1):64–77.
34. Chaudhuri C, Mukherjee MM RP. The effect of oral contraceptive drug on cardiovascular system, liver & kidneys. *Indian Hear J.* 1985.
35. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3863–70.
36. Previtalli E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus.* 2011;9(2):120–138.
37. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause.* 2018;25(11):1262–74.
38. Viridis A, Pinto S, Versari D, Salvetti G, Bernini G, Fruzzetti F, et al. Effect of oral contraceptives on endothelial function in the peripheral microcirculation of healthy women. *J Hypertens.* 2003;21(12):2275–80.
39. Giribela CR, Rubira MC, de Melo NR, Plentz RD, de Angelis K, Moreno H, et al. Clinical Sciences Effect of a Low-Dose Oral Contraceptive on Venous Endothelial Function in Healthy Young Women : Preliminary Results. *Clinics.* 2007;62(2):151–158.
40. Moura EC, De Castro CM, Mellin AS, De Figueiredo DB. Perfil lipídico em escolares de Campinas, SP, Brasil. *Rev Saude Publica.* 2000;34(5):499–505.

41. Santos M, Rebelo A, Zuttin R, César M, Catai A, Silva E. Influência do uso de contraceptivos orais nos níveis lipídicos e nas respostas cardiorrespiratórias de mulheres saudáveis e sedentárias. *Rev Bras Fisioter.* 2008;12(3):188–194.
42. Santos ACN, Petto J, Oliveira FTO, Diogo DP, Ladeia AMT. Proteína C Reativa em Usuárias de Contraceptivo Oral: Fatores Relacionados e Risco Cardiovascular. *Int J Cardiovasc Sci.* 2016;29(4):320–325.
43. de Graaf J, Swinkels DW, Demacker PN, de Haan AF SA. Differences in the low density lipoprotein subfraction profile between oral contraceptive users and controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(1):197–202.
44. Liao JK, Shin WS, Lee WY CS. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem.* 1995;270(1):319–324.
45. Xavier HT, Parra Abdalla DS, Da Rocha Martinez TL, Franchini Ramires JA, De Toledo Gagliardi AR. Effects of oxidized LDL on in vitro proliferation and spontaneous motility of human coronary artery endothelial cells. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(6):488–497.
46. Yang H, Mohamed ASS, Zhou SH. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2012;11(1):1.
47. Coelho VG, Caetano LF, Del Roio Liberatore R, Cordeiro JA, Souza DRS. Lipid profile and risk factors for cardiovascular diseases in medicine students. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(1):57–62.
48. Foulon T, Payen N, Laporte F, et al. Effects of two low-dose oral contraceptives containing ethinylestradiol and either desogestrel or levonorgestrel on serum lipids and lipoproteins with particular regard to LDL size. *Contraception.* 2001;64(1):11–16.
49. Mansur A de P, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in women and men in the five Brazilian regions, 1980-2012. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(2):137–146.
50. Zhou B, Zu L, Chen Y, et al. Myeloperoxidase-oxidized high density lipoprotein impairs atherosclerotic plaque stability by inhibiting smooth muscle cell migration. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):1–11.
51. Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):233.
52. Carbone F, Teixeira PC, Braunersreuther V, Mach F, Vuilleumier N, Montecucco F. Pathophysiology and treatments of oxidative injury in ischemic stroke: Focus on the phagocytic NADPH Oxidase 2. *Antioxidants Redox Signal.* 2015;23(5):460–489.
53. He B, Ge H, Yang F, et al. A novel method in the stratification of post-myocardial-infarction patients based on pathophysiology. *PLoS One.* 2015;10(6):1–12.
54. Wiegatz I, Stahlberg S, Manthey T, et al. Effects of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg dienogest on lipid metabolism during 1 year of

- conventional or extended-cycle use. *Contraception*. 2010;81(1):57–61.
55. Liao JK. Beyond lipid lowering: The role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol*. 2002;86(1):5–18.
 56. Ammirati E, Moroni F, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:718329.
 57. Inoue T, Kato T, Uchida T, et al. Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(2):239–245.
 58. Calabrò P, Golia E, Yeh ETH. CRP and the risk of atherosclerotic events. *Semin Immunopathol*. 2009;31(1):79–94.
 59. Amezcua-Guerra LM, Del Villar RS, Parra RB. Proteína C reactiva: Aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. *Arch Cardiol Mex*. 2007;77(1):58–66.
 60. Wunder DM, Yared M, Bersinger NA, Widmer D, Kretschmer R, Birkhäuser MH. Serum leptin and C-reactive protein levels in the physiological spontaneous menstrual cycle in reproductive age women. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(1):137–142.
 61. Cauci S, Francescato MP, Curcio F. Combined Oral Contraceptives Increase High-Sensitivity C-Reactive Protein but Not Haptoglobin in Female Athletes. *Sport Med*. 2017;47(1):175–185.
 62. Hinton PS, Rector RS, Peppers JE, Imhoff RD, Hillman LS. Serum Markers of Inflammation and Endothelial Function are Elevated by Hormonal Contraceptive Use but not by Exercise-Associated Menstrual Disorders in Physically Active Young Women. *J Sports Sci Med*. 2006;5(2):235–23542.
 63. Sitruk-Ware R NA. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(1):13–24.
 64. Negrão CE, Barretto ACP. *Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata*. 3ª. ed. Barueri (SP): Editora Manole; 2010.
 65. Hagstromer M, Oja P, Sjostrom M: The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr*. 2006, 9: 755-762.
 66. Sociedade Brasileira de Cardiologia SB de HSB de N. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):1–51.
 67. World Health Organization (WHO). *Obesity: preventing and manging the global epidemic – report of a WHO consultation on obesity*. Geneva. 2000.

68. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(supl 1):1–18.
69. KH C. Correlations between field and treadmill testing as a means for assessing maximal oxygen intake. *JAMA*. 1968;203:201.
70. Casazza GA, Suh SH, Miller BF, Navazio FM BG. Effects of oral 14. contraceptives on peak exercise capacity. *J Appl Physiol*. 2002;93(5):1698–1702.
71. Friedewald WT, Levy RI FD. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499–502.
72. Seip RL, Moulin P, Cocke T, et al. Exercise training decreases plasma cholesteryl ester transfer protein. *Arterioscler Thromb*. 1993;13(9):1359–1367.
73. Thompson PD, Yurgalevitch SM, Flynn MM, et al. Effect of prolonged exercise training without weight loss on high- density lipoprotein metabolism in overweight men. *Metabolism*. 1997;46(2):217–223.
74. Petto J. Dislipidemias e exercício físico. In Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva; Martins JA, Karsten M, Dal Corso S, Organizadores. PROFISIO PROGRAMA ATUALIZAÇÃO EM Fisioter Cardiovasc E Respir CICLO 4 PORTO ALEGRE Artmed Panam. 2018;03:65–117.
75. Tschakert G, Hofmann P. High-intensity intermittent exercise: Methodological and physiological aspects. *Int J Sports Physiol Perform*. 2013;8(6):600–610.
76. Petto J, Pereira JA, Britto P, Sá CK De. Efeito agudo imediato de uma sessão de exercício físico sobre a lipemia pós-prandial em jovens irregularmente ativos. *Acute*. 2013;26(2):100–105.
77. Petto J, Do Sacramento M de S, Gomes VA, Andrade AL de S, Dos Santos ACN, Ladeia AMT. Physical exercise and reduction of Postprandial Lipemia: the influence of caloric expenditure. *Rev Pesqui em Fisioter*. 2018;8(2):239–247.
78. Kim IY, Park S, Chou TH, Trombold JR, Coyle EF. Prolonged sitting negatively affects the postprandial plasma triglyceride lowering effect of acute exercise. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2016;311(5):E891–E898.
79. Park WC, Seo I, Kim SH, Lee YJ, Ahn SV. Association between resting heart rate and inflammatory markers (white blood cell count and high-sensitivity C-reactive protein) in healthy Korean people. *Korean J Fam Med*. 2017;38(1):8–13.
80. Stancel N, Chen CC, Ke LY, et al. Interplay between CRP, Atherogenic LDL, And LOX-1 and its potential role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem*. 2016;62(2):320–327.

81. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE RN. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in diabetes. *Int J Res Pharm Sci.* 2000;8(3):476–479.
82. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58(4):261–262.
83. Kunutsor SK, Kurl S, Khan H, Zaccardi F, Laukkanen JA. Associations of cardiovascular and all-cause mortality events with oxygen uptake at ventilatory threshold. *Int J Cardiol.* 2017;236:444–450.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Questionário Padrão e Exame Físico

QUESTIONÁRIO PADRÃO E EXAME FÍSICO

Data: ___/___/_____

Horário: ___:___

1.Momento

♥ **Identificação:**

Nome: _____

Data de nascimento: ___/___/_____

Idade: _____

Sexo: ()F ()M

Grau de instrução: () 1º grau () 2º grau () 3º grau Outro: _____

Profissão: _____ Telefone: _____ Etnia: _____

2.Momento

♥ **Fármacos**

A. () Não utiliza

B. () Utiliza:

➤ Qual(is): _____

➤ Finalidade: _____

➤ Dosagem: _____

♥ **Tabagismo**

A. () Não fumante

B. () Fumante Quantidade: _____ Tempo de uso: _____

C. () Ex-fumante Tempo de uso: _____ Tempo de abstinência: _____

3.Momento

♥ **Contraceptivo oral**

A. () Não utiliza

B. () Utiliza:

➤ Tempo de uso: _____

4.Momento

♥ **Limitações ao exercício**

A. () Gonartrose C. () Labirintite B. () Relatos de hipoglicemia D. () Hipotensão postural

5.Momento

♥ **Massa corpórea:** _____ kg **Altura:** _____ cm **IMC:** _____

♥ **TA em repouso:**

#####	TA em sedestação (mmHg)
Braço D.	
Braço E.	

APÊNDICE B – Termo de consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: **“Efeitos do exercício físico sobre o perfil lipídico e inflamatório de mulheres jovens em uso de contraceptivo oral combinado: um estudo sequencial cruzado”**.

Pesquisador Responsável: **Jefferson Petto**

Pesquisador Colaborador: **Vinícius Afonso Gomes**

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: **Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública**

Telefones para contato: **(71) 9 8209 9753**

Nome da participante da estudo: _____

Idade: _____ anos R.G. _____

ASr.^(a) _____ está sendo convidada a participar do projeto de estudo **“Efeitos do exercício físico sobre o perfil lipídico e inflamatório de mulheres jovens em uso de contraceptivo oral combinado: um estudo sequencial cruzado”**, de responsabilidade do pesquisador Jefferson Petto.

Justificativa e Objetivo

O presente estudo tem como objetivo principal avaliar o efeito do exercício físico na gordura e inflamação sanguínea após um programa de exercício físico de 2 meses.

Este trabalho se justifica no fato de estar desenvolvendo formas não medicamentosas de prevenção das dislipidemias, especialmente para uma parcela da população que já sofre um risco maior de desenvolver essa disfunção metabólica, que são as mulheres em uso de contraceptivos orais. Sabemos que o exercício físico já é um potente mecanismo de controle da gordura sanguínea, mas ainda, não se sabe o seu efeito em mulheres em uso continuado de contraceptivos orais.

Passos do Estudo

Em primeiro lugar se faz necessário dizer que todas as informações pessoais (nome, endereço, fotos e dados pessoais) não serão expostas no estudo. **É necessário também dizer que os participantes não terão nenhuma despesa financeira relacionada ao estudo.**

O primeiro passo de nosso trabalho é coletar os dados físico-clínicos através de um questionário padrão, de um exame físico e um teste para observar a capacidade de correr em uma esteira. Na sequência, em outro dia, será realizado um exame de sangue para observar os níveis de gordura e inflamação no sangue com verificação dos níveis de colesterol total (CT); Triglicerídeos; (LDL)-colesterol; (HDL)-colesterol, (VLDL)-colesterol e PCR (para avaliar o nível de inflamação).

Posteriormente, as participantes do estudo que fazem uso de contraceptivos orais irão participar de um programa de exercícios físicos aeróbicos de alta intensidade em esteira ergométrica na clínica Fisiocordis, duas vezes por semana durante 2 meses.

Finalmente, após o 2º mês todas as participantes do estudo realizarão novamente o teste para verificação dos perfis lipídico e inflamatório como descrito acima e nova avaliação físico-clínica. As participantes do estudo deverão ficar mais dois meses sem realizar exercícios físicos e pela terceira vez (após 4 meses de acompanhamento) repetir a avaliação físico-clínica. Algumas participantes podem ter invertida a ordem de participação, ficando a princípio 2 meses sem realizar exercícios e depois realizar nos 2 meses seguintes o protocolo de exercícios de alta intensidade.

Todos os resultados dos testes serão armazenados e repassados as participantes ao final do estudo.

Esse estudo não apresenta nenhum risco de agravamento da condição clínica do participante, nem de contágio de outras doenças. Todo o material utilizado é esterilizado e descartável e os exames serão realizados em laboratório especializado e por profissionais habilitados e experientes.

Qualquer dúvida das participantes do estudo em relação a algum procedimento poderá ser sanada diretamente com o pesquisador responsável.

Fica assegurado o direito a participante, a qualquer momento do estudo, desistir de participar do estudo.

Eu, _____, RG nº _____

declaro ter sido informado e concordo em participar, como participantes, do projeto de pesquisa acima descrito.

Salvador, _____ de _____ de 2019.

Nome e assinatura da voluntária

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha



ANEXOS

ANEXO A - QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA VERSÃO CURTA

Nome: _____
 Data: ____/____/____ Idade: ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gastou fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre-se que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez:

1ª) Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b) Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

2ª) Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

2b) Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

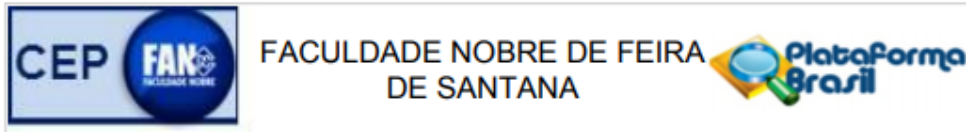
3ª) Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

3b) Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

ANEXO B – Parecer do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE OS PERFIS LIPÍDICO E INFLAMATÓRIO DE MULHERES JOVENS EM USO CONTINUADO DE CONTRACEPTIVO ORAL

Pesquisador: André Luiz Lisboa Cordeiro

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 79549517.3.0000.5654

Instituição Proponente: GRUPO NOBRE DE ENSINO LTDA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.490.609

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa apresentado na disciplina TCC do curso de fisioterapia.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar se um programa de exercício físico não resistido praticado em intensidades aeróbicas e baseado no gasto calórico semanal promove atenuação nos perfis lipídico e inflamatório de mulheres sedentárias em uso de contraceptivo oral.

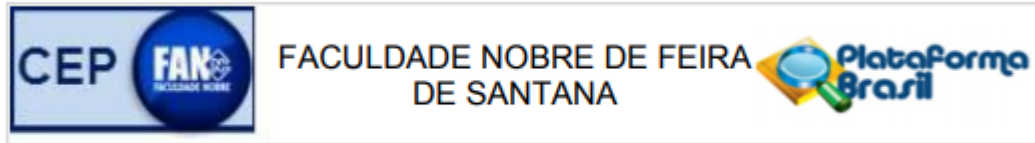
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O CEP entende que os riscos foram bem delimitados e os benefícios serão relevantes para a academia e, principalmente, para a sociedade. Contudo, a forma de amenizar e cuidar dos riscos foi exposta no TCLE para conhecimento do sujeito da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O TCLE precisa ser ajustado, pois há vários requisitos constantes da resolução 466/12 que não foram descritos ali. Destaca-se que no site do CEP-FAN há as normas específicas, bem como um modelo de TCLE com as principais informações. Além disso, o TCLE precisa ser reescrito através de uma linguagem mais acessível para a população. O documento apresentado não pode ser totalmente compreendido por quem não é da área de saúde.

IV.3 da Resolução 466/12, que diz: a) justificativa, os objetivos e os procedimentos que serão utilizados na pesquisa, com o detalhamento dos métodos a serem utilizados, informando a possibilidade de inclusão em grupo controle ou experimental, quando aplicável; b) explicitação dos possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa, além dos benefícios esperados dessa participação e apresentação das providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas que possam causar dano, considerando características e contexto do participante da pesquisa; c) esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa, inclusive considerando benefícios e acompanhamentos posteriores ao encerramento e/ou a interrupção da pesquisa; d) garantia de plena liberdade ao participante da pesquisa, de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma; e) garantia de manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes da pesquisa durante todas as fases da pesquisa; f) garantia de que o participante da pesquisa receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; g) explicitação da garantia de ressarcimento e como serão cobertas as despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes; e h) explicitação da garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.



Continuação do Parecer: 2.490.609

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_990247.pdf	13/12/2017 18:51:00		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	13/12/2017 18:50:43	André Luiz Lisboa Cordeiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao.docx	30/10/2017 22:22:29	André Luiz Lisboa Cordeiro	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.docx	30/10/2017 22:21:57	André Luiz Lisboa Cordeiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	LPC.pdf	13/10/2017 19:55:07	André Luiz Lisboa Cordeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoenviar.doc	01/09/2017 14:11:43	André Luiz Lisboa Cordeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado


Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FEIRA DE SANTANA, 07 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
Kamila Assis de Abreu
 (Coordenador)

ANEXO C – Artigo submetido aos Arquivos Brasileiros de Cardiologia: Efeitos do Exercício Físico sobre o perfil lipídico e inflamatório de mulheres em uso de contraceptivo oral combinado: Estudo cross-over

 Arquivos Brasileiros de Cardiologia

[# Home](#)

[/ Author](#)

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Manuscript ID

ABC-2019-0878

Title

EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE O PERFIL LIPÍDICO E INFLAMATÓRIO DE MULHERES EM USO DE CONTRACEPTIVO ORAL COMBINADO: ESTUDO CROSS-OVER

Authors

Gomes, Vinícius
de Santana do Sacramento, Marvyn
de Jesus, Daniela
Barbosa, Juliane
Almeida, Fernanda
Oliveira, Elaine
Petto, Jefferson

Date Submitted

10-Dec-2019

RESUMO

Introdução: O uso de contraceptivos orais combinados (COC) trata-se de um fator de risco para a doença aterosclerótica por comprometer o perfil lipídico e inflamatório, podendo o exercício físico minimizar essas condições. **Objetivo:** Testar a hipótese de que exercício físico intervalado de alta intensidade, promove modificação no perfil lipídico e inflamatório de mulheres irregularmente ativas em uso de COC. **Métodos:** Estudo sequencial cruzado com mulheres de 20 e 30 anos, irregularmente ativas, em uso de COC por no mínimo menos 6 meses. Realizou-se uma avaliação físico-clínica (AFC) nas participantes com medidas antropométricas, VO_2 máx. indireto e análise do perfil lipídico e inflamatório. Na sequência separou-se as participantes em 2 grupos: O grupo intervenção inicial (GII) que iniciou praticando exercícios intervalados de alta intensidade por 2 meses, e o grupo intervenção posterior (GIP), que seguiu irregularmente ativo pelo mesmo período. Em seguida o GII e o GIP alternariam suas condições por mais 2 meses, totalizando 4 meses de acompanhamento e 3 AFC, realizadas no início, após 2 meses e ao final do estudo. As informações colhidas foram divididas em 3 momentos: Momento inicial (MI), momento pós exercício (MPE) e pós inatividade (MPI). **Resultados:** Foram avaliadas 12 mulheres. Após cruzamento dos dados do GII com GIP, verificou-se diferença dos valores de PCR entre o MI de 4 (1,6 – 6,3) vs. MPE 2 (1,5 – 5); assim como entre o MPE vs. o MPI = 4 (1,5 – 5,8), com p valor = 0,04 nas comparações. Não houve mudança entre os “momentos” do perfil lipídico, embora foi possível perceber redução da FC de repouso e aumento do VO_2 máx. indireto. **Conclusão:** Esse programa de exercício físico intervalado de alta intensidade foi capaz de reduzir o perfil inflamatório, porém não alterou o perfil lipídico de mulheres em uso de COC.

Palavras-Chave: Contraceptivos orais combinados. Perfil lipídico. Perfil inflamatório. Exercício físico intervalado de alta intensidade.

ABSTRACT

Introduction: The use of combined oral contraceptives (COC) is a risk factor for atherosclerotic disease because it compromises the lipid and inflammatory profile, and physical exercise can minimize these conditions. **Objective:** To test the hypothesis that high intensity interval physical exercise promotes changes in the lipid and inflammatory profile of women who are irregularly active using COC. **Methods:** Sequential crossover study with women of 20 and 30 years, irregularly active, using COC for at least 6 months. A physical-clinical assessment (AFC) was performed on the participants with anthropometric measurements, VO₂max. analysis and analysis of the lipid and inflammatory profile. Afterwards, the participants were divided into 2 groups: the initial intervention group (GII) that started practicing high intensity interval exercises for 2 months, and the posterior intervention group (GIP), which remained irregularly active for the same period. Then the GII and GIP would alternate their conditions for another 2 months, totaling 4 months of follow-up and 3 AFC, performed at the beginning, after 2 months and at the end of the study. The information collected was divided into 3 moments: Initial moment (MI), post-exercise moment (MPE) and post-inactivity (MPI). **Results:** 12 women were evaluated. After crossing the GII and GIP data, there was a difference in the CRP values between the MI of 4 (1.6 - 6.3) vs. MPE 2 (1.5 - 5); as well as between the MPE vs. o MPI = 4 (1.5 - 5.8), with p value = 0.04 in the comparisons. There was no change between the “moments” of the lipid profile, although it was possible to notice a reduction in resting HR and an increase in VO₂ max. indirect. **Conclusion:** This high-intensity interval exercise program was able to reduce the inflammatory profile, but did not alter the lipid profile of women using COC.

Keywords: Combined oral contraceptives. Lipid profile. Inflammatory profile. High intensity interval exercise.

INTRODUÇÃO

Relatos históricos afirmam que mulheres começaram a utilizar métodos contraceptivos rudimentares há pelo menos 4 mil anos¹. Com o passar do tempo esses métodos foram se aperfeiçoando, até que entre os anos de 1950 e 1960, surgiram os primeiros contraceptivos orais nos Estados Unidos da América^{2,3}. Em sua maioria constituídos de substâncias conhecidas como etilnestradiol e progestina, em pouco tempo os contraceptivos orais passaram a ser comercializados em todo o mundo devido a sua eficácia, baixo custo e viabilidade de utilização³.

Apesar de toda sua relevância, é importante destacar que os contraceptivos orais estão associados a diversos efeitos colaterais, uma vez que todos os vasos sanguíneos do corpo humano apresentam receptores para os hormônios estrogênio e progesterona. O uso do etilnestradiol e progestina, respectivamente sintetizados com bases nessas substâncias endógenas, promove hiperestimulação local e o desenvolvimento de uma cascata de consequências⁴.

Dentre as possíveis respostas ao uso dos contraceptivos orais podemos destacar a elevação das endotelinas, do peroxinitro, da angiotensina 2, do estresse oxidativo e da resistência insulínica^{5,6}. Ademais, pode ocorrer redução da produção do óxido nítrico, da prostaciclina e alteração dos hepatócitos⁵⁻⁸. Todas essas novas condições favorecem alterações trombolíticas, vasoconstrictoras, inflamatórias e lipídicas; que em combinação, promovem uma série de injúrias cardiovasculares determinantes para a doença aterosclerótica^{5,9,10}.

Sabe-se que o perfil inflamatório e lipídico são maiores em usuárias de contraceptivos orais combinados (COC)^{11,12}, sobretudo naquelas que possuem menores níveis de atividade física¹¹. Pensando nisso, o exercício físico tem sido empregado para atenuar ou até mesmo reverter essas condições em algumas populações¹³. No entanto em nossos estudos prévios, não foram observados ensaios clínicos que verificaram a relação de causa-efeito do exercício físico na população de mulheres em uso de COC.

Dessa forma o objetivo do nosso estudo foi testar a hipótese de que exercício físico intervalado de alta intensidade, promove modificação no perfil lipídico e inflamatório de mulheres normolipídicas jovens, irregularmente ativas em uso de contraceptivos orais combinados.

MÉTODOS

Estudo caracterizado como sequencial cruzado, no qual foram avaliadas participantes com idade entre 20 e 30 anos; nulíparas; com triglicerídeos de jejum ≤ 150 mg/dl e uso contínuo de contraceptivos orais por pelo menos 6 meses. Além dos critérios já mencionados, as participantes deveriam ser classificadas como irregularmente ativas pelo questionário internacional de atividade física (IPAQ)¹⁴.

Enquadraram-se na categoria de irregularmente ativas aquelas participantes que realizavam atividade física de forma insuficiente, com um mínimo de 10 minutos contínuos durante a semana, além de não se enquadrarem em nenhum dos critérios abaixo:

1. Realizar 3 ou mais dias de atividades vigorosas na semana com duração ≥ 20 minutos por dia;
2. Realizar 5 ou mais dias de atividades moderadas na semana ou mais de 30 minutos de caminhadas por dia;
3. Realizar 5 dias de qualquer combinação entre atividades de intensidade moderada, vigorosa ou caminhadas que atingissem 600 MET-min/semana.

Foram excluídas mulheres com alterações osteomioarticulares ou queixas álgicas potencializadas pelo exercício físico, disfunção hepática, pré-diabetes ou diabetes, hipo ou hipertireoidismo, doenças renais uso de anabolizantes; histórico de alcoolismo; tabagismo; corticoides; hipolipemiantes; diuréticos ou betabloqueadores, IMC >30 kg/m² e síndrome do ovário policístico.

Durante todo o estudo foram observadas as diretrizes sobre a pesquisa com seres humanos da Declaração de Helsinque e da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Nobre de Feira de Santana – CAAE: 79549517.3.0000.5654. Todas as participantes receberam detalhadamente as informações sobre os objetivos do estudo, riscos e benefícios envolvidos nos procedimentos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

O cálculo amostral foi realizado baseado em um estudo piloto constituído de 3 participantes, considerando um alfa = 0,05 (bidirecional) e beta = 0,80; adotando como significativa uma diferença de 20% para a variável triglicerídeos entre os momentos. Tendo em vista que o coeficiente de variação laboratorial da dosagem dos triglicerídeos é de 5% e que uma diferença quatro vezes maior que a esperada anula o viés desse coeficiente de variação analítica, foram necessárias 12 participantes, com 6 alocadas para o GII e outras 6 alocadas para o GIP. O cálculo amostral foi realizado no WinPepi versão 11.65.

COLETA DOS DADOS

Para coletar informações gerais sobre as características da amostra, todas as participantes selecionadas do estudo foram submetidas a uma Avaliação Físico Clínica (AFC) que se baseou em 4 etapas, das quais as três aconteciam na Fisiocordis Clínica de Reabilitação Cardiovascular, localizada na cidade de Salvador-BA, que também disponibilizou seu espaço, materiais físicos e recursos humanos. As etapas eram as seguintes:

1 = Aplicação de um questionário padrão: Com o objetivo de realizar uma triagem da amostra a respeito de informações relevantes ao protocolo de estudo em um dado momento.

2 = Avaliação dos sinais vitais/exame físico: Composto por medidas de frequência cardíaca e pressão arterial em repouso, massa corporal total, estatura e circunferência abdominal. Para mensuração da frequência cardíaca utilizou-se cardiofrequencímetro de pulso da marca Polar®. Na aferição da pressão arterial, foram seguidas as recomendações da Sociedade Brasileira de Hipertensão, sendo utilizado um esfigmomanômetro e estetoscópio das marcas WelchAllyn® e Littman® respectivamente.

A estatura foi medida com auxílio de estadiômetro profissional Sanny® com precisão de 0,1 cm, executada com as participantes descalças, com os glúteos e ombros apoiados em encosto vertical. A massa corporal total foi obtida com balança digital Filizola® de capacidade máxima de 150 kg, aferida pelo INMETRO, com certificado próprio especificando margem de erro de ± 100 g. A circunferência abdominal foi obtida com fita métrica metálica e inelástica, marca Starrett®, com definição de medida de 0,1 cm. Foi mensurada na menor curvatura localizada entre a última costela e a crista ilíaca sem comprimir os tecidos¹⁵.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado com as medidas de massa e altura, de acordo com a equação de Quetelet: $IMC = \text{massa (kg)}/\text{altura}^2$ (m). Os pontos de corte adotados foram os preconizados pela IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹⁶, ou seja, baixo peso ($IMC < 18,5$), eutrofia ($18,5 < IMC < 24,9$), sobrepeso ($25 < IMC < 29,9$) e obesidade ($IMC \geq 30$).

3 = Teste de graduação do consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx.) indireto por meio do protocolo de Cooper, realizado na esteira¹⁷. Nesse teste as participantes inicialmente eram orientadas a respeito de todas etapas do teste e posteriormente orientadas a realizar um aquecimento feito sob a forma de caminhada em velocidade que represente uma

auto percepção de esforço nível “fácil”, regulada pela própria pessoa avaliada durante 5 minutos em uma esteira ergométrica sem inclinação da marca Movement®.

Imediatamente após o período de aquecimento a esteira era desligada e instantaneamente religada, sendo que a partir desse momento a avaliação era de fato iniciada, e a participante deveria percorrer em ritmo e regulação próprios a maior distância possível, sendo permitido correr, marchar e caminhar. Após o 12º minuto de avaliação a distância percorrida era visualizada no hodômetro da esteira e registrada na ficha da participante, sendo finalizada nesse instante, com posterior desaquecimento da esteira, com redução gradual da velocidade feita em 2 minutos até que a velocidade da esteira fosse zerada.

Se por algum eventual motivo fosse necessário zerar a velocidade da esteira durante os 12 minutos de teste, o mesmo deveria ser interrompido e cancelado naquele dia, com nova realização após 72 horas. Entretanto no nosso estudo não houve necessidade de interromper qualquer teste.

4 = Coleta sanguínea para verificação do perfil lipídico e inflamatório (VPLI): Em outro dia previamente agendado com no mínimo 72h pós avaliação do VO₂ máx. indireto, as participantes foram encaminhadas a um laboratório para realizar VPLI através de análise de amostra sanguínea. Esse exame foi realizado no período matutino com 12h de jejum, entre o quinto e o décimo dia do ciclo menstrual, considerando as menores flutuações hormonais, e/ou no 28º dia sem medicação (fase inativa) conforme recomendado por Casazza et al.¹⁸ para não haver influência do período menstrual no valor das variáveis sanguíneas analisadas.

Os testes eram realizados no Laboratório de Patologia Clínica (LPC) da unidade Barra na cidade de Salvador-BA, que disponibilizou o espaço, materiais físicos e recursos humanos necessários para as coletas e análise laboratorial. Foram observados os valores de Colesterol total (CT); Triglicerídeos; (LDL)-colesterol; (HDL)-colesterol, (VLDL)-colesterol e PCR de alta sensibilidade; para que de acordo com esses valores, fosse traçado os perfis lipídico e inflamatório da amostra. As participantes eram orientadas a não alterarem sua dieta na semana do teste e a não praticarem nenhum esforço físico diferente do habitual, bem como a não ingerirem bebidas alcoólicas nas 24h precedentes ao teste.

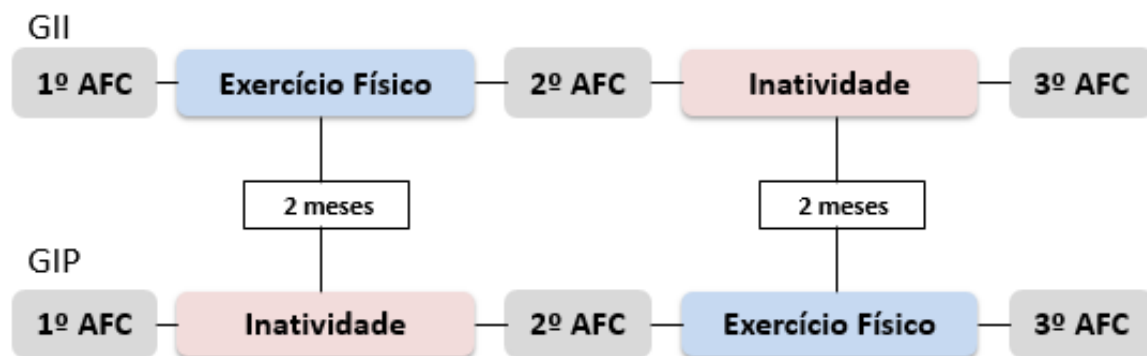
A avaliação do colesterol total, (HDL)-colesterol e triglicerídeos, foi feita por método enzimático. O (LDL)-colesterol foi calculado pela equação de Friedwald¹⁹ e o colesterol não HDL-C foi calculado pela diferença entre colesterol total e (HDL)-colesterol. A PCR de Alta-Sensibilidade foi mensurada pelo método de turbidimetria.

PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO

Imediatamente após as coletas de sangue, as seis primeiras participantes foram alocadas para o grupo intervenção inicial (GII) e as seis últimas para o grupo de intervenção posterior (GIP).

A princípio somente as participantes do (GII) ingressaram no programa de exercício físico intervalado de alta intensidade também realizado na Fisiocordis Clínica de Reabilitação Cardiovascular. Aquelas participantes do (GIP), mantinham-se com o mesmo nível de atividades físicas de antes do início do estudo, com período de acompanhamento de 2 meses para cada grupo. Uma segunda AFC era então realizada após esse período, seguida de alternância dos grupos em relação ao exercício físico e a inatividade física em mais outros 2 meses. Por fim, uma terceira e última AFC era realizada, totalizando um tempo de acompanhamento total de 4 meses, conforme observado na Figura 1.

Figura 1. Desenho do estudo: Estudo sequencial cruzado, onde ambos os grupos passaram por 3 avaliações físico-clínicas (AFC), realizadas no início do estudo, após 2 e 4 meses de seguimento. O Grupo intervenção inicial (GII) realizou o protocolo de exercício intervalado de alta intensidade logo após a 1ª AFC, sendo que após a 2ª AFC, iniciou o período de inatividade, seguido pela 3ª AFC. O grupo intervenção posterior (GIP) após a 1ª AFC manteve sua rotina (em inatividade), após 2 meses realizou nova AFC e iniciou um período de 2 meses de exercício físico intervalado de alta intensidade, sendo que no final desse período realizou a última AFC.



É importante esclarecer que não houve nenhum tipo de intervenção ou orientação em relação a qualquer variável além do exercício físico para ambos os grupos. Sendo assim, as participantes eram gerenciadoras da própria dieta tanto durante os dois meses de exercício físico, quanto durante os dois meses de inatividade.

PROTOCOLO DE INTERVENÇÃO

Na sessão de exercício físico tanto no início, como no final, eram coletados os dados de pressão arterial e a frequência cardíaca das participantes. Caso fossem conferidos padrões esperados para idade e nível de esforço, eram prosseguidas as atividades. O protocolo consistiu em um treino intervalado de alta intensidade feito por meio de *sprints*, realizado em esteira ergométrica sem inclinação, com frequência de 2 vezes por semana e período total de 2 meses, como já descrito previamente.

Durante as sessões de exercício, a fase de aquecimento durava 5 minutos com intensidade de 60% da frequência cardíaca de reserva predita (FCRP), calculada de acordo com a seguinte equação: $\{[(220 - \text{idade}) - \text{FC de repouso}] \times 0,6\} + \text{FC de repouso}$ ²⁰. Na sequência, para a fase de condicionamento, era elevada a velocidade da esteira até que se alcançasse 90% da FCRP $\{[(220 - \text{idade}) - \text{FC de repouso}] \times 0,9\} + \text{FC de repouso}$, mantendo essa velocidade por 1 minuto com posterior redução para velocidade de aquecimento pelos próximos 2 minutos, configurando o descanso ativo. Eram alternados os *sprints* aos momentos de descanso ativo por 10 vezes, com durações respectivas de 1 e 2 minutos, sendo que as 9 últimas velocidades dos sprints e dos descansos ativos eram mantidas de acordo com as velocidades alcançadas na primeira fase de cada um desses momentos. A fase de desaquecimento ao final da sessão mantinha velocidade idêntica a velocidade de aquecimento, com duração de 2 minutos, até que a esteira fosse desligada. Um resumo desse protocolo pode ser observado na Figura 2.

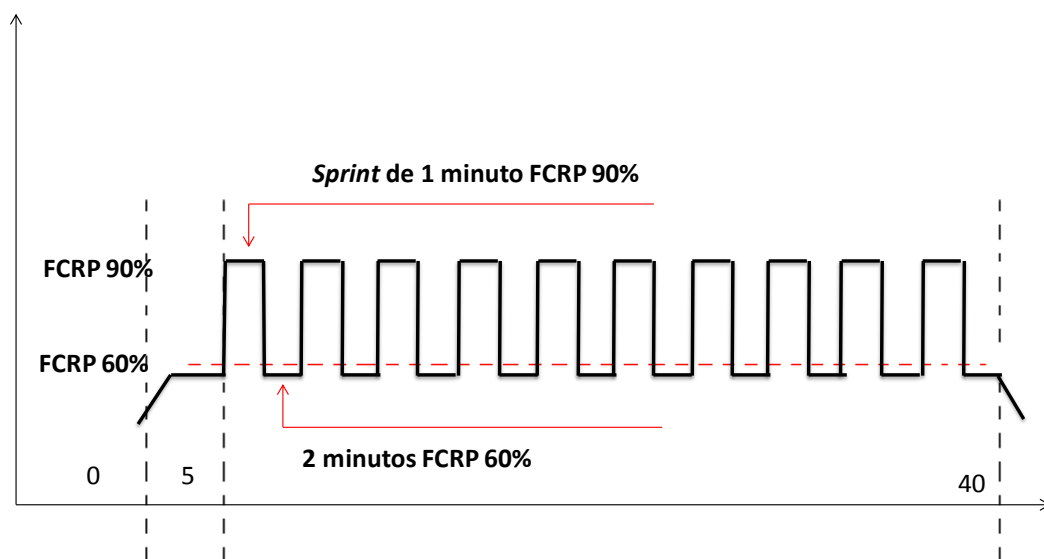


Figura 2. Representação do treino intervalado de alta intensidade: Treino baseado de acordo com a frequência cardíaca de reserva predita (FCRP). Os *sprints* tinham duração de 1 minuto e velocidades idênticas ao valor alcançado no primeiro *sprint*. Os períodos de descanso ativo tinham duração de 2 minutos e velocidades idênticas à alcançada no aquecimento.

As participantes foram monitorizadas pelo mesmo cardiofrequencímetro de pulso utilizado durante o protocolo que mensurava o gasto calórico da sessão, baseado no IMC, na idade, na FC máxima prevista e na média da FC durante o exercício. Cada sessão realizada consumia aproximadamente 250kcal, provocando um gasto calórico semanal com o exercício aproximado de 500kcal. As intervenções tinham duração média de 37 minutos.

ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente, para verificação da distribuição dos dados foram aplicados os testes de simetria e curtose, o teste de Shapiro-Wilk, além da inspeção visual dos histogramas. Para a PCR, que foi a única das variáveis que apresentou distribuição anormal, foi utilizado como medida de tendência central e dispersão a mediana e desvio interquartil respectivamente, com utilização do teste de Kruskal-Wallis para medida de comparação entre período de atividade e inatividade.

Para todas as demais variáveis utilizou-se a média e o desvio padrão para apresentação dos dados e o teste Anova com medidas repetidas e pós-teste de Tukey para verificar a existência de diferenças estatísticas entre os momentos de exercício e inatividade. Todas as análises foram realizadas no pacote estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 21.0, adotando-se um nível de significância um valor de $P \leq 0,05$.

Os resultados colhidos do grupo GII e GIP foram distribuídos em 3 momentos distintos: 1º: momento inicial (MI); 2º: momento pós-exercício (MPE) e 3º: momento pós-inatividade (MPI). Para avaliação dos dados do “momento inicial” o grupo GII e GIP foram combinados, obtendo-se os valores de tendência central e dispersão resultante de 12 coletas. Um cruzamento foi feito entre os dados dos MPE e MPI do GII e GIP, com a diferença de que no GII os dados do MPE foram colhidos 2 meses após o início do estudo, ao passo que no GIP esses mesmos dados só poderiam ser coletados após 4 meses.

Após todos os cruzamentos de dados, as comparações das variáveis investigadas foram feitas entre os três momentos distintos, da seguinte forma: MI vs. MPE; MPE vs. MPI e MI vs. MPI. Esse cruzamento objetivou que as participantes viessem a ser controles de si mesmas, minimizando vieses.

Neste estudo a variável preditora foi o exercício físico intervalado de alta intensidade e as variáveis de desfecho foram os triglicérides, a HDL, a LDL e a PCR. Já a alimentação e outros hábitos de vida, que não foram totalmente controlados foram tidas como variáveis confundidoras.

RESULTADOS

Foram avaliadas 14 mulheres das quais uma foi excluída por queixas álgicas na região joelho e outra desistiu de dar continuidade do estudo, retirando seu termo de consentimento livre esclarecido. Totalizamos 12 participantes que foram divididas igualmente entre os grupos intervenção inicial (GII) e grupo intervenção posterior (GIP), com 6 em cada grupo sendo que todas participaram do momento exercício e momento inatividade com duração de 2 meses cada. A Tabela 1. apresenta as características gerais da amostra e um resumo dos anticoncepcionais orais utilizados pelas participantes. Todos os contraceptivos eram combinados entre pelo menos duas substâncias e 100% deles continham em sua formulação o estrogênio sintético - Etinilestradiol.

Tabela 1. Características gerais da amostra (n=12).

Variável	Média ± Desvio Padrão
Idade (anos)	24 ± 2,5
COC	Percentual da amostra em uso
Selene Etinilestradiol 0,035 mg / Acetato de ciproterona 2,0 mg	27%
Adoless Etinilestradiol 0,015 mg / Gestodeno 0,060 mg	18%
Tamisa 020 Etinilestradiol 0,020mg / Gestodeno 0,075mg	18%
Tamisa 020 Etinilestradiol 0,020mg / Gestodeno 0,075mg	18%
Tamisa 030 Etinilestradiol 0,030mg / Gestodeno 0,075mg	9%
Level Etinilestradiol 0,020mg / Levonorgestrel 0,100 mg	9%
Tamisa 030 Etinilestradiol 0,030mg / Gestodeno 0,075mg	9%
Princípio ativo	Frequência da substância no COC
Etinilestradiol	100%
Gestodeno	55%
Acetato de ciproterona	27%
Levonorgestrel	18%

Caracterização da amostra com informações das participantes no início do estudo. COC – Contraceptivos Orais Combinados. Dados obtidos por meio da avaliação físico-clínica no contato inicial com as participantes.

A Tabela 2 mostra a comparação de variáveis das AFC nos três momentos, com os dados já cruzados entre o GII e GIP. Destaca-se as mudanças da frequência cardíaca de repouso e do VO_2 máx. indireto obtido por meio da distância percorrida no protocolo de

Tabela 2. Parâmetros da avaliação físico-clínica nos três momentos de coleta (n=12).

Variável	Momento inicial	Momento pós exercício físico	Momento pós inatividade	Valor de p
IMC (kg/m^2)	21 ± 2,6	21 ± 3	21 ± 2,7	0,97
PAS (mmHg)	108 ± 10,8	109 ± 8,7	108 ± 10	0,96
PAD (mmHg)	70 ± 8,0	66 ± 8,5	71 ± 6,1	0,19
Cintura (cm)	71 ± 7	72 ± 8	74 ± 6	0,66
Teste Cooper (mt)	1337 ± 119	1712 ± 188	1362 ± 199	< 0,01*

Valores obtidos a partir dos dados do grupo intervenção inicial (GII) e do grupo intervenção posterior (GIP), sendo cruzados e expressos em médias e desvios padrão do momento inicial (MI); momento pós exercício (MPE) e momento pós inatividade (MPI). IMC – Índice de massa corpórea; PAS – Pressão arterial sistólica; PAD – Pressão arterial diastólica. Foi utilizado o Teste Anova de medidas repetidas na comparação entre o MI vs. MPE; MPE vs. MPI e MI vs. MPI. *Encontrada significância estatística.

Cooper.

Nas Figuras 3 e 4 podemos verificar a representação gráfica da FC repouso e do VO_2 máx. nas AFC.

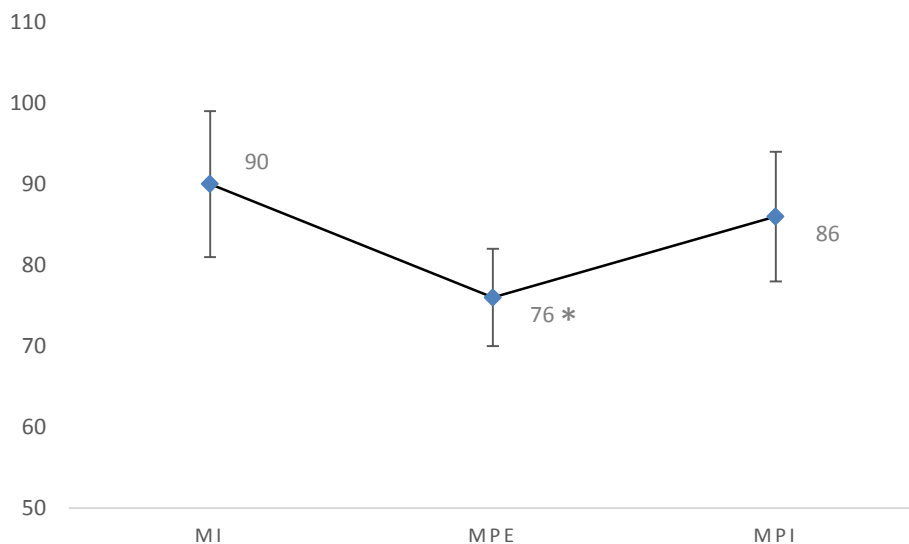


Figura 3. Valores da média e desvio padrão da frequência cardíaca de repouso (FCR) em batimentos por minuto (bpm) com dados cruzados entre GII e o GIP, respectivamente no momento inicial (MI), dois meses após exercício (MPE) e dois meses após inatividade (MPI). * $P < 0,01$ no teste Anova de medidas repetidas com diferença entre MI vs MPE e MPE vs MPI.

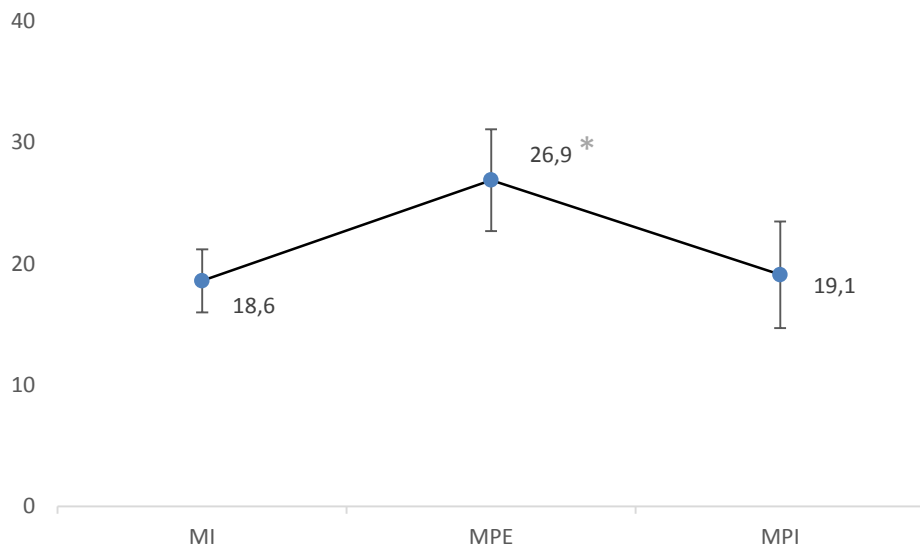


Figura 4. Valores indiretos da média e desvio padrão do consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx.) em ml O₂/Kg/min com dados cruzados do GII e GIP nos momentos inicial (MI), dois meses pós-exercício (MPE) e dois meses pós-inatividade (MPI). * P < 0,01 no teste Anova de medidas repetidas entre MI vs. MPE e MPE vs. MPI.

Quanto ao perfil inflamatório, após o cruzamento dos dados do GII e GIP, pudemos verificar que os valores de PCR se modificaram após o momento exercício. A PCR apresentou mediana e intervalo interquartil respectivamente de 4 (1,6 – 6,3) no momento inicial; 2 (1,5 – 5) no momento pós-exercício (2 meses de intervenção) e 4 (1,5 – 5,8) no momento pós- inatividade (2 meses em inatividade). As comparações foram feitas entre a PCR do MI vs. MPE; MPE vs. MPI e entre MI vs. MPI, com valor de p = 0,04. Na figura 5 podemos perceber os valores da mediana nos três momentos de coleta.

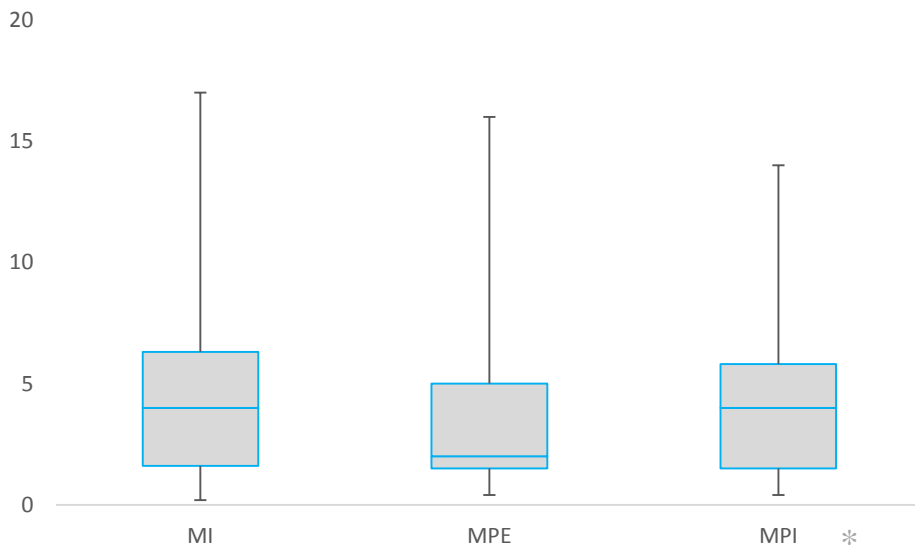


Figura 5. Valores da mediana e intervalo interquartil da PCR: Dados em mg/l, cruzados do grupo intervenção inicial (GII) e grupo intervenção posterior (GIP), nos momentos iniciais (MI), entre os momentos pós exercício (MPE) e entre os momentos pós-inatividade (MPI). * $P < 0,04$ (teste de Kruskal-Wallis) na comparação entre MI vs. MPE e entre MPE vs. MPI.

Foi possível constatar vide tabela 3 que após o cruzamento dos dados do GII e GIP, que nenhuma das variáveis do perfil lipídico foi modificada pelo protocolo de exercício físico intervalado de alta intensidade. Os valores não se alteraram entre o MI vs. MPE, entre o MPE vs. o MPI e nem entre o MI vs. MPI Colocar esse dado no lugar da tabela com análise separada.

Tabela 3. Comportamento do perfil lipídico de mulheres jovens em uso de contraceptivo oral combinado submetidas ao exercício físico intervalado de alta intensidade na esteira.

Variável	MI	MPE	MPI	Valor de p*
CT (mg/dl)	189 ± 19,9	181 ± 26,9	176 ± 19,5	0,37
HDL (mg/dl)	57 ± 11,3	57 ± 12,1	54 ± 9,7	0,67
TG (mg/dl)	100 ± 33,5	107 ± 30,8	111 ± 43,3	0,75
VLDL (mg/dl)	21 ± 4,595	19 ± 3,3522	19 ± 3,4023	0,60
LDL (mg/dl)	111 ± 22,1	103 ± 25,7	101 ± 17,2	0,53

Valores obtidos a partir dos dados do grupo intervenção inicial (GII) e do grupo intervenção posterior (GIP), sendo cruzados e expressos em médias e desvios padrão do momento inicial (MI); momento pós exercício (MPE) e momento pós inatividade (MPI). CT – Colesterol Total; HDL – lipoproteína de alta densidade; TG – Triglicerídeos; LDL – Lipoproteína de baixa densidade; VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade. Foi utilizado o Teste Anova de medidas repetidas na comparação entre MI vs. MPE, entre o MPE vs. o MPI e nem entre o MI vs. MPI.

DISCUSSÃO

No nosso estudo, mulheres jovens em uso de COC, após o período de exercício físico intervalado de alta intensidade apresentaram redução da FC de repouso e aumento do VO₂máx. indireto, demonstrando efetividade do programa na melhora da capacidade funcional das participantes. Entretanto, apesar da melhora do VO₂máx. indireto, não observamos modificação no perfil lipídico, mas constatamos otimização da PCR.

Através de estudos anteriores realizadas pelo nosso grupo pudemos verificar que mulheres que utilizam COC apresentam maior perfil lipídico (↑LDL, ↑CT, ↑TG)¹² e inflamatório (↑PCR e ↑LDL oxidada)¹¹, sobretudo naquelas que se declaravam irregularmente ativas. Portanto pensamos que a implementação de exercícios físicos na rotina semanal de usuárias de COC, pudesse modificar esse cenário, fato que se confirmou parcialmente conforme será discutido nos próximos parágrafos.

Alguns fatores podem explicar os achados deste estudo, dentre eles, o fato de as participantes serem normolipídicas. É sabido que na população de maneira geral a redução dos níveis de triglicerídeos mediada pelo exercício físico ocorre de maneira sensível em pessoas inativas e com hipertrigliceridemia de jejum^{21,22}. Já com relação ao colesterol total e o HDL, foi observado que a redução dos seus níveis acontece quando se é associado o exercício físico a uma dieta que culmine em redução do IMC²². Portanto como as participantes do nosso estudo eram normolipídicas e não realizaram nenhum tipo de restrição dietética durante o período de estudo, talvez por conta disso não foram modificados os valores dos triglicerídeos e das lipoproteínas ricas em colesterol.

Além do mais, quando se pensa no exercício físico como um meio para a obtenção de ganhos, precisa-se ponderar sobre outras questões a ele associadas, e que são fundamentais para o alcance ou não do objetivo proposto. Variáveis como frequência, intensidade, modalidade, e duração da sessão são apenas alguns dos fatores que também podem influenciar o resultado final²³.

Para as participantes deste estudo foi idealizado um treinamento que contemplasse exercícios físicos de alta intensidade, baixo volume e com frequência semanal de duas vezes. Esse tipo de treinamento foi escolhido pois se encaixou à rotina de vida das participantes e atendia os pré-requisitos básicos de um treinamento físico. Ademais, esse protocolo minimiza a monotonia do treinamento e aumenta aderência por ser realizado em apenas dois dias da semana²⁴.

Dessa forma pudemos verificar que o treinamento foi efetivo na melhora do VO_{2max} . indireto, porém, não foi suficiente para induzir modificações no perfil lipídico. Temos que aventar a hipótese de que outro tipo de protocolo que fosse realizado manipulando as variáveis de outra maneira pudesse induzir a modificações no perfil lipídico. Exemplo disso são os trabalhos que analisaram o efeito do exercício físico na lipemia pós-prandial (LPP). Pudemos perceber em dois estudos realizados por nosso grupo, resultados diferentes (sem modificação e com redução da LPP) devido a modificação do protocolo de exercício^{25,26}.

Outro ponto importante a ser discutido para explicar os resultados do nosso estudo é o gasto calórico entre as sessões de exercício. Segundo Kim et al.²⁷ para que ocorram modificações no perfil lipídico é necessário não somente a implementação de sessões de exercício físico como também aumentar o gasto calórico entre as sessões de exercício. No seu estudo foi verificado que os participantes que reduziram a LPP, foram aqueles que receberam orientações para se manterem ativos no dia-dia. Para isso foram incluídos na rotina dos participantes evitar o uso de elevadores, priorizar caminhadas em relação ao uso de meios de transportes, dentre outras ações que aumentaram o gasto calórico diário e contribuíram para melhorar o perfil lipídico e especialmente a LPP.

Reforçando a importância do estilo de vida para o perfil lipídico também em usuárias de COC, destacamos o estudo observacional que realizamos em 2015. Nesse estudo, identificamos que mulheres ativas fisicamente apresentavam perfil lipídico de jejum, LPP e PCR menores que mulheres irregularmente ativas²⁸. A explicação desses achados talvez esteja pautada no fato de que essas mulheres além de realizarem exercício físico de forma regular, também possuíam uma vida ativa, ou seja, desenvolviam atividades de vida diária que promoviam maior gasto calórico.

Ademais, pessoas que se envolvem com frequência em programas de exercício físico normalmente apresentam maior cuidado com os hábitos alimentares. No presente estudo, não incentivamos modificações dos hábitos de vida (maiores níveis de atividade física entre as sessões e modificação da dieta) das participantes. Pelo contrário, solicitamos que as participantes mantivessem sua rotina de vida e hábitos alimentares durante toda a execução do estudo.

Quanto ao perfil inflamatório, corroborando com os achados do nosso artigo, um estudo retrospectivo publicado em 2017, demonstrou relação diretamente proporcional da frequência cardíaca com a inflamação subclínica²⁹. De fato, no nosso trabalho foi possível perceber tanto a redução da FC de repouso, como da PCR, o que reforça a tese de que o exercício físico foi eficaz em diminuir o perfil inflamatório e a descarga simpática

simultaneamente. Tal achado pode ter outras implicações, uma vez que na gênese da doença aterosclerótica, o desequilíbrio simpático e a inflamação subclínica, apresentam importante relevância²⁹.

A melhora do perfil inflamatório resulta em benefícios importantes, como a redução da LDL-oxidada, lipoproteína que participa da gênese da placa aterosclerótica³⁰. A não mensuração dessa variável em nosso estudo, foi uma limitação que impossibilitou uma análise mais profunda do efeito do programa de exercício sobre a redução da PCR. Ressaltamos no entanto, que no Womens's Health Study, desenvolvido em mulheres pós menopausa, que o aumento do perfil inflamatório representou o principal fator de risco para doenças cardiovasculares quando comparado a outras variáveis como a elevação perfil lipídico e dos níveis de homocisteína³¹.

Sobre o último estudo referido, na análise de subgrupos ficou evidenciado que mesmo aquelas participantes que apresentavam níveis baixos de LDL-colesterol, expunham maiores riscos de desenvolver eventos cardiovasculares agudos, quando manifestavam níveis de PCR $> 3 \text{ mg/l}^{31}$. Na continuidade desse estudo se constatou que o perfil inflamatório seguiu como mais sensível aos desfechos cardiovasculares indesejados quando comparado ao perfil lipídico, representado pela LDL-colesterol³².

Portanto, levantamos a hipótese de que a redução da PCR com o protocolo de exercício proposto em nosso estudo pode ser crucial no controle do aparecimento de doenças cardiovasculares a longo prazo, independente da redução do perfil lipídico.

Por fim, o aumento do $\text{VO}_2\text{máx.}$ causado pelo exercício pode apresentar outros benefícios significantes. Embora não tenhamos observado redução do perfil lipídico, sabemos que existe uma correlação inversa entre o $\text{VO}_2 \text{ máx.}$ e enfermidades cardiovasculares e com mortalidade por todas as causas³³. Dessa maneira o aumento do $\text{VO}_2\text{máx.}$ promovido pelo programa de exercício físico nessa população, pode representar uma redução do risco de morbimortalidade por doenças cardiovasculares a longo prazo. Recomendamos, portanto, que os profissionais de saúde incentivem a prática do exercício físico nessa população, como forma de minimizar o risco cardiovascular promovido pelo uso dos COC.

CONCLUSÃO

O protocolo de exercício físico intervalado de alta intensidade na esteira utilizado neste estudo não foi capaz de modificar o perfil lipídico, entretanto otimizou o perfil inflamatório de mulheres jovens normolipídicas em uso de contraceptivos orais combinados.

Variáveis como o gasto calórico total, alimentação e outros hábitos de vida também contribuem para a melhora do perfil lipídico e inflamatório, devendo, portanto, serem observados em conjunto com qualquer programa de exercícios físicos. Dessa forma estudos futuros com mulheres em uso de contraceptivos orais combinados devem ser realizados, levando em consideração parâmetros além do treinamento físico.

REFERÊNCIAS

1. Samra OM. Birth control barrier methods. Web site http://www.emedicinehealth.com/birth_control_barrier_methods/page4_em.htm Publ August 28, 2014 Accessed January 13, 2015.
2. Colquitt CW, Martin TS. Contraceptive Methods: A Review of Nonbarrier and Barrier Products. *J Pharm Pract.* 2017;30(1):130–135.
3. Elizabeth Siegel Watkins. *On the Pill, A Social History of Oral Contraceptives, 1950-1970.* 1st ed (Johns Hopkins University Press, org.). Baltimore; 1998.
4. Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Atualização Clínica Contracepção Hormonal e Sistema Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2011;81–89.
5. Gevaert AB, Lemmens K, Vrints CJ, Van Craenenbroeck EM. Targeting Endothelial Function to Treat Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Promise of Exercise Training. *Oxid Med Cell Longev.* 2017.
6. Beck P. Effect of Progestins on Glucose and Lipid Metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 1977;286(1):434–445.
7. Cauci S, Di Santolo M, Culhane JF, Stel G, Gonano F, Guaschino S. Effects of third-generation oral contraceptives on high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine in young women. *Obstet Gynecol.* 2008;111(4):857–864.
8. Silvestri A, Gebara O, Vitale C, Wajngarten M, Leonardo F, Ramires JA et al. Increased levels of C-reactive protein after oral hormone replacement therapy may not be related to an increased inflammatory response. *Circulation.* 2003;107(25):3165–69.
9. Signori LU, Plentz RDM, Irigoyen MC, Schaan BD. O papel da lipemia pós-prandial na gênese da aterosclerose: particularidades do diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(2):222–231.

10. Gupta A, Baradaran H, Al-Dasuqi K, et al. Gadolinium Enhancement in Intracranial Atherosclerotic Plaque and Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(8).
11. Petto J, Pereira LS, Santos ACN, Giesta BA, Melo TA, Ladeia AMT. Inflamação subclínica em mulheres que utilizam contraceptivo oral. *Rev Bras Cardiol.* 2013;26(6):465-71
12. Petto J, Vasques LM, Pinheiro RL, Giesta BA, Santos AC, Gomes Neto M, et al. Comparison of postprandial lipemia between women who are on oral contraceptive methods and those who are not. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(3):245-50
13. Rubio Pérez FJ, Franco Bonafonte L, Ibarretxe Guerediaga D, Oyon Belaza MP, Ugarte Peyron P. Effect of an individualised physical exercise program on lipid profile in sedentary patients with cardiovascular risk factors. *Clin e Investig en Arterioscler.* 2017;29(5):201–208.
14. Hagstromer M, Oja P, Sjostrom M: The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr.* 2006, 9: 755-762.
15. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and manging the global epidemic – report of a WHO consultation on obesity. Geneva. 2000.
16. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(supl 1):1–18.
17. KH C. Correlations between field and treadmill testing as a means for assessing maximal oxygen intake. *JAMA.* 1968;203:201.
18. Casazza GA, Suh SH, Miller BF, Navazio FM BG. Effects of oral 14. contraceptives on peak exercise capacity. *J Appl Physiol.* 2002;93(5):1698–1702.
19. Friedewald WT, Levy RI FD. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499–502.
20. Negrão CE, Barretto ACP. *Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata.* 3^a. ed. Barueri (SP): Editora Manole; 2010.

21. Seip RL, Moulin P, Cocke T, et al. Exercise training decreases plasma cholesteryl ester transfer protein. *Arterioscler Thromb*. 1993;13(9):1359–1367.
22. Thompson PD, Yurgalevitch SM, Flynn MM, et al. Effect of prolonged exercise training without weight loss on high-density lipoprotein metabolism in overweight men. *Metabolism*. 1997;46(2):217–223.
23. Petto J. Dislipidemias e exercício físico. In Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva; Martins JA, Karsten M, Dal Corso S, Organizadores. PROFISIO PROGRAMA ATUALIZAÇÃO EM Fisioter Cardiovasc E Respir CICLO 4 PORTO ALEGRE Artmed Panam. 2018;03:65–117.
24. Tschakert G, Hofmann P. High-intensity intermittent exercise: Methodological and physiological aspects. *Int J Sports Physiol Perform*. 2013;8(6):600–610.
25. Petto J, Pereira JA, Britto P, Sá CK De. Efeito agudo imediato de uma sessão de exercício físico sobre a lipemia pós-prandial em jovens irregularmente ativos. *Acute*. 2013;26(2):100–105.
26. Petto J, Do Sacramento M de S, Gomes VA, Andrade AL de S, Dos Santos ACN, Ladeia AMT. Physical exercise and reduction of Postprandial Lipemia: the influence of caloric expenditure. *Rev Pesqui em Fisioter*. 2018;8(2):239–247.
27. Kim IY, Park S, Chou TH, Trombold JR, Coyle EF. Prolonged sitting negatively affects the postprandial plasma triglyceride lowering effect of acute exercise. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2016;311(5):E891–E898.
28. Petto J, Silveira DW, Santos AC, Seixas CR, Santo DG, Oliveira FT, et al. Postprandial lipemia and subclinical inflammation on active women taking oral contraceptive. *Int J Cardiovasc Sci*. 2015;28(3):215–23.
29. Park WC, Seo I, Kim SH, Lee YJ, Ahn SV. Association between resting heart rate and inflammatory markers (white blood cell count and high-sensitivity C-reactive protein) in healthy Korean people. *Korean J Fam Med*. 2017;38(1):8–13.
30. Stancel N, Chen CC, Ke LY, et al. Interplay between CRP, Atherogenic LDL, And LOX-1 and its potential role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem*. 2016;62(2):320–327.
31. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE RN. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in diabetes. *Int J Res Pharm*

- Sci. 2000;8(3):476–479.
32. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58(4):261–262.
 33. Kunutsor SK, Kurl S, Khan H, Zaccardi F, Laukkanen JA. Associations of cardiovascular and all-cause mortality events with oxygen uptake at ventilatory threshold. *Int J Cardiol.* 2017;236:444–450.