



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS DE CHAPECÓ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
CURSO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

ANDRÉ CAMPOS DE LIMA

**EFEITOS DO TREINAMENTO MISTO EM CIRCUITO SOBRE COMPONENTES DO
SISTEMA PURINÉRGICO E PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS EM MULHERES
COM DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**CHAPECÓ/SC
2023**

ANDRÉ CAMPOS DE LIMA

**EFEITOS DO TREINAMENTO MISTO EM CIRCUITO SOBRE COMPONENTES DO
SISTEMA PURINÉRGICO E PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS EM MULHERES
COM DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS como requisito final para obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Andréia Machado Cardoso

Coorientadora: Prof^a Dr^a. Aline Mânica.

CHAPECÓ/SC

2023

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

, André Campos de Lima
EFEITOS DO TREINAMENTO MISTO EM CIRCUITO SOBRE
COMPONENTES DO SISTEMA PURINÉRGICO E PARÂMETROS
INFLAMATÓRIOS EM MULHERES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 /
André Campos de Lima . -- 2023.
108 f.:il.

Orientadora: Doutora Andréia Machado Cardoso
Co-orientadora: Doutora Aline Mânica
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da
Fronteira Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências
Biomédicas, Chapecó, SC, 2023.

1. Sistema Purinérgico. 2. Parâmetros Inflamatórios.
3. Diabetes Mellitus tipo 2. 4. Exercício Físico. I. ,
Andréia Machado Cardoso, orient. II. , Aline Mânica,
co-orient. III. Universidade Federal da Fronteira Sul.
IV. Título.

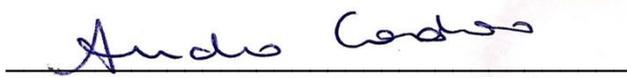
ANDRÉ CAMPOS DE LIMA

**EFEITOS DO TREINAMENTO MISTO EM CIRCUITO SOBRE COMPONENTES DO
SISTEMA PURINÉRGICO E PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS EM MULHERES
COM DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas, apresentado em banca examinadora em 13 de Janeiro de 2023.

Aprovado em: 13/01/2023

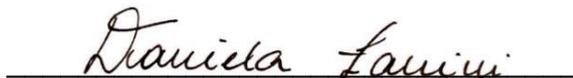
BANCA EXAMINADORA



Prof^a. Dr^a. Andréia Machado Cardoso – UFFS



Prof. Dr. Clodoaldo Antônio de Sá – UNOCHAPECÓ



Prof^a. Dr^a. Daniela Zanini – UFFS

Chapecó/SC, Janeiro de 2023

Dedico este trabalho a todos que torceram
pelo meu sucesso.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me mantido na trilha certa durante a execução do projeto, me dando força e saúde.

Aos meus pais Marli e Renato, que estiveram me apoiando nesta trajetória, me convencendo a não desistir e dar continuidade em um sonho.

Aos meus amigos, em especial ao João Paulo que me auxiliou na reta final nos experimentos laboratoriais.

Agradeço aos acadêmicos do curso de medicina e enfermagem por me auxiliarem durante a execução do projeto.

Às minhas alunas, que aceitaram participar do projeto e confiaram em meu trabalho como profissional.

Agradeço à minha orientadora, Prof. Dra. Andréia Machado Cardoso e minha coorientadora Prof. Dra. Aline Mânica, por aceitarem conduzir o meu trabalho e me apoiarem.

À Prof. Dra. Daniela Zanini e a Prof. Dra. Sarah Maciel, agradeço por dedicarem seus dias de folga para me auxiliarem no laboratório.

Agradeço ao senhor Sidnei e a equipe da academia transformação, por todo carinho e atenção que foi dado a mim e minhas alunas durante a execução do projeto.

Deixo um agradecimento especial ao Prof. Dr. Clodoaldo Antônio de Sá, pois sem o seu envolvimento o projeto não teria saído do papel. Obrigado por todo apoio!!

“É preferível afrontar o mundo para servir nossa consciência, do que afrontar nossa consciência para ser agradável ao mundo.”

Autor desconhecido.

RESUMO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2), é uma doença crônica que tem como principal característica o processo inflamatório, para a instalação e progressão, e o sistema purinérgico possui participação no seu desenvolvimento. A alteração na atividade das enzimas do sistema purinérgico podem ser observadas em condições patológicas, influenciando à ação do sistema imunológico e processos inflamatórios. Uma possibilidade de tratamento para DM2 é a prática de exercício físico regular e periodizado, o qual promove uma modulação do sistema purinérgico e um ambiente anti-inflamatório pela síntese de citocinas IL-10, IL-2 e IL-4. Um método de treinamento que pode ser utilizado para o tratamento de DM2 é o treinamento misto (TM), que contempla em uma única sessão de treino exercício de força e cardiorrespiratório de forma alternada, promovendo uma melhor utilização da glicose pela musculatura e melhora a sensibilidade à insulina, contudo, pouco se sabe sobre a modulação do sistema purinérgico e imunológico em pacientes com DM2 sob efeito do TM. O objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos do TM sobre componentes do sistema purinérgico em linfócitos e parâmetros inflamatórios em mulheres com DM2. A amostra foi composta por mulheres de 35 a 65 anos, com e sem diabetes divididas em dois grupos: grupo controle (GC n=23) e grupo diabetes (GD n=21), que passaram por 32 sessões de TM ao longo de 16 semanas, 2x/semana em dias não consecutivos com duração de 50 minutos cada sessão. Os resultados mostraram uma redução significativa ($p < 0,05$) de pressão arterial sistólica e frequência cardíaca, enquanto nos parâmetros funcionais houve uma melhora significativa ($p < 0,05$) com aumento de força em membros superiores e força funcional, no VO_2 máx estimado e um aumento ($p < 0,05$) na agilidade em ambos os grupos. Nos parâmetros antropométricos foi observado apenas uma correlação positiva ($p < 0,05$) entre tecido adiposo visceral e circunferência de cintura. Quanto à atividade enzimática, para a E-NTPDase foi observada uma diminuição ($p < 0,05$) em ambos os grupos após 16 semanas de TM, quando ocorria a hidrólise de ATP e ADP, já a ADA e o ATP extracelular que é pró inflamatório diminuíram ($p > 0,05$) apenas no GD. O fator de necrose tumoral (TNF- α) e interferon gama (IFN- γ) ($p > 0,05$) diminuíram apenas no GD, enquanto a IL-6 não apresentou diferença estatística. Já a mieloperoxidase (MPO) diminuiu em ambos os grupos ($p > 0,05$). Quanto às citocinas anti-inflamatórias, foi observado um aumento ($p > 0,05$) IL-4 e IL-10 em ambos os grupos. Os resultados descritos, demonstram que o TM promove uma modulação da atividade enzimática de E-NTPDase e ADA em linfócitos sanguíneos de mulheres com DM2, promovendo um ambiente anti-inflamatório, e também melhorando componentes de capacidades físicas como força, VO_2 máx e agilidade. Espera-se, assim, que este trabalho possa contribuir para o melhor entendimento do efeito que o TM, exerce modulando o sistema purinérgico e inflamatório no DM2, tornando-se uma importante ferramenta para tratamento terapêutico.

Palavras-chave: Sistema Purinérgico. Parâmetros inflamatórios. Diabetes Mellitus Tipo 2. Exercício Físico.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic disease that has as its main characteristic the inflammatory process for its installation and progression, and the purinergic system has a role in its development. The alteration in the activity of the enzymes of the purinergic system can be observed in pathological conditions, influencing the action of the immune system and inflammatory processes. One possible treatment for T2DM is regular and periodized physical exercise, which promotes a modulation of the purinergic system and an anti-inflammatory environment by the synthesis of cytokines IL-10, IL-2, and IL-4. A training method that can be used for the treatment of T2DM is the mixed training (MT), which includes in a single training session alternating strength and cardiorespiratory exercises, promoting a better use of glucose by the muscles and improving insulin sensitivity; however, little is known about the modulation of the purinergic and immune system in patients with T2DM under the effect of MT. The aim of this study was to evaluate the effects of TM on components of the purinergic system in lymphocytes and inflammatory parameters in women with T2DM. The sample was composed of women from 35 to 65 years old, with and without diabetes divided into two groups: control group (CG n=23) and diabetes group (DG n=21), who underwent 32 sessions of TM over 16 weeks, 2x/week on non-consecutive days lasting 50 minutes each session. The results showed a significant reduction ($p<0.05$) in systolic blood pressure and heart rate, while in the functional parameters there was a significant improvement ($p<0.05$) with an increase in upper limb strength and functional strength, in estimated VO_{2max} and an increase ($p<0.05$) in agility in both groups. In the anthropometric parameters it was observed only a positive correlation ($p<0.05$) between visceral adipose tissue and waist circumference. As for the enzymatic activity, for E-NTPDase a decrease ($p<0.05$) was observed in both groups after 16 weeks of TM, when ATP and ADP hydrolysis occurred, while ADA and extracellular ATP that is pro-inflammatory decreased ($p>0.05$) only in GD. Tumor necrosis factor ($TNF-\alpha$) and gamma interferon ($IFN-\gamma$) ($p>0.05$) decreased only in GD, while IL-6 showed no statistical difference. Myeloperoxidase (MPO) decreased in both groups ($p>0.05$). As for the anti-inflammatory cytokines, an increase ($p>0.05$) IL-4 and IL-10 was observed in both groups. The described results demonstrate that the MT promotes a modulation of the enzymatic activity of E-NTPDase and ADA in blood lymphocytes of women with T2DM, promoting an anti-inflammatory environment, and also improving components of physical abilities such as strength, VO_{2max} , and agility. Thus, it is hoped that this work can contribute to the better understanding of the effect that MT, exerts modulating the purinergic and inflammatory system in T2DM, becoming an important tool for therapeutic treatment.

Keywords: Purinergic system. Inflammatory Parameters. Type 2 Diabetes Mellitus. Physical Exercise.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sinalização purinérgica.....	25
Figura 2 – Exercício físico e sua atuação no sistema purinérgico.....	37
Figura 3 – Diagrama de fluxo para a amostra.....	39
Figura 4 – Atividade enzimática de E-NTPDase para ATP, E-NTPDase para ATP e ADA.....	54
Figura 5 – Níveis de moléculas inflamatórias e anti-inflamatórias.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Medicamentos antidiabéticos utilizados pelo grupo diabético.....	48
Tabela 2 – Parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos.....	50
Tabela 3 - Parâmetros antropométricos.....	51
Tabela 4 – Testes Físicos e funcionais.....	52
Tabela 5 – Correlação de Pearson.....	58

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

%G – Percentual de gordura
%MM – Percentual de massa muscular
5'NT/CD73 - Ecto-5'-nucleotidase
ACL – Ácidos graxos livres
ADA - adenosina deaminase
ADP - Adenosina difosfato
AMP - Adenosina monofosfato
ATP - Adenosina trifosfato
CC – Circunferência de cintura
CCO – Circunferência de coxa
CEP – Comitê de ética em pesquisa
CT – Colesterol total
DAMP - Padrão molecular associado ao dano
DCNT – Doenças crônicas não transmissíveis
DM - Diabetes Mellitus
DM2 – Diabetes mellitus tipo 2
EF – Exercício físico
E-NPP - pirofosfatase/fosfodiesterase de nucleotídeos
ERNs – Espécies reativas de nitrogênio
EROs – Espécies reativas de oxigênio
FC – Frequência cardíaca
FMMII – Força muscular de membros inferiores
FMMSS – Força muscular de membros superiores
GC – Grupo controle
GD – Grupo diabético
GLUT4 - Transportador de glicose 4
HbA1c – Hemoglobina glicada
HDL - Lipoproteína de baixa densidade
IFN- γ - Interferon gama
IL-2 - Interleucina-2
IL-4 - Interleucina-4
IL-5 – Interleucina-5

IL-6 - Interleucina-6
IL-9 – Interleucina-9
IL-13 – Interleucina-13
IL-17 – Interleucina-17
IL-18 – Interleucina-18
IL-1 β - Interleucina-1 β
IMC – Índice de massa corporal
Kg – Quilograma
LDL – Lipoproteína de alta densidade
MG – Massa gorda
mg/dL – Miligramas por decilitro
Min - minutos
mL/Kg/min – Mililitro por quilograma por minuto
MM – Massa muscular
mmHg – Milímetros de mercúrio
NF- κ β - Fator nuclear kappa β
NK – *Natural killer*
E-NTPDase/CD39 – ectonucleosídeo trifosfato difosfohidrolase
PAD – Pressão arterial diastólica
PAS – Pressão arterial sistólica
PCR - Proteína C-reativa
PPi – Pirofosfato
QHS – Questionário de história da saúde
RCE – Relação cintura estatura
RI – Resistência à insulina
s – Segundos
SC – Santa Catarina
SRI - substrato receptor de insulina
TAV – Tecido adiposo visceral
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG – Triglicérides
Th – T Helper
Th1- T Helper 1
TM – Treinamento misto

TNF- α - Fator de necrose tumoral

UDP - difosfato de uridina

UFFS – Universidade Federal da Fronteira Sul

UPA – Unidade de Pronto Atendimento

US\$ - Dólares

UTP - Trifosfato de uridina

VO₂máx – Consumo de oxigênio máximo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 OBJETIVOS.....	19
2.1 GERAL.....	19
2.2 ESPECÍFICOS.....	19
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	20
3.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	20
3.3 SISTEMA PURINÉRGICO.....	22
3.4 MIELOPEROXIDASE E DM2.....	25
3.5 INTER-RELAÇÃO ENTRE SISTEMA PURINÉRGICO, INFLAMAÇÃO E DM2.....	27
3.6 O EXERCÍCIO FÍSICO PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO DM2.....	30
3.6.1 Exercício Físico e sua ação anti-inflamatória.....	33
3.6.2 Exercício físico e sistema purinérgico.....	35
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	38
4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO.....	38
4.2 TAMANHO DA AMOSTRA.....	38
4.2.1 Critérios de elegibilidade: critérios de inclusão e exclusão.....	38
4.3 PROTOCOLO DE COTELO DE DADOS.....	40
4.3.1 Familiarização com o exercício físico.....	40
4.3.2 Questionário sobre história da saúde (QHS).....	40
4.3.3 Questionário como ter uma alimentação saudável.....	40
4.3.4 Avaliação de força de preensão manual.....	40
4.3.5 Avaliação de força funcional.....	41
4.3.6 Avaliação do VO₂máx estimado.....	41
4.3.7 Avaliação de mobilidade e equilíbrio funcional.....	42
4.3.8 Avaliação antropométrica.....	42
4.3.9 Avaliação de parâmetros hemodinâmicos e glicêmicos.....	43
4.3.10 Avaliação do perfil lipídico e HbA_{1c}.....	44
4.4 ENSAIOS ENZIMÁTICOS.....	44
4.4.1 Isolamento de células mononucleares.....	44
4.4.1.1 Dosagem de proteína.....	44
4.4.2 Atividade de E-NTPDase.....	44
4.4.3 Atividade da ADA.....	45

4.4.3.1 Testes <i>in-vitro</i>	45
4.5.4 Atividade de MPO.....	45
4.5 AVALIAÇÃO DE MOLÉCULAS INFLAMATÓRIAS E ANTI-INFLAMATÓRIA.....	46
4.5.1 Níveis de ATP.....	46
4.5.2 Citocinas pró e anti-inflamatórias.....	46
4.6 PROTOCOLO DE INTERVENÇÃO.....	46
4.6.1 TREINAMENTO MISTO.....	46
4.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	47
5 RESULTADOS.....	48
5.1 PARÂMETROS HEMODINÂMICOS E BIOQUÍMICOS.....	49
5.2 PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS.....	50
5.3 TESTES FÍSICOS E FUNCIONAIS.....	52
5.4 ATIVIDADE ENZIMÁTICA E NÍVEIS DE MOLÉCULAS INFLAMATÓRIAS E ANTI-INFLAMATÓRIAS.....	52
5.5 CORRELAÇÕES DE PEARSON'S.....	57
6 DISCUSSÃO.....	59
CONCLUSÃO.....	65
REFERÊNCIAS.....	66
APÊNDICES.....	88
ANEXOS.....	96

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) tem assumido proporções epidêmicas mundialmente, contabilizando um total de 463 milhões de indivíduos afetados em 2019, gerando um gasto de 760 bilhões de dólares para o tratamento, sendo que seus principais fatores de risco estão associados ao sedentarismo e obesidade (WILLIAMS et al., 2020). O Brasil possui 12,4 milhões de pessoas com diabetes e, o estado de Santa Catarina concentra 27,4% dos casos (BRASIL, 2020). Juntos, estes dados reforçam que esta doença se configura como um importante problema em saúde pública a nível mundial, nacional, estadual e regional. Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2020) as mulheres são mais acometidas quando comparadas aos homens (9,9% e 7,8% respectivamente) e fatores biológicos naturais da mulher, além de um estilo de vida sedentário, influenciam no desenvolvimento de obesidade e resistência à insulina, favorecendo o surgimento do DM2.

A fisiopatologia do DM2 está intimamente relacionada com inflamação crônica de baixo grau (LONTCHI-YIMAGOU et al., 2013). Citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF- α), interferon- γ (INF- γ) e interleucina-6 (IL-6) estão, normalmente aumentadas em pacientes com DM2 e são correlacionadas com a resistência insulínica e progressão da doença (VAN POPPEL et al., 2014). Os linfócitos T CD4+, do tipo T helper 1 (Th1) e T CD8+ são importantes sintetizadores dessas citocinas pró-inflamatórias, e mudanças de mediadores dessas células são um dos prováveis responsáveis pelo desbalanço na produção de citocinas (FOTINO; DAL BEN; ADINOLFI, 2018).

Uma das principais vias de modulação da síntese de citocinas pró inflamatórias, em linfócitos, acontece por meio da sinalização purinérgica (JUNGER, 2011). Essa sinalização ocorre por meio de moléculas sinalizadoras [adenosina trifosfato (ATP), adenosina difosfato (ADP) e adenosina] e seus receptores (famílias P1 e P2), e enzimas [principalmente E-NTPDase, ecto-5'-nucleotidase e adenosina deaminase (ADA)] presentes na superfície celular. A sinalização purinérgica pode desencadear alterações imunológicas tanto pró-inflamatórias, quanto anti-inflamatórias (BURNSTOCK; NOVAK, 2013).

O ATP é considerado um padrão molecular associado ao dano (DAMP), sendo sua presença relacionada a danos nas células β pancreáticas e tecidos de pacientes com diabetes mellitus (BEAUCAGE et al., 2014; GIACOVAZZO; APOLLONI;

COCCURELLO, 2018; REICHERT et al., 2021). Em humanos a atividade aumentada da enzima NTPDase em linfócitos foi associada com obesidade, níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) acima de 6,5% e síntese de TNF- α e IL-6 por essas células (GARCÍA-HERNÁNDEZ et al., 2011). Já a ação da adenosina está relacionada com a regulação da homeostase de glicose pela ativação de seus receptores e diminuição de citocinas pró-inflamatórias.

O controle metabólico do DM2 é um viés importante para impedir a progressão da doença e o aumento da inflamação. Dessa forma, o exercício físico (EF) é um pilar essencial para o tratamento do DM2. Dentro seus diversos efeitos relacionados ao controle metabólico no DM2, o EF atua na redução da glicemia, da resistência à insulina e da obesidade (SCHMIDT et al., 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019) além de ser capaz de reduzir em até 70% a inflamação (GLEESON et al., 2011). Os efeitos anti-inflamatórios do EF podem promover diferentes respostas quanto ao tipo do exercício e intensidade, estando relacionado seus efeitos à modulação da sinalização purinérgica (LAMMERS et al., 2020).

Em relação ao papel do EF sobre o sistema purinérgico e a diabetes, foi evidenciado por Osorio-Fuentealba e colaboradores (2013) em um estudo com animais, que ao realizar uma estimulação semelhante à contração muscular, o nível de ATP extracelular foi elevado transitoriamente, causando a translocação do transportador de glicose 4 (GLUT4) para a superfície da célula nas fibras musculares, aumentando, conseqüentemente, a entrada de glicose na célula. Nessa ótica, o EF desponta como uma estratégia terapêutica não farmacológica para o gerenciamento do quadro diabético, através de uma possível modulação dos efeitos do ATP extracelular e dessa forma, reduzindo o processo inflamatório (MENDES et al., 2016). Dentre os tipos de treinamento que se pode utilizar como estratégia terapêutica, na presente pesquisa o treinamento misto (TM) foi proposto. Sua principal característica é pela combinação de exercícios aeróbicos e de força, organizado de forma ordenada em um mesociclo (força seguida de EF aeróbico ou vice versa), sendo benéfico em controle de variáveis bioquímicas, controle glicêmico e aumento de força (FLECK; KRAEMER, 2017).

Considerando a importância da modulação do sistema purinérgico e seu envolvimento nas ações das células do sistema imune, a prática de EF é uma das principais mudanças no estilo de vida de uma pessoa que possui DM2. Cabe situar, então, que nosso estudo é pioneiro na investigação dos efeitos crônicos que o EF acarreta e exerce sobre o sistema purinérgico em linfócitos de pessoas com DM2. Em

estudos anteriores, já foi analisado o efeito do EF aeróbico em obesos (MORITZ et al., 2017; MORITZ et al., 2021), no que diz respeito ao treino de resistência em mulheres hipertensas (LAMMERS et al., 2020) e em modelos animais (BELVIRANLI et al., 2012; CARDOSO et al., 2019). Assim, nosso estudo tem como objetivo responder ao seguinte problema de pesquisa: Quais os efeitos que o TM exerce, sobre a atividade das enzimas do sistema purinérgico em linfócitos e sobre marcadores inflamatórios em mulheres com DM2 e mulheres saudáveis?

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Analisar o efeito do treinamento misto (TM) sobre a atividade das enzimas do sistema purinérgico em linfócitos e sobre marcadores inflamatórios em mulheres com DM2 e mulheres saudáveis.

2.2 ESPECÍFICOS

- Verificar a atividade das enzimas E-NTPDase, ADA em linfócitos e MPO em plasma;
- Identificar os níveis de ATP extracelular em soro;
- Analisar os níveis de citocinas anti-inflamatórias (IL-2, IL-4, IL-10) e pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , IFN- γ) em plasma;
- Avaliar composição corporal, força muscular, estimativa cardiorrespiratória, parâmetros hemodinâmicos, perfil lipídico e glicêmicos em mulheres com DM2 e mulheres saudáveis;
- Correlacionar as variáveis estudadas;
- Comparar os desfechos das variáveis estudadas intra grupos;
- Comparar os desfechos das variáveis estudar entre os grupos no período pós, no que envolve atividade das enzimas E-NTPDase, ADA e MPO, níveis de ATP extracelular e níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2

O Diabetes Mellitus (DM) é um importante e crescente problema para a saúde pública em todos os países do mundo. Seu distúrbio metabólico é caracterizado por uma hiperglicemia persistente, decorrente da deficiência de produção de insulina e/ou de sua ação (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a hiperglicemia é o terceiro fator mais recorrente de causa de morte prematura, superando a hipertensão e o uso de tabaco (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Corroborando tal instância, a *American Diabetes Association* (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2021) afirma que a hiperglicemia gera inflamação e pode provocar danos a longo prazo em vários tecidos (THORENS, 2015).

O DM2 é o mais comum tipo de diabetes, representando cerca de 90% dos casos de diabetes do mundo (MAGLIANO; BOYKO, 2021). Normalmente, é evidenciado em adultos, mas tem se notado um aumento no número de crianças e de adolescentes diagnosticados. A principal característica é que o pâncreas produz insulina, porém, as células principalmente musculares e adiposas se tornam resistente a ela, não sendo eficaz sua produção para o organismo (MALTA et al., 2019; WILLIAMS et al., 2020).

As causas do DM2 possuem uma forte ligação com o excesso de peso e com a obesidade, o avanço da idade, o sedentarismo, o diagnóstico prévio de pré-diabetes ou o DM gestacional e a síndrome metabólica (COLBERG et al., 2016; MAGLIANO; BOYKO, 2021; WILLIAMS et al., 2020).

Entre os fatores de risco, pode-se destacar: avanço da idade, obesidade, histórico de diabetes gestacional, IMC $\geq 25\text{Kg/m}^2$, baixa atividade física, uma dieta pobre em frutas/grãos e rica em bebidas açucaradas, glicemia de jejum entre 100 e 125mg/dL, HbA1c entre valores de 5,7 e 6,5% classificam os pacientes com uma pré-diabetes, sendo que os valores acima dos referidos já apontam DM2 (HEMMINGSEN et al., 2017; SBD, 2022). Além disso, pode ser mencionado que os principais sintomas de manifestações clínicas da doença são sede, poliúria, glicemia elevada, fadiga excessiva, doenças cardiovasculares aceleradas e complicações microvasculares, sendo inteiramente consequência da hiperglicemia (LEAN; TE MORENGA, 2016).

Outro método utilizado é o teste oral de tolerância à glicose, sugerido pela *American Diabetes Association*, que foi utilizado pelo Instituto longitudinal de saúde do

idoso (SCHMIDT et al., 2014), investigando a prevalência de diabetes. O estudo de Schmidt e colaboradores (2014) apontou que o principal pico da doença ocorre em torno dos 40 a 75 anos em ambos os sexos, mas as mulheres ainda apresentam um percentual maior que os homens (8,1%) para serem acometidas pela doença. Outro dado relevante é que 50% dos indivíduos testados não sabiam que tinham DM2.

A hiperglicemia constante é a principal característica do DM2 (SAMPATH KUMAR et al., 2019), estando relacionada à secreção de insulina prejudicada no pâncreas e à resistência à insulina principalmente no tecido adiposo (DEFRONZO et al., 2015). Vale destacar, nesse âmbito, que a resistência à insulina é a incapacidade da insulina em promover a absorção da glicose e sua utilização pelas células (LEBOVITZ, 2001), o que resulta em altos níveis de glicose circulantes.

Em um estado normal de saúde, a insulina geralmente está associada às subunidades extracelulares de um receptor do tipo tirosina quinase, presente na membrana da célula, que transfere o sinal para as subunidades intracelulares que realizam a fosforilação. Subsequentemente, os substratos endógenos, que sofrem a fosforilação, ativam sinais intracelulares, que causam a deslocação do GLUT4 do interior da célula para a superfície, permitindo a entrada da glicose após uma mudança conformacional no receptor (PILAR RIOBÓ SERVÁN, 2013).

Como forma de tratamento para a doença, medicações como a metformina são utilizadas, sempre associadas à prática regular de exercício físico e alimentação (978-2-930229-98-0). Contudo, quando o tratamento com um único medicamento antidiabético não é suficiente, é necessário a combinação medicamentosa para o tratamento (por exemplo, sulfonilureias, inibidores de alfa-glicosidase, tiazolidinediona, inibidores da dipeptidil peptidase 4, peptídeo 1 semelhante ao glucagon, inibidores do cotransportador de sódio e glicose do tipo 2) ou até injeções de insulina (MAGLIANO; BOYKO, 2021).

Um importante fato mencionado da DM2, e destacado pela *American Diabetes Association*, SBD (2022) e IFD (2022), é que pacientes com DM2 apresentam marcadores pró-inflamatórios expandidos (KING, 2008). Calle e Fernandez (2012) pontuam que níveis de citocinas circulantes, como proteína C-reativa (PCR), IL-1 β e TNF- α são aumentados em pacientes com DM2 e obesos. Além disso, a liberação de AGL e citocinas pelo tecido adiposo resulta no recrutamento de monócitos no tecido em questão, e a sua diferenciação em macrófagos M1 aumenta o número de fatores inflamatórios, o que explica porque a resistência à insulina está normalmente associada

à obesidade (KING, 2008).

Em uma recente revisão de literatura (DE LIMA et al., 2022a), pontuando sobre inflamação na DM2, é mencionada a ação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α . O TNF- α aumenta a fosforilação do SRI, ativando a cascata, que prejudica a sinalização da insulina nos tecidos periféricos. Além disso, essa citocina reduz a expressão do GLUT4 e suprime genes que regulam a absorção de ácidos graxos livres (AGL), o que demonstra a sua importância no DM2 (AKASH; REHMAN; LIAQAT, 2018). Por conseguinte, a liberação de IL-1 β nas ilhotas regula a inflamação local e leva ao recrutamento de células imunes, o que resulta numa maior quantidade de outras citocinas (ESSER et al., 2014). Como consequência dessas interações, é possível compreender por que razão a literatura afirma que as citocinas estão estreitamente associadas ao desenvolvimento e à progressão da diabetes (ESSER et al., 2014).

Ademais, De Lima e colaboradores (DE LIMA et al., 2022), relatam que, além da inflamação, a ação do sistema purinérgico está presente no DM2, estando envolvida tanto na destruição de células pancreáticas – que prejudica a secreção de insulina – quanto na produção de insulina que favorece a progressão da doença. Nos próximos tópicos, serão abordadas, principalmente, a ação do sistema purinérgico e a inflamação no DM2, destacando a importância do papel desse sistema na sinalização da doença.

3.3 SISTEMA PURINÉRGICO

O ATP é geralmente conhecido apenas como uma molécula de energia intracelular envolvida em vias químicas e em processos naturais no corpo. Entretanto, em 1972, Geoffrey Burnstock apontou o papel do ATP como uma importante molécula de sinalização extracelular, e essa hipótese – da função extracelular dos nucleotídeos e nucleosídeos – começou a ser aceita no início dos anos 90 (BURNSTOCK, 2015, MÂNICA et al., 2019).

A partir desse momento, foi estabelecido que os nucleotídeos ATP, ADP, adenosina monofosfato (AMP) trifosfato de uridina (UTP), difosfato de uridina (UDP) e o nucleosídeo adenosina fazem parte da sinalização purinérgica (BURNSTOCK, 2015). Essa sinalização é feita de receptores (P1 e P2) que reconhecem a concentração extracelular de nucleotídeos e, também, para as enzimas E-NTPDase, pirofosfatase/fosfodiesterase de nucleotídeos (E-NPP 1-7), ecto-5'-nucleotidase (E-5'NT), e ADA que levam à hidrólise de ATP e seus derivados (BURNSTOCK, 2015; RALEVIC; DUNN, 2015).

Os nucleotídeos ATP, ADP e AMP funcionam como pró-inflamatórios na sinalização extracelular (BURNSTOCK, 2018). O ATP, quando acumulado no meio extracelular, promove a migração de células inflamatórias e diferenciação de células T helper (Th), ocorrendo ativação do inflamassoma NLRP3, produção de citocinas e quimiocinas e a citotoxicidade (DI VIRGILIO; SARTI; COUTINHO-SILVA, 2020). Por outro lado, a adenosina pode atuar como uma molécula anti-inflamatória, tendo fortes efeitos imunossupressores (DI VIRGILIO; SARTI; COUTINHO-SILVA, 2020). Some-se a isso o fato de que os receptores purinérgicos estão, também, associados ao desenvolvimento do DM2, e podem ser encontrados em muitas partes do corpo humano, tais como o músculo esquelético, tecido adiposo e células imunes (BURNSTOCK, 2015).

Além disso, é importante compreender como ATP, ADP, AMP, e adenosina atuam para relacionar a sua ação com a inflamação e o DM2, compreendendo a sua interação com receptores e enzimas da sinalização purinérgica. Assim, discutiremos brevemente a ação das enzimas que controlam este complexo sistema, abordando, principalmente, a ação das enzimas E-NTPDase e ADA que são o principal objeto de pesquisa da presente investigação, e receptores da família P1 e P2.

As E-NTPDases têm 8 subtipos e são a principal via para hidrólise do ATP em AMP (FERRERO; FAINI; MALAVASI, 2019). Também é importante mencionar que as E-NTPDases hidrolisam o ATP mais rapidamente do que o ADP (ZIMMERMANN; ZEBISCH; STRÄTER, 2012), sendo que o subtipo E-NTPDase1 está altamente presente nas células imunes como linfócitos (DI VIRGILIO; VUERICH, 2015).

A atividade da E-NTPDase impacta na ativação dos receptores de adenosina (LUNKES et al., 2008). A atividade da E-NTPDase é aumentada em pacientes com DM2 quando comparada a pacientes saudáveis (LUNKES et al., 2008). Em um estudo com ratos, observou-se em células T, uma maior atividade de E-NTPDase para degradar o ATP, convertendo-o em adenosina para ser utilizado na supressão de outras células (BORSELLINO et al., 2007; PRZYBYŁA; SAKOWICZ-BURKIEWICZ; PAWEŁCZYK, 2018). No estudo de Cortez-Espinosa e colaboradores (2015), foi observado que pacientes com DM2 e obesidade tinham aumentada a atividade da E-NTPDase, e esta atividade aumentada estava correlacionada com parâmetros de índice de massa corporal, hemoglobina A1c (HbA1c), e parâmetros de perfil lipídico.

O aumento na atividade da E-NTPDase pode estar associado a uma resposta compensatória do organismo, uma vez que sua maior atividade favorece a quebra de

ATP e de ADP, aumentando a geração de adenosina. Como resultado, a adenosina tem efeitos antitrombóticos, promovendo a vasodilatação e a inibição da agregação plaquetária, o que é importante para prevenir a trombogenicidade habitual, que conduz a complicações no DM2 (LUNKES et al., 2003).

A família da adenosina desaminase (ADA), que hidrolisa adenosina em inosina, é um gestor muito importante para controlar as concentrações de adenosina (ZIMMERMANN, 2021). No DM2, a atividade da ADA foi aumentada em pacientes com controle glicêmico insuficiente quando comparada com aqueles com baixos níveis de HbA1c (KURTUL et al., 2004), o que se correlaciona com a redução da adenosina e, conseqüentemente, com uma menor atividade do receptor de adenosina. Some-se a isso o fato de que é, ainda, necessário esclarecer se níveis elevados de ADA em ilhotas pancreáticas de células β de indivíduos obesos e geneticamente propensos ou não a desenvolver DM2, influenciando diretamente o controle ou a potenciação da doença (BURNSTOCK, 2016; BURNSTOCK; BOEYNAEMS, 2014).

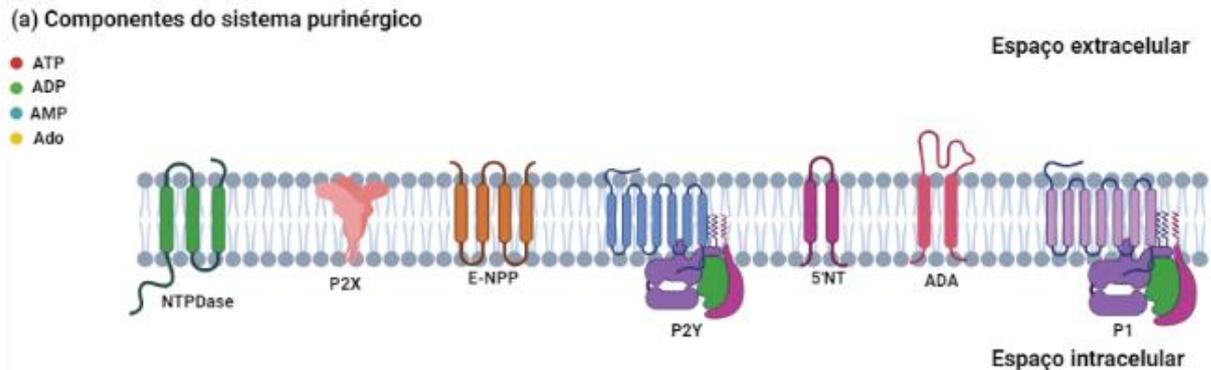
A hidrólise do ATP, gerando novos substratos, proporciona sua ligação em receptores específicos. Entre os receptores, quatro deles estão ligados a uma proteína G e são ligantes de adenosina, sendo esta a família dos receptores P1, chamados A1, A2A, A2B e A3. A ação dos receptores P1 modula o sistema imune e a sua relevância no DM2 relaciona-se com o seu impacto na homeostase da glicose (KROUPENOVA; RAVID, 2013). Em pacientes com DM2, tanto a expressão como a atividade do receptor A1 foram suprimidos nos linfócitos B, quando os níveis de glicose plasmática estavam acima dos 126mg/dL, o que sugere que a ação anti-inflamatória desse receptor pode ser afetada por níveis elevados de glicose, perdendo a sua ação eficiente quando o controle glicêmico não é posto em prática pelo paciente (SAKOWICZ-BURKIEWICZ et al., 2009).

O P2 é um tipo de receptor encontrado na sinalização purinérgica e o seu principal agonista é o ATP. Estes estão divididos em duas subfamílias: P2X (ionotrópicos) e P2Y (metabotrópicos). Os receptores P2X são divididos em sete subtipos (P2X1-7) e são altamente expressos em células β pancreáticas e entre células imunológicas, tais como linfócitos, monócitos e células dendríticas, o que declara a sua contribuição para estados inflamatórios (BURNSTOCK, 2018; RALEVIC; DUNN, 2015; ZHOU et al., 2020).

Os receptores P2Y1, 2, 4, 6, 11, 12, 13, 14 são metabotrópicos, e cada um deles tem afinidade com algum agonista. Por exemplo, ATP e ADP são agonistas P2Y1, ATP

e UTP têm maior afinidade com P2Y2, UTP com P2Y4, UDP com P2Y6, ATP com P2Y11, a molécula ADP com receptores P2Y12 e P2Y13 e as moléculas UDP-glicose e UDP-galactose têm maior afinidade com P2Y14 (BURNSTOCK, 2007; DI VIRGILIO et al., 2017). A **Figura 1** descreve como funciona a sinalização purinérgica bem como a ação dos receptores e suas enzimas.

Figura 1 – Sinalização purinérgica



Descrição: (a) Os receptores purinérgicos e as enzimas ectonucleotidase estão localizados na membrana plasmática e o seu local catalítico enfrenta o ambiente extracelular. No ambiente extracelular existem nucleótidos, como o ATP, que podem se ligar aos receptores e, também, às enzimas que se encontram na mesma célula. A molécula extracelular de ATP tem quatro possibilidades de ligação: Receptores P2X, P2Y ou a ser hidrolisados por E-NTPDases e E-NPP. Quando o ATP é hidrolisado antes de se ligar ao seu receptor, não pode desempenhar a sua função na célula. Por exemplo: se a célula fosse um linfócito, a ligação de ATP produziria um efeito pró-inflamatório. No caso do ATP, quando hidrolisado, a ADP por E-NTPDase pode ligar-se a receptores P2Y ou mais uma vez a E-NTPDases a ser hidrolisadas à AMP. Desse modo, o AMP é hidrolisado por 5'-nucleotidase, uma vez que não há receptores para ele e, após hidrolisado, forma a adenosina, que se liga aos receptores P1. A adenosina, então, pode ser hidrolisada por ADA, produzindo inosina, que tem menor afinidade para os receptores P1.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

3.4 MIELOPEROXIDASE E DM2

A mieloperoxidase (MPO), é uma peroxidase heme, abundantemente expressa em neutrófilos e, em menor grau, em monócitos (DAVIES; HAWKINS, 2020). A MPO catalisa a reação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) com íons cloreto (Cl^-), formando ácido hipocloroso (HOCl), facilitando a destruição de micróbios no fagolisossoma (NAUSEEF, 2014; WINTERBOURN; KETTLE, 2013). Contudo, quando a atividade de MPO é observada extracelularmente, onde há o deslocamento de HOCl, pode promover danos teciduais e desenvolvimento de doenças. A geração excessiva de oxidantes que são derivados da MPO, tem sido ligada a danos teciduais em muitas doenças, especialmente a doenças que tem como principal característica a inflamação crônica (VAN DER VEEN; DE WINTHER; HEERINGA, 2009). As propriedades da MPO, afetam vários processos envolvidos na sinalização celular e nas interações celulares,

sendo capazes de modular responder inflamatórias (DO NASCIMENTO et al., 2022; NUSSBAUM et al., 2013).

A produção de EROs está associada a muitas doenças, dentre delas o DM2 (GÓMEZ GARCÍA et al., 2015a). O estresse oxidativo, é mediado pelo acúmulo intracelular de EROs, este acúmulo por sua vez, tem sido implicado em processos patológicos como a obesidade, doenças cardiovasculares e principalmente DM2 (TAN; NORHAIZAN, 2019; YARIBEYGI et al., 2020). A atividade da MPO é de fundamental importância para o combate de agentes bactericidas, contudo ao mesmo tempo sua atividade pode gerar EROs em excesso, implicando como um agente num crescente número de alterações fisiológicas mediada por inflamações (OLZA et al., 2012).

Estudos clínicos (GÓMEZ GARCÍA et al., 2015) e estudos em modelos animais (CHAI et al., 2019), mostram que a MPO está relacionada com a progressão do DM2 e resistência à insulina, e também sugerem que a inibição terapêutica da MPO pode melhorar a resistência à insulina, o que proporciona interessantes achados para evitar a progressão do DM2.

Liu e seus colaboradores, relataram que a MPO, contribuiu para a susceptibilidade do DM2 e possíveis complicações vasculares, sugerindo que a MPO pode atuar como um biomarcador de inflamação e também a um provável alvo terapêutico (LIU et al., 2018). É indispensável estabelecer um entendimento abrangente sobre a relação de MPO e DM2. Em vista disso, já é relatado na literatura uma associação entre níveis altos de MPO e desenvolvimento de DM2, bem como a sua progressão, estando associados a inflamação (QADDOUMI et al., 2020; ROVIRA-LLOPIS et al., 2013).

Essa relação entre MPO e DM2 já é relatada por estudos, como o de (GÓMEZ GARCÍA et al., 2015), sendo observado que paciente com DM2 e com resistência insulina, apresentavam níveis elevados da atividade de MPO e na concentração de citocinas inflamatórias IL-6 e TNF- α , quando comparados a pacientes sem DM2. Consolidando as informações, Peng e seus colaboradores (2021) observaram em pacientes com DM2 com HbA1c acima de 7%, níveis mais elevados de MPO, IL-6 e LDL.

De acordo com Olza e seu colaboradores (2012), existe uma correlação positiva entre TNF- α , IL-6, e MPO, mostrando que a MPO está implicada na inflamação como mediador da inflamação vascular e aponta ainda, para a ativação de neutrófilos e geração de EROs (XIMENES et al., 2005).

3.5 INTER-RELAÇÃO ENTRE SISTEMA PURINÉRGICO, INFLAMAÇÃO E DM2

O processo inflamatório sistêmico de baixo grau característico do DM2 é complexo, envolvendo várias células do sistema imune, bem como vários fatores que controlam essas células, tais como citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento. Muito para além de uma mera consequência da progressão do DM2, percebe-se que essa inflamação desregulada é uma parte importante do estabelecimento da doença, estando estreitamente associada à resistência à insulina em diferentes tecidos (SHOELSON, 2006) e a danos nas células β pancreáticas (DONATH et al., 2009).

Além disso, este processo é um *feedback* positivo, uma vez que a hiperglicemia e o aumento dos ácidos graxos livres – que ocorrem através da desregulação da sinalização da insulina – aumentam o processo inflamatório (ZYMA; PAWLICZAK, 2020). Nesse sentido, o sistema purinérgico atua como regulador desse processo, sendo que o desequilíbrio nos componentes dessa sinalização auxilia no entendimento da progressão da DM2 (ZYMA; PAWLICZAK, 2020). Por conseguinte, a ação do sistema purinérgico – bem como de células tanto da imunidade adaptativa quanto da imunidade inata – é de primordial importância para a instalação e manutenção da inflamação crônica de baixo grau no DM2. No decorrer deste texto, apontar-se-á, de forma sucinta, a ação do sistema imunológico e do sistema purinérgico para a progressão do DM2.

No sistema imunológico, de acordo com a função e a produção de citocinas, as células Th podem ser divididas em Th1, Th17 - pró-inflamatório - e Th2 - anti-inflamatório (RAPHAEL et al., 2015). Este efeito pró-inflamatório de Th1 deve-se, principalmente, à síntese de interferon gama (IFN- γ) e TNF- α , fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos, entre outros fatores (RAPHAEL et al., 2015). No tecido adiposo de indivíduos obesos, há um *up regulation* de células Th1 que aumenta a produção de IFN- γ (LEE; WOLLAM; OLEFSKY, 2018), o que leva à resistência à insulina (ŠESTAN et al., 2018). Esse processo ocorre no tecido adiposo de indivíduos obesos, ligando a obesidade à diabetes (MCLAUGHLIN et al., 2014).

No tecido adiposo, devido a uma hiperglicemia, ocorre a liberação de ATP de adipócitos, que atraem células imunes. Consequentemente, os adipócitos saudáveis liberam ATP, por meio do canal panexina-1, em resposta à estimulação adrenérgica. No entanto, os adipócitos incubados em um ambiente de glicose alta, assemelhando-se a um estado hiperglicêmico, liberam 2 vezes mais ATP sob os mesmos estímulos (TOZZI; HANSEN; NOVAK, 2020). O ATP extracelular induz, via receptores P2, principalmente

P2X7, um aumento do cálcio intracelular, que ativa a lipólise. Sendo assim, o aumento persistente do ATP extracelular gera um estado lipolítico, que aumenta os AGL, levando à resistência à insulina em todo o corpo (TOZZI; HANSEN; NOVAK, 2020). Assim sendo, níveis mais elevados de ATP induzem, através do receptor P2X7, a migração e a ativação de macrófagos, gerando inflamação do tecido adiposo e as suas consequências (TOZZI; HANSEN; NOVAK, 2020; VARGAS-MARTÍNEZ et al., 2020).

Cabe destacar que as pessoas com DM2 têm maior expressão de P2X7 nos linfócitos T, linfócitos B e macrófagos, o que está diretamente associado a maior secreção de IL-1 β , levando a uma diminuição do metabolismo da glicose (GARCÍA-HERNÁNDEZ et al., 2011). Dessa forma, a expressão de P2X7 nos monócitos do sangue periférico correlacionou-se positivamente com a presença de outros mediadores pró-inflamatórios, como TNF- α e IL-6 (WU et al., 2015), o que aumenta a resistência à insulina periférica.

Th17 é outro linfócito pró-inflamatório importante no DM2, principalmente devido à liberação de Interleucina 17 (IL-17), que é uma potente citocina inflamatória, que atua na ativação da imunidade inata e na síntese de outras citocinas pró-inflamatórias (RAPHAEL et al., 2015). A IL-6 plasmática de pessoas com DM2 é mais elevada, quando comparada à de pessoas sem DM2 ou com obesidade, mas com sensibilidade normal à insulina, o que estimula a polarização dos linfócitos CD4+ para um fenótipo Th17 (FABBRINI et al., 2013). Nesse interim, o consequente aumento de Th17 estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-1 β e TNF- α , que estão envolvidas no desenvolvimento de RI, através da fosforilação de IRS-1, e de danos em células beta pancreáticas, levando ao DM2 (RAPHAEL et al., 2015).

As células Th2 estão associadas à defesa contra parasitas multicelulares e alergias, liberando interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-9 (IL-9) e interleucina-13 (IL-13). Essas citocinas estão relacionadas com uma ativação alternativa de células imunes, por meio do delta receptor, ativado pelo peroxisoma proliferador no tecido adiposo, o que aumenta a sensibilidade insulínica (GUZMÁN-FLORES; LÓPEZ-BRIONES, 2012). Em vista disso, a retinopatia diabética, que é uma das complicações mais comuns do DM2, estava relacionada com a redução da interleucina Th2, principalmente da IL-4 (CAO; ZHANG; HAO, 2016).

Tregs são especializadas na supressão de outras células imunes, por expressão de receptores, pela privação de citocinas ou pela síntese de citocinas, principalmente IL-10 e TGF- β (RAPHAEL et al., 2015). Podem, também, aumentar a sensibilidade à

insulina, devido à expressão do antígeno linfocitário T citotóxico 4, que inibe a ativação clássica dos macrófagos pelas células T, regulando o balanço de macrófagos M1/M2 (VIEIRA-POTTER, 2014). No entanto, na obesidade, Tregs são reduzidos no tecido adiposo e, conseqüentemente, no macrófago M2, levando a um estado pró-inflamatório (VIEIRA-POTTER, 2014). De modo conseqüente, as pessoas com complicações diabéticas, tais como DR, apresentam níveis mais baixos de IL-10, mostrando que a supressão de Treg não é eficaz (CAO; ZHANG; HAO, 2016; ELLER et al., 2011).

Os linfócitos T CD8+, também conhecidos como citotóxicos, estão também intimamente relacionados com a IR e com o início do DM2. Isso porque o tecido adiposo, na obesidade, está infiltrado com T CD8+, produzindo grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, que recrutam e ativam macrófagos, levando à RI (GUZMÁN-FLORES; LÓPEZ-BRIONES, 2012).

Conseqüentemente, tanto a expressão quanto a atividade da enzima E-NTPDases (CD39) estão aumentadas em linfócitos de pacientes com DM2. Então, uma vez que representa um antígeno de ativação para as células T e para as células *natural killers* (células NK), seus níveis mais elevados podem ser considerados um indicador de células imunes ativadas contínuas, além de contribuírem para a característica inflamatória crônica destes pacientes (GARCÍA-HERNÁNDEZ et al., 2011; HOSHINO et al., 1994). Ademais, níveis séricos elevados de adenosina deaminase (ADA) em doentes com DM podem estar associados à modulação deficiente da ação da insulina no metabolismo da glicose, embora os mecanismos dessa regulação exijam mais estudos (HOSHINO et al., 1994).

Destarte, o diabetes leva a diferentes complicações, que causam morbidade grave ou mesmo a morte. Nesse âmbito, a nefropatia diabética é uma dessas complicações, afetando 25% das pessoas com diabetes (ZELNICK et al., 2017), sendo a principal causa de doença renal em fase terminal nos países desenvolvidos (FASELIS et al., 2020). Dessa forma, há uma expressão elevada de P2X7 em pessoas com nefropatia diabética, revelando que P2X7 gera um estado pró-inflamatório, causando lesões no rim. Também a ativação desse receptor sob estados hiperglicêmicos é maior, causando um comprometimento global da função renal (MENZIES et al., 2017). Além disso, a sobrecarga de AGL pode escapar através dos glomérulos e ser reabsorvida nos túbulos renais. Tal processo induz as células epiteliais tubulares a liberar ATP, por meio do canal panexina-1, levando ao agravamento da inflamação, devido à infiltração de macrófagos atraídos por ATP e à ativação da via P2X7/NLRP3 (SUN et al., 2020).

Todos esses fatores possuem ação inflamatória, decorrente da maior expressão de proteínas inflamatórias circulantes e, como referenciado no presente texto, são associados a complicações e comorbidades. As complicações e as comorbidades são consideradas determinantes da qualidade de vida de pacientes com DM2 (WÄNDELL, 2005), sendo a melhora da aptidão muscular e cardiorrespiratória associadas a taxas de mortalidade reduzidas (RUIZ et al., 2008; WEI et al., 2000). Nessa ótica, a prática regular de EF tem sido recomendada como coadjuvante no tratamento da doença, uma vez que um estilo de vida sedentário é um dos principais fatores de risco para DM2 e suas complicações (SULLIVAN et al., 2005), de maneira que manter um nível adequado de EF é uma estratégia eficaz para o gerenciamento do DM2 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012; SUDECK; HÖNER, 2011).

Como observado, a sinalização purinérgica atua no sistema imune e pode ter impacto na patogênese e na progressão do DM2. No que diz respeito ao envolvimento do sistema purinérgico no diabetes, são necessários mais estudos para avaliar os seus papéis específicos. Como mencionado, o EF é um importante fator para o tratamento do DM2, sendo que demais estudos (CARDOSO et al., 2015; LAMMERS et al., 2020; MORITZ et al., 2017) utilizando o EF em modelos animais e humanos para modular o sistema purinérgico com outras doenças já foram produzidos e apresentaram ótimos resultados. Contudo, com base nas informações já estabelecidas, discutiremos os efeitos que o EF exerce sobre moléculas anti e pró-inflamatórias e sobre o sistema purinérgico.

3.6 O EXERCÍCIO FÍSICO PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO DM2

O EF é considerado uma atividade física estruturada e planejada. Por conseguinte, a adoção da prática regular de EF é sugerida para o controle da glicemia e da saúde em geral para pessoas com DM2 e pré-diabetes (COLBERG et al., 2016). As recomendações para a prática de EF, bem como a intensidade, o volume e a frequência podem ser distintas entre as pessoas, principalmente pelo fator de individualidade biológica, idade e histórico pessoal de saúde (COLBERG et al., 2016). Entretanto, a literatura aponta para o fato de que o EF é um tratamento não farmacológico de baixo custo que, além de promover o controle da doença, influencia de forma positiva na prevenção de doenças cardiovasculares associadas à progressão do DM2, contribuindo para a perda de peso e para a melhora do bem-estar (CHEN et al., 2015; LIN et al., 2015; SCHELLENBERG et al., 2013).

A prática do EF pode ser realizada em diferentes modalidades, como a prescrição aeróbica, que proporciona um aumento da densidade mitocondrial, da sensibilidade à insulina, da conformação e da reatividade dos vasos sanguíneos, melhorando a função pulmonar e o débito cardíaco (GARBER et al., 2011; SLUIK et al., 2012). Em indivíduos com DM2, a realização regular do EF, quando aeróbico, reduz os níveis de HbA1c, os níveis de glicose sanguínea, os triglicérides, a pressão sanguínea e a resistência insulínica (JELLEYMAN et al., 2015; LITTLE et al., 2011; MOURIER et al., 1997; TOLEDO et al., 2007).

O treinamento de resistência/força é outro tipo de EF, que pode ser praticado por pessoas com DM2, sabendo que a diabetes é um fator de risco independente para uma baixa força muscular (ANTON et al., 2013; NISHITANI et al., 2011), sendo que, quando descompensada, a doença ocorre um declínio acelerado na força muscular. Nesse âmbito, a realização de um programa de EF de força resulta em melhorias na massa muscular, na força, na composição corporal, na densidade mineral óssea, melhora da sensibilidade insulínica e, conseqüentemente, numa evolução positiva para o tratamento do DM2 (GORDON et al., 2009). Em uma meta-análise realizada por Nery e colaboradores (2017), foi observado que o treino de resistência melhorou os níveis de HbA1c, chegando em limiares de 7%, relacionando-se, então, à melhora de resultados em IMC e, conseqüentemente, da composição corporal.

Entre as formas de prescrever EF, a união, em uma mesma sessão de treino de exercícios aeróbicos e de força organizados de forma intercalada, para que sejam executados sucessivamente com um intervalo de 30 a 40 segundos, é denominada treinamento misto (TM) (FLECK, 2017). Este tipo de programa de exercício tem como principal característica ser projetado como um programa para o corpo todo, usando uma ordem alternada de exercícios (exercício de força + exercício aeróbico ou exercício de força de membros superiores + força de membros inferiores + exercício aeróbico) (FLECK, 2017). Os benefícios desse método de treinamento consistem em aumento de força e, como esperado, no aumento do condicionamento cardiorrespiratório (DE LIMA; TOMICKI; VANNI, 2020). No estudo conduzido por Brentano e colaboradores (2008), mulheres pós-menopáusicas após 24 semanas de TM demonstraram um incremento expressivo do aumento de 18,6% do consumo de oxigênio, além de aumentarem em 26,4% força de membros superiores e 42,2% força de membros inferiores (BRENTANO et al., 2008).

O autor Dalili e seus colaboradores (2015) tiveram o objetivo de avaliar o controle glicêmico de mulheres com DM2 após um protocolo crônico de TM apenas de força. O protocolo consistia em realizar seis a oito exercícios de força intercalados (membros superiores e membros inferiores), durante 2 meses realizando 3 sessões/semana. Os resultados encontrados apontaram para uma melhora de força e uma diminuição da gordura visceral, não sendo significativos os resultados relacionados ao controle da glicemia.

Corroborando, Maiorana e colaboradores (2002), realizando um estudo com o objetivo de avaliar o efeito de 8 semanas de TM em 16 indivíduos com DM2 (14 homens e 2 mulheres), consideraram um protocolo do TM composto de oito exercícios de força e oito exercícios aeróbicos, realizados de forma intervalada, três vezes na semana sem dias não consecutivos. Foi observada, ao término da aplicação de exercícios, uma melhora significativa em HbA1c, resistência insulínica e composição corporal.

Ademais, Motahari Rad e colaboradores (2020) compararam o efeito do TM e um treino de força por 12 semanas, considerando indivíduos do sexo masculino com 50 anos de idade e DM2 diagnosticada, e destacaram que estes melhoraram os níveis de HbA1c, IMC e que houve uma melhora significativa no Vo2Máx. Em um estudo mais recente, realizado por Silveira-Rodrigues e colaboradores (2021), 31 mulheres, de 50 a 70 anos com DM2, foram alocadas em dois grupos (controle n=15 e TM n=16), e foram submetidas ao protocolo de TM durante 8 semanas, 3 vezes por semana, com duração de 50 min cada sessão. Ao término do programa de TM, foi observado uma melhora em todas as variáveis, que envolvia o DM2, e também foi observado uma melhora em parâmetros do perfil lipídico, VO2máx e padrões hemodinâmicos (pressão arterial e frequência cardíaca).

Dessa maneira, estudos demonstraram que o exercício de treinamento resistido pode aumentar a força muscular e melhorar o controle dos níveis de glicose no sangue e de HbA1c (CASTANEDA et al., 2002). Nesse sentido, o exercício aeróbico também pode aumentar a aptidão cardiorrespiratória e melhorar o controle dos níveis de glicose no sangue e HbA1c em pacientes com DM2, sendo que o exercício combinado aeróbico mais força se mostrou uma importante ferramenta para melhora de variáveis glicêmicas, parâmetros cardio-metabólicos e fisiológicos, como força e VO2máx. No entanto, pouco se sabe dessa combinação de treino, envolvendo parâmetros do sistema purinérgico e inflamatórios.

3.6.1 Exercício físico e sua ação anti-inflamatória

Os níveis de marcadores inflamatórios são reduzidos quando ocorrem mudanças comportamentais tanto alimentar quanto relacionadas à prática de EF (BENATTI; PEDERSEN, 2015), sendo o último o maior promotor de efeitos anti-inflamatórios, desenvolvendo um papel potencial para o tratamento de muitas doenças (PEDERSEN, 2017a). No decorrer do texto, iremos relatar os efeitos da ação de moléculas anti-inflamatórias secretadas pela prática de EF, e seus efeitos sobre citocinas pró-inflamatórias. Ao praticar determinado exercício, sendo este estruturado dentro de um macrociclo de treinamento dividido em mesociclos de treinamento, isso promove adaptações fisiológicas em resposta à contração muscular. Então, o músculo, quando realiza contração/extensão (aproximação de origem em inserção muscular e afastamento), gera as denominadas miocinas, que são peptídeos que se comunicam com demais órgãos do corpo (HOFFMANN; WEIGERT, 2017; PEDERSEN, 2013), promovendo respostas com a síntese de IL-6, que estimula a lipólise; a IL-15, que particularmente estimula a lipólise da gordura visceral, e a flistatina que, durante o EF, é liberada pelo fígado, inibindo a mioestatina, que inibe a hipertrofia muscular (PEDERSEN, 2017).

Durante a prática do EF, a primeira citocina a ser encontrada é a IL-6, sendo que seus níveis plasmáticos são encontrados aumentados após a realização de exercício agudo, que é a sua principal característica. Em torno de 30 min após o EF, seus níveis basais podem aumentar em até cinco vezes (OSTROWSKI et al., 1998), mas o aumento de seus níveis plasmáticos não é linear ao longo do tempo, conforme estudo (STEENBERG et al., 2000) que verificou que, após o exercício, houve tal aumento em níveis mais alterados ao ser comparado ao pré. Entretanto, esses níveis diminuíram rapidamente aos níveis de pré exercício após o treinamento, podendo tal instância ter sido influenciada pela duração do exercício e também devido à intensidade do exercício (OSTROWSKI; SCHJERLING; PEDERSEN, 2000).

Outra citocina com efeito anti-inflamatório que é sintetizada pelo EF é a IL-10, sendo capaz de inibir a síntese de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1, envolvidas em processos de inflamação crônica (PEDERSEN, 2017). A IL-10 é expressa e sintetizada de forma endógena por células do sistema imune, atuando como um mediador do sistema imune, na inibição da produção de IFN- γ , e na síntese de citocinas por TH1, monócitos e células B (KWILASZ et al., 2015a). Seu papel principal é evitar a exacerbação da resposta pró-inflamatória, bloqueando uma possível

persistência de um estado inflamatório gerado por doença, como no caso do DM2 (PEDERSEN, 2017). Note-se que a IL-10 pode ser aumentada com o EF. Isso porque, em treinamento de corrida (CABRAL-SANTOS et al., 2015), por exemplo, foi possível observar um aumento significativo de IL-10 após o período de treinamento. Em outro estudo, os níveis após o protocolo de EF e os níveis de IL-10 aumentaram enquanto que os níveis de TNF- α diminuíram significativamente.

Em uma revisão sistemática (QIAO et al., 2016) que reuniu 91 artigos que analisaram diabéticos sem praticar EF, foi observado que pacientes com DM2 apresentavam IL-10 diminuída, enquanto TNF- α e IFN- γ estavam aumentadas. Em casos mais crônicos, tais níveis de citocinas pró-inflamatórias estavam mais alterados quando o DM2 se associava a alguma complicação. Marinho e colaboradores (CERQUEIRA et al., 2020a), também em uma revisão sistemática, corroboraram com os achados na literatura, ressaltando um aumento de IL-10 em comparação a citocinas pró-inflamatórias após a prática de exercício. Contudo, um ponto importante ressaltado se dá quanto à intensidade do EF, que pode influenciar neste aumento. Exercícios com intensidade alta, além de aumentarem IL-10, também promoveram um aumento de IL-6, IL-1B e PCR, ao serem avaliados imediatamente após a sessão de exercício e também quando realizados com períodos de recuperação reduzidos, induzindo um efeito contrário desregulando o sistema imune sendo que, em casos de pessoas com doença crônica, podem ser um fator prejudicial (CERQUEIRA et al., 2020).

A IL-4 é uma citocina produzida por mastócitos e possui papéis na fisiologia e na doença (MCLEOD; BAKER; RYAN, 2015). O papel mais importante é conhecido pelo efeito anti-inflamatório, reduzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias e a troca de macrófagos do tipo M1 a M2 (KWON et al., 2017).

Note-se que os níveis de IL-4 podem ser elevados pela contração muscular. Corroborando tal afirmação, Horsley e colaboradores (2003) observaram que os músculos de ratos após contração geravam IL-4 e participavam do crescimento muscular pelo recrutamento de mioblastos, por exemplo. Indagados por tal resultado, Kalyani e colaboradores (2012) investigaram a ausência de IL-4 em ratos, e observaram que os animais não tiveram crescimento muscular e desenvolver resistência à insulina, mostrando que IL-4 medeia a sensibilidade a insulina (KALYANI et al., 2012).

Ademais, tendo conhecimento dos efeitos benéficos de IL-4, houve a realização de estudos que avaliaram diferentes modalidades de exercícios que foram realizados, em um estudo com maratonistas. No caso em questão, as concentrações de IL-4

plasmáticas aumentaram após 2h (SUZUKI et al., 2002). Após um treino de força IL-4, aumentaram, ao ser comparado com o pré (ROSA NETO et al., 2011), mas, em um treino intenso, a IL-4 diminuiu (GIRALDO et al., 2009). Os dados atuais são promissores sobre os efeitos da IL-4, ainda que exista uma divergência sobre os protocolos quanto aos efeitos agudos ou crônicos, bem como os tipos de exercício e sua relação com doenças crônicas, especialmente o DM2.

3.6.2 Exercício físico e sistema purinérgico

A prática regular de EF é recomendada por diversas entidades mundiais, por diretrizes de saúde e por equipes multiprofissionais de saúde, com o intuito de ser um auxílio ao tratamento de doenças crônicas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019; AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE et al., 2021). Diferentes protocolos de treinamento, com modulações em sua intensidade podem ser aplicados, dependendo da fisiopatologia e condição de cada paciente. A figura 2, traz exemplos de protocolos de treinamento realizados em humanos e animais, análises em diferentes tecidos e células, mostrando a relevância do EF sobre o sistema purinérgico. Protocolos de treinamento, sejam de forma aguda ou crônica, oferecem adaptações distintas à saúde, podendo influenciar no sistema purinérgico pela participação de ectonucleotidases na regulação de eventos fisiológicos e patológicos. Estudos aplicados em humanos e modelos animais foram conduzidos, e atualmente é possível afirmar que alterações no sistema purinérgico podem ocorrer devido ao tipo de exercício, à intensidade, à duração, ao tipo de amostra analisada bem como considerando os sujeitos que compõem a amostra do estudo (CARDOSO; SILVÉRIO; DE OLIVEIRA MACIEL, 2021).

Cabe acentuar que inúmeros estudos com animais são muito utilizados devido à facilidade de controle, à aplicação do treinamento e à semelhança com células e tecidos humanos. Portanto, é possível encontrar uma expressiva quantidade de estudos que avaliam o efeito de programas de exercícios sobre parâmetros do sistema purinérgico em animais, quando comparados a estudos conduzidos em humanos. A enzima E-NTPDase e ADA são as mais estudadas, por serem encontradas mais facilmente em células sanguíneas como linfócitos e plaquetas, e também em tecidos (BURNSTOCK, 2020).

A atividade e a expressão de E-NTPDase foi realizada por Cardoso e colaboradores (2015), que realizaram um protocolo de natação em ratos, sendo que

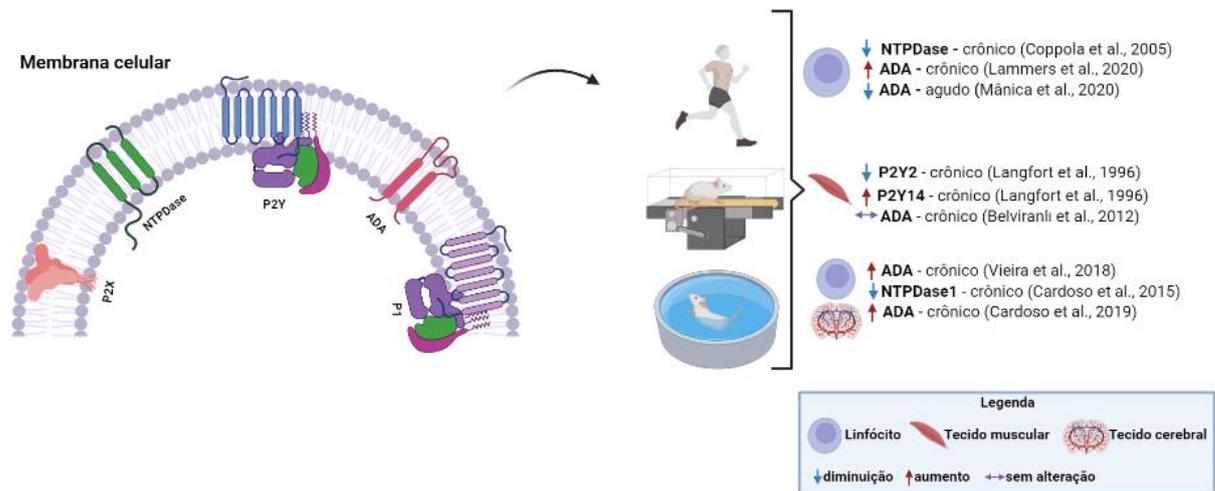
tais autores observaram que, após seis semanas, houve uma diminuição da atividade de E-NTPDase (figura 2) em linfócitos de ratos hipertensos. Entretanto, não houve alteração quanto à expressão. Já Miron e colaboradores (2019) observaram, em linfócitos sanguíneos de ratos, após protocolo de subida em escada, um aumento na atividade de E-NTPDase e ADA. Além disso, já foi observado que, em animais, o EF promoveu a diminuição da atividade da ADA, e também a diminuição dos níveis de ATP e ADP, por meio da hidrólise ocorrida pelas E-NTPDases (CARDOSO et al., 2015).

Moritz e colaboradores (2017) realizaram um estudo com indivíduos sedentários, aplicando um protocolo de treinamento intervalado em esteira, para avaliar a atividade de ectonucleotidases em soro pré e pós-treinamento. Os autores evidenciaram um aumento da hidrólise de ATP, ADP e AMP pós-exercício, mostrando um aumento das atividades de enzimas que degradam esses nucleotídeos. Desse modo, os níveis de adenosina e de inosina pós-exercício aumentaram quando comparados ao pré, mostrando que o EF pode interferir no metabolismo do ATP, modificando o comportamento enzimático e promovendo um ambiente biológico protetor.

Por meio do exercício foi possível, também, restaurar o equilíbrio entre os nucleosídeos/nucleotídeos, em modelos de inflamação crônica. Corroborando tal fato, Lammers e colaboradores (2020) evidenciaram, em um grupo de mulheres hipertensas após 6 meses de treinamento resistido, que houve a redução de IL-6 e PCR, níveis de ATP, atividade da E-NTPDase e adenosina deaminase no grupo hipertenso. Assim, os autores demonstraram que o EF reduziu fatores inflamatórios e modulou o sistema purinérgico.

No entanto, muito pouco se sabe a respeito do EF e acerca de seus possíveis efeitos no sistema purinérgico de indivíduos com DM2. Há uma escassez de informações que apontem modulações na atividade do sistema purinérgico, atividades de enzimas e sistema imunológico diretamente ligado a pessoas com DM2, necessitando, portanto, que haja investigações mais precisas a esse respeito.

Figura 2 – Exercício físico e sua atuação no sistema purinérgico



Descrição: O EF, seja este aplicado de forma crônica ou aguda pode promover diferentes respostas a nível celular e tecidual. Em humanos já foi observado uma diminuição na atividade enzimática de E-NTPDase e ADA em linfócitos sanguíneos, em treinos aeróbicos, seja este crônico (Coppola et al., 2005) ou agudo (Mânica et al., 2020). Em treinos de força, já foi observado uma diminuição na atividade de ADA (Lammers et al., 2020). Em modelos de animais existe uma maior gama de estudos, com diferentes resultados nas análises em tecidos musculares, tecido cerebral e células, mostrando uma diferente resposta do sistema purinérgico ao tipo de treinamento e diferentes intensidades de treinamento.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

A pesquisa caracteriza-se com um estudo experimental quantitativo. A amostra do estudo foi composta por mulheres sedentárias com idades compreendidas entre 35 à 65 anos com e sem o diagnóstico de DM2. A amostra foi selecionada, levando em conta critérios de elegibilidade, descritos no item 4.2.1.

4.2 TAMANHO DA AMOSTRA

Para calcular o tamanho da amostra foi utilizado o programa G*Power. O alpha foi estabelecido em 0,05, o poder do teste em 0,80 e o tamanho do efeito foi estimado a partir de um estudo anterior, que tinha como objetivo analisar desfechos semelhantes (LAMMERS et al., 2020), utilizando média e desvio padrão deste estudo. O estudo acima citato, investigou o efeito do EF sobre enzimas (ENTPDase e ADA) em linfócitos, ATP sérico e níveis de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias após o protocolo de EF. Assim, o tamanho amostral estimado foi de 38 (19 no grupo controle [GC] e 19 no grupo diabético [GD]).

O método de divulgação do estudo, foi a utilização de redes sociais (Facebook® e Instagram®). Além disso, a secretaria Municipal de Saúde de Chapecó disponibilizou uma lista com contatos de mulheres diabéticas moradoras do bairro Efapi, para que ocorresse o contato telefônico.

A amostra inicial da presente pesquisa consistia em 67 mulheres (35 GC e 32 GD), contudo 8 mulheres de cada grupo não compareceram à coleta inicial, totalizando 27 no GC e 24 no GD. Considerando desistências conforme mencionado na **Figura 3**, a amostra final do estudo contou com 23 participantes no GC e 21 no GD, com mulheres de diferentes etnias, predominantemente brancas, e de diversos bairros de Chapecó - SC (Brasil). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), protocolo 4.598.914. estes muito mais fidedignos.

4.2.1 Critérios de elegibilidade: critérios de inclusão e exclusão

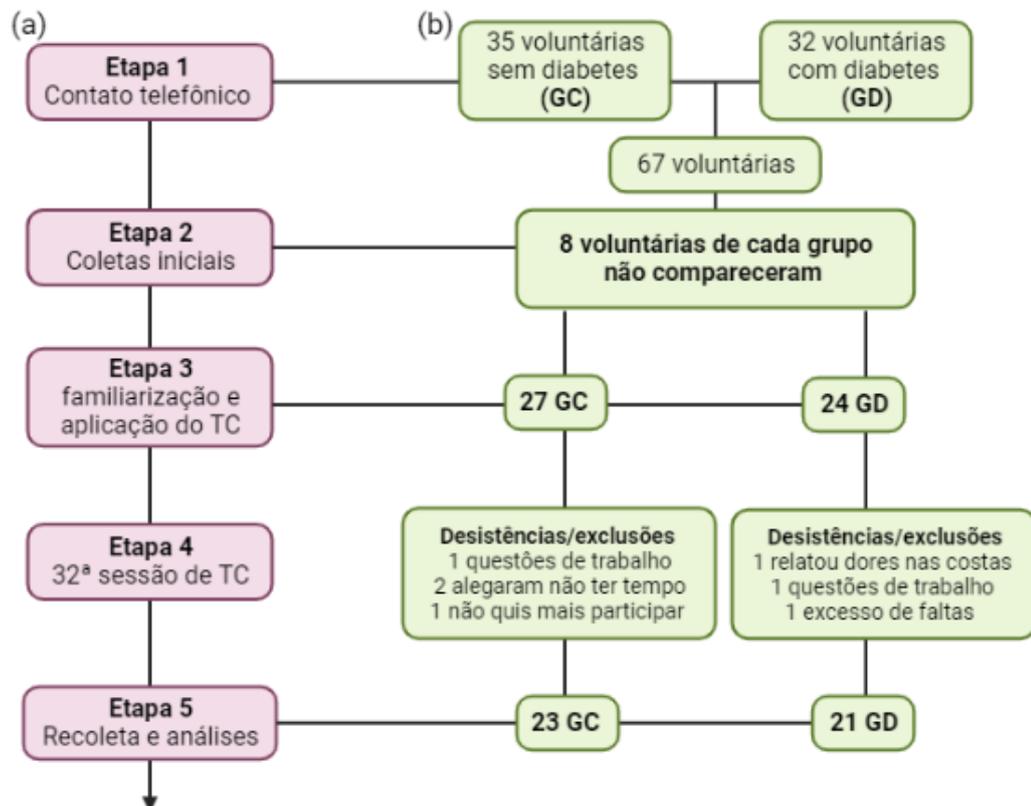
Critérios de inclusão para o GD: Estar na faixa etária entre 35 a 65 anos; ter DM2 clinicamente comprovada; ser sedentária (não estar praticando EF por pelo menos 4 meses); manter a manter hábitos alimentares cotidianos; se fizer uso de medicação, manter conforme orientação médica; assinar o TCLE.

Crítérios de Inclusão para o GC: Estar na faixa etária entre 35 a 65 anos; não possuir qualquer DCNT; ser sedentária (não estar praticando EF por pelo menos 4 meses); manter alimentos alimentares cotidianos; assinar o TCLE.

Crítérios de exclusão para ambos os grupos: Praticar EF orientado ou não concomitantemente com o estipulado no presente estudo; fazer alteração em seus hábitos alimentares (dietas, grupos de emagrecimento, etc.); fazer uso de medicamentos que possam interferir nos resultados do estudo, exceto os habituais para o tratamento do DM2; ultrapassar o número de 4 faltas consecutivas; ser portadora de outra patologia crônica ou aguda além do DM2.

Em ambos os grupos foram realizadas coletas de sangue pré e pós o período de treinamento para análises bioquímicas, avaliação antropométrica, avaliação de força funcional, avaliação de força de prensão manual, avaliação de mobilidade funcional e de VO₂máx estimado.

Figura 3 - Diagrama de fluxo para a amostra



Descrição: (a): Etapas da pesquisa. Etapa 1 – Contato telefônico com voluntárias; Etapa 2 – coleta inicial composta pela aplicação de questionários, coleta de sangue, avaliações antropométricas e avaliações físicas; Etapa 3 – período de aplicação do protocolo de intervenção de EF (2 semanas de familiarização e 16 semanas de TM); Etapa 4 – última sessão de treinamento e agendamento para recoleta; Etapa 5 –

Continua

recoleta dos dados e realização das análises bioquímicas. (b): descrição da formação dos grupos de pesquisa, com desistência e exclusões.

Fonte: elaborada pelo autor (2022)

4.3 PROTOCOLO DE COTELA DE DADOS

4.3.1 Familiarização com o exercício físico

Antes do início do treinamento, as voluntárias realizaram um protocolo de familiarização, que incluiu os exercícios que seriam utilizados nas sessões de EF. A familiarização ocorreu para ambos os grupos de treinamento em dois dias não consecutivos na semana, com duração de 45 a 50 minutos, por 2 semanas incluindo exercícios que seriam utilizados durante o protocolo de intervenção (Apêndice C).

4.3.2 Questionário sobre história da saúde (QHS)

O questionário QHS teve como objetivo investigar a história de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) familiar e pessoal. Também foram coletadas informações a respeito do estilo de vida pessoal e histórico de prática de atividade física. As informações deste questionário foram utilizadas para identificar critérios de exclusão, que impedissem as voluntárias de participar da pesquisa (KAMINSKY, 2000).

4.3.3 Questionário como ter uma alimentação saudável

Este questionário tem como objetivo abordar a qualidade alimentar” e é sugerido pelo Ministério da Saúde. Ele possui 18 questões que visam pontuar e classificar a qualidade alimentar das pessoas. A aplicação do questionário serviu como um controle dos hábitos alimentares e estilo de vida das participantes. O referido questionário foi aplicado na etapa 2 (coletas iniciais) e na etapa 5 (recoleta). Na reaplicação do questionário, caso a voluntária relatasse alterações em sua alimentação durante o período da pesquisa, como introdução de dieta alimentar com nutricionista ou, fizesse parte de grupos de emagrecimento os dados da participante seriam ser excluídos das análises.

4.3.4 Avaliação de força de preensão manual

Para a avaliação de força foi utilizado um teste de preensão manual, utilizando um dinamômetro manual e registrando os valores em kg. A avaliação da força muscular de membros superiores (FMMSS), medida pela aderência da força, está associada

diretamente com um aumento do risco de mortalidade, principalmente envolvendo DCNTs (CELIS-MORALES et al., 2017).

O teste foi realizado em pé, com ambas as mãos e cotovelos flexionados em 90° segurando dinamômetro paralelo ao corpo e o avaliado deveria apertar o dinamômetro com o máximo de força possível. O registro em quilogramas da força foi registrado e o teste foi repetido 3 vezes em cada mão no total. Para a classificação, foi escolhida a medida mais alta das 3 leituras, para posterior comparação e análise (KAMINSKY, 2000).

4.3.5 Avaliação de força funcional

Para avaliar a força funcional, foi utilizado o teste de sentar e levantar, que consiste em realizar em 30 segundos o máximo de repetições possíveis. O avaliado é orientado a sentar e levantar de uma cadeira com encosto sem a ajuda das mãos, o avaliador conta o número de repetições em 30 segundos (NAKANO, 2007). Caso o avaliado relatasse dores ou tontura o teste seria interrompido e repetido após melhora do avaliado.

4.3.6 Avaliação do VO₂máx estimado

A capacidade de sustentar o exercício dinâmico em grande escala ao longo do tempo com níveis de moderada a elevada intensidade é definida como aptidão cardiorrespiratória (DESPRÉS, 2016). Ademais, a aptidão cardiorrespiratória é utilizada para medir a capacidade de exercício e fornecer informações relevantes sobre a limitação física, morbidez, prognóstico e a capacidade de resposta quando exposto a um tratamento com EF (AGARWAL et al., 2016).

O padrão ouro utilizado é a medição direta pelo consumo máximo de oxigênio, que representa o nível máximo alcançável de metabolismo oxidativo envolvendo grandes grupos musculares, contudo tal teste requer profissionais especializados e possui um custo elevado (AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS, 2003). Portanto, a busca por desenvolver testes de fácil e baixo custo são desenvolvidos e validados para diferentes públicos. Para a presente pesquisa o teste para a estimativa cardiorrespiratória escolhido foi o *Shuttle Walkin Test*, que já foi validado em amostras jovens de homens e mulheres (LIMA et al., 2019), homens e mulheres de meia idade (PROBST et al., 2012) e, mulheres obesas em meia idade com risco de doenças cardiometabólicas (JÜRGENSEN et al., 2015).

O protocolo do teste consiste em realizar uma caminhada em uma marca de distância determinada de 10 metros, com cones um em cada ponta para sinalizar. O avaliado deve iniciar o teste caminhando normalmente, sempre acompanhando um sinal acústico ditado por um áudio digital (LIMA et al., 2019). No final de cada minuto, um sinal duplo é soado, indicando que o avaliado deve aumentar a sua marcha (é aumentado 0,17m/s a cada minuto), o protocolo utilizado foi composto de 15 fases de 1 min. O teste foi interrompido se o voluntário não alcançasse o cone uma vez, a pedido do voluntário ou para algum outro sintoma relatado (dispneia, tonturas, vertigem e angina).

Ao término do teste foi registrado pela tabela de classificação (ANEXO D) e, acrescentado a idade da voluntária a equação de referências para mulheres: $VO_2\ peak\ (predicted) = 19,793 + (0,02 \times distance\ walked) - (0,236 \times age)$ (LIMA et al., 2019). Esse mesmo teste foi aplicado no início e ao término do programa de treinamento, usando como referência a própria amostra, a fim de comparar se havia uma melhora em seu $VO_2\ máx$.

4.3.7 Avaliação de mobilidade e equilíbrio funcional

O teste de mobilidade e equilíbrio funcional denominado *Time up and go*, tem como objetivo avaliação da mobilidade funcional, cujo desempenho está relacionado com o equilíbrio, marcha e capacidade funcional, podendo indicar um grau de fragilidade.

O avaliado deve estar sentado para a realização do teste, encostando suas costas no encosto da cadeira sem o apoio dos braços. Ele é orientado pelo avaliador a se levantar e percorrer uma distância de 3m demarcada no chão com fita e retornar a cadeira e sentar-se novamente. É registrado o tempo que o avaliado demorou para realizar o percurso (ALEXANDRE et al., 2012).

4.3.8 Avaliação antropométrica

As participantes foram submetidas à avaliação antropométrica por um profissional com experiência em antropometria e a composição corporal foi predita por equações previamente validadas. O peso e altura foram determinados por uma balança e um estadiômetro, respectivamente, e as medidas antropométricas por uma fita métrica. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela massa corporal dividida pela altura ao quadrado (kg/m^2).

Recentemente, a gordura visceral mostrou-se ser a melhor preditora da homeostase de glicose e de mortalidade em relação ao IMC e circunferência de cintura (CC) (BROWN; HARHAY; HARHAY, 2017). O tecido adiposo visceral (TAV) foi predito pelo protocolo de Samouda e colaboradores (2013) que utiliza valores de CC, circunferência de coxa proximal, idade e IMC e validada com base em tomografia computadorizada. Neste protocolo, o TAV é determinado pela área em cm² pela seguinte equação: $TAV = 2.15 \times \text{circunferência de cintura} - 3.63 \times \text{circunferência de coxa proximal} + 1.46 \times \text{idade} + 6.22 \times \text{IMC} - 92,713$ [SE (R^2) = 36.88 (0.836)].

A massa muscular total (MM) foi predita pelo protocolo de Heymsfield e colaboradores (2020) validado com base em densitometria por dupla emissão de raios-x (Dexa). Nesse protocolo, a MM foi determinada pela seguinte equação: $MM = 0.25 \times \text{peso} + 0.09 \times \text{altura} - 0.111 \times \text{idade} + 0.0005 \times \text{idade}^2 - 0.06 \times \text{CC} + 2 \times \text{raça} - 4.5$. [SE (R^2) = 1.7 (0.89)]. O percentual de massa muscular (%MM) foi determinado pela razão MM/peso corporal.

O percentual de gordura corporal (%G) foi predito pelo protocolo de Lee *et al.* (2017) validado com base em Dexa. Nesse protocolo, o %G é determinado pela seguinte equação: $\%G = 50.46 + 0.07 \times \text{idade} - 0.26 \times \text{altura} + 0.27 \times \text{CC} \pm \text{raça}$ [SE (R^2) = 3.86 (0.65)]. A massa adiposa total (MA) foi determinada pelo produto %G x peso corporal. A raça será classificada em branco ou negra e será determinada por autodeclaração no momento da avaliação pelo participante.

4.3.9 Avaliação de parâmetros hemodinâmicos e glicêmicos

Os parâmetros hemodinâmicos foram medidos na coleta inicial e na coleta, após a última sessão de treinamento. Foram coletadas as medições de pressão arterial, frequência cardíaca e glicemia capilar.

A verificação dos parâmetros hemodinâmicos ocorreu sempre antes de iniciar o treinamento, sendo obrigatório para todas as participantes. Para verificar a pressão arterial foi utilizado um esfigmomanômetro da marca *Aneróide Premiun* com resolução de 0-300mmHg com máximo de 35 cm de circunferência, sendo registrado em tabela para controle dessa variável de cada participante, levando em consideração as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (DIRETRIZES BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2020).

Quanto à glicemia capilar, foi utilizado um glicosímetro da marca *On Call Plus II*, com faixa de medição de valores entre 20 a 600 mg/dl utilizando como volume para

medicação um microlitro de sangue. A verificação da glicemia capilar ocorreu uma vez na semana de forma obrigatória, sendo registrado a variável em tabela para posterior análises. Contudo, sempre que alguma voluntária apresentasse sinais de possível quadro de hipoglicemia/hiperglicemia seria verificada sua glicemia capilar.

4.3.10 Avaliação do perfil lipídico e HbA1c

Os exames de CT, HDL-CT e TG foram realizados em laboratório terceirizado (Laboratório Diagnósticos do Brasil). O material utilizado para o exame foi soro e o método para a análise foi colorimétrico. O LDL- CT foi calculado por meio da fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972) $LDL = CT - HDL - (TG/5)$.

A HbA1c foi analisada pelo método de turbidimetria. O material utilizado para análise foi sangue total coletado em tubo com EDTA.

4.4 ENSAIOS ENZIMÁTICOS

4.4.1 Isolamento de células mononucleares

Os linfócitos celulares foram separados do sangue recolhido em tubos com EDTA, utilizando Ficoll-Histopaque conforme descrito por Böyum (BÖYUM, 1968).

4.4.1.1 Dosagem de proteína

A proteína foi dosada pelo método de Comassie Blue segundo Bradford (BRADFORD, 1976), utilizando como padrão a albumina bovina.

4.4.2 Atividade da E-NTPDase

Após a determinação da proteína nos linfócitos, por meio do método de Leal e colaboradores (2005). O sistema de incubação é formado por NaCl 1200 mM, glicose 600mM, KCl 50mM, Tris HCl 500mM pH8 e CaCl₂ 5mM. Em uma placa BIOFLAT™ de cultura celular com 96 poços, foi adicionado 160 microlitros do sistema, após foi acrescentado 20 microlitros de linfócitos em cada poço e depois 20 microlitros de ATP e ADP em seus respectivos poços. A placa foi fechada, homogeneizada e incubada por 70 min no AGIMAX a 37°C. A reação foi iniciada quando foi acrescentado o substrato (ATP ou ADP), e parada quando foi retirada a placa de incubação e adicionado TCA 10%. Como reagente colorimétrico foi utilizado o verde de malaquita e como padrão

KH₂PO₄. A leitura foi realizada em 630nm. Todas as amostras foram realizadas em duplicatas e a atividade específica é relatada como nmolPi/min/mg de proteína.

4.4.3 Atividade da ADA

A atividade da ADA em linfócitos foi determinada de acordo com o protocolo já descrito por Giusti e Galanti (1996). A técnica adotada consiste na dosagem da amônia liberada pela transformação da adenosina em inosina, catalisada pela ADA. A amônia forma na presença de fenol, em solução alcalina, um derivado indofenol que é quantificado em espectrofotômetro. Para a reação enzimática da ADA é utilizado 30 uL de linfócitos, que reagem com 90 uL de tampão fosfato e 90uL de adenosina, incubados e agitados no AGIMAX por 60 min a 37°C. Após esse processo, a reação colorida é iniciada quando adicionados 80uL de Fenol/Nitroprussiato e hipoclorito alcalino, incubados por mais 30 min a 37°C. A leitura é realizada em espectrofotômetro em 620nm e os resultados foram expressos em U/L.

4.4.3.1 Testes *in-vitro*

As atividades enzimáticas da ENTPDase e ADA foram testadas *in vitro* na presença de medicamento anti-diabético (metformina e gliclazida), com o objetivo de analisar se tais medicamentos influenciavam na atividade enzimática, podendo ser um viés para os resultados do estudo. Portanto, foi coletado 15 mL de sangue total com EDTA e separado as células polimorfonucleares (PBMC) com Ficoll Histopaque (proporção 2 partes de sangue para 1 parte de Ficoll).

As PBMCs foram cultivadas em meio RPMI-1640 (Biochrom AG, Berlin, Alemanha), suplementados com 100U/mL de penicilina (Gibco, EUA) e 10% de soro fetal bovino (FBS) (Biochrom, Berlim, Alemanha). As células foram adicionadas a uma placa estéril de 12 poços na concentração celular de 10x10⁸ células e incubadas a 37°C por 24 horas em estufa com controle de CO₂. Foram adicionados ao meio de cultura diferentes concentrações das medicações utilizadas conforme dosagens utilizadas pelas pacientes (metformina - controle, 400ng/L, 800ng/L e 1600ng/L; gliclazida – 1ng/L, 1,5ng/L e 3ng/L).

4.5.4 Atividade de MPO

A atividade da MPO foi dosada em plasma, utilizando o método de Suzuki e colaboradores (1983).

4.5 AVALIAÇÃO DE MOLÉCULAS INFLAMATÓRIAS E ANTI-INFLAMATÓRIA

4.5.1 Níveis de ATP

Para determinar de forma quantitativa o ATP em soro foi utilizado o kit comercial *ATP determination Kit* (Invitrogen®), a leitura foi realizada por luminescência.

4.5.2 Citocinas pró e anti-inflamatórias

Para a determinação dos níveis de citocinas foi utilizado o kit BD™ Cytometric Bead Array (CBA), específico para IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e IFN- γ . Os parâmetros inflamatórios foram realizados em parceria com a Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

4.6 PROTOCOLO DE INTERVENÇÃO

4.6.1 TREINAMENTO MISTO

O protocolo de treinamento realizado, caracterizava-se como treinamento misto (TM). Neste tipo de treinamento a periodização ocorre com exercícios de resistência e aeróbicos prescritos em forma de circuito, ou seja, realiza-se um ou dois exercícios de força para depois realizar o exercício aeróbico. O exercício foi iniciado com uma intensidade mais baixa, para posterior de forma gradativa aumentar a intensidade dos exercícios. Tal forma de conduzir a intensidade dos exercícios foi escolhida pelo fato das voluntárias serem todas sedentárias, assim não colocamos em risco a saúde das mesmas e conseguimos alcançar uma maior aderência ao programa de exercício.

Tanto o GD como o GC foram submetidos ao mesmo protocolo de intervenção durante 16 semanas. Os treinamentos aconteciam em 2 dias não consecutivos de acordo com a disponibilidade de cada voluntária (segundas e quintas ou terças e sextas ou quartas e sextas), com duração de 50 cada sessão de treino. A intensidade foi considerada moderada/alta de acordo com a Escala de Intensidade de Borg tanto para os exercícios de força (BUCKLEY; BORG, 2011) como aeróbicos (BORG, 1982). A intensidade dos exercícios aumentava a cada mudança de mesociclo.

O protocolo foi dividido em 4 mesociclos de treinamento. Cada mesociclo de treinamento era composto por 4 microciclos (semanais) de treino, tendo a periodização ondulada escolhida para organizar o treinamento, ou seja, a cada 4 semanas era

alternado volume e intensidade do treinamento respeitando a seguinte ordem: Início com alto volume e baixa intensidade com descanso de 30 ± 5 segundos, após quatro semanas foi alterado para alta intensidade e baixo volume com descanso de 35 ± 5 a 6 segundos, após baixa intensidade e alto volume com descanso de 30 ± 5 segundos e por fim, alta intensidade e baixo volume com descanso de 35 ± 5 segundos. (Apêndice D). Ao todo 32 sessões de exercício foram realizadas.

Quando necessário, foram realizadas adaptações dos exercícios ao longo das 16 semanas de intervenção. Se a voluntária tivesse qualquer restrição ou dificuldade em realizar o exercício proposto, foi realizada uma adaptação do movimento, sempre preconizando o mesmo grupo muscular e o bem estar da voluntária. Exemplo de substituição: agachamento com halter poderia ser realizada com um caixote atrás para maior segurança da voluntária, trabalhando os músculos da coxa.

4.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A normalidade dos dados foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk, os quais apresentaram distribuição normal. Os *outliers*, foram analisados e removidos apenas para a análise das variáveis que se diferenciavam dos demais dados. Os dados estão apresentados em média e desvio padrão. Para analisar o efeito do treinamento (diabetes e saudáveis) ao longo do tempo (pré e pós), utilizamos o teste da ANOVA de duas vias. As correlações foram analisadas pelo coeficiente de correlação de Pearson. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$ e todas as análises foram realizadas no programa *GraphPad Prism 8.0.1* (*GraphPad Software, San Diego, California, USA*).

O tamanho do efeito (D Cohen's) foi calculado para analisar as mudanças intragrupo (pré e pós período de treinamento) (BERBEN; SEREIKA; ENGBERG, 2012; LAKENS, 2013), e entre grupo no período pós (GC x GD) (BERBEN; SEREIKA; ENGBERG, 2012; LAKENS, 2013) para as variáveis de atividade enzimáticas e moléculas pro e anti-inflamatória, que eram o principal desfecho de investigação. Para a classificação foi utilizada a seguinte ordem baseada em Sawilowsky (2009): nulo (0), muito pequeno (0,01), pequeno (0,02), médio (0,05), grande (0,08) e muito grande (1,2).

5 RESULTADOS

A idade média das participantes no GD foi de $51 \pm 6,60$ anos, enquanto a altura média foi de $1,57 \pm 0,04$ m. As medicações para controle da diabetes utilizadas foram metformina (66,66%), gliclazida + metformina (23,81%), insulina Aspart-Glargina (9,52%) e gliclazida (4,76%), conforme descrito na **Tabela 1**. Os testes *in-vitro* utilizando as medicações metformina e gliclazida nas diferentes concentrações (metformina: controle, 400ng/L, 800ng/L e 1600ng/L; gliclazida: controle, 1ng/L, 1,5ng/L e 3ng/L), não apresentaram diferença estatística nas atividades enzimáticas. No GC a idade média das participantes foi de $50,22 \pm 6,43$ e a média da altura era de $1,60 \pm 0,06$.

Tabela 1 – Medicamentos antidiabéticos utilizados pelo grupo diabético

Medicamento	Nº de participantes	Porcentagem (%)
Metformina (Biguanida)	14	66,66%
Gliclazida + metformina	5	23,81%
Insulina (Aspart-glargina)	2	9,52%
Gliclazida (Sulfonilureias)	1	4,76%

Fonte: elaborada pelo autor (2023)

O primeiro questionário respondido pelas participantes é o QHS (Anexo A), que serviu para compreender a atual situação de saúde de cada participante, permitindo entender e compreender se todas as voluntárias poderiam realizar EF ou, se haveria a necessidade de exames complementares, bem como a exclusão da pesquisa. Após a aplicação do questionário foi evidenciado que nenhuma das voluntárias seria excluída da pesquisa.

Quando questionadas quanto ao histórico familiar de doenças, foi observado que no GD, 66,76% relataram problemas cardíacos na família, 23,8% relataram ocorrência de AVC em pai ou mãe, 4,8% relataram hipercolesterolemia em pai, 23,8% relataram que algum familiar possuía diabetes e 23,8% negaram qualquer tipo de doença familiar. Já no GC 78,3% negam ou não sabiam informar se algum familiar apresentava doenças crônicas, 13% relataram ocorrência de AVC em pai ou mãe e 19% problemas cardíacos em pai. Quando questionadas sobre sintomas pessoais, no GD 76,1% relataram sentir ansiedade e estresse, 80,9% sentem dores em MMII, MMSS e coluna lombar, 9,5% são fumantes, 71,4% ingerem bebida alcoólica nos finais de semana. No GC 21,7%

relataram estresse e ansiedade, 85,7% relataram dores em MMII, MMSS e coluna lombar, 26,1% relataram tontura, todas negaram uso de tabaco, 47,8% ingeriam bebida alcoólica nos finais de semana. Cabe ressaltar que as dores relatadas em ambos os grupos, são apenas musculares ou articulares, todas as voluntárias estavam liberadas por médicos para realizarem EF.

O segundo questionário respondido pelas participantes foi o “Como ter uma Alimentação Saudável” (Anexo B) e serviu apenas para monitorar a alimentação das voluntárias para que não ocorresse nenhuma alteração nos resultados devido a influência de uma dieta alimentar. O questionário foi aplicado no período pré e no período pós treinamento. Após a aplicação do questionário foi atribuída uma pontuação para as perguntas, sendo que tanto no momento pré quanto no momento pós treinamento, a pontuação do GC foi de $34,43 \pm 5,58$ e do GD foi de $35,29 \pm 5,31$, e segundo a classificação do questionário, ambos os grupos deveriam ficar atentos a alimentação e outros hábitos como atividade física e consumo de líquidos.

5.1 PARÂMETROS HEMODINÂMICOS E BIOQUÍMICOS

A **Tabela 2** apresenta a análise dos parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos em função dos grupos (GC e GD) e período (pré e pós). Em relação a PAS encontramos uma redução ($p < 0,05$) em ambos os grupos após o exercício, com tamanho de efeito grande. Também é possível observar que o GD possuía níveis mais elevados de PAS, tanto no pré e pós treinamento. Não houve redução estatisticamente significativa nos valores de PAD após o período de treinamento, contudo, foi observado um aumento na PAD ($p > 0,05$) no GD em relação ao GC, no período pós. A FC reduziu em ambos os grupos ($p < 0,05$) com tamanho do efeito grande para o GC e médio para o GD após o TM.

A glicemia de jejum teve redução ($p < 0,05$) no GD, sendo observado um tamanho do efeito grande após as 16 semanas de TM, enquanto no GC não houve alteração significativa. Observou-se um aumento da glicemia de jejum ($p > 0,05$) do GD no período pré, quando comparado ao GC.

Em relação às análises do perfil lipídico, não houve alteração em nenhum dos grupos (pré e pós) quanto a CT, LDL e HDL, contudo, ao ser comparado o GC e GD houve um aumento no GD ($p > 0,05$) no período pré do HDL. Foi observado que o GC reduziu mais ($p > 0,05$) os níveis de TG com tamanho do efeito médio, em comparação ao GD no período pós.

Tabela 2 – Parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos.

Variável	Momento	GC	GD
PAS (mm/Hg)	Pré	124,9 ± 11,40	129,90 ± 11,94
	Pós	114,04 ± 9,23 ^a	120,24 ± 7,62 ^a
	d Cohen's	1,05 (grande)	0,99 (grande)
PAD (mm/Hg)	Pré	76,6 ± 7,5	81,6 ± 7,6
	Pós	74,6 ± 6,5	80,9 ± 5,5 ^b
	d Cohen's	0,29 (pequeno)	0,09 (nulo)
FC (bpm/min)	Pré	78,52 ± 7,51	83,67 ± 9,22
	Pós	70,91 ± 7,09 ^a	77,14 ± 7,36 ^a
	d Cohen's	1,04 (grande)	0,79 (médio)
Glicemia (mg/dL)	Pré	92 ± 9,24	128,80 ± 27,80 ^b
	Pós	90,42 ± 8,93	111,60 ± 10,01 ^a
	d Cohen's	0,17 (muito pequeno)	0,91 (grande)
HbA1c (%)	Pré	5,4 ± 0,35	6,36 ± 0,67 ^b
	Pós	5,5 ± 0,31	6,43 ± 0,58
	d Cohen's	0,30 (pequeno)	0,11 (muito pequeno)
CT (mg/dL)	Pré	191 ± 36,2	186,6 ± 34
	Pós	187,4 ± 35,1	181,7 ± 30
	d Cohen's	0,10 (muito pequeno)	0,15 (muito pequeno)
HDL (mg/dL)	Pré	58,22 ± 10,08	48,38 ± 10,56 ^b
	Pós	57,52 ± 10	50,57 ± 9,3
	d Cohen's	0,07 (nulo)	0,22 (pequeno)
LDL (mg/dL)	Pré	125,43 ± 37,58	107,84 ± 32,38
	Pós	124,03 ± 35,22	106,43 ± 30,23
	d Cohen's	0,04 (nulo)	0,05 (nulo)
TG (mg/dL)	Pré	120,3 ± 44,64	146,3 ± 54,5
	Pós	92,77 ± 34,29 ^b	139,9 ± 55,6
	d Cohen's	0,70 (médio)	0,12 (muito pequeno)

Descrição: ^a: diferença estatisticamente significativa no teste da ANOVA de duas vias ($p < 0,05$), entre pré e pós treinamento; ^b: diferença estatisticamente significativa no teste da ANOVA de duas vias entre grupos no mesmo momento ($p < 0,05$). PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos; HbA1c: hemoglobina glicada; mmHg: milímetros de mercúrio; bpm/min: batimentos por minuto; mg/dL: miligramas por decilitro; %: porcentagem; PAS, PAD, FC, CT, HDL e LDL: GD – n=21 e GC – n=23; Glicemia: GD – n=18 e GC – n=23; TG: GD – n=19 e GC – n=22. HbA1c: GC – n=4 e GD – n=11.

Fonte: elaborada pelo autor (2023)

5.2 PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS

A **Tabela 3** apresenta a análise quanto às variáveis antropométricas. As variáveis de peso, IMC, CC, CCO, RCE, TAV, MM(kg) e MG(kg) não apresentaram diferença entre o período pré e pós treinamento. No período pré, foi observado um aumento ($p > 0,05$) do %MM no GC em comparação ao GD. Já quanto ao %MG, foi observado no período pré que o GD, possui um percentual maior ($p > 0,05$), em comparação ao GC.

As variáveis de peso, CC, CCO e MG% após as 16 semanas de TM apresentaram um tamanho de efeito muito pequeno no GD, enquanto no GC foi observado um tamanho de efeito nulo ou pequeno.

Tabela 3 – Parâmetros antropométricos

Variável	Momento	GC	GD
Peso (Kg)	Pré	74,95 ± 9,54	77,07 ± 14,53
	Pós	74,00 ± 10,07	75,34 ± 14,8
	d Cohen's	0,09 (nulo)	0,12 (muito pequeno)
IMC (cm ²)	Pré	29,93 ± 4,01	31,31 ± 5,57
	Pós	28,76 ± 4,18	31,05 ± 5,46
	d Cohen's	0,28 (pequeno)	0,05 (nulo)
CC (cm)	Pré	96,74 ± 11,39	102,76 ± 10,30
	Pós	96,22 ± 12,25	101,14 ± 9,51
	d Cohen's	0,04 (nulo)	0,16 (muito pequeno)
CCO (cm)	Pré	61,52 ± 6,08	65,52 ± 5,46
	Pós	63,24 ± 6,46	66,48 ± 5,39
	d Cohen's	0,27 (pequeno)	0,18 (muito pequeno)
RCE	Pré	0,60 ± 0,08	0,66 ± 0,06
	Pós	0,61 ± 0,08	0,64 ± 0,06
	d Cohen's	0,13 (nulo)	0,33 (pequeno)
TAV (cm ²)	Pré	137,57 ± 47,95	173,17 ± 42,66
	Pós	133,13 ± 51,66	161,98 ± 37,92
	d Cohen's	0,09 (nulo)	0,28 (pequeno)
MM (kg)	Pré	18,82 ± 2,64	18,61 ± 3,80
	Pós	18,36 ± 2,61	18,64 ± 3,61
	d Cohen's	0,18 (pequeno)	0,01 (nulo)
MM%	Pré	25,10 ± 1,45 ^b	23,93 ± 0,86
	Pós	24,8 ± 1,40	24,38 ± 1,20
	d Cohen's	0,21 (pequeno)	0,44 (pequeno)
MG (kg)	Pré	27,84 ± 4,43	31,83 ± 7,93
	Pós	27,54 ± 4,62	31,22 ± 7,53
	d Cohen's	0,07 (nulo)	0,08 (nulo)
MG%	Pré	38,03 ± 3,76	40,95 ± 2,88 ^b
	Pós	38,14 ± 3,98	40,52 ± 2,61
	d Cohen's	0,03 (nulo)	0,16 (muito pequeno)

Descrição: ^a: diferença estatisticamente significativa no teste da ANOVA de duas vias ($p < 0,05$), entre pré e pós treinamento; ^b: diferença estatisticamente significativa no teste da ANOVA de duas vias entre grupos no mesmo momento ($p < 0,05$). IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CCO: circunferência de coxa; RCE: relação cintura e estatura; TAV: tecido adiposo visceral; MM (kg): massa muscular em quilograma; MM%: percentual de massa muscular; MG (kg): massa gorda em quilograma; MG(%): percentual de massa gorda; Peso, IMC e %MG: GD – n=21 e GC – n=22; MG: GD – n=21 e GC – n=22. Kg: quilograma; cm²: centímetro quadrado; cm: centímetro; %: porcentagem.

Fonte: elaborada pelo autor (2023)

5.3 TESTES FÍSICOS E FUNCIONAIS

A **Tabela 4** apresenta os valores dos testes físicos e funcionais. Na variável de força preensão manual, é possível notar que em ambos os grupos houve um aumento, contudo apenas no GD foi significativamente estatístico ($p > 0,05$) com tamanho do efeito grande, pode-se notar que o GC já apresentava valores mais elevados no pré treinamento de força de preensão manual, apresentando um tamanho do efeito pequeno ao término do programa de exercício. Em relação à força funcional houve um aumento estatisticamente significativo ($p > 0,05$) em ambos os grupos, com tamanho de efeito grande, quando comparado pré e pós treinamento. Na avaliação da mobilidade e equilíbrio funciona é possível observar uma redução ($p < 0,05$) no tempo de execução do teste em ambos os grupos com tamanho do efeito grande, ou seja, as participantes melhoraram quanto a sua mobilidade e equilíbrio funcional com o treinamento. Em relação ao VO_2 máx estimado houve um aumento ($p > 0,05$), com tamanho do efeito grande em ambos os grupos após as 16 semanas de TM.

Tabela 4 – Testes Físicos e funcionais

Variável	Momento	GC	GD
Preensão manual (Kg)	Pré	59 ± 10,17	50,95 ± 10,54
	Pós	61,83 ± 9,17	59,4 ± 9,92 ^a
	d Cohen's	0,29 (pequeno)	0,83 (grande)
Força funcional (r/30s)	Pré	10,48 ± 1,59	10,9 ± 1,73
	Pós	16 ± 6,76 ^a	14,86 ± 2,65 ^a
	d Cohen's	1,32 (muito grande)	1,81 (muito grande)
Mobilidade e equilíbrio funcional (s)	Pré	7,13 ± 0,67	7,29 ± 1,3
	Pós	5,61 ± 0,65 ^a	5,54 ± 0,57 ^a
	d Cohen's	2,30 (muito grande)	1,87 (muito grande)
VO ₂ estimado (mL/Kg/min)	Pré	8,17 ± 1,69	7,92 ± 1,63
	Pós	10,76 ± 0,89 ^a	10,18 ± 0,64 ^a
	d Cohen's	2,01 (muito grande)	1,99 (muito grande)

Descrição: ^a: diferença estatisticamente significativa no teste de ANOVA de duas vias ($p < 0,05$), entre pré e pós treinamento; ^b: diferença estatisticamente significativa no teste de ANOVA de duas vias entre grupos no mesmo momento ($p < 0,05$). r/30s: repetições por 30 segundos; s: segundos; mL/Kg/min: mililitro por quilograma por minuto.

Fonte: elaborada pelo autor (2023)

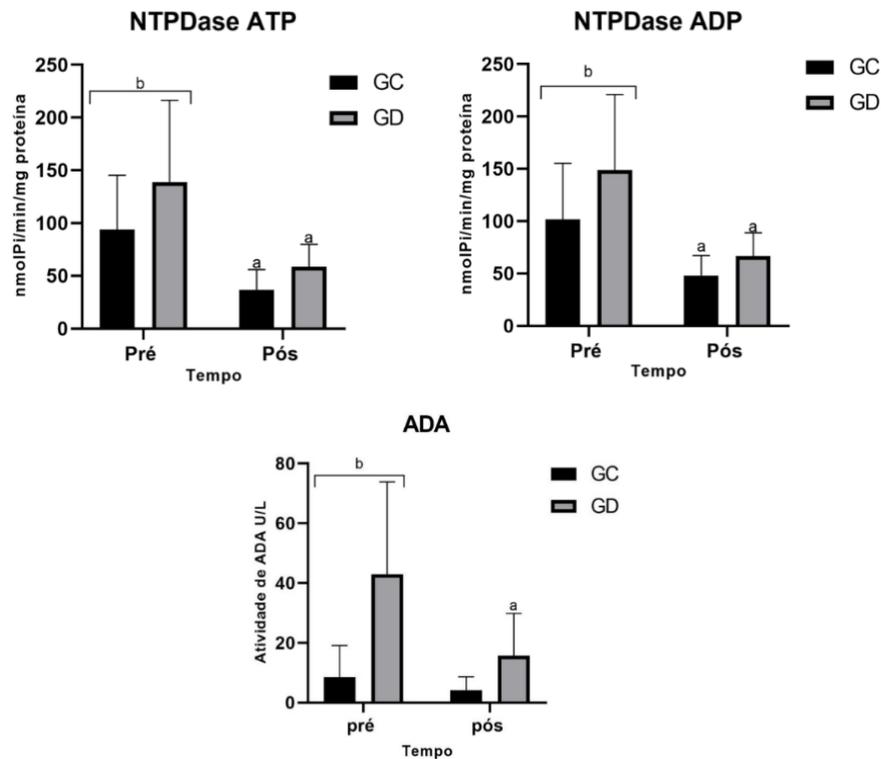
5.4 ATIVIDADE ENZIMÁTICA E NÍVEIS DE MOLÉCULAS INFLAMATÓRIAS E ANTI-INFLAMATÓRIAS

Ao ser analisada a hidrólise de ATP (Fig. 4.a), pode ser notado que houve uma redução estatisticamente significativa, com tamanho do efeito grande em ambos os

grupos ($p>0,05$) após o período de treinamento (GC - pré $93,78 \pm 51,59$ vs. pós $36,76 \pm 19,21$ Pi/min/mg ptn; GD - pré $139 \pm 77,26$ vs. pós $58,63 \pm 21,18$ Pi/min/mg ptn no GD). Observou-se que o GD, possuía níveis mais altos ($p>0,05$) na hidrólise de ATP no período pré. Quando comparado, GD e GC ao ser analisado o tamanho do efeito intragrupo após o TM, foi observado um tamanho do efeito grande entre os dois grupos.

Já na Fig. 4.b, é possível observar a hidrólise de ADP, que após o protocolo de exercício teve uma redução ($p>0,05$) em ambos os grupos, com tamanho de efeito muito grande (pré $101,8 \pm 53,57$ vs. pós $47,95 \pm 19,29$ Pi/min/mg ptn para o GC; pré $149 \pm 71,99$ vs. pós $66,53 \pm 22,41$ Pi/min/mg ptn, para o GD). Foi observado também, que o GD possuía níveis mais altos ($p>0,05$) na hidrólise de ADP no período pré, quando comparado ao GC, e ao analisar o tamanho do efeito entre GC x GD no período pós, foi observado um tamanho de efeito grande. A atividade enzimática de ADA teve uma redução ($p<0,05$) com tamanho do efeito muito grande, apenas no GD (pré $42,96 \pm 30,97$ vs. pós $15,71 \pm 14,14$ U/l) após o TM. Observou-se que o grupo GC, possuía níveis mais baixos ($p>0,05$) no período pré da ADA em comparação ao GD, e ao ser analisado o tamanho do efeito intragrupo (GC x GD) foi observado um tamanho do efeito grande no período pós.

Figura 4 – Atividade enzimática de E-NTPDase para ATP (a), E-NTPDase para ATP (b) e ADA (c).



Descrição: ^a: diferença estatisticamente significativa no teste da ANOVA de duas vias ($p < 0,05$), entre pré e pós treinamento; ^b: diferença estatisticamente significativa no teste da ANOVA de duas vias entre grupos no mesmo momento ($p < 0,05$). Atividade da E-NTPDase em linfócitos antes da aplicação do TM (pré) e após o período de 16 semanas/32 sessões de TM (pós). GS: grupo saudável; GD: grupo diabetes. Tamanho do efeito intragrupo - (a) Hidrólise de ATP (Adenosina trifosfato) d Cohen's GC:1,61 (muito grande), d Cohen's GD: 1,63 (muito grande); (b) Hidrólise de ADP (Adenosina difosfato) d Cohen's GC:1,48 (muito grande), d Cohen's GD: 1,71 (muito grande); (c) Atividade de ADA (Adenosina Deaminase) d Cohen's GC:0,59 (médio), d Cohen's GD: 1,21 (muito grande). Tamanho do efeito entre grupos no período pós (GC x GD) - a) Hidrólise de ATP (Adenosina trifosfato) d Cohen's GC x GD: 1,08 (grande); (b) Hidrólise de ADP (Adenosina difosfato) d Cohen's GC x GD: 0,98 (grande), d Cohen's GD: 1,71 (muito grande); (c) Atividade de ADA (Adenosina Deaminase) d Cohen's GC x GD: 0,99 (grande). Os dados são apresentados em média e desvio padrão;

fonte: elaborada pelo autor (2023)

A **Figura 5** apresenta o resultado dos níveis de moléculas inflamatórias e anti-inflamatórias. É possível observar que houve uma redução dos níveis de ATP (fig. 5.a) no GD (pré $581,4 \pm 146,2$ vs. pós $487,4 \pm 84,2$ $\mu\text{mol}/\text{ATP}$, $p > 0,05$) pós período de treinamento com efeito grande, e também valores de ATP maiores no GD ($p > 0,05$) no período pré. Após o TM, foi observado um tamanho de efeito médio entre GC x GD. Não foi observado diferença no período pré e pós nos valores de IL-2 em ambos os grupos (GC pré $63,83 \pm 1,37$ vs. pós $63,28 \pm 1,03$ pg/ml , e GD pré $62,80 \pm 1,82$ vs. $63,08 \pm 0,91$ pg/ml ; fig. 5.b).

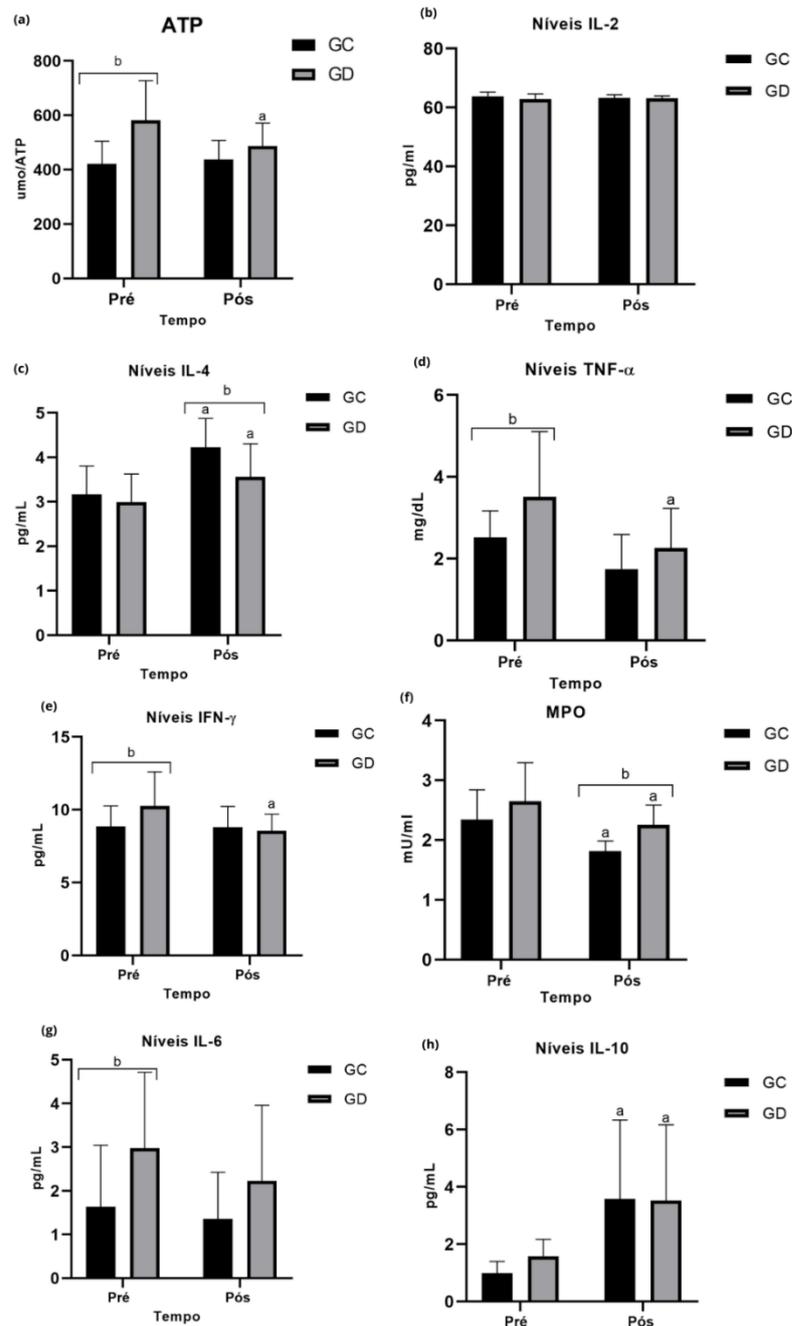
Os valores de IL-4 são observados na figura 5.c. Houve um aumento dos níveis de IL-4 após o TM, com diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) e tamanho do efeito muito grande no GC e grande no GD (pré $3,171\pm 0,639$ vs. pós $4,231 \pm 0,648$ pg/ml, no GC, e pré $2,995\pm 0,634$ vs. pós $3,565\pm 0,741$ pg/ml, no GD). Também foi possível observar um aumento de IL-4 ($p>0,05$) no GC em comparação ao GD, no período pós. O tamanho do efeito entre os grupos foi grande após as 16 semanas de TM. Quanto aos níveis de TNF- α , foi observada uma redução após o período de treinamento apenas no GD (pré $3,516\pm 1,591$ vs. $2,64\pm 0,962$ pg/ml, $p>0,05$). Ao ser analisado o tamanho do efeito, foi observado um efeito grande em ambos os grupos. No período pré, foi observado também um aumento ($p>0,05$) de TNF- α no GD em comparação com GC. Ao ser analisado o tamanho de efeito entre grupos no período pós, foi observado um tamanho do efeito médio entre GC x GD.

Os níveis INF- γ são observados na figura 5.e e mostram uma redução estatisticamente significativa ($p>0,05$) com tamanho do efeito muito grande no GD após o período de treinamento (pré $10,260\pm 3,343$ vs. pós $8,556\pm 1,146$ pg/ml). Também foi observado um aumento ($p>0,05$) de INF- γ no GD no período pré, em comparação ao GC. O tamanho do efeito entre GC x GD após as 16 semanas de TM foi muito pequeno. Os níveis de MPO foram reduzidos de forma significativa ($p>0,05$) em ambos os grupos após o período de treinamento, com tamanho do efeito muito grande no GC e grande no GD (pré $2,343\pm 0,498$ vs. pós $1,812\pm 0,174$ mU/ml no GC, e para o GD pré $2,650\pm 0,645$ vs. pós $2,254\pm 0,330$ mU/ml), sendo observado também um aumento ($p>0,05$) no GD no período pós, em comparação ao GC. O tamanho do efeito entre os grupos após as 16 semanas de TM foi um tamanho do efeito muito grande.

Já os níveis de IL-6 (Fig. 5.g) não apresentaram diferença estatisticamente significativa após o período de treinamento. Ao ser analisada o tamanho do efeito, foi observado um tamanho do efeito pequeno em ambos os grupos, contudo, no período pré, é possível observar um aumento ($p>0,05$) com valores mais altos no GD. Foi observado um tamanho do efeito pequeno entre GC x GD após as 16 semanas de TM.

Quanto a IL-10, que é uma citocina anti-inflamatória (Fig. 5.h), observou-se que ambos os grupos tiveram um aumento estatisticamente significativo ($p>0,05$), com tamanho do efeito do efeito muito grande no GC e grande no GD após o período de treinamento (pré $0,9908\pm 0,4085$ vs. pós $3,5780\pm 2,76$ pg/ml no GC; pré $1,59\pm 0,59$ vs. pós $3,52\pm 2,65$ pg/ml no GD).

Figura 5 – Níveis de moléculas inflamatórias e anti-inflamatórias



Descrição: a: diferença estatisticamente significativa no teste da ANOVA de duas vias ($p < 0,05$), entre pré e pós treinamento; b: diferença estatisticamente significativa no teste da ANOVA de duas vias entre grupos no mesmo momento ($p < 0,05$). Níveis de moléculas inflamatórias e anti-inflamatórias analisados em plasma sanguíneo, antes da aplicação do TM (pré) e após o período de 16 semanas/32 sessões de TM (pós). GS: grupo saudável; GD: grupo diabetes; Tamanho do efeito intragrupo - ATP: adenosina trifosfato - d Cohen's GC: 0,21 (pequeno), d Cohen's GD: 0,82 (grande); IL-2: interleucina 2 - d Cohen's GC: 0,45 (pequeno), d Cohen's GD: 0,21 (pequeno); IL-4: interleucina 4 - d Cohen's GC: 1,65 (muito grande), d Cohen's GD: 0,83 (grande); IL-6: interleucina 6 - d Cohen's GC: 0,22 (pequeno), d Cohen's GD: 0,43 (pequeno); IL-10: interleucina 10 - d Cohen's GC: 1,63 (muito grande), d Cohen's GD: 1,20 (grande); TNF- α : fator de necrose tumoral alfa - d Cohen's GC: 1,04 (grande), d Cohen's GD: 0,98 (grande); IFN- γ : interferon gama - d Cohen's GC: 0,04 (nulo), d Cohen's GD: 0,98 (grande); MPO: mieloperoxidase - d Cohen's GC: 1,58 (muito grande), d Cohen's GD: 0,81 (grande). Tamanho do efeito entre grupos no período pós (GC x GD) - ATP: adenosina trifosfato - d Cohen's GC x GC: 0,64 (médio); IL-2: interleucina 2 - d Cohen's GC x GD: 0,21 (pequeno); IL-4: interleucina 4 - d Cohen's GC x GD: 0,96

Continua

(grande); IL-6: interleucina 6 - d Cohen's GC X GD: 0,22 (pequeno); IL-10: interleucina 10 - d Cohen's GC x GD: 0,02 (nulo) ; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa - d Cohen's GC X GD 0,57 (médico) ; IFN- γ : interferon gama - d Cohen's GC x GD: 0,19 (muito pequeno); MPO: mieloperoxidase – d Cohen's GC x GD: 1,73 (muito grande)

fonte: elaborada pelo autor (2023)

5.5 CORRELAÇÕES DE PEARSON'S

Sobre as correlações é possível abordar que no momento pré e pós do GC, houve uma correlação positiva e estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre PAS e PAD (pré= $0,5130$ e pós $r=0,5519$). No GD houve correlação positiva em ambos os momentos de (pré $r=0,6925$ e pós $r=0,3492$), contudo apenas significativamente estatística ($p > 0,05$) no momento pré. Ao ser correlacionado glicemia e HbA1c, apenas no GD foi observado uma correlação positiva e estatisticamente significativa ($p > 0,05$) no momento pré ($r=0,7254$) e pós ($r=0,5884$).

As correlações mais importantes sobre variáveis antropométricas foram quanto: peso e IMC (GC pré $r=0,8682$ e pós $r=0,8800$; GD pré $r=0,9514$ e pós $0,9503$, $p > 0,05$ em ambos os grupos), peso e TAV (GC pré $r=0,6760$ e pós $r=0,7025$; GD pré $r=0,7232$ e pós $0,7022$, $p > 0,05$ em ambos os grupos). Para a CC e RCE (GC pré $r=0,9615$ e pós $r=0,9695$; GD pré $r=0,9610$ e pós $0,9595$, $p > 0,05$ em ambos os grupos), CC e TAV (GC pré $r=0,9225$ e pós $r=0,9331$; GD pré $r=0,9003$ e pós $0,8812$, $p > 0,05$ em ambos os grupos). Para TAV e MG (GC pré $r=0,7762$ e pós $r=0,7893$; GD pré $r=0,8265$ e pós $0,8073$, $p > 0,05$ em ambos os grupos).

A **Tabela 5** apresenta resultados mais relevantes quanto a correlação de parâmetros inflamatórios e do sistema purinérgico. Destacando uma correlação positiva entre a atividade da E-NTPDase para a hidrólise de ATP e ADP com diferença significativa ($p > 0,05$) em ambos os grupos (GC pré $r=0,8740$ e pós $r=0,7206$; GD pré $r=0,9865$ e pós $r=0,6035$).

A atividade da ADA estava correlacionada positivamente com os níveis de ATP extracelular (GC pré $r=0,4992$ e pós $r=0,3844$; GD pré $r=0,8105$ e pós $0,1368$), com diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) no período pré do GD.

Nos parâmetros inflamatórios IL-6 estava correlacionado positivamente com altos níveis de ATP em ambos os grupos (sem diferença estatística), assim como os níveis de IFN, que foram correlacionados positivamente em ambos os grupos. O IFN correlaciona-se positivamente com IL-2, IL-4 e IL-10 com diferença estatística ($p > 0,05$) conforme tabela 5.

TABELA 5 – Correlação de Pearson

VARIÁVEL	GC pré	GC pós	GD pré	GD pós
	valor de r		valor de r	
Glicemia x HbA1c	0,09514	-0,3086	0,7254 ^a	0,5884 ^a
Glicemia x E-NTPDase ATP	0,01472	0,00576	0,1056	0,2930
Glicemia x E-NTPDase ADP	0,2453	-0,03054	0,1006	0,1810
E-NTPDase ATP x ADP	0,8740 ^a	0,7206 ^a	0,9865 ^a	0,6035 ^a
E-NTPDase ATP x IL-4	-0,3089	0,3682	-0,3018	-0,563 ^a
E-NTPDase ATP x IL-6	-0,3222	0,1381	0,6124 ^a	0,4220
E-NTPDase ATP x IL-10	-0,2684	0,1207	-0,4005	-0,1709
E-NTPDase ATP x MPO	0,4868*	0,1296	-0,2905	-0,2330
E-NTPDase ATP x ADA	-0,3792	-0,3755	0,2708	0,1582
E-NTPDase ADP x IL-4	-0,2428	0,2665	-0,2945	-0,4280
E-NTPDase ADP x IL-6	-0,1977	0,4654	-0,5728 ^a	-0,604 ^a
E-NTPDase ADP x TNF- α	0,1796	0,2326	0,1751	0,1666
ADA X IFN- γ	-0,3835	-0,2772	-0,2249	0,3956
ADA x IL-6	-0,3994	-0,6224	0,4197	0,1771
ADA x ATP	0,4902	0,3844	0,8105 ^a	0,1368
ADA x MPO	-0,5249	0,1043	0,1499	-0,419
ADA x IL-10	0,2765	0,3129	0,1423	0,2979
ATP x IL-6	0,3384	0,3384	0,1854	0,2697
ATP X MPO	-0,2782	0,2298	0,1329	0,2243
MPO x IFN- γ	-0,1771	-0,2893	0,2791	0,4756
MPO x IL-6	-0,2251	-0,4505	0,6327 ^a	0,4098
MPO x IL-2	-0,2856	-0,1661	0,3034	-0,171
MPO x IL-10	0,1008	0,3458	0,3428	0,277
IL-6 x IFN- γ	0,402	0,9678 ^a	0,6237 ^a	0,9678 ^a
IL-6 x IL4	0,4065	-0,1649	0,5337 ^a	0,5990 ^a
IL-6 x IL10	0,8583 ^a	0,1966	0,6778 ^a	0,2039
IL-6 x TNF- α	0,2569	-0,3898	0,2754	-0,449
IFN- γ x TNF- α	0,4684 ^a	-0,308	0,4684 ^a	-0,4630 ^a
IFN- γ x IL-10	0,7921 ^a	-0,1117	-0,2514	-0,134
IFN- γ x IL-4	0,7977 ^a	-0,4625 ^a	0,7977 ^a	0,9878 ^a
TNF- α x glicemia	-0,1759	0,1379	0,4272	0,1758
TNF- α x IL-4	0,8373 ^a	-0,4625 ^a	0,4291	-0,4850 ^a
IL-2 x IL-4	0,1476	0,4741 ^a	0,7277 ^a	0,9741 ^a
IL-10 x IL-2	0,2541	0,7723 ^a	0,6911 ^a	0,7723 ^a
IL-10 x IL-4	0,2787	0,4082	0,8048 ^a	0,7702 ^a
IL-10 x ATP	0,2072	-0,1017	-0,1798	-0,329

Descrição: ^a: diferença estatisticamente significativa no teste de correlação entre os resultados do pré e pós de cada grupo ($p < 0,05$)

fonte: elaborada pelo autor (2023)

6 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo, sugerem que a modulação do sistema purinérgico é um dos mecanismos pelos quais o EF exerce suas propriedades anti-inflamatórias, e auxilia no tratamento de DM2. Nesse sentido, os resultados obtidos apontam que a atividade enzimática de E-NTPDase (hidrólise de ATP e ADP) e ADA não sofre alteração na presença de medicações antidiabéticas.

Ao analisar a hidrólise dos nucleotídeos ATP e ADP, foi observado que em ambos os grupos ocorreu uma diminuição da atividade enzimática de E-NTPDase (Figura 4) e quando analisado o tamanho do efeito entre os grupos (GC x GD) no período pós, foi observado um tamanho de efeito grande. De fato, nossos achados reforçam que a atividade de E-NTPDase responde à concentração do ATP extracelular. No DM2, conforme mencionado por Lunkes e colaboradores (2003, 2008), a concentração do ATP e a atividade de E-NTPDase, estão diretamente ligadas com os níveis de glicose elevados no sangue. Os achados do estudo reforçam essa afirmação, sendo observado no GD uma correlação positiva entre a atividade de E-NTPDase tanto para ATP como ADP com os níveis de glicemia.

O ATP extracelular, níveis de IL-6 e atividade de MPO estavam aumentados e correlacionados positivamente no GD antes e após a realização do TM. Também foi observado uma correlação inversa entre a atividade da E-NTPDase para ATP com os níveis de IL-4 e IL10 no GD, ou seja, quanto maior a atividade da E-NTPDase para ATP, menor era a síntese das moléculas anti-inflamatórias. Os achados corroboram com a literatura (CEKIC; LINDEN, 2016; FERRARI et al., 2016), pois, o aumento do ATP extracelular e a atividade enzimática influenciam a ação dos linfócitos, induzindo uma resposta pró-inflamatória, com uma maior produção de IL-6, que é uma citocina vinculada a progressão do DM2 e uma menor síntese de citocinas anti-inflamatórias.

A atividade da ADA reduziu no GD quando comparado ao período pré. Desse modo, a enzima ADA está associada ao ato de promover efeitos anti-inflamatórios, uma vez que a adenosina estimula a síntese de IL-10 por linfócitos T, atuando, assim, como uma molécula anti-inflamatória (CEKIC; LINDEN, 2016; FERRARI et al., 2016). Na presente investigação, ao ser realizada a correlação de Pearson, encontramos uma correlação positiva entre ADA e ATP, ou seja, a atividade da enzima também esteve relacionada às concentrações de ATP.

No nosso estudo, identificou-se, em relação ao GD, que, quanto menos ATP havia para ser hidrolisado por suas enzimas específicas, tinha-se menos geração de adenosina para ocorrer a hidrólise pela ADA. Outro fator importante que pode ter influenciado a atividade de ADA no GD após o TM é que, como consequência de uma diminuição na hidrólise de ATP, ADP e adenosina, acredita-se que houve uma supressão das respostas inflamatórias, que são mediadas por receptores P2 (ANTONIOLI et al., 2019; KWILASZ et al., 2015). Assim, a hipótese é que pode haver uma amplificação das respostas mediadas por receptores P1 – específicos da adenosina –, evidenciado um aumento das respostas anti-inflamatórias promovidas pela prática do EF (JUNGER, 2011; YEGUTKIN, 2008). Outro achado importante observado, é uma correlação positiva de ADA e IL-10, uma vez que a adenosina estimula a liberação de IL-10 por linfócitos T, atuando como molécula anti-inflamatória (ANTONIOLI et al., 2019; FERRARI et al., 2016).

Após o TM, significativas alterações foram observadas no perfil inflamatório e anti-inflamatório. Em relação as citocinas pró-inflamatórias, foi observado que o ATP atua como DAMP, estimulando células imunes a sintetizar mais citocinas pró-inflamatórias (JUNGER, 2011). O GD, no período pré, possuía níveis aumentados de TNF- α , IFN- γ e IL-6, com uma correlação positiva entre IL-6 com as demais moléculas pró-inflamatórias, inclusive ATP. O ATP é liberado no meio extracelular perante estimulação, promovendo a ativação de células imunes e respostas pró-inflamatórias (NEKOVA et al., 2016; SZABLEWSKI; SULIMA, 2017), ou seja, quando maior a síntese de ATP – de forma aguda - mais citocinas pró-inflamatórias serão secretadas por células como macrófagos e células T, construindo um ambiente pró-inflamatório. Em corroboração com essas informações, Perreia e seus colaboradores (2018) evidenciaram em modelos animais diabéticos altos níveis de ATP extracelular, refletindo uma maior atividade de E-NTPDase.

A progressão do DM2 tem se associado cada vez mais a respostas do sistema celular, do sistema imune e da ação do sistema purinérgico (GEERLINGS; HOEPELMAN, 1999). Os autores Szablewski e Sulima (2017), afirmam que o DM2 altera o metabolismo dos linfócitos, e pode reduzir a ação de células como neutrófilos e monócitos (GEERLINGS; HOEPELMAN, 1999), principalmente pela síntese de citocinas inflamatórias. Em investigações anteriores (DONATH; SHOELSON, 2011; NEKOVA et al., 2016; SZABLEWSKI; SULIMA, 2017), é salientado que a produção de moléculas como IL-6 e TNF- α ocorreu em demasia em pacientes com

DM2. Reforçando essa informação, foi observado no presente estudo que, além da alteração das citocinas pró-inflamatórias, as atividades de E-NTPDase e de ADA, atuam como ponto de controle, determinando se o ambiente extracelular é pró ou anti-inflamatório (BAGGIO SAVIO; DE GIORGI; ROBSON, 2016; PEREIRA et al., 2018).

Ambos os grupos mostraram um aumento na concentração plasmática de IL-10 e IL-4, com uma correlação positiva em ambos os grupos, e tamanho do efeito grande entre GC x GD na IL-4. Com estas alterações, é possível dizer que o TM foi capaz de reduzir a inflamação, e aumentar a ação anti-inflamatória, provando o efeito imunomodulador e adaptativo do EF crônico. Uma das possíveis explicações, como já destacado acima, é a ação da adenosina. A adenosina, ao se ligar aos seus receptores extracelulares nos linfócitos, inibe sua ativação e sua proliferação. À vista disso, a síntese de citocinas pró-inflamatórias estimula a síntese de IL-10 pelos linfócitos T (Treg), principalmente promovendo a mudança do fenótipo pró para o anti-inflamatório (CEKIC; LINDEN, 2016; FERRARI et al., 2016), que são promovidos pela ação do EF sobre o sistema purinérgico e células imunes.

Por conseguinte, observou-se uma correlação positiva entre IL-10 com os níveis de IL-6, TNF- α e IFN- γ , exercendo também, um papel fundamental no âmbito da inibição na produção de citocinas pró-inflamatórias (LONTCHI-YIMAGOU et al., 2013), sendo sintetizadas principalmente por linfócitos (CRUZ et al., 2013). O mesmo foi observado pela ação da IL-4, que estava correlacionada com as mesmas citocinas. Uma das principais características da IL-4 é promover a mudança do fenótipo pró para anti-inflamatório, mudando o fenótipo de célula M1 para M2 (KWON et al., 2017). Observamos que os níveis de IL-10 diminuem com níveis elevados de ATP, provando que os mecanismos anti-inflamatórios estão relacionados com a modulação do sistema purinérgico.

Em um estudo (SANCHES et al., 2018) com modelos animais e com intervenção de EF, foi observado que o houve um aumento de IL-10 e a diminuição de TNF- α no grupo diabético que realizou exercícios, quando comparado ao grupo diabético ao que não realizou EF, o qual possuía níveis mais baixos de IL-10 e mais altos de TNF- α . Nesse âmbito, inúmeras investigações (DONLEY et al., 2014; EUI GEUM OH et al., 2011; HERDER et al., 2009; KHOSRAVI et al., 2019; LAVIN et al., 2020; (LOPES et al., 2021) têm sido conduzidas para, cada vez mais, esclarecer o efeito do exercício e IL-10 e IL-4 sobre doenças crônicas e inflamatórias.

Salientamos que houve correlações que foram observadas nos dois grupos, sendo que, ao analisarmos o impacto do efeito no nosso estudo – no que envolve parâmetros inflamatórios e sistema purinérgico –, encontramos tamanho do efeito grande e muito grande nestas variáveis. Assim, este estudo reforça o efeito anti-inflamatório e modulador do sistema purinérgico provocado pelo TM em pessoas com DM2.

Ademais, os resultados mostraram que o TM, após 16 semanas, promoveu uma redução da glicemia em ambos os grupos, em especial no GD ressaltando-se, então, que o EF é um importante fator para o tratamento de DM2. (JANSSON et al., 2022). O estudo corrobora com a literatura, que mostra efeitos positivos exercidos pelo aumento da sensibilidade insulínica, devido à contração muscular promovida pelo EF (SAMPATH KUMAR et al., 2019), mostrando que o TM é um método que pode auxiliar no controle e no tratamento do DM2 (MOGHADAM et al., 2022). Estudos semelhantes, como o de Maiorana e colaboradores (2002), concluíram que, após 8 semanas, considerando a frequência de 3x na semana de protocolo de exercício, não houve uma redução na glicemia.

O estudo de Abdi e colaboradores (2020), após 8 semanas, com frequência de exercícios 3x por semana, também não evidenciou alterações na glicemia, em HbA1c e nem em lipídeos sanguíneos, assim como em Jorge e colaboradores (2011) que concluíram que, após 12 semanas, 3x por semana com TM, não houve melhora significativa em glicemia e perfil lipídico. Entretanto, Sampath Kumar e colaboradores (2019) evidenciaram, em uma metanálise, que uma redução significativa na redução da glicemia ocorreu apenas em estudos que realizaram EF por 24 semanas, 3x por semana, com intensidade moderada a alta.

Os resultados das análises envolvendo a PAS e FC mostram uma importante diminuição dessas variáveis após as 16 semanas de treinamento, principalmente no GD. Já a PAD não apresentou alteração ao término do treinamento. Comprovou-se, então, essa diminuição de PAS e de FC ao ser analisado o tamanho do efeito em ambos os grupos, salientando e enaltecendo a eficácia do treinamento, tanto no GD quanto no GC, em 16 semanas na variável que envolvia PAS. Na literatura (EMDIN et al., 2015; GROSSMAN; GROSSMAN, 2017; MANCUSI et al., 2020; SHVARTS, 2009), já é esclarecido que, quando há uma descompensação do DM2, alterações em níveis pressóricos ocorrem, muitas vezes desencadeando hipertensão, sendo este um fator bem estabelecido, tanto para a doença coronariana quanto para o AVC.

Em uma metanálise (EMDIN et al., 2015), incluindo 40 ensaios clínicos com 100.354 adultos com DM2, foi observado que, com a redução de níveis pressóricos, houve uma diminuição de desfechos como mortalidade, eventos cardiovasculares, doença coronariana e AVC. Nossos resultados consolidam o que é pontuado sobre os benefícios do EF, (BÖRJESSON et al., 2016; CARLSON et al., 2014; CARPES et al., 2022; COSTA et al., 2018; DIAZ; SHIMBO, 2013) já que, quando periodizado de forma correta, promove efeitos benéficos sobre os padrões hemodinâmicos.

O risco de pessoas com DM2 desenvolverem doença cardiovascular é 20 a 30% maior, principalmente em relação aos níveis de lipídeos circulantes (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022; BOOTH et al., 2006; HERMANS; VALENSI, 2018).

É possível notar que houve um tamanho do efeito pequeno no HDL do GD. Por conseguinte, salientamos que, para que houvesse um aumento mais significativo dessa variável, seria necessária uma intervenção mais longa ou com frequência maior de treino, como observado em estudos anteriores (CHO, 2022; LAGACÉ et al., 2022; LIANG et al., 2021). Quanto ao LDL, em ambos os grupos houve uma manutenção dos seus níveis, por sua vez, dentro de metas terapêuticas (BERTOLUCI et al., 2017).

Em nosso estudo, os valores de TG no GD não sofreram alterações apenas com a prática de EF. Nesse sentido, a *American Diabetes Association* (2022) recomenda que intervenções alimentares sejam aliadas à prática de EF, para uma redução significativa de níveis de TG, sem intervenção medicamentosa (HERMANS; VALENSI, 2018).

Em relação ao TAV, no GD, após as 16 semanas de treinamento, teve um efeito pequeno. Em relação aos demais resultados antropométricos, não observamos reduções significativas em elementos como peso corporal, CCO, IMC, RCE, MG e MM. Vale destacar que estudos que realizaram intervenção por maior tempo (CARTER; CLIFTON; KEOGH, 2019) ou com uma maior frequência para realização de EF (KARSTOFT et al., 2013; LI et al., 2020; RÅDHOLM et al., 2018) concluíram que houve uma melhora significativa dessas variáveis.

É observado que em indivíduos com DM2, um baixo nível de força está associado a um maior risco de comorbidades (HAFFNER et al., 1998; NOMURA et al., 2018), principalmente em mulheres a partir da quarta década de vida. No nosso estudo, foi observado, um aumento significativo da força de preensão manual e de força funcional, com tamanho do efeito grande no GD. Nossos achados, vem de encontro com o que López-Jaramillo e colaboradores (2014) observaram, relatando que

indivíduos com DM2, com uma a maior força de preensão muscular, houve uma menor incidência de morte cardiovascular e maior controle da doença. Ademais, em nossos resultados de MM, foi observada uma manutenção da mesma, sem ocasionar sua perda com o TM. Já os resultados para MG no GD reduziram, sendo possível observar essa perda de gordura pela redução do TAV. O TM proporcionou o ganho de força muscular, e uma das explicações plausíveis é pelo fato de que, em nosso treinamento, foi realizada uma periodização ondulada durante os mesociclos, havendo envolvimento simultâneo de várias capacidades físicas, o que resultou na modificação dos estímulos com maior frequência (APEL; LACEY; KELL, 2011; HARTMANN et al., 2015).

O mesmo pode se observar na variável que se refere ao $Vo_2máx$. Em um estudo realizado com mulheres com DM2 pré e pós-menopáusicas, com faixa etária entre 40 anos, foi observado que houve menor capacidade cardiorrespiratória (O'CONNOR et al., 2012). Nesse sentido, vale destacar que a alteração do $Vo_2máx$ está associada a uma alteração da FC, estando diretamente ligada à regulação do fornecimento sistêmico de oxigênio (JONES; POOLE, 2005).

No caso mencionado, após 16 semanas do protocolo de EF, foi possível observar que houve melhora na variável de $Vo_2máx$ estimado no GD (Tabela 3) e melhora da FC (Tabela 2). Estes resultados corroboram com a literatura, afirmando que o EF influencia positivamente a regulação do fluxo sanguíneo central e a entrega do oxigênio promove melhoras na capacidade cardiorrespiratória e FC (BARONE GIBBS et al., 2012; DOBROSIELSKI et al., 2012). Contudo, foi constatada uma escassez de estudos que avaliem o TM e a melhora de $VO_2máx$, sendo necessário que haja novas investigações envolvendo esse tipo de treinamento.

É possível também destacar que, após as 16 semanas de TM, as voluntárias melhoraram sua mobilidade e equilíbrio funcional, e isso está relacionado diretamente com o método de treino aplicado, devido ao fato de os blocos de treinamento serem executados em forma de circuito. A melhora dessa variável – principalmente a partir da quarta década de vida – é um importante fator para diminuir o risco de quedas, sobretudo se considerarmos a falta de força em membros inferiores presente em pessoas com DM2, associada a uma diminuição do equilíbrio (ALEXANDRE et al. 2012).

CONCLUSÃO

Este estudo conseguiu comprovar que: a) a modulação enzimática promovida pelo TM após 16 semanas regula os níveis de nucleotídeos no meio extracelular e em linfócitos sanguíneos; b) o TM promoveu um ambiente anti-inflamatório, aumentando a quantidade de moléculas como IL-10 e IL-4 e diminuindo IL-6, TNF- α e IFN- γ , ou seja, promoveu um efeito de inflamação decrescente; c) houve uma redução dos níveis de glicemia e HbA1c em 16 semanas de treinamento, mostrando que o DM2 pode ser controlado com a prática de EF; d) os componentes da capacidade física, cardiorrespiratória, PAS e FC foram melhorados com o TM.

Salienta-se, ainda, que há necessidade de haver estudos com a população masculina para avaliar, de forma mais clara, os resultados no que diz respeito a componentes do sistema purinérgico e do sistema inflamatório em homens. Nesse sentido, o método de treinamento aplicado é um importante mecanismo terapêutico para DM2, modulador do sistema purinérgico e inflamatório para o público abordado neste estudo.

REFERÊNCIAS

- AAGAARD, Per; ANDERSEN, Jesper Lovind. Effects of strength training on endurance capacity in top-level endurance athletes: Strength training and endurance capacity. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 20, p. 39-47, 14 set. 2010.
- ABDI, Ahmad et al. Effects of concurrent training on irisin and fibronectin type-III domain containing 5 (FNDC5) expression in visceral adipose tissue in type-2 diabetic rats. **Archives of Physiology and Biochemistry**, p. 1-6, 24 jan. 2020.
- ADINOLFI, Elena et al. The P2X7 receptor: A main player in inflammation. **Biochemical Pharmacology**, v. 151, p. 234-244, maio 2018.
- AGARWAL, Bela et al. Incremental shuttle walk test: Reference values and predictive equation for healthy Indian adults. **Lung India**, v. 33, n. 1, p. 36, 2016.
- AKASH, Muhammad Sajid Hamid; REHMAN, Kanwal; LIAQAT, Aamira. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 119, n. 1, p. 105–110, jan. 2018.
- ALEXANDRE, Tiago S. et al. Acurácia do Timed Up and Go Test para rastrear risco de quedas em idosos na comunidade. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v.16, n.5, p.381-388. São Carlos, 2012.
- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE et al. (EDS.). **ACSM's guidelines for exercise testing and prescription**. Eleventh edition ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes — 2019*. **Diabetes Care**, v. 42, n. Supplement_1, p. S81-S89, 1 Jan. 2019.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. **Diabetes Care**, v. 44, n. Supplement_1, p. S15-S33, 1 jan. 2021.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. **Diabetes Care**, v. 45, n. Supplement_1, p. S39–S45, 1 jan. 2022.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 167, n. 2, p. 211-277, 15 Jan. 2003.
- ANTON, Stephen et al. Obesity and diabetes as accelerators of functional decline: Can lifestyle interventions maintain functional status in high risk older adults? **Experimental Gerontology**, v. 48, n. 9, p. 888-897, Set. 2013.

- ANTONIOLI, Luca et al. Adenosine signalling in diabetes mellitus—pathophysiology and therapeutic considerations. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, n. 4, p. 228-241, Abr. 2015.
- ANTONIOLI, Luca. et al. The Purinergic System as a Pharmacological Target for the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases. **Pharmacological Reviews**, v. 71, n. 3, p. 345-382, Jul. 2019.
- APEL, Jytte M.; LACEY, Ryan M.; KELL, Robert T. A Comparison of Traditional and Weekly Undulating Periodized Strength Training Programs With Total Volume and Intensity Equated. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 25, n. 3, p. 694-703, Mar. 2011.
- BAHIA, Luciana R. et al. The Costs of Type 2 Diabetes Mellitus Outpatient Care in the Brazilian Public Health System. **Value in Health**, v. 14, n. 5, p. S137-S140, Jul. 2011.
- BARONE GIBBS, Bethany et al. A randomized trial of exercise for blood pressure reduction in type 2 diabetes: Effect on flow-mediated dilation and circulating biomarkers of endothelial function. **Atherosclerosis**, v. 224, n. 2, p. 446-453, Out. 2012.
- BARRETT, Michelle; MCCLURE, Rebecca; VILLANI, Anthony. Adiposity is inversely associated with strength in older adults with type 2 diabetes mellitus. **European Geriatric Medicine**, v. 11, n. 3, p. 451–458, Jun. 2020.
- BARROSO, Weimar Kunz Sebba et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516-658. 2021
- BEAUCAGE, Kim L. et al. Loss of P2X7 nucleotide receptor function leads to abnormal fat distribution in mice. **Purinergic Signalling**, v. 10, n. 2, p. 291-304, Jun. 2014.
- BELVIRANLI, Muaz et al. Effects of grape seed extract supplementation on exercise-induced oxidative stress in rats. **British Journal of Nutrition**, v. 108, n. 2, p. 249-256, 28 Jul. 2012.
- BENATTI, Fabiana; PEDERSEN, Bente K. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases—myokine regulation. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 11, n. 2, p. 86-97, Fev. 2015.
- BERBEN, Lut; SEREIKA, Susan M.; Engberg Sandra. Effect size estimation: methods and examples. **International Journal of Nursing Studies**, v. 49, n. 8, p. 1039-1047, 2012.
- BERTOLUCI, Marcello Casaccia et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 9, n. 1, p. 53, Dez. 2017.

BOOTH, Gillian L. et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 368, n. 9529, p. 29-36, jul. 2006.

BOREA, Pier Andrea et al. Pharmacology of Adenosine Receptors: The State of the Art. **Physiological Reviews**, v. 98, n. 3, p. 1591-1625, 1 jul. 2018.

BORG, Gunnar. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 14, n. 5, p. 377-381, 1982.

BORG, Gunnar. **Escalas de Borg para a dor e o esforço: percebido**. São Paulo: Manole, 2000.

BÖRJESSON, Mats et al. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. **British Journal of Sports Medicine**, v. 50, n. 6, p. 356-361, Mar. 2016.

BORSELLINO, Giovanna et al. Expression of ectonucleotidase CD39 by Foxp3+ Treg cells: hydrolysis of extracellular ATP and immune suppression. **Blood**, v. 110, n. 4, p. 1225–1232, 15 Ago. 2007.

BOUCHER, Jérémie; KLEINRIDDERS, André; KAHN, C. Ronald. Insulin Receptor Signaling in Normal and Insulin-Resistant States. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 6, n. 1, 1 jan. 2014.

BÖYUM, A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. Supplementum**, v. 97, p. 77–89, 1968.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**, v. 72, n. 1–2, p. 248–254, maio 1976.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Pesquisa nacional de saúde 2019 : percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal : Brasil e grandes regiões**, 2020.

BRENTANO, Michel A. et al. Physiological Adaptations to Strength and Circuit Training in Postmenopausal Women With Bone Loss. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 22, n. 6, p. 1816–1825, nov. 2008.

BROWN, Justin C.; HARHAY, Michael O.; HARHAY, Meera N. Anthropometrically-predicted visceral adipose tissue and mortality among men and women in the third national health and nutrition examination survey (NHANES III): Predicted Visceral Obesity and Mortality. **American Journal of Human Biology**, v. 29, n. 1, p. e22898, jan. 2017.

BUCKLEY, Jhon P; BORG, Gunnar A. V. Borg's scales in strength training; from theory to practice in young and older adults. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 36, n. 5, p. 682–692, out. 2011.

BURNSTOCK, Geoffrey. Physiology and Pathophysiology of Purinergic Neurotransmission. **Physiological Reviews**, v. 87, n. 2, p. 659–797, abr. 2007.

BURNSTOCK, Geoffrey; NOVAK, Ivana. Purinergic signalling and diabetes. **Purinergic Signalling**, v. 9, n. 3, p. 307–324, set. 2013.

BURNSTOCK, Geoffrey; BOEYNAEMS, Jean-Marie. Purinergic signalling and immune cells. **Purinergic Signalling**, v. 10, n. 4, p. 529–564, dez. 2014.

BURNSTOCK, Geoffrey. Intracellular expression of purinoceptors. **Purinergic Signalling**, v. 11, n. 3, p. 275–276, set. 2015.

BURNSTOCK, Geoffrey. Short- and long-term (trophic) purinergic signalling. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 371, n. 1700, p. 20150422, 5 ago. 2016.

BURNSTOCK, Geoffrey. Purine and purinergic receptors. **Brain and Neuroscience Advances**, v. 2, p. 239821281881749, jan. 2018.

BURNSTOCK, Geoffrey. Introduction to Purinergic Signaling. Em: PELEGRÍN, P. (Ed.). **Purinergic Signaling**. Methods in Molecular Biology. New York, NY: Springer New York, 2020. v. 2041p. 1–15.

CABRAL-SANTOS, Carolina et al. Similar Anti-Inflammatory Acute Responses from Moderate-Intensity Continuous and High-Intensity Intermittent Exercise. **Journal of Sports Science & Medicine**, v. 14, n. 4, p. 849–856, dez. 2015.

CALLE, Mariana C.; FERNANDEZ, Maria Luz. Inflammation and type 2 diabetes. **Diabetes & Metabolism**, v. 38, n. 3, p. 183–191, jun. 2012.

CAO, Ya-Lei et al. Th1/Th2 cytokine expression in diabetic retinopathy. **Genetics and Molecular Research**, v. 15, n. 3, 2016.

CARDOSO, Andréia Machado et al. Swimming training prevents alterations in ecto-NTPDase and adenosine deaminase activities in lymphocytes from N ω -nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride induced hypertension rats. **Journal of Hypertension**, v. 33, n. 4, p. 763–772, abr. 2015.

CARDOSO, Andréia Machado et al. Physical exercise prevents memory impairment in an animal model of hypertension through modulation of CD39 and CD73 activities and A2A receptor expression. **Journal of Hypertension**, v. 37, n. 1, p. 135–143, jan. 2019.

- CARDOSO, Andréia Machado; SILVÉRIO, M. N. O.; DE OLIVEIRA MACIEL, S. F. V. Purinergic signaling as a new mechanism underlying physical exercise benefits: a narrative review. **Purinergic Signalling**, v. 17, n. 4, p. 649–679, dez. 2021.
- CARLSON, Debra J. et al. Isometric Exercise Training for Blood Pressure Management: A Systematic Review and Meta-analysis. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 89, n. 3, p. 327–334, mar. 2014.
- CARPES, Lenadro et al. High-intensity interval training reduces blood pressure in older adults: A systematic review and meta-analysis. **Experimental Gerontology**, v. 158, p. 111657, fev. 2022.
- CARRUTHERS, Nicholas J. et al. The human type 2 diabetes-specific visceral adipose tissue proteome and transcriptome in obesity. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 17394, dez. 2021.
- CARTER, Sharaya et al. The effect of intermittent compared with continuous energy restriction on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: 24-month follow-up of a randomised noninferiority trial. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 151, p. 11–19, maio 2019.
- CASTANEDA, Carmen et al. A Randomized Controlled Trial of Resistance Exercise Training to Improve Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 25, n. 12, p. 2335–2341, 1 dez. 2002.
- CEKIC, Caglar; LINDEN, Joel. Purinergic regulation of the immune system. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 3, p. 177–192, mar. 2016.
- CELIS-MORALES, Carlos A. et al. Associations Between Diabetes and Both Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality Are Modified by Grip Strength: Evidence From UK Biobank, a Prospective Population-Based Cohort Study. **Diabetes Care**, v. 40, n. 12, p. 1710–1718, dez. 2017.
- CERQUEIRA, Érica et al. Inflammatory Effects of High and Moderate Intensity Exercise—A Systematic Review. **Frontiers in Physiology**, v. 10, p. 1550, 9 jan. 2020.
- CHAI, Weidong et al. Inhibiting myeloperoxidase prevents onset and reverses established high-fat diet-induced microvascular insulin resistance. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 317, n. 6, p. E1063–E1069, 1 dez. 2019.
- CHEN, Jiang-Fan; ELTZSCHIG, Holger K.; FREDHOLM, Bertil B. Adenosine receptors as drug targets — what are the challenges? **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 12, n. 4, p. 265–286, abr. 2013.
- CHEN, Liang et al. Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. **Metabolism**, v. 64, n. 2, p. 338–347, fev. 2015.

COBAS, Roberta. et al. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. ed. [s.l.]. 2022.

COLBERG, Sheri R. et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 39, n. 11, p. 2065–2079, nov. 2016.

CORTEZ-ESPINOSA, Nancy et al. CD39 expression on Treg and Th17 cells is associated with metabolic factors in patients with type 2 diabetes. **Human Immunology**, v. 76, n. 9, p. 622–630, set. 2015.

COSTA, Eduardo Caldas et al. Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training On Blood Pressure in Adults with Pre- to Established Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. **Sports Medicine**, v. 48, n. 9, p. 2127–2142, set. 2018.

COUTINHO-SILVA, Robson et al. Changes in expression of P2 receptors in rat and mouse pancreas during development and ageing. **Cell and Tissue Research**, v. 306, n. 3, p. 373–383, dez. 2001.

DALILI, Setila. et al. Effect of circuit resistance training on glycemic control of females with diabetes Type II. **International Journal of Preventive Medicine**, v. 6, n. 1, p. 34, 2015.

DAVIES, Michael J.; HAWKINS, Clare L. The Role of Myeloperoxidase in Biomolecule Modification, Chronic Inflammation, and Disease. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 32, n. 13, p. 957–981, 1 maio 2020.

DE LIMA, André Campos; TOMICKI, Camila; VANNI, Adriane Carla. Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício. **Efeitos do treinamento concorrente em variáveis glicêmicas, lipêmicas e renais de um diabético tipo I**, v. 14, n. 95, p. 742–751, 2020.

DE LIMA, André Campos. et al. The purinergic signalling and inflammation in the pathogenesis and progression of diabetes: key factors and therapeutic targets. **Inflammation Research**, v. 71, n. 7–8, p. 759–770, ago. 2022.

DEFRONZO, Ralph A. et al. Type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 1, p. 15019, 17 dez. 2015

DEMPSEY, Paddy C. et al. Managing Sedentary Behavior to Reduce the Risk of Diabetes and Cardiovascular Disease. **Current Diabetes Reports**, v. 14, n. 9, p. 522, set. 2014.

DESPRÉS, Jean Pierre. Physical Activity, Sedentary Behaviours, and Cardiovascular Health: When Will Cardiorespiratory Fitness Become a Vital Sign? **Canadian Journal of Cardiology**, v. 32, n. 4, p. 505–513, abr. 2016.

DI VIRGILIO, Francesco VUERICH, Marta. Purinergic signaling in the immune system. **Autonomic Neuroscience**, v. 191, p. 117–123, set. 2015.

DI VIRGILIO, Francesco et al. The P2X7 Receptor in Infection and Inflammation. **Immunity**, v. 47, n. 1, p. 15–31, jul. 2017.

DI VIRGILIO, Francesco; SARTI, Alba Clara; COUTINHO-SILVA, Robson. Purinergic signaling, DAMPs, and inflammation. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 318, n. 5, p. C832–C835, 1 maio 2020.

DIAZ, Keith M.; SHIMBO, Daichi. Physical Activity and the Prevention of Hypertension. **Current Hypertension Reports**, v. 15, n. 6, p. 659–668, dez. 2013.

DOBROSIELSKI, Devon A. et al. Effect of Exercise on Blood Pressure in Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. **Journal of General Internal Medicine**, v. 27, n. 11, p. 1453–1459, nov. 2012.

DONATH, Marc Y. et al. Islet Inflammation Impairs the Pancreatic β -Cell in Type 2 Diabetes. **Physiology**, v. 24, n. 6, p. 325–331, dez. 2009.

DONATH, Marc Y; SHOELSON, Steven E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 2, p. 98–107, fev. 2011.

DONLEY, D. A. et al. Aerobic exercise training reduces arterial stiffness in metabolic syndrome. **Journal of Applied Physiology**, v. 116, n. 11, p. 1396–1404, 1 jun. 2014.

ELLER, Kathrin et al. Potential Role of Regulatory T Cells in Reversing Obesity-Linked Insulin Resistance and Diabetic Nephropathy. **Diabetes**, v. 60, n. 11, p. 2954–2962, 1 nov. 2011.

ELLIOTT, James I.; HIGGINS, C. F. Major Histocompatibility Complex Class I Shedding and Programmed Cell Death Stimulated Through the Proinflammatory P2X7 Receptor. **Diabetes**, v. 53, n. 8, p. 2012–2017, 1 ago. 2004.

EMDIN, Connor A. et al. Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, v. 313, n. 6, p. 603, 10 fev. 2015.

ESSER, Nathalie et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 105, n. 2, p. 141–150, ago. 2014.

EUI GEUM Oh et al. Effects of a Therapeutic Lifestyle Modification Program on Inflammatory Chemokines and Insulin Resistance in Subjects With Metabolic Syndrome. **Biological Research For Nursing**, v. 13, n. 2, p. 182–188, abr. 2011.

FABBRINI, Elisa et al. Association Between Specific Adipose Tissue CD4+ T-Cell Populations and Insulin Resistance in Obese Individuals. **Gastroenterology**, v. 145, n. 2, p. 366–374.e3, ago. 2013.

- FANG, Hongjuan et al. How to best assess abdominal obesity. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 21, n. 5, p. 360–365, set. 2018.
- FASELIS, Charles et al. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. **Current Vascular Pharmacology**, v. 18, n. 2, p. 117–124, 27 jan. 2020.
- FAULHABER-WALTER, Robert et al. Mechanisms associated with insulin resistance in adenosine A1 receptor deficient mice. **Diabetologie und Stoffwechsel**, v. 6, n. 04, p. s-0031-1280957, ago. 2011.
- FERRARI, Davide et al. Purinergic Signaling During Immune Cell Trafficking. **Trends in Immunology**, v. 37, n. 6, p. 399–411, jun. 2016.
- FERRERO, Enza; FAINI, Angelo. C.; MALAVASI, Fabio. A phylogenetic view of the leukocyte ectonucleotidases. **Immunology Letters**, v. 205, p. 51–58, jan. 2019.
- FLECK, Steven T.; KRAEMER, William J. **Fundamentos do treinamento de força muscular**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- FOTINO, Carmen; DAL BEN, Diego; ADINOLFI, Elena. Emerging Roles of Purinergic Signaling in Diabetes. **Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 5, p. 428–438, 6 jul. 2018.
- FRIEDEWALD, William T et al. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499–502, jun. 1972.
- GALICIA-GARCIA, Unai et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 6275, 30 ago. 2020.
- GAO, Huanqing et al. Suppression of CD36 attenuates adipogenesis with a reduction of P2X7 expression in 3T3-L1 cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 491, n. 1, p. 204–208, set. 2017.
- GARBER, Carol Ewing et al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 43, n. 7, p. 1334–1359, jul. 2011.
- GARCÍA-HERNÁNDEZ, Mariana H. et al. Expression and function of P2X7 receptor and CD39/Entpd1 in patients with type 2 diabetes and their association with biochemical parameters. **Cellular Immunology**, v. 269, n. 2, p. 135–143, jan. 2011.
- GARCÍA-PALLARÉS, Jesús; IZQUIERDO, Mikel. Strategies to Optimize Concurrent Training of Strength and Aerobic Fitness for Rowing and Canoeing: **Sports Medicine**, v. 41, n. 4, p. 329–343, abr. 2011.
- GEERLINGS, Suzzane E.; HOEPELMAN, A. I. M. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, v. 26, n. 3–4, p. 259–265, dez. 1999.

GIACOVAZZO, Giacomo; APOLLONI, Savina; COCCURELLO, Roberto. Loss of P2X7 receptor function dampens whole body energy expenditure and fatty acid oxidation. **Purinergic Signalling**, v. 14, n. 3, p. 299–305, set. 2018.

GIRALDO, Esther et al. Exercise Intensity-Dependent Changes in the Inflammatory Response in Sedentary Women: Role of Neuroendocrine Parameters in the Neutrophil Phagocytic Process and the Pro-/Anti-Inflammatory Cytokine Balance. **Neuroimmunomodulation**, v. 16, n. 4, p. 237–244, 2009.

GLAS, Rickard et al. Erratum to: Purinergic P2X7 receptors regulate secretion of interleukin-1 receptor antagonist and beta cell function and survival. **Diabetologia**, v. 58, n. 9, p. 2201–2201, set. 2015.

GLEESON, Michael et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 9, p. 607–615, set. 2011.

GOLDFINE, Iran D. et al. The Role of Membrane Glycoprotein Plasma Cell Antigen 1/Ectonucleotide Pyrophosphatase Phosphodiesterase 1 in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Related Abnormalities. **Endocrine Reviews**, v. 29, n. 1, p. 62–75, 1 fev. 2008.

GÓMEZ GARCÍA, Anel et al. Myeloperoxidase Is Associated with Insulin Resistance and Inflammation in Overweight Subjects with First-Degree Relatives with Type 2 Diabetes Mellitus. **Diabetes & Metabolism Journal**, v. 39, n. 1, p. 59, 2015.

GORDON, Brett A. et al. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: A systematic review. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 83, n. 2, p. 157–175, fev. 2009.

GROSSMAN, Alon; GROSSMAN, Ehud. Blood pressure control in type 2 diabetic patients. **Cardiovascular Diabetology**, v. 16, n. 1, p. 3, dez. 2017.

GUZMÁN-FLORES, Juan Manuel; LÓPEZ-BRIONES, Sergio. Cells of innate and adaptive immunity in type 2 diabetes and obesity. **Gaceta Medica De Mexico**, v. 148, n. 4, p. 381–389, ago. 2012.

HAFFNER, Steven M. et al. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 4, p. 229–234, 23 jul. 1998.

HARADA, Hitoshi et al. 2-Alkynyl-8-aryl-9-methyladenines as Novel Adenosine Receptor Antagonists: Their Synthesis and Structure–Activity Relationships toward Hepatic Glucose Production Induced via Agonism of the A_{2B} Receptor. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 2, p. 170–179, 1 jan. 2001.

HARTMANN, Hagen et al. Short-term Periodization Models: Effects on Strength and Speed-strength Performance. **Sports Medicine**, v. 45, n. 10, p. 1373–1386, out. 2015.

HEMMINGSEN, Bianca et al. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 12, 4 dez. 2017.

HERDER, Christian et al. Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. **Diabetologia**, v. 52, n. 3, p. 433–442, mar. 2009.

HERMANS, Michel P.; VALENSI, Paul. Elevated triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol level as marker of very high risk in type 2 diabetes: **Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity**, v. 25, n. 2, p. 118–129, Abr. 2018.

HEYMSFIELD, Steven B. et al. Simple Skeletal Muscle Mass Estimation Formulas: What We Can Learn From Them. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 31, 5 fev. 2020.

HICKSON, Robert C. Interference of strength development by simultaneously training for strength and endurance. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, v. 45, n. 2–3, p. 255–263, dez. 1980.

HORSLEY, Valerie et al. IL-4 Acts as a Myoblast Recruitment Factor during Mammalian Muscle Growth. **Cell**, v. 113, n. 4, p. 483–494, maio 2003.

HOSHINO, Tomoaki et al. Elevated adenosine deaminase activity in the serum of patients with diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 25, n. 2, p. 97–102, set. 1994.

HOSHINO, Tomoaki et al. Effect of high glucose levels in human platelet NTPDase and 5'-nucleotidase activities. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 81, n. 3, p. 351–357, set. 2008.

JAMSHIDPOUR, Boshra; Bahrpeyma, Farid; KHATAMI, Mohammad-Reza. The effect of aerobic and resistance exercise training on the health related quality of life, physical function, and muscle strength among hemodialysis patients with Type 2 diabetes. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, v. 24, n. 2, p. 98–103, abr. 2020.

JANSSON, Anna K. et al. Effect of resistance training on HbA1c in adults with type 2 diabetes mellitus and the moderating effect of changes in muscular strength: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open Diabetes Research & Care**, v. 10, n. 2, p. e002595, mar. 2022.

JELLEYMAN, Charlotte et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis: The effects of HIIT on metabolic health. **Obesity Reviews**, v. 16, n. 11, p. 942–961, nov. 2015.

JOHANSEN, Mette Yun et al. Effect of an Intensive Lifestyle Intervention on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 318, n. 7, p. 637, 15 ago. 2017.

JOHNSTON-COX, Hillary et al. The A2b Adenosine Receptor Modulates Glucose Homeostasis and Obesity. **PLoS ONE**, v. 7, n. 7, p. e40584, 25 jul. 2012.

JONES, Andrew M.; POOLE, David C. **Oxygen uptake kinetics in sport, exercise and medicine**. London ; New York: Routledge, 2005.

JORGE, Maria Luiza Mendonça Pereira. et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. **Metabolism**, v. 60, n. 9, p. 1244–1252, set. 2011.

JUNGER, Wolfgang G. Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 3, p. 201–212, mar. 2011.

JÜRGENSEN, Soraia P. et al. Shuttle walking test in obese women: test-retest reliability and concurrent validity with peak oxygen uptake. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 35, n. 2, p. 120–126, mar. 2015.

KALYANI, Rita R. et al. Glucose and Insulin Measurements From the Oral Glucose Tolerance Test and Relationship to Muscle Mass. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 67A, n. 1, p. 74–81, 1 jan. 2012.

KAMINSKY, Leonard A. **Manual do ACSM para avaliação da aptidão física relacionada à saúde (3a. ed.)**. [s.l.] Grupo Gen - Guanabara Koogan, 2000.

KANALEY, Jill A. et al. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 54, n. 2, p. 353–368, fev. 2022.

KARSTOFT, Kristian et al. The Effects of Free-Living Interval-Walking Training on Glycemic Control, Body Composition, and Physical Fitness in Type 2 Diabetic Patients. **Diabetes Care**, v. 36, n. 2, p. 228–236, 1 fev. 2013.

KHOSRAVI, Nasi et al. Exercise training, circulating cytokine levels and immune function in cancer survivors: A meta-analysis. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 81, p. 92–104, out. 2019.

KING, George L. The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetes and Its Complications. **Journal of Periodontology**, v. 79, n. 8s, p. 1527–1534, ago. 2008.

KO, Tai et al. P2Y Receptors Regulate Proliferation of Human Pancreatic Duct Epithelial Cells. **Pancreas**, v. 41, n. 5, p. 797–803, jul. 2012.

KOUPENOVA, Milka; RAVID, Katya. Adenosine, Adenosine Receptors and Their Role in Glucose Homeostasis and Lipid Metabolism: ADENOSINE AND METABOLISM. **Journal of Cellular Physiology**, v. 228, n. 8, p. 1703–1712, ago. 2013.

KRAIWONG, Ratchanok et al. Effect of Sensory Impairment on Balance Performance and Lower Limb Muscle Strength in Older Adults With Type 2 Diabetes. **Annals of Rehabilitation Medicine**, v. 43, n. 4, p. 497–508, 31 ago. 2019.

KURTUL, Naciye et al. Adenosine Deaminase Activity in the Serum of Type 2 Diabetic Patients. **Acta Medica (Hradec Kralove, Czech Republic)**, v. 47, n. 1, p. 33–35, 2004.

KWILASZ, Andrew J. et al. The therapeutic potential of interleukin-10 in neuroimmune diseases. **Neuropharmacology**, v. 96, p. 55–69, set. 2015.

KWON, Dohyeong et al. Extra-Large Pore Mesoporous Silica Nanoparticles for Directing in Vivo M2 Macrophage Polarization by Delivering IL-4. **Nano Letters**, v. 17, n. 5, p. 2747–2756, 10 maio 2017.

LAMMERS, Mônica D. et al. The anti-inflammatory effect of resistance training in hypertensive women: the role of purinergic signaling. **Journal of Hypertension**, v. 38, n. 12, p. 2490–2500, dez. 2020.

LANKENS, Daniel. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. **Frontiers in Psychology**, v. 24, n. 4, p. 863, 2013.

LAVIN, Kaleen M. et al. Effects of aging and lifelong aerobic exercise on basal and exercise-induced inflammation. **Journal of Applied Physiology**, v. 128, n. 1, p. 87–99, 1 jan. 2020.

LEAN, Michael E. J.; TE MORENGA, Lisa. Sugar and Type 2 diabetes. **British Medical Bulletin**, v. 120, n. 1, p. 43–53, dez. 2016.

LEBOVITZ, Harold. Insulin resistance: definition and consequences. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 109, n. Suppl 2, p. S135–S148, 23 nov. 2001.

LEE, Dong Hoon et al. Development and validation of anthropometric prediction equations for lean body mass, fat mass and percent fat in adults using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2006. **British Journal of Nutrition**, v. 118, n. 10, p. 858–866, 28 nov. 2017.

LEE, Yun Sok; WOLLAM, Joshua; OLEFSKY, Jerrold M. An Integrated View of Immunometabolism. **Cell**, v. 172, n. 1–2, p. 22–40, jan. 2018.

LI, Xiaoyuan et al. Effects of fitness qigong and tai chi on middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus. **PLOS ONE**, v. 15, n. 12, p. e0243989, 17 dez. 2020.

- LIANG, Minyu et al. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic syndrome parameters and cardiovascular risk factors: a systematic review and network meta-analysis. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, v. 22, n. 4, p. 1523, 2021.
- LIMA, Liliana Pereira et al. Cardiorespiratory fitness assessment and prediction of peak oxygen consumption by Incremental Shuttle Walking Test in healthy women. **PLOS ONE**, v. 14, n. 2, p. e0211327, 7 fev. 2019.
- LIN, Xiaochen et al. Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Journal of the American Heart Association**, v. 4, n. 7, 17 jul. 2015.
- LITTLE, Jonthan P. et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. **Journal of Applied Physiology**, v. 111, n. 6, p. 1554–1560, dez. 2011.
- LIU, Ding et al. Evaluation of the oxidative stress–related genes *ALOX5*, *ALOX5AP*, *GPX1*, *GPX3* and *MPO* for contribution to the risk of type 2 diabetes mellitus in the Han Chinese population. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 15, n. 4, p. 336–339, jul. 2018.
- LONTCHI-YIMAGOU, Eric et al. Diabetes Mellitus and Inflammation. **Current Diabetes Reports**, v. 13, n. 3, p. 435–444, jun. 2013.
- LONTCHI-YIMAGOU, Eric et al. Diabetes Mellitus and Inflammation. **Current Diabetes Reports**, v. 13, n. 3, p. 435–444, jun. 2013.
- LOPES, Diego Patrick Soares et al. Regular physical activity reduces the proinflammatory response in older women with diabetes and hypertension in the postmenopausal phase. **Experimental Gerontology**, v. 152, p. 111449, set. 2021.
- LOPEZ-JARAMILLO, Patricio et al. Association of handgrip strength to cardiovascular mortality in pre-diabetic and diabetic patients: A subanalysis of the ORIGIN trial. **International Journal of Cardiology**, v. 174, n. 2, p. 458–461, jun. 2014.
- LUNKES, Gilberto Inácio et al. Enzymes that hydrolyze adenine nucleotides in diabetes and associated pathologies. **Thrombosis Research**, v. 109, n. 4, p. 189–194, fev. 2003.
- MACDONALD, Christopher S. et al. Dose-Response Effects of Exercise on Glucose-Lowering Medications for Type 2 Diabetes: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 95, n. 3, p. 488–503, mar. 2020.
- MADEC, Stephanie et al. Adipocyte P2X7 receptors expression: A role in modulating inflammatory response in subjects with metabolic syndrome? **Atherosclerosis**, v. 219, n. 2, p. 552–558, dez. 2011.

MAGALHÃES, João Paulo et al. Impact of combined training with different exercise intensities on inflammatory and lipid markers in type 2 diabetes: a secondary analysis from a 1-year randomized controlled trial. **Cardiovascular Diabetology**, v. 19, n. 1, p. 169, dez. 2020.

MAGLIANO, Dianna; BOYKO, Edward J. **IDF diabetes atlas**. 10th edition ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021.

MAIORANA, Andrew et al. Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 56, n. 2, p. 115–123, maio 2002.

MALTA, Deborah Carvalho et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, n. suppl 2, 2019.

MANCUSI, Costantino et al. Insulin Resistance the Hinge Between Hypertension and Type 2 Diabetes. **High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention**, v. 27, n. 6, p. 515–526, dez. 2020.

MÂNICA, Aline. et al. The signaling effects of ATP on melanoma-like skin cancer. **Cellular Signalling**, v. 59, p. 122–130, jul. 2019.

MCLAUGHLIN, Tracey et al. T-Cell Profile in Adipose Tissue Is Associated With Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Humans. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 34, n. 12, p. 2637–2643, dez. 2014.

MCLEOD, Jamie Jhon; BAKER, B.; RYAN, J. J. Mast cell production and response to IL-4 and IL-13. **Cytokine**, v. 75, n. 1, p. 57-61, set. 2015.

MENDES, Romeu et al. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes—a synthesis of international recommendations: narrative review: Table 1. **British Journal of Sports Medicine**, v. 50, n. 22, p. 1379–1381, nov. 2016.

MENZIES, Robert I. et al. Hyperglycemia-induced Renal P2X7 Receptor Activation Enhances Diabetes-related Injury. **EBioMedicine**, v. 19, p. 73–83, maio 2017.

MITCHELL, William Kile et al. Sarcopenia, Dynapenia, and the Impact of Advancing Age on Human Skeletal Muscle Size and Strength; a Quantitative Review. **Frontiers in Physiology**, v. 3, 2012.

MOGHADAM, Babak Hooshmand et al. The Effects of Saffron (*Crocus sativus L.*) in conjunction with Concurrent Training on body composition, glycemic status, and inflammatory markers in obese men with type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind clinical trial. **British Journal of Clinical Pharmacology**, p. bcp.15222, 9 jan. 2022.

MORITZ, Cesar Eduardo Jacinto et al. Altered extracellular ATP, ADP, and AMP hydrolysis in blood serum of sedentary individuals after an acute, aerobic, moderate

exercise session. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 426, n. 1–2, p. 55–63, fev. 2017.

MORITZ, Cesar Eduardo Jacinto et al. Acute moderate-intensity aerobic exercise promotes purinergic and inflammatory responses in sedentary, overweight and physically active subjects. **Experimental Physiology**, v. 106, n. 4, p. 1024–1037, abr. 2021.

MOTAHARI RAD, Morteza et al. The effect of two concurrent exercise modalities on serum concentrations of FGF21, irisin, follistatin, and myostatin in men with type 2 diabetes mellitus. **Archives of Physiology and Biochemistry**, p. 1–10, 12 out. 2020.

MOURIER, Agnès et al. Mobilization of Visceral Adipose Tissue Related to the Improvement in Insulin Sensitivity in Response to Physical Training in NIDDM: Effects of branched-chain amino acid supplements. **Diabetes Care**, v. 20, n. 3, p. 385–391, 1 mar. 1997.

NADER, Gustavo A. Concurrent Strength and Endurance Training: From Molecules to Man. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 38, n. 11, p. 1965–1970, nov. 2006.

NAKANO, Marcia Mariko. **Versão brasileira da Short Physical Performance Battery SPPB**: adaptação cultural e estudo da confiabilidade. 2007. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Educação, Campinas, SP. Disponível em: <<http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/252485>>. Acesso em: 30 Jun. 2021.

NERY, Cybelle et al. Effectiveness of resistance exercise compared to aerobic exercise without insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 21, n. 6, p. 400–415, nov. 2017.

NISHITANI, Miho et al. Impact of diabetes on muscle mass, muscle strength, and exercise tolerance in patients after coronary artery bypass grafting. **Journal of Cardiology**, v. 58, n. 2, p. 173–180, set. 2011.

NOMURA, Takuo et al. Aging, physical activity, and diabetic complications related to loss of muscle strength in patients with type 2 diabetes. **Physical Therapy Research**, v. 21, n. 2, p. 33–38, 20 dez. 2018.

NOVAK, Ivana; SOLINI, Anna. P2X receptor-ion channels in the inflammatory response in adipose tissue and pancreas — potential triggers in onset of type 2 diabetes? **Current Opinion in Immunology**, v. 52, p. 1–7, jun. 2018.

NEKOUA, Magloire Pandoua et al. Modulation of immune cells and Th1/Th2 cytokines in insulin-treated type 2 diabetes mellitus. **African Health Sciences**, v. 16, n. 3, p. 712, 17 out. 2016.

NISHIMURA, Satoshi et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. **Nature Medicine**, v. 15, n. 8, p. 914–920, ago. 2009.

NUSSBAUM, Claudia et al. Myeloperoxidase: A Leukocyte-Derived Protagonist of Inflammation and Cardiovascular Disease. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 18, n. 6, p. 692–713, 20 fev. 2013.

OLZA, Josune et al. Myeloperoxidase Is an Early Biomarker of Inflammation and Cardiovascular Risk in Prepubertal Obese Children. **Diabetes Care**, v. 35, n. 11, p. 2373–2376, 1 nov. 2012.

OSTROWSKI, Kenneth et al. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. **The Journal of Physiology**, v. 513, n. 3, p. 889–894, dez. 1998.

OSTROWSKI, Kenneth; SCHJERLING, P.; PEDERSEN, B. K. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans - effect of intensity of exercise. **European Journal of Applied Physiology**, v. 83, n. 6, p. 512–515, 13 dez. 2000

PEDERSEN, Bente K. Muscle as a Secretory Organ. **Comprehensive Physiology**. v.3, n. 3, p. 1337–1362, 2013

PEDERSEN, Bente Klarlund. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 47, n. 8, p. 600–611, ago. 2017.

PENG, Lu et al. Increased concentrations of myeloperoxidase in serum and serum extracellular vesicles are associated with type 2 diabetes mellitus. **Clinica Chimica Acta**, v. 522, p. 70-76, Nov. 2021.

PEREIRA, Aline da Silva et al. Effect of gallic acid on purinergic signaling in lymphocytes, platelets, and serum of diabetic rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 101, p. 30–36, Mai. 2018.

QIAO, Yong-Chao et al. Changes of Regulatory T Cells and of Proinflammatory and Immunosuppressive Cytokines in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Diabetes Research**, v. 2016, p. 1-19, 2016.

O'CONNOR, Eamoon et al. Similar level of impairment in exercise performance and oxygen uptake kinetics in middle-aged men and women with type 2 diabetes. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 303, n. 1, p. 70–76, 1 jul. 2012.

OSAMA, Al-Jiffri; SHEHAB, Abd El-Kader. Psychological wellbeing and biochemical modulation in response to weight loss in obese type 2 diabetes patients. **African Health Sciences**, v. 15, n. 2, p. 503, 28 Mai. 2015.

OSORIO-FUENTEALBA, Cesar et al. Electrical Stimuli Release ATP to Increase GLUT4 Translocation and Glucose Uptake via PI3K γ -Akt-AS160 in Skeletal Muscle Cells. **Diabetes**, v. 62, n. 5, p. 1519-1526, 1 Mai 2013.

PILAR, Riobó Serván. Obesidad y diabetes. **NUTRICION HOSPITALARIA**, n. 5, p. 138-143, 1 set. 2013.

PILLA, Carmen et al. ATP diphosphohydrolase activity (apyrase, EC 3.6.1.5) in human blood platelets. **Platelets**, v. 7, n. 4, p. 225–230, jan. 1996.

PROBST, Vanessa et al. Reference values for the incremental shuttle walking test. **Respiratory Medicine**, v. 106, n. 2, p. 243–248, fev. 2012.

PRZYBYŁA, Tomasz; SAKOWICZ-BURKIEWICZ, Monika; PAWEŁCZYK, Tadeuzs. Purinergic signalling in B cells. **Acta Biochimica Polonica**, v. 65, n. 1, p. 1-7, 27 Mai. 2018.

PRZYBYŁA, Tomasz; PAWEŁCZYK, Tadeuzs. Recent advances in understanding the relationship between adenosine metabolism and the function of T and B lymphocytes in diabetes. **Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society**, v. 62, n. 5, p. 505-512, out. 2011.

RÅDHOLM, Karin et al. Use of the waist-to-height ratio to predict cardiovascular risk in patients with diabetes: Results from the ADVANCE-ON study. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, n. 8, p. 1903–1910, ago. 2018.

RALEVIC, Vera; DUNN, William R. Purinergic transmission in blood vessels. **Autonomic Neuroscience**, v. 191, p. 48–66, set. 2015.

RAPHAEL, Itay et al. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. **Cytokine**, v. 74, n. 1, p. 5–17, jul. 2015.

REICHERT, Karine Paula et al. Diabetes and hypertension: Pivotal involvement of purinergic signaling. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 137, p. 111273, maio 2021.

REWERS, Marian; LUDVIGSSON, Johnny. Environmental risk factors for type 1 diabetes. **The Lancet**, v. 387, n. 10035, p. 2340-2348, jun. 2016.

RODRIGUES, Adelson Marçal et al. P2X7 Receptor in the Kidneys of Diabetic Rats Submitted to Aerobic Training or to N-Acetylcysteine Supplementation. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e97452, 18 jun. 2014.

ROQUE, Fernanda Roberta et al. Moderate exercise training promotes adaptations in coronary blood flow and adenosine production in normotensive rats. **Clinics**, v. 66, n. 12, p. 2105–2111, 2011.

ROSA NETO, Jose Cesar et al. Acute exhaustive exercise regulates IL-2, IL-4 and MyoD in skeletal muscle but not adipose tissue in rats. **Lipids in Health and Disease**, v. 10, n. 1, p. 97, 2011.

ROVIRA-LLOPIS, Susana et al. Is Myeloperoxidase a Key Component in the ROS-Induced Vascular Damage Related to Nephropathy in Type 2 Diabetes? **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 19, n. 13, p. 1452-1458, nov. 2013.

- RUIZ, Jonatan R. et al. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. **BMJ**, v. 337, n. jul01 2, p. a439, 13 ago. 2008.
- SABAG, Angelo et al. Exercise and ectopic fat in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes & Metabolism**, v. 43, n. 3, p. 195-210, jun. 2017.
- SAKOWICZ-BURKIEWICZ, Monika et al. Protein kinase C mediated high glucose effect on adenosine receptors expression in rat B lymphocytes. **Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society**, v. 60, n. 3, p. 145-153, set. 2009.
- SAMOUDA, Hanen et al. VAT=TAAT-SAAT: Innovative anthropometric model to predict visceral adipose tissue without resort to CT-Scan or DXA. **Obesity**, v. 21, n. 1, jan. 2013.
- SAMPATH KUMAR, A. et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 62, n. 2, p. 98-103, mar. 2019.
- SANCHES, Iris Callado et al. Combined aerobic and resistance exercise training attenuates cardiac dysfunctions in a model of diabetes and menopause. **PLOS ONE**, v. 13, n. 9, p. e0202731, 7 set. 2018.
- SAWILOWSKY, Shlomo S. New Effect size rules of thumb. **Journal of Modern Applied Statistical Methods**, v. 8, n. 2, 2009.
- SCHELLENBERG, Elizabeth Sumano et al. Lifestyle Interventions for Patients With and at Risk for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, v. 159, n. 8, p. 543, 15 out. 2013.
- SCHERER, Rodrigo et al. Effect of Slaughter Method on Postmortem Changes of Grass Carp (*Ctenopharyngodon idella*) Stored in Icesti. **Journal of Food Science**, v. 70, n. 5, p. C348–C353, jun. 2005.
- SCHMIDT, Maria Inês et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia – The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 6, n. 1, p. 123, dez. 2014.
- ŠESTAN, Marko et al. Virus-Induced Interferon- γ Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. **Immunity**, v. 49, n. 1, p. 164- 177.e6, jul. 2018.
- SHIMABUKURO, Michio et al. Leptin- or troglitazone-induced lipopenia protects islets from interleukin 1beta cytotoxicity. **Journal of Clinical Investigation**, v. 100, n. 7, p. 1750–1754, 1 out. 1997.
- SHOELSON, Steven E. Inflammation and insulin resistance. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 7, p. 1793–1801, 3 jul. 2006.

SILVEIRA-RODRIGUES, João Gabriel et al. Combined exercise training improves specific domains of cognitive functions and metabolic markers in middle-aged and older adults with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 173, p. 108700, Mar. 2021.

SLUIK, Diewertje et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. **Archives of Internal Medicine**, v. 172, n. 17, p. 1285, 24 Set. 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes 2019-2020. 2019.

STEENBERG, Adam. et al. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. **The Journal of Physiology**, v. 529, n. 1, p. 237-242, nov. 2000.

SUDECK, Gorden; HÖNER, Oliver. Volitional Interventions within Cardiac Exercise Therapy (VIN-CET): Long-Term Effects on Physical Activity and Health-Related Quality of Life: VOLITIONAL INTERVENTIONS WITHIN EXERCISE THERAPY. **Applied Psychology: Health and Well-Being**, v. 3, n. 2, p. 151–171, jul. 2011.

SULLIVAN, Patrick W. et al. Obesity, Inactivity, and the Prevalence of Diabetes and Diabetes-Related Cardiovascular Comorbidities in the U.S., 2000–2002. **Diabetes Care**, v. 28, n. 7, p. 1599-1603, 1 jul. 2005.

SUN, Hong et al. Nonesterified free fatty acids enhance the inflammatory response in renal tubules by inducing extracellular ATP release. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 319, n. 2, p. F292-F303, 1 ago. 2020.

SUZUKI, Kazuo et al. Assay method for myeloperoxidase in human polymorphonuclear leukocytes. **Analytical Biochemistry**, v. 132, n. 2, p. 345-352, Jul. 1983.

SUZUKI, Katsuhiko. et al. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics. **Exercise Immunology Review**, v. 8, p. 6-48, 2002.

ŚWIDERSKA, Ewa et al. Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake. In: SZABLEWSKI, L. (Ed.). . **Blood Glucose Levels**. [s.l.] IntechOpen, 2020.

SZABLEWSKI, Leszek; SULIMA, Anna. The structural and functional changes of blood cells and molecular components in diabetes mellitus. **Biological Chemistry**, v. 398, n. 4, p. 411-423, 1 Abr. 2017.

TAN, Bee Ling.; NORHAIZAN, Mohd Esa. Effect of High-Fat Diets on Oxidative Stress, Cellular Inflammatory Response and Cognitive Function. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. 2579, 25 Out. 2019.

TELO, Gabriela H. et al. Prevalence of type 2 diabetes among adolescents in Brazil: Findings from Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (ERICA). **Pediatric Diabetes**, v. 20, n. 4, p. 389-396, Jun. 2019.

- THORENS, Bernard. GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis. **Diabetologia**, v. 58, n. 2, p. 221-232, Fev. 2015.
- TOLEDO, Frederico G. S. et al. Effects of Physical Activity and Weight Loss on Skeletal Muscle Mitochondria and Relationship With Glucose Control in Type 2 Diabetes. **Diabetes**, v. 56, n. 8, p. 2142–2147, 1 Ago. 2007.
- TOZZI, Marco; HANSEN, Jacob B.; NOVAK, Ivana. Pannexin-1 mediated ATP release in adipocytes is sensitive to glucose and insulin and modulates lipolysis and macrophage migration. **Acta Physiologica**, v. 228, n. 2, Fev. 2020.
- TROWELL, Danielli et al. Effect of concurrent strength and endurance training on run performance and biomechanics: A randomized controlled trial. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, p. 543-558, 24 nov. 2021.
- UMPIERRE, Daniel et al. Physical Activity Advice Only or Structured Exercise Training and Association With HbA_{1c} Levels in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. **Jama**, v. 305, n. 17, p. 1790, 4 Mai. 2011.
- VAN DER VEEN, Betty. S.; DE WINTHER, Menno. P. J.; HEERINGA, Peter. Myeloperoxidase: Molecular Mechanisms of Action and Their Relevance to Human Health and Disease. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 11, n. 11, p. 2899-2937, Nov. 2009.
- VAN POPPEL, Pleun C. M. et al. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves first-phase insulin secretion and insulinogenic index in subjects with impaired glucose tolerance. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 16, n. 12, p. 1269-1273, Dez. 2014.
- VARGAS-MARTÍNEZ, Eydie M. et al. Functional expression of P2X1, P2X4 and P2X7 purinergic receptors in human monocyte-derived macrophages. **European Journal of Pharmacology**, v. 888, p. 173460, Dez. 2020.
- VERKHRATSKY, Alexei; BURNSTOCK, Geoffrey. Biology of purinergic signalling: Its ancient evolutionary roots, its omnipresence and its multiple functional significance: Prospects & Overviews. **BioEssays**, v. 36, n. 7, p. 697-705, Jul. 2014.
- VIEIRA-POTTER, Victoria J. Inflammation and macrophage modulation in adipose tissues: Adipose tissue macrophage modulation. **Cellular Microbiology**, v. 16, n. 10, p. 1484-1492, Out. 2014.
- WÄNDELL, Per E. Quality of life of patients with diabetes mellitus An overview of research in primary health care in the Nordic countries. **Scandinavian Journal of Primary Health Care**, v. 23, n. 2, p. 68-74, Jun. 2005.
- WARD, Jon R. et al. Temporal Interleukin-1 β Secretion from Primary Human Peripheral Blood Monocytes by P2X7-independent and P2X7-dependent Mechanisms. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 30, p. 23147-23158, Jul. 2010.

WEI, Ming et al. Low Cardiorespiratory Fitness and Physical Inactivity as Predictors of Mortality in Men with Type 2 Diabetes. **Annals of Internal Medicine**, v. 132, n. 8, p. 605, 18 Abr. 2000.

WHITE, Charles A.; KENNEDY, John F. Methods of enzymatic analysis, 3rd edition, volume VI: Metabolites 1: Carbohydrates edited by H. U. Bergmeyer, J. Bergmeyer and M. GraRl, Verlag Chemie, Weinheim, **British Polymer Journal**, v. 17, n. 4, p. 379-379, Dez. 1985.

WILLIAMS, Rhys et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 162, p. 108072, Abr. 2020.

WILSON, Jacob M. et al. Concurrent Training: A Meta-Analysis Examining Interference of Aerobic and Resistance Exercises. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 26, n. 8, p. 2293-2307, Ago. 2012.

WINTERBOURN, Christine. C.; KETTLE, Anthony. J. Redox Reactions and Microbial Killing in the Neutrophil Phagosome. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 18, n. 6, p. 642-660, 20 Fev. 2013.

World Health Organization. REGIONAL OFFICE FOR THE EASTERN MEDITERRANEAN. Eastern Mediterranean Health Journal. **Eastern Mediterranean Health Journal**, Eastern Mediterranean Health Journal; v. 23, n. 12, 2017.

WU, Hong et al. P2X7 Receptor Expression in Peripheral Blood Monocytes Is Correlated With Plasma C-Reactive Protein and Cytokine Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: a Preliminary Report. **Inflammation**, v. 38, n. 6, p. 2076-2081, Dez. 2015.

WU, Huaizhu; BALLANTYNE, Christie M. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. **Journal of Clinical Investigation**, v. 127, n. 1, p. 43-54, 3 Jan. 2017.

XIMENES, Valdecir Farias et al. Indole ring oxidation by activated leukocytes prevents the production of hypochlorous acid. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, n. 11, p. 1575-1583, Nov. 2005.

YARIBEYGI, Habib. et al. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1-13, 9 Mar. 2020.

YEGUTKIN, Gennady. G. Nucleotide- and nucleoside-converting ectoenzymes: Important modulators of purinergic signalling cascade. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v. 1783, n. 5, p. 673-694, Maio 2008.

YEGUTKIN, Gennady. Enzymes involved in metabolism of extracellular nucleotides and nucleosides: Functional implications and measurement of activities. **Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology**, v. 49, n. 6, p. 473-497, nov. 2014.

YIP, Linda et al. Autocrine regulation of T-cell activation by ATP release and P2X₇ receptors. **The FASEB Journal**, v. 23, n. 6, p. 1685-1693, Jun. 2009.

ZELNICK, Leila R. et al. Diabetes and CKD in the United States Population, 2009–2014. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 12, n. 12, p. 1984-1990, 7 Dez. 2017.

ZHOU, Rui et al. Alteration of purinergic signaling in diabetes: Focus on vascular function. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 140, p. 1-9, Mar. 2020.

ZIMMERMANN, Herbert. History of ectonucleotidases and their role in purinergic signaling. **Biochemical Pharmacology**, v. 187, p. 114322, Mai. 2021.

ZIMMERMANN, Herbert; ZEBISCH, Matthias; STRÄTER, Norbert. Cellular function and molecular structure of ecto-nucleotidases. **Purinergic Signalling**, v. 8, n. 3, p. 437-502, Set. 2012.

ZYMA, Marharyta; PAWLICZAK, Rafal. Characteristics and the role of purinergic receptors in pathophysiology with focus on immune response: Purinergic receptors are widely expressed in immune cells and regulate high variety of their functions, taking part in pathogenesis of many diseases. **International Reviews of Immunology**, v. 39, n. 3, p. 97-117, 3 Mai. 2020.

APÊNDICES

APÊNDICE A

TCLE PARA MAIORES DE 18 ANOS
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/UFFS
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
**EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE PARÂMETROS GLICÊMICOS,
LIPÊMICOS, PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO E SISTEMA
PURINÉRGICO EM MULHERES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Prezado participante, Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa Efeitos do Exercício Físico sobre parâmetros glicêmicos, lipêmicos, parâmetros de estresse oxidativo e sistema purinérgico em mulheres com diabetes mellitus tipo 2.

O projeto foi aprovado no CEP no dia ___/___/2021, sob o CAEE: _____.

Desenvolvida por André Campos de Lima, discente de Mestrado em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus de Chapecó/SC, sob orientação da Professora Dra. Andreia Machado Cardoso e co-orientação da Professora Dra. Aline Manica.

O objetivo central do estudo é: Avaliar o efeito de um protocolo de treinamento físico concorrente sobre parâmetros glicêmicos, lipêmicos, do sistema oxidativo e sistema purinérgico em mulheres com Diabetes Mellitus tipo 2. O diabetes mellitus tipo 2 é uma doença que afeta muitas pessoas, e quando ela não é bem controlada acaba provocando mais doenças como a hipertensão (pressão alta), problemas no coração, colesterol e triglicérides alto, aumento o peso, pode prejudicar a visão e os rins, além de deixar as pessoas muitas vezes dependentes de remédio para controlar a doença. Para ajudar a tratar a diabetes, realizar exercício físico é uma sugestão pelo Ministério da Saúde e por muitos médicos, pois ela ajuda a diminuir os níveis de açúcar no sangue, diminui a quantidade de medicação ingerida, também ajuda a controlar a pressão alta, diminui a gordura corporal, melhora a disposição e a qualidade de vida.

O convite a sua participação se deve critérios a de inclusão a pesquisa, como estar na faixa etária entres 40 e 60 anos; ter DM2 clinicamente comprovada; não estar praticando EF por pelo menos 4 meses, manter hábitos alimentares cotidianos; caso faça uso de medicação, manter conforme orientação médica. A sua **participação e dedicação** é de extrema importância, pois estará fazendo parte de uma pesquisa que visa auxiliar no tratamento de diabetes mellitus tipo 2.

Sua participação não é obrigatória e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como desistir da colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação e sem nenhuma forma de penalização. Você não será penalizado de nenhuma maneira caso decida não consentir sua participação, ou desista da mesma. Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa.

Você não receberá remuneração e nenhum tipo de recompensa nesta pesquisa, sendo sua participação voluntária. Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas. Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa e o material armazenado em local seguro.

A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

Você responderá um questionário sobre como está a sua saúde, um questionário de como está a sua alimentação, você será pesada, sua altura e cintura serão medidas, você fará exames de sangue, fará testes de força da sua musculatura e de resistência da sua respiração. Você irá participar de 18 semanas de exercício físico, com acompanhamento de acadêmicos de educação física e profissionais formados 2 vezes na semana, em dias não consecutivos.

O questionário sobre sua saúde e sua alimentação não será gravado, será respondido em torno de 40 minutos, um estagiário vai explicar a você como funcionará o questionário, vamos aplicá-lo para sabermos como está sua saúde e sua alimentação nos últimos anos. Antes dos questionários serem aplicados, sua pressão será verificada.

Após os questionários serem respondidos, você será encaminhada para uma sala onde irão te pesar, medir sua cintura e altura, após isso vão aplicar um teste de força de braço com você, e um teste que você vai precisar subir e descer uma caixa por 3 minutos. Serão verificados os batimentos do seu coração com um relógio em seu pulso. No momento do teste de subir e descer o degrau se não se sentir bem, pode comunicar o avaliador que estará ao seu lado que ele vai te colocar em uma cadeira, verificar sua pressão e te dar água caso você solicite. Os testes de força, de subir e descer a caixa e de medir peso, altura e cintura, vão demorar em torno de 15 minutos.

As coletas de sangue vão ser realizadas na UNOCHAPECÓ. A data e a sala que irão ocorrer as coletas, vão ser informadas por meio de uma ligação ou mensagem para o celular.

Primeiro vamos realizar uma semana de adaptação para que você conheça os aparelhos da academia e como eles funcionam. Depois vamos iniciar as 16 semanas de treinamento, onde você irá receber um treino que deverá ser seguido, e a cada mês receberá um treino novo mudando os exercícios e quando completar as 16 semanas de treino, vamos realizar novamente as avaliações. Em todos os treinos estagiários de educação física e professores formados irão estar acompanhando você, então caso tenha alguma dúvida ou precise de ajuda, pode chamar algum deles que sempre irão te ajudar. Os treinos na academia irão durar em torno de 50 minutos.

Lembre-se de não faltar as aulas, pois com quatro faltas consecutivas (seguidas) que você tiver não poderá mais participar do programa de exercícios físicos.

Como estamos enfrentando a pandemia do coronavírus precisamos adotar alguns cuidados, para que ninguém acabe adquirindo o vírus, para isso sempre antes de entrar na academia você encontrará no chão um tapete onde os calçados devem ser limpos, na porta de entrada você encontrará um tubo com álcool em gel deverá passar em suas mãos, um estagiário irá verificar a sua temperatura. Sempre precisará utilizar máscara para treinar, então não esqueça da sua máscara, é de extrema necessidade. Após usar o aparelho da academia deverá ser higienizado, os estagiários irão estar auxiliando, mas caso você consiga sempre estará disponível panos e álcool para a limpeza dos aparelhos.

A pesquisa que você irá participar, contará com cerca de 60 mulheres com 40 a 60 anos de idade, com ou sem diabetes mellitus tipo 2.

Não teremos gravação das entrevistas nem dos treinos realizados, mas vamos precisar fotografar momentos do treinamento, então caso aceite que sejam realizados fotografia assinale a alternativa abaixo “Autorizo a fotografia”, ou se não aceitar assinale “Não autorizo fotografia”.

Assinale a seguir conforme sua autorização:

Autorizo gravação (fotografia) Não autorizo gravação (fotografia)

Todos os materiais coletados nos questionários, e dos testes que você irá realizar serão armazenados, em arquivos digitais, mas somente terão acesso às mesmas o pesquisador, e sua orientadora e co-orientadora.

Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, físico ou digital, por um período de cinco anos.

O benefício relacionado com a sua colaboração nesta pesquisa é o de reduzir a gordura do seu corpo, e aumentar a massa magra (músculos), aumento da disposição para realizar tarefas de vida diária, melhora da concentração, equilíbrio, força muscular e aptidão cardiorrespiratória. Sua participação também irá ajudar no desenvolvimento, de uma forma de realizar exercício físico para ajudar no tratamento de diabetes mellitus tipo 2.

A participação na pesquisa poderá causar riscos como: dor muscular e cansaço, crises de hipoglicemia durante e após os exercícios físicos, desconforto psicológico ao relatarmos nos testes de saúde e alimentar como estão sua saúde e como estão se sentindo. Na coleta de sangue, poderá sofrer desconfortos como ansiedade, dor por conta da picada da agulha, hematoma, sangramento persistente e alergia, em virtude do atual tempo pandêmico, você corre o risco de se contaminar com o coronavírus.

Medidas serão adotadas durante a pesquisa para prevenir ou minimizar os riscos como: para diminuir as dores musculares e cansaço, será realizado o aquecimento inicial e um relaxamento no final da aula. Para redução do risco de hipoglicemia, será feita a verificação da glicemia capilar antes de iniciar o treino, durante o treinamento e após o treinamento, em cada sessão. Caso ocorra muitas crises de hipoglicemia a será solicitado que a você converse com médico responsável para ajustar medicação. No teste de subir e descer a caixa caso não se sintam bem, a orientação é que comunique a pessoa que está aplicando o teste. O teste será interrompido e você será conduzida até uma cadeira para descansar e relaxar, sua pressão será verificada e caso queira irá tomar água.

Durante a aplicação do questionário de saúde e de alimentação, caso você se emocione a aplicação do questionário é interrompida e você receberá lenços de papel e água caso necessite, será destinado alguns minutos para você se recuperar e após isso se dará sequência na aplicação do teste.

Na coleta de sangue para diminuir os riscos você estará sendo acompanhada por acadêmicos de medicina e autor da pesquisa auxiliando sempre que necessário para agilizar os processos. A pessoa que irá coletar seu sangue será instruída a tomar todos os cuidados, caso você não se sinta bem comunique que estiver ao seu lado. Para evitar a contaminação do coronavírus, medidas de higienização, orientação, cuidados individuais e coletivos serão adotados.

Ao término do estudo vamos organizar uma reunião para te entregar os seus resultados, caso você prefira podemos enviar pelo seu e-mail ou whatsapp. Contudo, caso não possamos nos reunir por conta, da classificação da região de Chapecó por causa da

pandemia, iremos enviar todos os seus resultados via whatsapp ou e-mail em formato de relatório.

Os resultados serão divulgados em eventos e/ou publicações científicas mantendo sigilo dos dados pessoais. Caso concorde em participar, uma via deste termo ficará em seu poder e a outra será entregue ao pesquisador. Não receberá cópia deste termo, mas apenas uma via. Desde já agradecemos sua participação!

Chapecó, SC ___ de _____, 2021

Assinatura do Pesquisador Responsável

Andréia Machado Cardoso

Contato profissional com o(a) pesquisador(a) responsável:

Tel: 54 – 984137256 ou 49 999611000 ou 49 91661637

e-mail: andreia.cardoso@uffs.edu.br apfandrei@hotmail.com ou andre.campos03@gmail.com para correspondência: Universidade Federal da Fronteira Sul/UFFS, Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul, CEP 89815-899 - Chapecó - Santa Catarina – Brasil.

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS: Tel e Fax - (0XX) 49- 2049-3745 E-Mail: cep.uffs@uffs.edu.br

http://www.uffs.edu.br/index.php?option=com_content&view=article&id=2710&Itemid=1101&site=proppg

Endereço para correspondência: Universidade Federal da Fronteira Sul/UFFS - Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS, Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul, CEP 89815-899 Chapecó - Santa Catarina – Brasil)

Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Nome completo do (a) participante: _____

Assinatura:

APÊNDICE B**DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA DAS INSTITUIÇÕES
ENVOLVIDAS**

Com o objetivo de atender às exigências para obtenção de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos, o **Prof. Dr. Clodoaldo Antônio de Sá**, Coordenador do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde da Universidade Comunitária da Região de Chapecó (UNOCHAPECÓ), envolvido no projeto de pesquisa intitulado **“Efeitos do exercício físico sobre parâmetros glicêmicos, lipêmicos, parâmetros de estresse oxidativo e sistema purinérgico em mulheres com diabetes mellitus tipo 2”** declara estar ciente e de acordo com seu desenvolvimento nos termos propostos, salientando que os pesquisadores deverão cumprir os termos da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e as demais legislações vigentes.



Assinatura do Pesquisador Responsável
Prof. Dra Andréia Machado Cardoso



Prof. Dr. Clodoaldo Antônio de Sá
Coordenador Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Colégio de Ciências da Saúde
UnoChapecó

Chapecó, 19 de janeiro de 2021.

APÊNDICE C – Familiarização

Protocolo de Familiarização		
Exercício	Serie	Repetições
Crucifixo Aparelho	3	12 a 15
Leg Press	3	12 a 15
Remada Dorsal com Manopla	3	12 a 15
Extensão de joelho	3	12 a 15
Flexão de joelho	3	12 a 15
Bíceps	3	12 a 15
Tríceps	3	12 a 15
Adução de quadril	3	12 a 15
Abdução de quadril	3	12 a 15
Panturrilha	3	12 a 15
Alongamentos		

APÊNDICE D – Macroциclo de treinamento

PROTOCOLO DE TREINAMENTO MISTO									
DESCRIÇÃO	EXERCICIO	SERIES	REPETIÇÕES	INTERVALO	CARGA	ON	OFF	INTENSIDADE	
1A	Mesociclo 1	Alongamento	1	5 Min					
		Aquecimento	1	5 Min	45 segundos	60% Fcmax			Borg12
		Remada Aparelho	3	18-20RM	45 segundos		2	2	Borg12
		Agachamento Livre halter com press	3	1 Min	45 segundos				Borg12
		Elipitico ou Esteira	3	18-20RM	45 segundos	65% Fcmax			Borg12
		Crucifixo invertido	3	18-20RM	45 segundos		2	2	Borg12
		Cadeira extensora	3	18-20RM	45 segundos		2	2	Borg12
		Elipitico ou Esteira	3	1 Min	45 segundos	65% Fcmax			Borg12
		3	18-20RM	45 segundos					
DESCRIÇÃO	EXERCICIO	SERIES	REPETIÇÕES	INTERVALO	CARGA	ON	OFF	INTENSIDADE	
1B	Mesociclo 1	Alongamento	1	5 Min					
		Aquecimento	1	5 Min	45 segundos	65% Fcmax			Borg12
		Crucifixo	3	18-20 RM	45 segundos		2	2	Borg12
		Cadeira Flexora	3	18-20 RM	45 segundos		2	2	Borg12
		Elipitico ou Esteira	3	18-20 RM	45 segundos	65% Fcmax			Borg12
		Supino com halter	3	18-20 RM	45 segundos		2	2	Borg12
		Leg press	3	18-20 RM	45 segundos		2	2	Borg12
		Bike	3	18-20 RM	45 segundos	65% Fcmax			Borg12
		3	30 segundos	45 segundos		2	2	Borg12	
DESCRIÇÃO	EXERCICIO	SERIES	REPETIÇÕES	INTERVALO	CARGA	ON	OFF	INTENSIDADE	
2A	Mesociclo 2	Alongamento	1	5 Min	45 segundos				
		Agachamento Sumô com anilha ou halter	3	15-12 RM	45 segundos		3	3	Borg 14
		Puxada Dorsal	3	15-12 RM	45 segundos		2	2	Borg 14
		Esteira Inclinada 3% a 5%	1	4 min	45 segundos	70% Fcmax			Borg 14
		Cadeira Flexora	3	15-12 RM	45 segundos		3	3	Borg 14
		Remata TRX	3	15-12 RM	45 segundos		2	2	Borg 14
		Esteira Inclinada 3% a 5%	1	4 min	45 segundos	70% Fcmax			Borg 14
		Remada em Decúbito Dorsal	3	15-12 RM	45 segundos		2	2	Borg 14
		1	5 min		65% Fcmax			Borg 14	
DESCRIÇÃO	EXERCICIO	SERIES	REPETIÇÕES	INTERVALO	CARGA	ON	OFF	INTENSIDADE	
2B	Mesociclo 2	Alongamento	1	5 Min					
		Supino Aparelho	3	15-12RM	45 segundos		3	3	Borg 14
		Agachamento com Bastão ou Cadeira	3	15-12RM	45 segundos		2	2	Borg 14
		Esteira Inclinada 3% a 5%	1	4 min	45 segundos	70% Fcmax			Borg 14
		Puxada alternando pernas	3	15-12RM	45 segundos		3	3	Borg 14
		Afundo	3	15-12RM	45 segundos		2	2	Borg 14
		Esteira Inclinada 3% a 5%	1	4 min	45 segundos	70% Fcmax			Borg 14
		Abdominal sentado alternando pernas	3	15-12RM	45 segundos				Borg 14
		1	5 min		65% Fcmax			Borg 14	

DESCRIÇÃO		EXERCÍCIO	SERIES	REPETIÇÕES	INTERVALO	CARGA	ON	OFF	INTENSIDADE
3A	Mesociclo 3	Alongamento	1	5 min	45 segundos				
		Pull Down Barra	3	18-16 RM	45 segundos		2	2	Borg 15
		Extensão de quadril com caneleira	3	18-16 RM	45 segundos		3	2	Borg 15
		Sobe e desce caixa step	1	4 min	45 segundos	70-75% Fcmáx			
		Agachamento sumô com remada KTP ou	3	18-16 RM	45 segundos		3	2	Borg 15
		Abdutora	3	18-16 RM	45 segundos		2	2	Borg 15
		Sobe e desce caixa step	1	4 min	45 segundos	70-75% Fcmáx			
		Abdominal Tesoura	3	18-16 RM	45 segundos		2	2	Borg 15
		Alongamento Final	1	5 min					
DESCRIÇÃO		EXERCÍCIO	SERIES	REPETIÇÕES	INTERVALO	CARGA	ON	OFF	INTENSIDADE
3B	Mesociclo 3	Alongamento	1	5 min	45 segundos				
		Leg Press	3	18-16 RM	45 segundos		2	2	Borg 15
		Pull over Banco	3	18-16 RM	45 segundos		2	2	Borg 15
		Elíptico	3	1 min	45 segundos	70-75% Fcmáx			
		Adutora	3	18-16 RM	45 segundos		3	2	Borg 15
		Remada com barra do cross agachada	3	18-16 RM	45 segundos		3	2	Borg 15
		Elíptico	3	1 min	45 segundos	70-75% Fcmáx			
		Prancha lateral joelho apoiado	3	30 segundos	45 segundos				
		Alongamento Final	1	5 min	45 segundos				
DESCRIÇÃO		EXERCÍCIO	SERIES	REPETIÇÕES	INTERVALO	CARGA	ON	OFF	INTENSIDADE
4A	Mesociclo 4	Aquecimentos e Alongamentos Dinâmicos	1	5 min	45 segundos				
		Cadeira Extensora	3	15-12 RM	45 segundos		3	3	Borg 15
		Polichinelo	3	1 min	45 segundos	70% Fcmáx			30s leve e 30s forte
		Agachamento em L com carga	3	15-12 RM	45 segundos		3	3	Borg 15
		Press Cruzado com halter	3	15-12 RM	45 segundos		3	3	Borg 15
		Esteira	3	1 min	45 segundos	70% Fcmáx			30s leve e 30s forte
		Voador Invertido	3	15-12 RM	45 segundos		3	3	Borg 15
		Prancha Ventral	3	40 segundos	45 segundos				Borg 15
		Alongamento Final	1	5 min	45 segundos				
DESCRIÇÃO		EXERCÍCIO	SERIES	REPETIÇÕES	INTERVALO	CARGA	ON	OFF	INTENSIDADE
4B	Mesociclo 4	Aquecimentos e Alongamentos Dinâmicos	1	5 min	45 segundos				
		Abdução Lateral com caneleira	3	15-12 RM	45 segundos		3	3	Borg 15
		Flexora livre com caneleira na bola	3	15-12 RM	45 segundos		3	3	Borg 15
		Elíptico	3	1 min	45 segundos	70% Fcmáx			30s leve e 30s forte
		Elevação Pélvica com ou sem carga	3	15-12 RM	45 segundos		3	3	Borg 15
		Supino com bastão ou barra	3	15-12 RM	45 segundos		3	3	Borg 15
		Elíptico	3	1 min	45 segundos	70% Fcmáx			30s leve e 30s forte
		Abdominal com bola	3	15-12 RM	45 segundos		3	3	Borg 15
		Alongamento Final	1	5 min	45 segundos				

ANEXOS

ANEXO A - QUESTIONÁRIO SOBRE HISTÓRIA DE SAÚDE

Nome: _____ Data do Nascimento: _____
 ___/___/___

Endereço _____

Telefone: _____ Residência/Celular _____ ou _____

Ocupação: _____ Telefone _____

Comercial: _____

Estado Civil: () Casada () Divorciada () Viúva () Solteira

Médico _____ Pessoal: _____ Telefone _____

Médico _____

Endereço: _____

Motivo _____ de _____ última _____ visita _____ ao
 médico? _____

Data da última consulta e exame médico: ___/___/___ Você já foi submetido a outro
 teste de estresse com exercício? () sim () não Data e local do teste:

Já foi submetido a algum teste cardiovascular? () Sim () Não Data e local do teste:

Pessoa a ser contatada no caso de uma emergência _____

Telefone _____ Parentesco _____

Queira responder (SIM ou NÃO) ao seguinte acerca de história familiar, sua própria história e quaisquer sintomas que tenha tido:

HITÓRIA FAMILIAR			HITÓRIA PESSOAL			SINTOMAS		
Algum membro familiar próximo já sofreu:			Você já teve:			Você já teve:		
Ataque do coração	Sim	Não	Pressão Arterial elevada	Sim	Não	Dor torácica	Sim	Não
Cirurgia cardíaca	Sim	Não	Colesterol Alto	Sim	Não	Falta de ar	Sim	Não
Endoprótese (stend)			Diabetes	Sim	Não	Palpitações	Sim	Não
Coronariana	Sim	Não	Algum problema com o coração	Sim	Não	Ausência de alguns batimentos cardíacos	Sim	Não
Cateterismo Cardíaco	Sim	Não	doença das artérias	Sim	Não	Dor intermitente na perna	Sim	Não
Defeito congênito do coração	Sim	Não	doença da tireoide	Sim	Não	Tontura ou desmaio	Sim	Não
AVC	Sim	Não	doença pulmonar	Sim	Não	Fadiga –com atividade Habituais	Sim	Não
Outra doença crônica:			Asma	Sim	Não	Roncos	Sim	Não
_____			Câncer	Sim	Não	Dor nas costas	Sim	Não
_____			Doença renal	Sim	Não	Problemas ortopédicos	Sim	Não
_____			Hepatite	Sim	Não	Outros:		
_____			Outros: _____			_____		

COMENTÁRIOS DA EQUIPE:

Já foi feita alguma medição do seu colesterol? Sim () Não () Caso afirmativo, valo _____ Onde: _____

Você esta tomando alguma medicação de prescrição controlada (incluindo pílulas anticoncepcionais) ou de venda livre? Sim () Não ()

Para cada uma das suas atuais medicação, prestar a seguinte informação:

Medicação	Posologia – vezes/dia	Hora da administração	Anos com a medicação	Motivo da administração

Hospitalizações: Queira enumerar as hospitalizações recentes (mulheres não enumerar as gestações recentes)

ANO	LOCALIZAÇÃO	MOTIVO

Quaisquer outros problemas médicos/preocupações que ainda não haviam sido identificados? Sim () Não ()

Caso afirmativo, citar demais problemas/preocupações: _____

HÁBITOS RELACIONADOS AO ESTILO DE VIDA

Você costuma ter falta de ar desconfortável durante o exercício ou quando em atividades?

Sim () Não ()

Você tem sempre desconforto torácico durante o exercício? Sim () Não ()

Caso afirmativo isso passa no repouso? Sim () Não ()

Você fuma atualmente? Sim () Não () Caso afirmativo, o que? Cigarros () Charutos () Cachimbo ()

Por quanto tempo você fumou? _____ anos

Que quantidade por dia: $< \frac{1}{2}$ () $\frac{1}{2}$ a 1 maço () 1 a $1\frac{1}{2}$ () 1,5 a 2 maços () 2 maços ()

Você já deixou de fumar? Sim () Não () Quando? _____ Por quantos anos e que quantidade você já fumou? _____

Você faz uso de bebidas alcoólicas? Sim () Não () Caso afirmativo, que quantidade em uma semana? Cerveja _____ (Latas) Vinho _____ (copos) Bebida alcoólica forte _____ (Drinques)

Você faz uso de alguma bebida cafeinada? Sim () Não () Caso afirmativo, que quantidade em uma semana? Café _____ (xícaras) Chá _____ (copos) Refrigerantes _____ (copos)

Você atualmente adota um plano dietético para redução de peso? Sim () Não () Caso afirmativo, há quanto tempo vem fazendo dieta? _____ meses.

O plano foi prescrito por médico? Sim () Não ()

Você já realizou algum tipo de dieta? Sim () Não () Caso afirmativo, com que frequência e que tipo de dieta?

AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA

Qual é seu tipo de atividade profissional? Sedentário () Leve () Moderado () Pesado ()

Você participa atualmente de alguma atividade física vigorosa em bases regulares? Sim () Não ()

Caso afirmativo, que tipo(s)? _____ Quantos dias por semana? _____

Quanto tempo cada dia? $< 15\text{min}$ () 15-30 min () 31-60min () $> 60\text{min}$ ()

Por quanto tempo você participou desse tipo de atividade? 3meses () 3-12meses () $> 1\text{ano}$ ()

Você participa de algumas atividades físicas recreativas? Sim () Não () Caso afirmativo, que atividades?

Em média: com que frequência? _____ vezes/semana; por quanto tempo? _____ h/sessão

Por quanto tempo você participou desse tipo de atividade? $< 3\text{meses}$ 3-12 meses $> 1\text{ano}$

Qual a sua meta e seus objetivos em praticar exercício físico? _____

COMENTÁRIOS
EQUIPE:

DA

ANEXO B - Como ter uma alimentação Saudável
Ministério da Saúde

1 – Qual é, em média, a quantidade de frutas (unidade/fatia/pedaço/copo de suco natural) que você consome por dia?

- a) () não como fruta nem tomo suco natural de frutas todos os dias
- b) () 3 ou mais unidades/fatias/pedaços/copos de suco natural
- c) () 2 unidades/fatias/pedaços/copos de suco natural
- d) () 1 unidade/fatia/pedaço/copo de suco natural

2 – Qual é, em média, a quantidade de legumes e verduras que você come por dia?

Atenção: não considere nesse grupo tubérculo e raízes.

- a) () não como legumes, nem verduras todos os dias.
- b) () 3 ou menos colheres de sopa
- c) () 4 a 5 colheres de sopa
- d) () 6 a 7 colheres de sopa por dia
- e) () 8 ou mais colheres de sopa por dia

3 – Qual é, em média, a quantidade que você come dos seguintes alimentos: feijão de qualquer tipo ou cor, lentilha, ervilha, grão-de-bico, soja, fava, sementes ou castanhas?

- a) () Não consumo
- b) () 2 ou mais colheres de sopa por dia
- c) () Consumo menos de 5 vezes por semana
- d) () 1 colher de sopa ou menos por dia

4 – Qual é a quantidade, em média, que você consome por dia dos alimentos listados abaixo?

- a) Arroz, milho e outros cereais (inclusive os matinais); mandioca/macaxeira/aipim, cará ou inhame; macarrão e outras massas; batata-inglesa, batata-doce, batata-baroa ou mandioquinha: _____ colheres de sopa
- b) Pães: _____ unidades/fatias
- c) Bolos sem cobertura e/ou recheio: _____ fatias
- d) Biscoito ou bolacha sem recheio: _____ unidades

5 – Qual é, em média, a quantidade de carnes (gado, porco, aves, peixes e outras) ou ovos que você come por dia?

- a. () Não consumo nenhum tipo de carne
- b. () 1 pedaço/fatia/colher de sopa ou 1 ovo
- c. () 2 pedaços/fatias/colheres de sopa ou 2 ovos
- d. () Mais de 2 pedaços/fatias/colheres de sopa ou mais de 2 ovos

6 – Você costuma tirar a gordura aparente das carnes, a pele do frango ou outro tipo de ave?

- a. () Sim
- b. () Não
- c. () Não como carne vermelha ou frango

7 – Você costuma comer peixes com qual frequência?

- a. Não consumo
- b. Somente algumas vezes no ano
- c. 2 ou mais vezes por semana
- d. De 1 a 4 vezes por mês

8 – Qual é, em média, a quantidade de leite e seus derivados (iogurtes, bebidas lácteas, coalhada, requeijão, queijos e outros) que você come por dia?

Pense na quantidade usual que você consome: pedaço, fatia ou porções em colheres de sopa ou copo grande (tamanho do copo de requeijão) ou xícara grande, quando for o caso.

- a. Não consumo leite, nem derivados (vá para a questão 10)
- b. 3 ou mais copos de leite ou pedaços/fatias/porções
- c. 2 copos de leite ou pedaços/fatias/porções
- d. 1 ou menos copos de leite ou pedaços/fatias/porções

9 – Que tipo de leite e seus derivados você habitualmente consome?

- a. Integral
- b. Com baixo teor de gorduras (semidesnatado, desnatado ou *light*)

10 – Pense nos seguintes alimentos: frituras, salgadinhos fritos ou em pacotes, carnes salgadas, hambúrgueres, presuntos e embutidos (salsicha, mortadela, salame, linguiça e outros). Você costuma comer qualquer um deles com que frequência?

- a. Raramente ou nunca
- b. Todos os dias
- c. De 2 a 3 vezes por semana
- d. De 4 a 5 vezes por semana
- e. Menos que 2 vezes por semana

11 – Pense nos seguintes alimentos: doces de qualquer tipo, bolos recheados com cobertura, biscoitos doces, refrigerantes e sucos industrializados. Você costuma comer qualquer um deles com que frequência?

- a. Raramente ou nunca
- b. Menos que 2 vezes por semana
- c. De 2 a 3 vezes por semana
- d. De 4 a 5 vezes por semana
- e. Todos os dias

12 – Qual tipo de gordura é mais usado na sua casa para cozinhar os alimentos?

- a. Banha animal ou manteiga
- b. Óleo vegetal como: soja, girassol, milho, algodão ou canola
- c. Margarina ou gordura vegetal

13 – Você costuma colocar mais sal nos alimentos quando já servidos em seu prato?

- a. Sim
- b. Não

14 – Pense na sua rotina semanal: quais as refeições você costuma fazer habitualmente no dia?

Assinale no quadro abaixo as suas opções. Cada item vale um ponto, a pontuação final será a soma deles.

	Não (0)	Sim (1)
Café da manhã		
Lanche da manhã		
Almoço		
Lanche ou café da tarde		
Jantar ou café da noite		
Lanche antes de dormir		
Pontuação		

15 – Quantos copos de água você bebe por dia? Inclua no seu cálculo sucos de frutas naturais ou chás (exceto café, chá preto e chá mate).

- a. Menos de 4 copos
- b. 8 copos ou mais
- c. 4 a 5 copos
- d. 6 a 8 copos

16 – Você costuma consumir bebidas alcoólicas (uísque, cachaça, vinho, cerveja, conhaque etc.) com qual frequência?

- a. Diariamente
- b. 1 a 6 vezes na semana
- c. Eventualmente ou raramente (menos de 4 vezes ao mês)
- d. Não consumo

17 – Você faz atividade física REGULAR, isto é, pelo menos 30 minutos por dia, todos os dias da semana, durante o seu tempo livre?

Considere aqui as atividades da sua rotina diária como o deslocamento a pé ou de bicicleta para o trabalho, subir escadas, atividades domésticas, atividades de lazer ativo e atividades praticadas em academias e clubes. Os 30 minutos podem ser divididos em 3 etapas de 10 minutos.

- a. Não
- b. Sim
- c. 2 a 4 vezes por semana

18 – Você costuma ler a informação nutricional que está presente no rótulo de alimentos industrializados antes de comprá-los?

- a. Nunca
- b. Quase nunca
- c. Algumas vezes, para alguns produtos
- d. Sempre ou quase sempre, para todos os produtos

Somatório de Pontuação e Classificação

- 1 – a) 0 b) 3 c) 2 d) 1
 2 – a) 0 b) 1 c) 2 d) 3 e) 4
 3 – a) 0 b) 3 c) 1 d) 2
 4 -

Soma das porções	Pontuação Final
0	0
< 3	1
3- 4,4	2
4,5 – 7,5	3
>7,5	4

- 5 – a) 1 b) 2 c) 3 d) 0
 6 – a) 3 b) 0 c) 2
 7 – a) 0 b) 1 c) 3 d) 2
 8 – a) 0 b) 3 c) 2 d) 1
 9 – a) 1 b) 3
 10 – a) 4 b) 0 c) 2 d) 1 e) 3
 11 – a) 4 b) 3 c) 2 d) 1 e) 0
 12 – a) 0 b) 3 c) 0
 13 – a) 0 b) 3
 14-

Soma das porções	Pontuação final
<3	0
3-4	2
5-6	3

- 15 – a) 0 b) 3 c) 1 d) 2
 16 – a) 0 b) 1 c) 2 d) 3
 17 – a) 0 b) 3 c) 2
 18 – a) 0 b) 1 c) 2 d) 3

Até 28 pontos:

Você precisa tornar sua alimentação e seus hábitos de vida mais saudáveis! Dê mais atenção à alimentação e atividade física. Verifique os 10 Passos para uma Alimentação Saudável e adote-os no seu dia-a-dia. Para iniciar, escolha aquele que lhe pareça mais fácil, interessante ou desafiador e procure segui-lo todos os dias.

29 a 42 pontos:

Fique atento com sua alimentação e outros hábitos como atividade física e consumo de líquidos. Verifique nos 10 Passos para uma Alimentação Saudável qual(is) deles não faz(em) parte do seu dia-a-dia, adote-o(s) na sua rotina!

43 pontos ou mais:

Parabéns! Você está no caminho para o modo de vida saudável. Mantenha um dia-a-dia ativo e verifique os 10 Passos para uma Alimentação Saudável. Se identificar algum que não faz parte da sua rotina, adote-o.

ANEXO C – Escala de percepção subjetiva de esforço (BORG, 2000)

ESCALA DE PERCEPÇÃO DE ESFORÇO	
6	MUITO, MUITO LEVE
7	
8	
9	MUITO LEVE
10	
11	LEVE
12	
13	UM POUCO PESADO
14	
15	PESADO
16	
17	MUITO PESADO
18	
19	EXTREMAMENTE PESADO
20	

ANEXO D – Avaliação do VO₂máx estimado

	MIN
Level 1 0.5 m/s □ □ □	0 □ □ □
Level 2 0.67 m/s □ □ □ □	1 □ □ □ □
Level 3 0.84 m/s □ □ □ □ □	2 □ □ □ □ □
Level 4 1.01 m/s □ □ □ □ □ □	3 □ □ □ □ □ □
Level 5 1.18 m/s □ □ □ □ □ □ □	4 □ □ □ □ □ □ □
Level 6 1.35 m/s □ □ □ □ □ □ □ □	5 □ □ □ □ □ □ □ □
Level 7 1.52 m/s □ □ □ □ □ □ □ □ □	6 □ □ □ □ □ □ □ □ □
Level 8 1.69 m/s □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	7 □ □ □ □ □ □ □ □ □ □
Level 9 1.86 m/s □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	8 □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □
Level 10 2.03 m/s □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	9 □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □
Level 11 2.20 m/s □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	10 □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □
Level 12 2.37 m/s □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	11 □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □
Level 13 2.54 m/s □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	12 □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □
Level 14 2.57 m/s □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	13 □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □
Level 15 2.88 m/s □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	14 □

$$VO_2 \text{ peak(predicted)} = 19.793 + (0.02 \times \text{distance walked}) - (0.236 \times \text{age})$$