

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CHAPECÓ
CURSO DE MEDICINA**

**LUCAS MACEDO CHAVES
SAMANTHA NUNCIO PRESTES**

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO EM CIRCUITO SOBRE OS
COMPONENTES DO SISTEMA PURINÉRGICO E PARÂMETROS DE ESTRESSE
OXIDATIVO EM MULHERES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2**

CHAPECÓ

2023

LUCAS MACEDO CHAVES
SAMANTHA NUNCIO PRESTES

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO EM CIRCUITO SOBRE OS
COMPONENTES DO SISTEMA PURINÉRGICO E PARÂMETROS DE ESTRESSE
OXIDATIVO EM MULHERES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como
parte dos requisitos para obtenção do grau de Médico(a).

Orientador: Prof. Dr.^a Andréia Machado Cardoso

CHAPECÓ
2023

Lucas Macedo Chaves e Samantha Nuncio Prestes

Efeitos do treinamento físico em circuito sobre os componentes do sistema purinérgico e de estresse oxidativo em mulheres com diabetes mellitus tipo 2

Trabalho de curso de graduação apresentado como requisito para obtenção de aprovação no respectivo componente da grade do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul - *campus* Chapecó.

Orientador(a): Prof^ª. Dr^ª. Andréia Machado Cardoso

Este trabalho de curso foi defendido e aprovado pela banca em: 05/07/2023

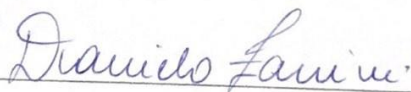
BANCA EXAMINADORA



Prof^ª. Dr^ª. Andréia Machado Cardoso



Prof^ª. Dr^ª. Aline Mânica



Prof^ª. Dr^ª. Daniela Zanini

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Chaves, Lucas Macedo
EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO EM CIRCUITO SOBRE OS
COMPONENTES DO SISTEMA PURINÉRGICO E PARÂMETROS DE
ESTRESSE OXIDATIVO EM MULHERES COM DIABETES MELLITUS
TIPO 2 / Lucas Macedo Chaves, Samantha Nuncio Prestes.
-- 2023.
46 f.:il.

Orientadora: Dr.* Andréia Machado Cardoso

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Chapecó, SC, 2023.

1. Diabetes Mellitus. 2. Sinalização Purinérgica. 3.
Estresse Oxidativo. 4. Plaquetas. 5. Exercício Físico.
I. Prestes, Samantha Nuncio II. Cardoso, Andréia
Machado, orient. III. Universidade Federal da Fronteira
Sul. IV. Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

ABSTRACT

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica muito prevalente, caracterizada por um estado hiperglicêmico decorrente da resistência à insulina nos tecidos periféricos e associada a importantes níveis de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo. Sabe-se que o estado pró-trombótico é importante fator na morbimortalidade da doença, e a sinalização purinérgica e o estresse oxidativo podem exacerbar esses processos. Diante disso, o exercício físico é capaz de modular de forma benéfica estes componentes, no entanto, ainda não são conhecidos os efeitos do treinamento misto em circuito em parâmetros purinérgicos plaquetários e de estresse oxidativo em mulheres com DM2. Assim, investigamos o efeito de um protocolo de treinamento físico misto em circuito com duração de 16 semanas nas ectonucleotidasas de plaquetas, bem como em níveis de oxidantes, antioxidantes e adenosina trifosfato (ATP) no soro de mulheres com DM2. Esses parâmetros foram avaliados antes e após a intervenção do exercício físico, tanto no grupo diabetes quanto no grupo controle, caracterizando um estudo experimental transversal do tipo comparativo com grupo controle e de delineamento quantitativo. Em plaquetas, após a intervenção, notou-se redução na atividade da enzima ectonucleotidase difosfohidrolase (E- NTPDase) quando o substrato foi a adenosina difosfato (ADP), e também diminuição nos níveis de ATP extracelular. Além disso, o exercício promoveu aumento de antioxidantes e diminuição de oxidantes. Logo, o exercício físico do tipo misto em circuito mostrou-se uma valiosa estratégia na modulação de componentes muito importantes para o controle da DM2 em mulheres ao atuar em favor de um padrão de anti-agregação plaquetária.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Sinalização Purinérgica; Estresse oxidativo; Plaquetas; Exercício Físico.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is an important cause of morbidity and mortality in Brazil and worldwide. It is a very prevalent chronic disease, characterized by a hyperglycemic state resulting from insulin resistance in peripheral tissues. It is well established that the prothrombotic state is an important factor in the morbidity and mortality of the disease, and purinergic signaling and oxidative stress can increase these processes. Taking this into account, physical exercise can beneficially modulate these components, however, the effects of mixed circuit training on purinergic and oxidative aspects of women with T2DM have not been studied before. Therefore, we investigated the effect of a 16-week mixed circuit physical training protocol on platelet ectonucleotidases, as well as levels of oxidants, antioxidants, and adenosine triphosphate (ATP) in the serum of women with T2DM, these were evaluated before and after the intervention of physical exercise, both in the diabetes group and in the control group. In platelets, after the intervention, there was a reduction in the activity of the enzyme ectonucleotidase diphosphohydrolase (E-NTPDase) when the substrate was adenosine diphosphate (ADP) and also decreased levels of extracellular ATP. In addition, exercise promoted an increase in antioxidants and a decrease in oxidants defenses. Therefore, physical exercise of the mixed type in circuit proved to be a valuable strategy in the modulation of essential components for controlling T2DM in women in favor of an anti-aggregation pattern.

Keywords: Diabetes Mellitus; Purinergic Signalling; Oxidative Stress; Platelets; Physical Exercise

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Diagrama de Fluxo da amostra.....	16
Figura 2 – Atividade das ectonucleotidases e níveis de ATP extracelular antes (pré) e após (pós) a aplicação do treinamento misto em circuito.....	29
Figura 3 – Parâmetros de estresse oxidativo antes (pré) e após (pós) a aplicação do treinamento misto em circuito	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Macroциclo de treinamento	17
Tabela 2 – Parâmetros hemodinâmicos no grupo controle (GC) e grupo diabético (GD) antes (pré) e após (pós) a aplicação do protocolo de treinamento misto em circuito	24
Tabela 3 – Parâmetros antropométricos no grupo controle (GC) e grupo diabético (GD) antes (pré) e após (pós) a aplicação do protocolo de treinamento misto em circuito	25
Tabela 4 – Parâmetros bioquímicos no grupo controle (GC) e grupo diabético (GD) antes (pré) e após (pós) a aplicação do protocolo de treinamento misto em circuito	27
Tabela 5 – Medicamentos antidiabéticos utilizados pelo GD.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	American Diabetes Association
ADP	adenosina difosfato
AMP	adenosina monofosfato
AMPC	monofosfato cíclico de adenosina
ATA	ácido tricloroacético
ATP	adenosina trifosfato
CC	circunferência de cintura
CCO	circunferência de coxa
CT	colesterol total
DM2	diabetes mellitus tipo 2
Dexa	dupla emissão de raios-X
E-NTPDase	enzima ectonucleotidase difosfohidrolase
E-NT5	enzima ecto-5'-nucleotidase
EROS	espécies reativas de oxigênio
GC	grupo controle
GD	grupo diabetes
GST	glutathione-S-transferase
HbA1c	hemoglobina glicada
HDL	lipoproteína de alta densidade (high-density lipoprotein)
IMC	índice de massa corporal
LDL	lipoproteína de baixa densidade (low-density lipoprotein)
MA	massa adiposa total
MM	massa muscular total
MPO	mieloperoxidase

PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
RCE	relação cintura e estatura
TAV	tecido adiposo visceral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	triglicerídeos totais
%G	percentual de gordura corporal
%MM	percentual de massa muscular

LISTA DE SÍMBOLOS

β	Beta
%	porcentagem
$^{\circ}\text{C}$	graus Celsius

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	METODOLOGIA	15
2.1	DELINAMENTO DE ESTUDO.....	15
2.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	15
2.2.1	GRUPO DIABETES.....	15
2.2.2	GRUPO CONTROLE.....	15
2.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	15
2.4	PACIENTES.....	15
2.5	CONTROLES	16
2.6	DESENHO DO ESTUDO	16
2.7	PROTOCOLO DE EXERCÍCIO FÍSICO	17
2.8	AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA E ANTROPOMÉTRICA.....	19
2.9	ENSAIOS BIOQUÍMICOS	20
2.9.1	Isolamento das plaquetas	20
2.9.2	Separação do soro	21
2.9.3	Atividade da -E-NTPDase1 e E-NT5.....	21
2.9.4	Quantificação do ATP	21
2.9.5	Testes in-vitro	22
2.9.6	Análises de estresse oxidativo.....	22
2.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS	23
3	RESULTADOS.....	24
3.1	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E HEMODINÂMICAS	24
3.2	PERFIL BIOQUÍMICO	27
3.3	MEDICAÇÕES PARA CONTROLE DA DM2	28
3.4	ATIVIDADE DAS ECTONUCLEOTIDASES	29
3.5	ATP EXTRACELULAR	31
3.6	AVALIAÇÃO DE OXIDANTES E ANTIOXIDANTES	31
4	DISCUSSÃO	35
5	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

A DM2 é uma doença epidêmica de grande impacto na área da saúde em nível mundial, levando a uma menor qualidade de vida e altos níveis de morbimortalidade (KHAN et al., 2019). De acordo com o Atlas da Federação Internacional de Diabetes, no ano de 2021 (FEDERATION, 2019), 10% dos adultos viviam com a doença no mundo, o que significa 537 milhões de pessoas, e há uma estimativa de que esse número atinja 643 milhões em 2030 e 783 milhões em 2045. Além disso, a diabetes foi a causa de 6,7 milhões de mortes no mesmo ano, reforçando seu impacto global na deterioração da saúde e na mortalidade.

É característico da DM2 um estado hiperglicêmico decorrente de uma resistência à ação da insulina e uma disfunção das células β pancreáticas (STUMVOLL; GOLDSTEIN; VAN HAEFTEN, 2005). As principais causas de morbidade e mortalidade dessa doença são suas complicações microvasculares, sendo elas a nefropatia, a neuropatia, a retinopatia e a disfunção erétil (FASELIS et al., 2020), e macrovasculares, caracterizado por aterosclerose, inflamação vascular, vasoconstrição e trombose, gerando um maior risco para eventos coronarianos e cerebrovasculares (HENNING, 2018). As complicações macrovasculares derivam de uma disfunção das células endoteliais, de uma fibrinólise inadequada e de um aumento na atividade plaquetária (KAUR; KAUR; SINGH, 2018).

Nesse contexto, a sinalização purinérgica tem papel importante na ativação e agregação plaquetária. Em resposta a um estímulo inicial as plaquetas secretam grânulos densos que contêm altas concentrações de nucleotídeos, esses se ligam aos receptores do tipo P2Y e P2X e levam a ampliação da resposta plaquetária a estímulos como colágeno e trombina (HECHLER; GACHET, 2011). A partir desse processo um mecanismo de controle da ativação plaquetária, do crescimento do trombo e de sua estabilidade são as enzimas do sistema purinérgico, que são capazes de controlar os níveis circulantes de ADP e ATP, sendo de suma importância pontuar que o ADP é um potente agregador plaquetário (DEAGLIO; ROBSON, 2011). A enzima NTPDase é capaz de hidrolisar o ATP e o ADP em AMP, já a enzima ecto-5'-nucleotidase (E-NT5) hidrolisa o AMP, formando a adenosina, um potente inibidor da ativação plaquetária (DEAGLIO; ROBSON, 2011).

Espécies reativas de oxigênio (EROS) também são de grande importância para a ativação plaquetária, para o processo de cascata de coagulação e também no processo de fibrinólise, fazendo com que as plaquetas sejam procoagulantes e agregantes (SARACOGLU; TETIK, 2018). Essas EROS são formadas a partir de processos fisiológicos, principalmente nas mitocôndrias durante o processo de fosforilação oxidativa, mas também por enzimas específicas, sendo sua

concentração regulada por mecanismos antioxidantes (POLI et al., 2004). Uma vez que há um desbalanço entre agentes oxidantes e antioxidantes, favorecendo a formação de EROS, aconteceo chamado estresse oxidativo (SIES, 2018).

No contexto da DM2, as alterações metabólicas levam a um aumento da produção mitocondrial de EROS nas células do endotélio, gerando o estresse oxidativo (GIACCO; BROWNLEE, 2010). Dessa maneira, foram relatados também baixos níveis de antioxidantes enzimáticos em pacientes com hiperglicemia e complicações relacionadas à DM2 (LODOVICI et al., 2009), assim como baixos níveis de antioxidantes não enzimáticos e altos níveis de marcadores de dano oxidativo foram evidenciados em pacientes com DM2 (ROCHETTE et al., 2014).

Consoante a isso, sabe-se que o exercício físico pode melhorar o estado geral de saúde. O treino de força isoladamente auxilia na melhora da composição corporal e da sensibilidade insulínica (NERY et al., 2017). Enquanto o exercício aeróbico demonstrou redução dos níveis de glicose e triglicerídeos sanguíneos, bem como, da pressão arterial sistêmica (JELLEYMAN et al., 2015; TOLEDO et al., 2007). Além disso, tanto o treinamento aeróbico quanto o treinamento resistido agem na sinalização purinérgica por diversos mecanismos (CARDOSO; SILVÉRIO; DE OLIVEIRA MACIEL, 2021). Desse modo, quando exercícios aeróbicos e anaeróbicos são realizados alternadamente em uma mesma sessão, há uma nova modalidade de exercício, denominada treino misto em circuito (FLECK et al., 2017).

Já foi demonstrado que o treinamento físico misto em circuito melhora parâmetros hemodinâmicos e antropométricos, bem como, diminui níveis glicêmicos (MAIORANA et al., 2002). Contudo, não há estudos prévios demonstrando o seu impacto na atividade de parâmetros da sinalização purinérgica e de estresse oxidativo em mulheres com DM2. Nesse contexto, nosso estudo tem o objetivo de avaliar o impacto de 16 semanas de treinamento misto em circuito na sinalização purinérgica em plaquetas, em parâmetros do estresse oxidativo, em parâmetros hemodinâmicos, bioquímicos e antropométricos em mulheres com DM2

2 METODOLOGIA

2.1 DELINAMENTO DO ESTUDO

A pesquisa possui delineamento quantitativo e caracteriza-se como um estudo experimental transversal do tipo comparativo com grupo controle.

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

2.2.1 GRUPO DIABETES

- Ser mulher;
- Ter entre 40 e 60 anos;
- Ser sedentária – não ter praticado exercício físico regular nos últimos 4 meses;
- Ter diagnóstico estabelecido de DM2.

2.2.2 GRUPO CONTROLE

- Ser mulher;
- Ter entre 40 e 60 anos;
- Ser sedentária – não ter praticado exercício físico regular nos últimos 4 meses;
- Não ter diagnóstico estabelecido de DM2.

2.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Fazer exercício concomitante ao do estudo;
- Alterar hábitos alimentares;
- Faltar mais de 4 vezes consecutivas no treinamento físico;
- Não alcançar frequência mínima de 75% no treinamento físico.

2.4 PACIENTES

Para este estudo foram selecionadas 21 voluntárias com diabetes mellitus tipo 2 da cidade de Chapecó-SC, recrutadas em um único estágio, utilizando uma amostra aleatória de mulheres de 40 a 60 anos de idade. A diabetes estabelecida previamente era caracterizada de forma consoante aos critérios laboratoriais da Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes: glicose em jejum ≥ 126 mg/dL, glicose 2 horas após sobrecarga com

75g de glicose ≥ 200 mg/dL, glicose ao acaso ≥ 200 mg/dL com sintomas inequívocos de hiperglicemia ou HbA1c $\geq 6,5\%$ (RODACKI et al., 2022).

Todas as voluntárias consentiram em participar do estudo a partir da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal da Fronteira Sul, protocolo número 4.598.914, Brasil.

A primeira coleta foi realizada nas pacientes com o diagnóstico prévio de DM2 sedentárias, constituindo os dados pré-intervenção. Em seguida, foi conduzido uma intervenção de exercício físico misto em circuito por 16 semanas. Na semana após a última sessão de exercício, foi realizada a segunda coleta de amostras, que constituíram os dados pós-intervenção.

Para isolamento de plaquetas e obtenção de soro após 8h de jejum foram coletados 20 mL de sangue periférico por punção venosa de cada paciente pré e pós intervenção por uma profissional farmacêutica habilitada.

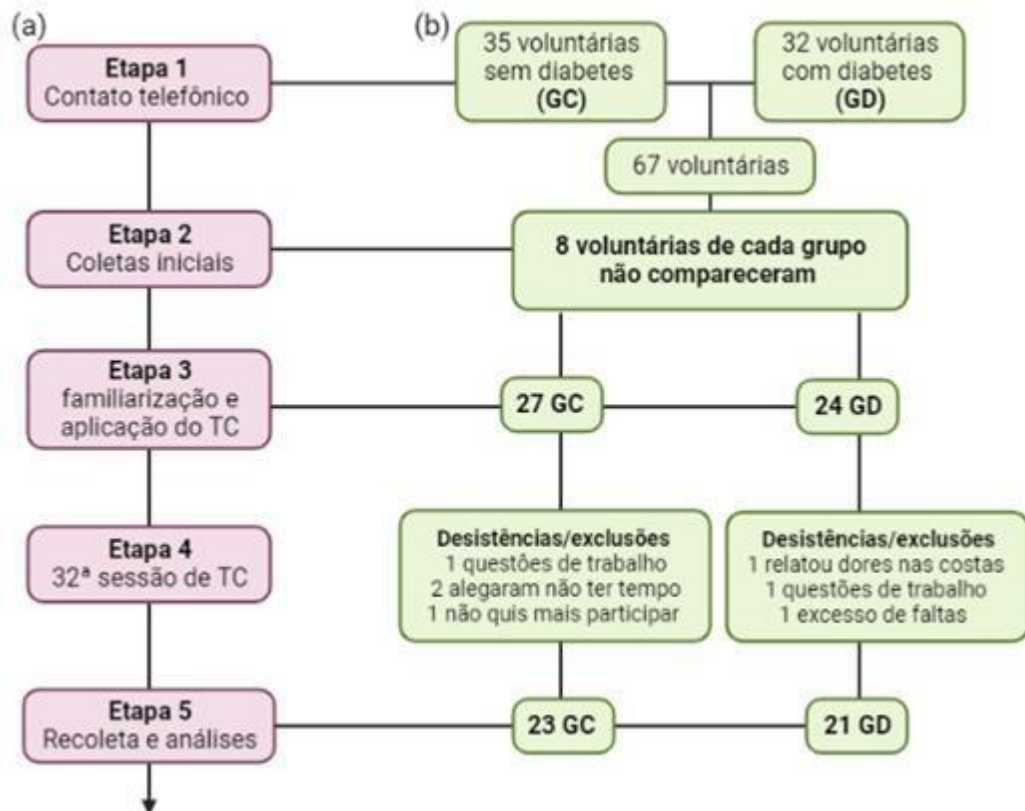
2.5 CONTROLES

Foram selecionadas 23 pacientes sem DM2 em Chapecó-SC em um único estágio, utilizando uma amostra aleatória de mulheres de 40 a 60 anos sedentárias. O protocolo de treinamento físico executado foi o mesmo das participantes com DM2. 20 mL de sangue periférico foram coletados por punção venosa de cada paciente em 8h de jejum pré e pós intervenção para isolamento de plaquetas e obtenção de soro.

2.6 DESENHO DO ESTUDO

A Figura 1 demonstra o desenho do estudo cronologicamente, desde a obtenção de voluntárias para a pesquisa, até a coleta e análise dos dados avaliados na pesquisa.

Figura 1 – Diagrama de Fluxo da amostra



Fonte: Elaborado pelos autores (2023). (a): Etapas da pesquisa. Etapa 1- Contato telefônico ou pelas redes sociais com as voluntárias; Etapa 2 - coleta inicial composta pelas avaliações físicas, antropométricas e obtenção de amostra de sangue; Etapa 3 - período em que foi aplicado o protocolo de treinamento misto em circuito (TC); Etapa 4 - última sessão de TC e agendamento da coleta; Etapa 5 - coleta dos dados da etapa 2 e realização das análises. (b): descrição da formação dos grupos de pesquisa, com desistências e exclusões.

A primeira etapa consistiu no contato, principalmente por via telefônica, através de dados obtidos nos Centros de Saúde da família do município de Chapecó, Santa Catarina. Foram realizadas também convocações nas redes sociais. Após esse processo, foi combinado um dia, com as participantes que aceitaram e se encaixavam nos critérios de inclusão, para a coleta inicial, em que foram realizadas as medições para a antropometria, aferição da PAS (pressão arterial sistólica) e PAD (pressão arterial diastólica), coleta de sangue para análises laboratoriais e assinatura do TCLE. Em seguida, a etapa 4 consistiu na aplicação do protocolo de treinamento misto em circuito em 32 sessões, ao longo de 16 semanas, iniciando com duas semanas de

familiarização. Após esse tempo as voluntárias foram submetidas à uma nova coleta em que foram realizadas as medições para a antropometria, aferição da PAS e PAD e coleta de sangue para análises laboratoriais novamente. O sangue coletado foi enviado ao laboratório da UFFS Campus Chapecó para análise.

2.7 PROTOCOLO DE EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício proposto para as pacientes foi do tipo misto em circuito, combinando exercícios aeróbicos e resistidos em forma de circuito (um ou dois exercícios de força seguido de um exercício aeróbico). Os treinos ocorreram na Academia Transformação, localizada em Chapecó-SC por um profissional habilitado da área da Educação Física.

Inicialmente, os exercícios foram realizados com menor intensidade, visando uma familiarização com o treino e as técnicas necessárias para realizá-lo, além do fato de não colocar em risco a saúde das voluntárias que estavam sedentárias. Em seguida, houve um aumento progressivo de intensidade. As voluntárias realizaram o protocolo de treino misto em circuito com duração total de 16 semanas, em uma frequência de duas vezes na semana, em dias não consecutivos, totalizando 32 sessões com duração de 50 minutos cada.

O protocolo foi dividido em 4 mesociclos de treinamento, cada um deles composto por 4 microciclos (semanais) de treino, com periodização ondulada, 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 (Tabela 1).

Tabela 1 – Macroциclo de treinamento

PROTOCOLO DE TREINAMENTO MISTO									
DESCRIÇÃO	EXERCÍCIO	SERIES	REPETIÇÕES	INTERVALO	CARGA	ON	OFF	INTENSIDADE	
1A	Mesociclo 1	Alongamento	1	5 Min					
		Aquecimento	1	5 Min	45 segundos	60% Fomax			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% Fomax			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% Fomax			Borg12
	Abdominal supra	3	18-20RM	45 segundos					
DESCRIÇÃO	EXERCÍCIO	SERIES	REPETIÇÕES	INTERVALO	CARGA	ON	OFF	INTENSIDADE	
1B	Mesociclo 1	Alongamento	1	5 Min					
		Aquecimento	1	5 Min	45 segundos	65% Fomax			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% Fomax			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% Fomax			Borg12
	Prancha Abdominal	3	30 segundos	45 segundos		2	2	Borg12	
DESCRIÇÃO	EXERCÍCIO	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% Fomax			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% Fomax			Borg 14
		Remada em Decúbito Dorsal	3	15-12 RM	45 segundos		2	2	Borg 14
	Esteira	1	5 min		65% Fomax			Borg 14	
DESCRIÇÃO	EXERCÍCIO	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% Fomax			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% Fomax			Borg 14
		Abdominal sentado alternando pernas	3	15-12RM	45 segundos				Borg 14
	Esteira	1	5 min		65% Fomax			Borg 14	

DESCRIÇÃO	EXERCÍCIO	SÉRIES	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% Fomáx			
		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% Fomáx			
		Abdominal Tesoura	3	18-16 RM	45 segundos		2	2	Borg 15
		Alongamento Final	1	5 min	45 segundos				
DESCRIÇÃO	EXERCÍCIO	SÉRIES	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% Fomáx			
		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% Fomáx			
		Prancha lateral joelho apoiado	3	30 segundos	45 segundos				
		Alongamento Final	1	5 min	45 segundos				
DESCRIÇÃO	EXERCÍCIO	SÉRIES	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% Fomáx			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% Fomáx			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	SÉRIES	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% Fomáx			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% Fomáx			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				

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

2.8 AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA E ANTROPOMÉTRICA

Após um estado de relaxamento de 15 minutos, foi aferida a pressão arterial das participantes utilizando um esfigmomanômetro da marca Aneróide Premium com resolução de 0-300mmHg e circunferência máxima de 35cm.

O peso e altura foram determinados por uma balança e um estadiômetro, respectivamente. As medidas de circunferência abdominal, quadril e coxa proximal foram medidas com uma fita métrica seguindo as recomendações da Sociedade Internacional para o Avanço da Cineantropometria (MARFELL-JONES; OLDS, 2010). A partir desses dados, foi possível estimar diversos parâmetros de composição corporal por meio de fórmulas bem estabelecidas.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela massa corporal dividida pela altura ao quadrado (kg/m^2). O IMC juntamente com a medida da circunferência de cintura (CC) permitiu deduzir valores indicativos de gordura visceral, a qual se mostrou um importante preditor de homeostase da glicose e de mortalidade (BROWN; HARHAY; HARHAY, 2017).

O tecido adiposo visceral (TAV) foi predito pelo protocolo de Samouda e colaboradores (2013) (SAMOUDA et al., 2013) que utiliza valores de CC, circunferência de coxa proximal (CCO), idade e IMC e que foi validado por meio de tomografia computadorizada. Neste protocolo, o TAV é determinado de acordo com a área em cm^2 pela seguinte equação: $\text{TAV} = 2.15 \times \text{circunferência de cintura} - 3.63 \times \text{circunferência de coxa proximal} + 1.46 \times \text{idade} + 6.22 \times \text{IMC} - 92,713$ [SE (R2) = 36.88 (0.836)].

A massa muscular total (MM) foi predita pelo protocolo de Heymsfield e colaboradores (2020) (HEYMSFIELD et al., 2020), validado com base em densitometria por dupla emissão de raios-x (Dexa). Neste caso, a MM foi determinada pela equação: $\text{MM} = 0.25 \times \text{peso} + 0.09 \times \text{altura} - 0.111 \times \text{idade} + 0.0005 \times \text{idade}^2 - 0.06 \times \text{CC} + 2 \times \text{raça} - 4.5$. [SE (R2) = 1.7 (0.89)]. Enquanto o percentual de massa muscular (%MM) foi determinado pela razão MM/peso corporal.

O percentual de massa adiposa corporal (%MA) foi predito pelo protocolo de Lee et al. (2017), validado com base em Dexa. Neste protocolo, o %MA é determinado pela equação: $\%MA = 50.46 + 0.07 \times \text{idade} - 0.26 \times \text{altura} + 0.27 \times \text{CC} \pm \text{raça}$ [SE (R2) = 3.86 (0.65)]. A massa adiposa total (MA) foi determinada pelo produto de %MA e peso corporal.

2.9 ENSAIOS BIOQUÍMICOS

2.9.1 Isolamento das plaquetas

As plaquetas foram isoladas seguindo o método descrito por Pilla et al. (PILLA et al., 1996) e modificado por Lunkes et al. (LUNKES et al., 2008). O sangue foi coletado em tubos a vácuo com citrato de sódio 0,126 mol/L sendo centrifugado primeiramente a 1200 rpm por 10 minutos, para a retirada de células sanguíneas. Após, o plasma rico em plaquetas foi centrifugado a 5000 rpm por 30 min e lavado duas vezes com o tampão isomolar HEPES 3,5mmol/L durante 10 minutos a 5000 rpm. Por fim as plaquetas foram suspensas em 500 μ L em tampão isomolar HEPES 3,5mmol/L. A quantidade de proteína foi determinada pelo método de Bradford e ajustada usando Comassie Blue tendo como padrão albumina bovina para 0,4-0,6 mg/mL.

2.9.2 Separação do soro

O sangue sem anticoagulante foi centrifugado por 15 minutos a 3500 rpm para a separação do sobrenadante.

2.9.3 Atividade da -E-NTPDase1 e E-NT5

As atividades da E-NTPDase 1 e da E-NT5 foram determinadas por um ensaio colorimétrico que mede a liberação de fosfato inorgânico. A reação para a E-NTPDase foi feita em um meio proposto por Pilla et al. (PILLA et al., 1996) composto por CaCl_2 5 mmol/L, NaCl 100 mmol/l, KCl 5 mmol/l, glicose 6 mmol/l e Tampão Tris-HCl 50 mmol/l, pH 7.4. Para a E-NT5 o sistema é o mesmo exceto que o CaCl_2 5 mmol/L é substituído por MgCl_2 10 mmol/L. Foram adicionados no meio 20 μL das plaquetas (8-12 μg de proteínas) suspensas em HEPES 3,5mmol/L e foi pré incubado por 10 minutos a 37°C. Então, foi iniciada a reação adicionando ATP ou ADP a 1.0 mmol/L para a dosagem da E-NTPDase, e adenosina monofosfato (AMP) a 2.0mmol/L para a E-NT5, sendo incubada a 37°C por 60 minutos. Ambas reações foram paradas adicionando 200 μL de ácido tricloroacético (ATA) 10%, proporcionando uma concentração final de 5%. A liberação do fosfato inorgânico (Pi) foi medida pelo método de CHAN et al. (CHAN; DELFERT; JUNGER, 1986) tendo como corante o verde malaquita e o KH_2PO_4 como padrão, sendo feita leitura em espectrofotômetro em 630 nm. Controle e pacientes foram analisadas em triplicatas. A atividade específica da enzima foi expressa em nmol Pi liberado/min/mg de proteína.

2.9.4 Quantificação do ATP

Para determinar de forma quantitativa o ATP em soro foi utilizado o kit comercial ATP determination Kit (Invitrogen®). A quantificação do ATP se dá por bioluminescência a partir da luciferase recombinante e do seu substrato D-luciferina. O ensaio se baseia na necessidade do ATP pela luciferase para produzir luz, que foi avaliado em um comprimento de onda de 560nm.

2.9.5 Testes in-vitro

A atividade enzimática da E-NTPDase foi testada in vitro na presença de medicamentos anti-diabéticos (metformina e gliclazida), com o objetivo de analisar se tais medicamentos influenciavam na atividade da enzima, podendo ser um viés para os resultados do estudo. Portanto, foi coletado 15 mL de sangue total com EDTA e com uso de Ficoll Histopaque foram separadas as células polimorfonucleares (PBMCs), em uma proporção de 2 partes de sangue para 1 parte de Ficoll.

As PBMCs foram cultivadas em meio RPMI-1640 (Biochrom AG, Berlin, Alemanha), suplementadas com 100U/mL de penicilina (Gibco, EUA) e 10% de soro fetal bovino (FBS) (Biochrom, Berlin, Alemanha). As células foram adicionadas a uma placa estéril de 12 poços na concentração celular de 10×10^8 células e incubadas a 37°C por 24 horas em estufa com controle de CO₂. Foram adicionadas 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).

2.9.6 Análises de estresse oxidativo

A atividade da mieloperoxidase (MPO) foi determinada em soro, utilizando o método de Kayyali e colaboradores (1991). A atividade enzimática foi avaliada por análise em espectrofotômetro por um sistema de acoplação da peroxidase a um sistema contendo fenol, 4-aminoantipirina e H₂O₂. Os resultados expressam em μmol a quantidade de quinoneimina produzida em 30 minutos medido em um comprimento de onda de 492nm.

Outra enzima avaliada foi a glutathione-S-transferase (GST). Sua atividade antioxidante foi determinada em amostras de soro pelo método de Warholm e colaboradores (1985), contando com uma quantia adequada de proteínas na amostra que foi determinada pelo método de Bradford e sendo expressa como a absorbância delta da amostra. A dosagem de proteínas da amostra foi realizada pelo método de Bradford.

Os níveis de ácido ascórbico (ou vitamina C) foram dosados em soro, de acordo com o método de Roe e Kuether (1943). Neste método, o ácido dehidroascórbico é acoplado ao 2,4-dinitofenilhidrazina e o derivado resultante é tratado com

ácido sulfúrico (H_2SO_4) para produzir uma nova cor que será mensurada por uma avaliação em espectrofotômetro em um comprimento de onda de 520nm.

Os tiois totais foram dosados em soro de acordo com o método de Ellman (1959) (ELLMAN, 1959), que pode ser descrito como a redução do ácido 5-5'-ditiobis (ácido 2-nitrobenzóico) medido a um comprimento de onda de 412nm. Os resultados foram expressos em $\mu\text{mol T-SH/mL}$ de soro.

Os tiois não proteicos também foram testados em soro pelo método de Ellman (1959) (ELLMAN, 1959) com algumas modificações. Foi adicionado ATA 10% ao soro e a amostra consistiu no sobrenadante. A reação foi lida a 412nm após acrescentar ácido 5-5'-ditiobis (ácido 2-nitrobenzóico). Os resultados foram expressos em $\mu\text{mol NPSH/mL}$ de soro.

2.9.7 Avaliação do perfil lipídico e hemoglobina glicada (HbA1c)

Os exames de Colesterol Total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos totais (TG) foram realizados em laboratório terceirizado (Laboratório Diagnósticos do Brasil). O material utilizado como amostra foi o soro e o método de análise foi colorimétrico. A lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi calculada através da fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972) $LDL = CT - HDL - (TG/5)$.

A HbA1c foi avaliada também pelo Laboratório Diagnósticos do Brasil através do método de turbidimetria. O material utilizado para análise foi sangue total coletado em tubo com EDTA.

2.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Os dados coletados foram submetidos à análise estatística com aplicação de uma análise de variância, através dos testes de normalidade (teste de Shapiro-Wilk) e teste de homogeneidade (teste de Hartley) para o grupo pesquisado. Após, foram aplicadas técnicas para comparação de dados para variáveis dependentes (paramétrico – ANOVA de medidas repetidas; não paramétrico – teste de Wilcoxon).

3 RESULTADOS

3.1 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E HEMODINÂMICAS

A Tabela 2 apresenta a análise de parâmetros hemodinâmicos por grupos de acordo com o período de intervenção. Em relação à PAS houve redução em ambos os grupos após o exercício. Também foi possível observar que o GD possuía níveis mais elevados de PAS pós-intervenção em relação ao GC ($120,24 \pm 7,62\text{mmHg}$ vs $114,04 \pm 9,23\text{mmHg}$). Quanto aos níveis de PAD, no período pós-intervenção o GD apresentava valores maiores que o GC ($80,9 \pm 5,5\text{mmHg}$ vs $74,6 \pm 6,5\text{mmHg}$). Os níveis de PAD em um mesmo grupo não apresentaram diferença antes e após a intervenção.

Tabela 2 – Parâmetros hemodinâmicos no grupo controle (GC) e grupo diabético (GD) antes (pré) e após (pós) a aplicação do protocolo de treinamento misto em circuito.

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
	%	-8,70%	-7,40%
PAD (mm/Hg)	Pré	76,6 ± 7,5	81,6 ± 7,6
	Pós	74,6 ± 6,5	80,9 ± 5,5 ^b
	%	-2,60%	-1%

Fonte: Elaborada pelos autores (2023). Valores de Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD) avaliados no grupo controle (GC) e grupo diabético (GD), antes da aplicação do Treino misto em circuito (pré) e após o período de 16 semanas/32 sessões de treino (pós). Os dados são apresentados em média e desvio padrão e diferença em porcentagem. Análise estatística em ANOVA de duas vias, considerando $p < 0,05$ (a) diferença estatisticamente significativa entre pré e pós treinamento no mesmo grupo; (b) diferença estatisticamente significativa entre grupos no mesmo momento ($p < 0,05$).

GC – n= 23 e GD – n=21.

A Tabela 3 apresenta as características antropométricas por grupos antes e após a intervenção. As variáveis de peso, IMC, CC, CCO, RCE (relação cintura e estatura), TAV, MM

(kg) e MA (kg) não apresentaram diferença em ambos os grupos pré-intervenção e pós-intervenção ou no mesmo período entre grupos. No entanto, no período pré-intervenção, foi observado diferença entre os grupos quanto às variáveis %MM e % MA, sendo verificado um maior percentual de MM no GC em relação ao GD ($25,10 \pm 1,45\%$ vs $23,93\% \pm 0,86$) e um maior percentual de MA no GD em relação ao GC ($40,95 \pm 2,88\%$ vs $38,03\% \pm 3,76$).

Tabela 3 – Parâmetros antropométricos no grupo controle (GC) e grupo diabético (GD) antes (pré) e após (pós) a aplicação do protocolo de treinamento misto em circuito.

Variável	Momento	GC	GD
Peso (Kg)	Pré	$74,95 \pm 9,54$	$77,07 \pm 14,53$
	Pós	$74,00 \pm 10,07$	$75,34 \pm 14,8$
	%	$-1,40\%$	$-2,20\%$
IMC (cm²)	Pré	$29,93 \pm 4,01$	$31,31 \pm 5,57$
	Pós	$28,76 \pm 4,18$	$31,05 \pm 5,46$
	%	$-3,90\%$	$-0,90\%$
CC (cm)	Pré	$96,74 \pm 11,39$	$102,76 \pm 10,30$
	Pós	$96,22 \pm 12,25$	$101,14 \pm 9,51$
	%	$-0,50\%$	$-1,60\%$
CCO (cm)	Pré	$61,52 \pm 6,08$	$65,52 \pm 5,46$
	Pós	$63,24 \pm 6,46$	$66,48 \pm 5,39$
	%	$2,80\%$	$1,5\%$
RCE	Pré	$0,60 \pm 0,08$	$0,66 \pm 0,06$
	Pós	$0,61 \pm 0,08$	$0,64 \pm 0,06$

	%	1,60%	-3%
TAV (cm²)	Pré	137,57 ± 47,95	173,17 ± 42,66
	Pós	133,13 ± 51,66	161,98 ± 37,92
	%	-2,90%	-6,50%
MM (kg)	Pré	18,82 ± 2,64	18,61 ± 3,80
	Pós	18,36 ± 2,61	18,64 ± 3,61
	%	-1,60%	+0,16%
MM%	Pré	25,10 ± 1,45	23,93 ± 0,86^b
	Pós	24,8 ± 1,40	24,38 ± 1,20
	%	-1,19%	+1,9%
MA (kg)	Pré	27,84 ± 4,43	31,83 ± 7,93
	Pós	27,54 ± 4,62	31,22 ± 7,53
	%	-1,07%	-1,90%
MA%	Pré	38,03 ± 3,76	40,95 ± 2,88^b
	Pós	38,14 ± 3,98	40,52 ± 2,61
	%	0,28%	-1,10%

Fonte: Elaborada pelos autores (2023). Valores de peso emquilograma, índice de massa corporal (IMC), circunferência de cintura (CC), circunferência de coxa (CCO), relação cintura e estatura (RCE), tecido adiposo visceral (TAV), massa muscular emquilograma (MM), massa muscular emporcentagem (MM%), massa adiposa total emquilograma (MA) e percentual de massa adiposa (MA%) avaliados no grupo controle (GC) e grupo diabético (GD), antes da aplicação do Treino misto em circuito (pré) e após o período de 16 semanas/32 sessões de treino (pós). Os dados são apresentados em média e desvio padrão e diferença em porcentagem.

Análise estatística em ANOVA de duas vias, considerando $p < 0,05$ (a) diferença estatisticamente significativa entre pré e pós treinamento no mesmo grupo; (b) diferença estatisticamente significativa entre grupos no mesmo momento ($p < 0,05$).

GC – n= 23 e GD – n=21.

3.2 PERFIL BIOQUÍMICO

Os resultados das análises bioquímicas podem ser observados na Tabela 4. Foi possível notar que no período pré-intervenção os níveis de HbA1c estavam aumentados no GD e dentro dos valores de referência adequados para o grupo controle, confirmando que essas não eram diabéticas ($6,36 \pm 0,67\%$ vs $5,4 \pm 0,35\%$). Em relação às análises de perfil lipídico, não foram observadas alterações quando avaliados CT, LDL e HDL em ambos os grupos após a intervenção. Contudo, no período pré-intervenção, notou-se diferença nos níveis de HDL, que estavam maiores no GC em relação ao GD ($58,22 \pm 10,08\text{mg/dL}$ vs $48,38 \pm 10,56\text{mg/dL}$). Ademais, os níveis de TG apresentaram diferença no período pós-intervenção, estando aumentados no GD em relação ao GC ($139,9 \pm 55,6\text{mg/dL}$ vs $92,77 \pm 34,29\text{mg/dL}$).

Tabela 4 – Parâmetros bioquímicos no grupo controle (GC) e grupo diabético (GD) antes (pré) e após (pós) a aplicação do protocolo de treinamento misto em circuito.

Variável	Momento	GC	GD
HbA1c (%)	Pré	$5,4 \pm 0,35$	$6,36 \pm 0,67^b$
	Pós	$5,5 \pm 0,31$	$6,43 \pm 0,58$
	%	1,80%	1,1%
CT (mg/dL)	Pré	$208,7 \pm 47,32$	$189,57 \pm 37,82$
	Pós	$201,4 \pm 44,09$	$190,48 \pm 34,26$
	%	-3,50%	0,60%
HDL (mg/dL)	Pré	$58,22 \pm 10,08$	$48,38 \pm 10,56^b$
	Pós	$57,52 \pm 10$	$50,57 \pm 9,3$
	%	-1,20%	+4,50%
LDL (mg/dL)	Pré	$125,43 \pm 37,58$	$107,84 \pm 32,38$
	Pós	$124,03 \pm 35,22$	$106,43 \pm 30,23$

	%	-1,10%	-1,30%
TG (mg/dL)	Pré	120,3 ± 44,64	146,3 ± 54,5
	Pós	92,77 ± 34,29	139,9 ± 55,6 ^b
	%	-22,90%	-4,4%

Fonte: Elaborada pelos autores (2023). Valores de hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e Triglicerídeos (TG) avaliados no grupo controle (GC) e grupo diabético (GD), antes da aplicação do Treino misto em circuito (pré) e após o período de 16 semanas/32 sessões de treino (pós). Os dados são apresentados em média e desvio padrão e diferença em porcentagem. Análise estatística em ANOVA de duas vias, considerando $p < 0,05$ (a) diferença estatisticamente significativa entre pré e pós treinamento no mesmo grupo; (b) diferença estatisticamente significativa entre grupos no mesmo momento ($p < 0,05$).

GC – n= 23 e GD – n=21.

3.3 MEDICAÇÕES PARA CONTROLE DA DM2

As medicações utilizadas para controle da DM2 foram metformina (66,66%), gliclazida + metformina (23,81%), insulina Aspart-Glargina (9,52%) e gliclazida (4,76%), conforme descrito na Tabela 5. 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 demonstraram diferença nas atividades enzimáticas.

Tabela 5 – Medicamentos antidiabéticos utilizados pelo GD

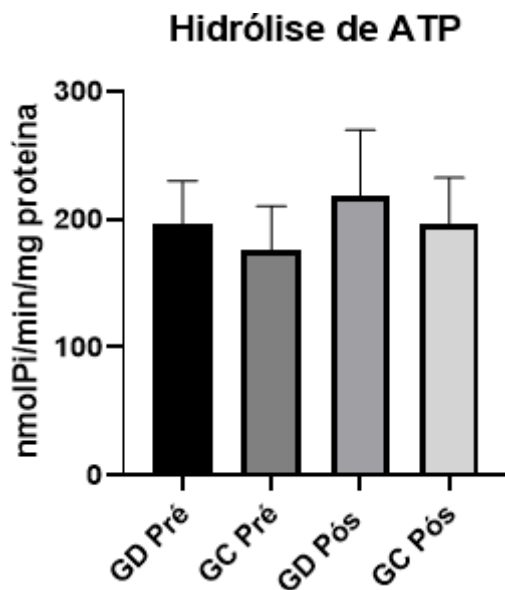
Medicamento	Nº de participantes	Porcentagem (%)
Metformina (Biguanida)	14	66,66%
Gliclazida + metformina	5	23,81%
Insulina (Aspart-glargina)	2	9,52%
Gliclazida (Sulfonilureias)	1	4,76%

Fonte: Elaborada pelos autores (2023).

3.4 ATIVIDADE DAS ECTONUCLEOTIDASES

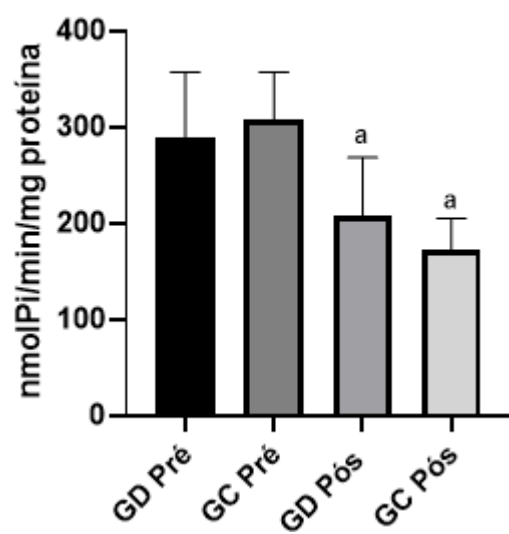
A avaliação das ectonucleotidases pode ser observada na Figura 2. Em relação à atividade da E-NTPDase, pode-se observar que no GD a hidrólise do ATP (Figura 2A) reduziu comparando o pré-treinamento e o pós-treinamento ($289,2 \pm 68,18$ nmolPi/min/mg proteína vs $207,1 \pm 61,38$ nmolPi/min/mg proteína). Para esse mesmo parâmetro, também notou-se diminuição na atividade da enzima no GC pré e pós-intervenção ($307,6 \pm 49,53$ nmolPi/min/mg proteína vs $172 \pm 32,73$ nmolPi/min/mg proteína). No entanto, nenhuma alteração foi observada na atividade da E-NTPDase quando o substrato foi o ADP (Figura 2B) ou na atividade da E-NT5 (Figura 2C).

Figura 2 – Atividade das ectonucleotidases e níveis de ATP extracelular antes (pré) e após (pós) a aplicação do treinamento misto em circuito.

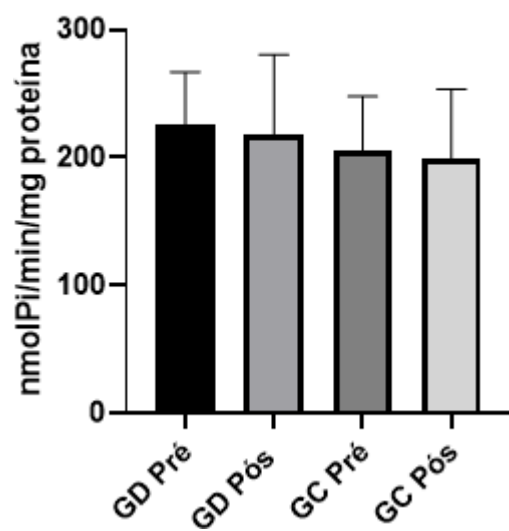


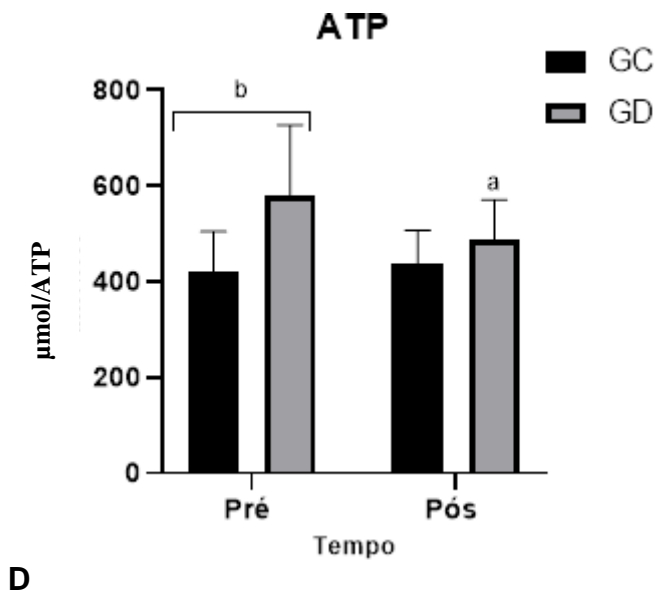
A

Hidrólise de ADP

**B**

Hidrólise de AMP

**C**



D

Fonte: Elaborada pelos autores (2023). GC: grupo controle; GD: grupo diabetes. **A** Atividade de E-NTPDase para hidrólise de ATP. **B** Atividade de E-NTPDase para hidrólise de ADP. **C** Atividade da E-NT5 para hidrólise de AMP. **D** Concentração sérica de ATP. Os dados são apresentados em média e desvio padrão. Análise estatística em ANOVA de duas vias, considerando $p < 0,05$ (a) diferença estatisticamente significativa entre pré e pós treinamento no mesmo grupo; (b) diferença estatisticamente significativa entre grupos no mesmo momento ($p < 0,05$).

GC – n= 23 e GD – n=21.

3.5 ATP EXTRACELULAR

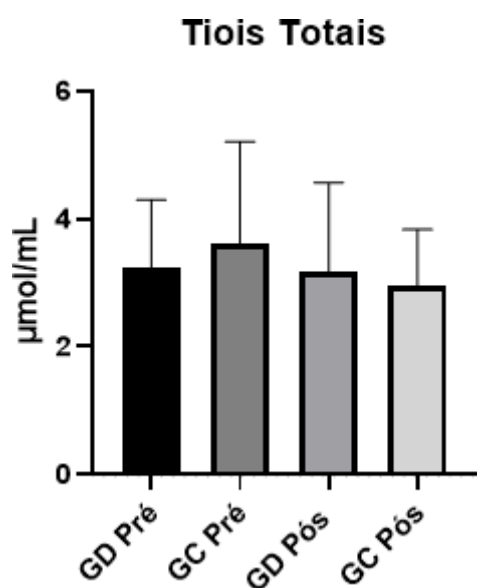
Acerca da concentração de ATP extracelular (Figura 2D), antes do protocolo de treinamento físico os níveis no GD estava significativamente maiores do que no GC ($581,4 \pm 146,2$ vs $421,5 \pm 83,29$; $P < 0,0001$). Além disso, após as 16 semanas de exercício misto em circuito houve uma redução na concentração de ATP extracelular no GD comparado à pré-intervenção ($581,4 \pm 146,2$ vs $487,4 \pm 84,16$; $p < 0,05$). Não foram observadas alterações no GC após o exercício físico.

3.6 AVALIAÇÃO DE OXIDANTES E ANTIOXIDANTES

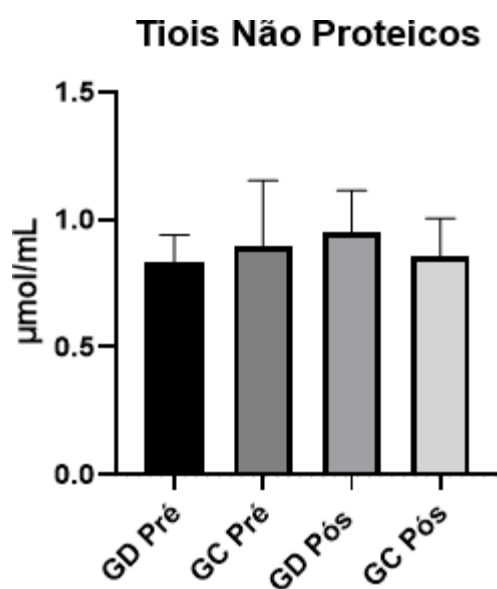
Quanto aos parâmetros de estresse oxidativo avaliados, houve modificações favoráveis pós-intervenção com o treinamento físico misto em circuito (Figura 3). Notou-se aumento das

defesas antioxidantes GST e vitamina C, ao mesmo tempo em que diminui a atividade da MPO, ambos com significância estatística.

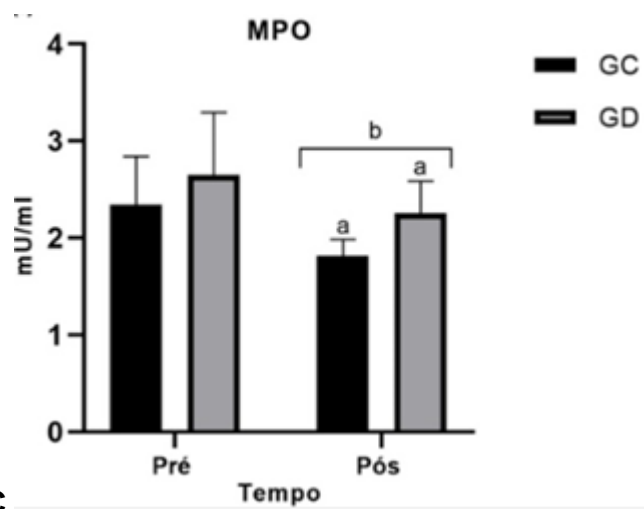
Figura 3 – Parâmetros de estresse oxidativo antes (pré) e após (pós) a aplicação do treinamento misto em circuito.



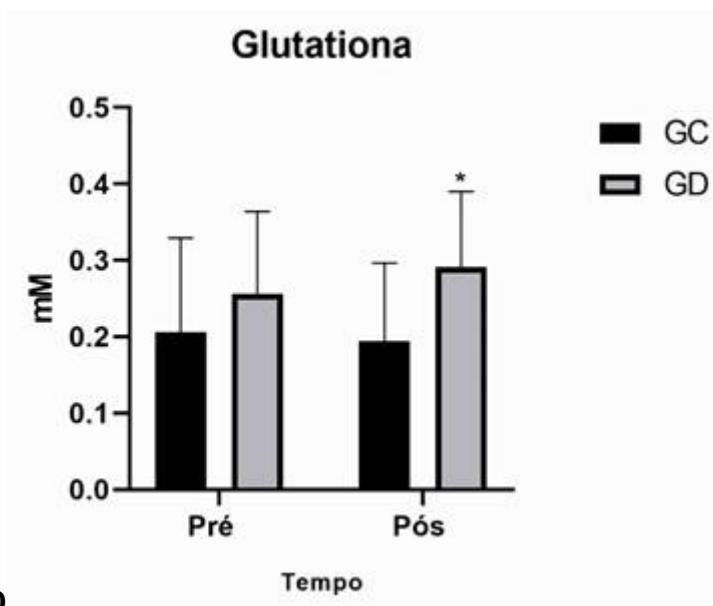
A



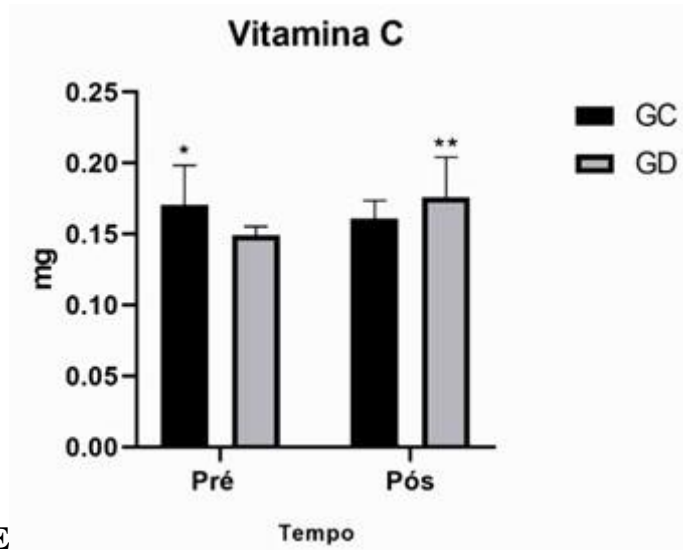
B



C



D



E

Fonte: Elaborado pelos autores (2023). GC: grupo controle; GD: grupo diabetes. **A** Concentração de Tiois totais no soro. **B** Concentração de Tiois não proteicos no soro. **C** Atividade da Mieloperoxidase em soro (MPO). **D** Atividade da Glutathione-S-transferase. **E** Nível de Vitamina C em soro. Os dados são apresentados em média e desvio padrão. Análise estatística em ANOVA de duas vias, considerando $p < 0,05$ (a e **) diferença estatisticamente significativa entre pré e pós treinamento no mesmo grupo; (b e *) diferença estatisticamente significativa entre grupos no mesmo momento ($p < 0,05$).

GC – n= 23 e GD – n=21.

Inicialmente, foram quantificados os níveis de tiois proteicos e tiois não proteicos. A Figura 3A demonstra os níveis de tiois proteicos no GD e GC antes e após o exercício físico, que não apresentaram significância estatística entre grupos ou antes e após a intervenção. A figura 3B demonstra os níveis de tiois não proteicos no GD e GC antes e após o exercício físico, também não houve significância estatística entre grupos ou antes e após a intervenção.

Na Figura 3C está representada a atividade da MPO no GD e GC antes e após o exercício físico. Pode-se observar que no GD a atividade da MPO diminuiu após a intervenção ($2,65 \pm 0,645 \text{ mU/mL}$ vs $2,254 \pm 0,33 \text{ mU/mL}$). Também no GC observou-se diminuição na atividade da MPO no pós-treino ($2,343 \pm 0,4677 \text{ mU/mL}$ vs $1,812 \pm 0,1738 \text{ mU/mL}$). Além disso, ao comparar os dois grupos no momento pós-intervenção, foi possível observar a atividade da MPO diminuída no GC em relação ao GD.

Outro antioxidante avaliado foi a GST, e sua atividade foi representada na figura 3D. Ao comparar os grupos após a intervenção, notou-se um aumento da atividade da enzima no GD em relação ao GC ($0,2916 \pm 0,098 \text{ mM}$ vs $0,1941 \pm 0,1022 \text{ mM}$). Já nos níveis de vitamina C, no momento pré-intervenção o GC apresentava valores maiores de vitamina C em comparação ao GD ($0,1706 \pm 0,0278 \text{ mg}$ vs $0,1492 \pm 0,0061 \text{ mg}$). Também foi possível perceber aumento nos níveis de vitamina C ao comparar o GD pré-intervenção e pós-intervenção ($0,1492 \pm 0,0061 \text{ mg}$ vs $0,1760 \pm 0,0281 \text{ mg}$). Não houve alterações no GC após o protocolo de treinamento físico.

4 DISCUSSÃO

Tendo em vista a importância do sistema purinérgico e do estresse oxidativo na modulação da atividade plaquetária e o fato de o exercício físico ser capaz de modificar seus parâmetros de forma benéfica, este estudo investigou os efeitos do treinamento físico misto em circuito na atividade das ectonucleotidases em plaquetas, níveis de ATP em soro e em parâmetros séricos do estresse oxidativo. Parâmetros hemodinâmicos, antropométricos e bioquímicos (acerca do perfil glicêmico e lipídico) também foram considerados.

Acerca dos parâmetros hemodinâmicos, já é estabelecido na literatura que a descompensação da DM2 altera os níveis pressóricos (GROSSMAN; GROSSMAN, 2017), elevando o risco de eventos cardiovasculares. Os resultados deste estudo estão de acordo com os já conhecidos (CAMINITI et al., 2021; DIMEO et al., 2012; PARK et al., 2020; STAFFILENO et al., 2007) impactos do exercício físico em aspectos hemodinâmicos. A análise de PAS mostrou uma diminuição importante após o protocolo de exercício misto em circuito, especialmente no grupo diabetes. Em contrapartida, a PAD não alterou de forma significativa após as 16 semanas de treinamento.

Quanto à glicemia, no período pré-intervenção, a HbA1c apresentava valores aumentados no GD comparado ao GC. A HbA1c reflete os níveis glicêmicos do organismo nos últimos três meses, sendo uma importante ferramenta para avaliar a glicemia na DM2 (SUMITA; ANDRIOLO, 2008). É esperado que indivíduos sem DM2 apresentem uma HbA1c < 6, o que vai de encontro ao observado em nosso grupo controle tanto pré quanto pós-intervenção.

Acerca do perfil lipídico, sabe-se que o aumento dos níveis de LDL e TG potencializa o risco de doença cardiovascular (HERMANS; VALENSI, 2018), ao mesmo tempo em que a DM2 também intensifica o risco deste tipo de evento (BOOTH et al., 2006), reiterando a importância de manter os níveis de CT, HDL, LDL e TG de acordo com as metas terapêuticas preconizadas pela American Diabetes Association (ADA) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022). Em nosso estudo, notou-se uma tendência de aumento do CT no GD, o que pode ser associado ao aumento do HDL, o qual remove o excesso de LDL depositado nos vasos sanguíneos. Esse aumento pode ser fortemente associado ao exercício físico, tendo em vista que não houve intervenções alimentares, o que foi avaliado através de questionários acerca de hábitos alimentares aplicados antes e após o treinamento físico.

Quanto aos valores de TG, não houve alteração de seus valores com significância estatística após o protocolo de treinamento físico. Neste caso, mudanças nas práticas

alimentares associadas ao exercício físico são fortemente recomendadas para que os valores de TG sejam reduzidos de forma significativa (HERMANS; VALENSI, 2018).

Acerca da avaliação antropométrica, não foram observadas alterações nos parâmetros peso, IMC, CC, CCO, TAV, MM e MA, tanto em GD quanto em GC após as 16 semanas de treinamento físico misto em circuito. Estudos que realizaram intervenção por maior período de tempo (CARTER; CLIFTON; KEOGH, 2019) ou com uma maior frequência de exercício físico (KARSTOFT et al., 2013; RÅDHOLM et al., 2018), apresentaram melhora significativa nestas variáveis.

Quanto aos parâmetros do sistema purinérgico avaliados em plaquetas, é sabido que nucleotídeos e nucleosídeos têm papel importante na regulação trombótica. O ADP é um dos principais promotores da agregação plaquetária, ativando as plaquetas e fazendo com que haja adesão dessas à camada inicial, expandindo o trombo (MARCUS; SAFIER, 1993), esse papel já é bem estabelecido e importantes antiagregantes plaquetários agem neste processo, inibindo receptores P2Y nas plaquetas (WIJEYERATNE; JOSHI; HEPTINSTALL, 2012). Já a adenosina é um inibidor deste processo através dos receptores A2, aumentando a concentração intracelular de AMP cíclico (AMPC) e como resultado inibindo a ativação plaquetária (JOHNSTON-COX; YANG; RAVID, 2011). Nesse sentido, as enzimas NTPDase e NT5 exercem papel importante na regulação da atividade plaquetária por regular a presença do ADP e da adenosina no meio extracelular.

A literatura mostra que pessoas com DM2 têm aumento da atividade da E-NTPDase e E-NT5, provavelmente como um mecanismo compensatório ao aumento dos nucleotídeos no meio extracelular (LUNKES et al., 2003). O exercício físico afeta diretamente a sinalização purinérgica e conseqüentemente a atividade das enzimas que hidrolisam os nucleotídeos, sendo observado que, agudamente, o exercício aumenta a capacidade dessas enzimas, que hidrolisam o ATP, ADP e o AMP em adenosina (CARDOSO; SILVÉRIO; DE OLIVEIRA MACIEL, 2021; MORITZ et al., 2021). Já em relação a atividade física regular, Martins et al (MARTINS et al., 2016) demonstraram que as alterações características da síndrome metabólica, estado que precede a DM2, foram revertidas, apresentando uma diminuição da atividade da E-NTPDase e da E-NT5, juntamente com a diminuição das alterações da coagulabilidade.

No presente estudo não foi observado alteração nas atividades enzimáticas entre grupos antes da aplicação do protocolo de intervenção. No entanto, após a aplicação do exercício misto em circuito foi observada a diminuição da atividade da E-NTPDase para a hidrólise de ADP corroborando com a literatura, porém, a atividade da E-NTPDase para a hidrólise de ATP e da E-NT5 não sofreu alteração.

Ademais, é necessário observar que o microambiente do trombo é composto por outras células como as do sistema imune e, principalmente, as células endoteliais, que também exercem papel regulador da atividade plaquetária. Nesse sentido Kawashima et al. (KAWASHIMA; NAGASAWA; NINOMIYA, 2000) demonstraram a importância das ectonucleotidases das células endoteliais para inibir a ativação e a agregação plaquetária, sendo necessário, futuramente, estudar como o treinamento misto em circuito afeta essas células.

Ainda acerca da sinalização purinérgica, sobre os níveis de ATP sérico, a concentração deste nucleotídeo significativamente aumentado no grupo diabetes em relação ao controle antes do protocolo de exercício reitera que a diabetes promove um aumento do ATP, ativando mais receptores do tipo P2X (WU et al., 2015). Esses receptores são capazes de regular a ativação plaquetária, tanto diretamente, via P2X1 (promovendo ativação plaquetária) e P2X7 (inibindo ativação plaquetária), quanto indiretamente via ativação de células do sistema imune que promovem a ativação plaquetária (RAWISH; LANGER, 2022).

Em contrapartida, após o treinamento misto em circuito, houve importante diminuição da concentração de ATP no grupo diabetes, demonstrando que o exercício é um importante regulador do sistema purinérgico, tendo em vista que a diminuição da concentração do ATP resulta em menor atividade de receptores P2X que exacerbam a atividade plaquetária (RAWISH; LANGER, 2022). Além disso, a diminuição da concentração extracelular de ATP associado a uma diminuição na atividade das enzimas, demonstra equilíbrio dos componentes do sistema purinérgico, caracterizado por mudança no padrão desta sinalização como um todo.

Ademais, a associação do sistema purinérgico com o estresse oxidativo parece ter papel importante no estado pró-trombótico da DM2. A peroxidação lipídica da membrana fosfolipídica (ROBSON et al., 1997), característica de estados com alto estresse oxidativo, causa disfunção da enzima NTPDase reduzindo sua atividade (KACZMAREK et al., 1996).

Quanto aos parâmetros de estresse oxidativo avaliados, os tióis são antioxidantes não enzimáticos que auxiliam na proteção estrutural das células. Na literatura foi observado que na DM2 há uma redução da presença dos tióis e isso correlacionou-se com um aumento de produtos de glicação, que são marcadores de avanço e presença de complicações (BANSAL et al., 2013). Porém em nossos resultados não foi possível observar alteração estatisticamente significativa nesse parâmetro entre grupos ou antes e após a intervenção.

Outro antioxidante avaliado foi a GST, uma enzima que atua suprimindo a formação de radicais livres que acentuam o estresse oxidativo (VANCE et al., 2013). Já há estudos demonstrando o fortalecimento de defesas antioxidantes dependentes de GST após protocolos com treinamento resistido e com sprint, de modo que seus níveis podem ser associados à

atividade física (PRASERTSRI; BOONLA, 2021; SEN, 1999). Ademais, também já foi demonstrado que a GST pode exercer um papel na inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP (CHANG; TSAI; LO, 1997). Do mesmo modo, em nosso estudo, ambos os grupos aumentaram a atividade de GST após o protocolo de treinamento misto em circuito.

Já a vitamina C (ou ácido ascórbico) é um antioxidante importante que atua eliminando EROS (ROCHETTE et al., 2014). Na literatura, foi demonstrado que além do seu efeito antioxidante, a vitamina C acentua a formação de prostaglandina E1, um metabólito que aumenta a ação da insulina e também exerce ação antiagregante plaquetário (DAS, 2019), o que reforça a importância de aumentar os níveis desse composto no contexto da DM2.

No entanto, ao buscar informações acerca do impacto de exercício físico na vitamina C, muito se nota a associação de protocolos de treinamento com a suplementação via oral da vitamina (BOONTHONGKAEW et al., 2021; RAGHEB et al., 2020; SHAW et al., 2017), e estudos que demonstram o efeito do exercício físico isoladamente são escassos, reiterando a importância dos resultados encontrados em nosso estudo. Nesse contexto, após 16 semanas de treinamento em circuito, o grupo diabetes apresentou um aumento importante nos níveis de vitamina C, sem que houvesse suplementação exógena do composto.

Por fim, foi avaliada a atividade da MPO, uma enzima oxidante que produz espécies reativas que atacam e modificam a função de células saudáveis (NDREPEPA, 2019). Sua atividade apresentou importante diminuição após as 16 semanas de treinamento misto em circuito, especialmente no grupo diabetes. Além disso, já foi reportado na literatura que a atividade aumentada da MPO está associada a maiores níveis de glicose e de HbA1c (BORATO et al., 2016), e que ela pode interagir com e ativar plaquetas (KOLAROVA et al., 2013), de forma a assim como o ADP agir em favor da agregação plaquetária, predispondo a ocorrência de eventos pró-trombóticos, o que explicita a sua importância no contexto na DM2.

5 CONCLUSÃO

Portanto, foi possível observar benefícios em parâmetros bioquímicos e hemodinâmicos nas voluntárias da pesquisa. Ademais, quanto aos componentes do sistema purinérgico e do estresse oxidativo, a diminuição da atividade da E-NTPDase para a hidrólise de ADP, associada à diminuição sérica de ATP, ao aumento da atividade da GST e dos níveis de vitamina C, como também a diminuição da atividade da MPO sugerem que este tipo de exercício modulou elementos em favor de um parâmetro de anti-agregação plaquetária.

Em uma doença cujas complicações impactam fortemente em níveis de morbimortalidade e tem como base de sua fisiopatologia os eventos pró-trombóticos, o estabelecimento de um padrão que regula as plaquetas tanto pela diminuição de pró-agregantes (ATP, ADP e MPO) quanto pelo aumento de antiagregantes, explicita a importância do exercício físico no manejo do quadro. Logo, o treinamento físico misto em circuito se mostrou uma importante ferramenta terapêutica no controle de importantes parâmetros da DM2 em mulheres.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. **Diabetes Care**, v. 45, n. Suppl 1, p. S39–S45, 1 jan. 2022.
- BANSAL, S. et al. A study on serum advanced glycation end products and its association with oxidative stress and paraoxonase activity in type 2 diabetic patients with vascular complications. **Clinical Biochemistry**, v. 46, n. 1, p. 109–114, 1 jan. 2013.
- BOONTHONGKAEW, C. et al. Vitamin C supplementation improves blood pressure and oxidative stress after acute exercise in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus : A randomized, placebo-controlled, cross-over study. **The Chinese Journal of Physiology**, v. 64, n. 1, p. 16–23, 2021.
- BOOTH, G. 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. **Lancet (London, England)**, v. 368, n. 9529, p. 29–36, 1 jul. 2006.
- BORATO, D. C. K. et al. Biomarkers in Obesity: Serum Myeloperoxidase and Traditional Cardiac Risk Parameters. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association**, v. 124, n. 1, p. 49–54, jan. 2016.
- BROWN, J. C.; HARHAY, M. O.; HARHAY, M. N. Anthropometrically-predicted visceral adipose tissue and mortality among men and women in the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). **American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Council**, v. 29, n. 1, jan. 2017.
- CAMINITI, G. et al. Effects of 12 weeks of aerobic versus combined aerobic plus resistance exercise training on short-term blood pressure variability in patients with hypertension. **Journal of Applied Physiology**, v. 130, n. 4, p. 1085–1092, 1 abr. 2021.
- CARDOSO, A. M.; 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.
- CARTER, S.; CLIFTON, P. M.; KEOGH, J. B. 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.
- CHAN, K.-M.; DELFERT, D.; JUNGER, K. D. A direct colorimetric assay for Ca²⁺-stimulated ATPase activity. **Analytical Biochemistry**, v. 157, n. 2, p. 375–380, 1 set. 1986.

- CHANG, H.-H.; TSAI, W.-J.; LO, S. J. Glutathione S-transferase-rhodostomin fusion protein inhibits platelet aggregation and induces platelet shape change. **Toxicon**, v. 35, n. 2, p. 195–204, fev. 1997.
- DAS, U. N. Vitamin C for Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. **Archives of Medical Research**, v. 50, n. 2, p. 11–14, fev. 2019.
- DEAGLIO, S.; ROBSON, S. C. Ectonucleotidases as Regulators of Purinergic Signaling in Thrombosis, Inflammation, and Immunity. **Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)**, v. 61, p. 301–332, 2011.
- DIMEO, F. et al. Aerobic Exercise Reduces Blood Pressure in Resistant Hypertension. **Hypertension**, v. 60, n. 3, p. 653–658, set. 2012.
- ELLMAN, G. L. Tissue sulfhydryl groups. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 82, n. 1, p. 70–77, maio 1959.
- FASELIS, C. et al. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. **Current Vascular Pharmacology**, v. 18, n. 2, p. 117–124, 2020.
- FEDERATION, I. D. **IDF DIABETES ATLAS**. 9. ed. Bruxelas, Bélgica: International Diabetes Federation, 2019.
- FLECK, S. J. et al. **Fundamentos do Treinamento de Força Muscular**. 4ª edição ed. [s.l.] Artmed, 2017.
- FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. 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.
- GIACCO, F.; BROWNLEE, M. Oxidative stress and diabetic complications. **Circulation Research**, v. 107, n. 9, p. 1058–1070, 29 out. 2010.
- GROSSMAN, A.; GROSSMAN, E. Blood pressure control in type 2 diabetic patients. **Cardiovascular Diabetology**, v. 16, n. 1, p. 3, 6 jan. 2017.
- HECHLER, B.; GACHET, C. P2 receptors and platelet function. **Purinergic Signalling**, v. 7, n. 3, p. 293–303, set. 2011.
- HENNING, R. J. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. **Future Cardiology**, v. 14, n. 6, p. 491–509, nov. 2018.
- HERMANS, M. P.; VALENSI, P. 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, S. B. et al. Simple Skeletal Muscle Mass Estimation Formulas: What We Can Learn From Them. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 31, 2020.

JELLEYMAN, C. et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. **Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 16, n. 11, p. 942–961, nov. 2015.

JOHNSTON-COX, H. A.; YANG, D.; RAVID, K. Physiological implications of adenosine receptor-mediated platelet aggregation. **Journal of Cellular Physiology**, v. 226, n. 1, p. 46–51, 2011.

KACZMAREK, E. et al. Identification and Characterization of CD39/Vascular ATP Diphosphohydrolase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 271, n. 51, p. 33116–33122, 20 dez. 1996.

KARSTOFT, K. et al. The effects of free-living interval-walking training on glycemic control, body composition, and physical fitness in type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. **Diabetes Care**, v. 36, n. 2, p. 228–236, fev. 2013.

KAUR, R.; KAUR, M.; SINGH, J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. **Cardiovascular Diabetology**, v. 17, p. 121, 31 ago. 2018.

KAWASHIMA, Y.; NAGASAWA, T.; NINOMIYA, H. Contribution of ecto-5'-nucleotidase to the inhibition of platelet aggregation by human endothelial cells. **Blood**, v. 96, n. 6, p. 2157–2162, 15 set. 2000.

KAYYALI, U. S. et al. Neurotoxic esterase (NTE) assay: optimized conditions based on detergent-induced shifts in the phenol/4-aminoantipyrine chromophore spectrum. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 15, n. 2, p. 86–89, 1991.

KHAN, M. A. B. et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends: **Journal of Epidemiology and Global Health**, v. 10, n. 1, p. 107, 2019.

KOLAROVA, H. et al. Myeloperoxidase induces the priming of platelets. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 61, p. 357–369, ago. 2013.

LEE, D. H. 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. **The British Journal of Nutrition**, v. 118, n. 10, p. 858–866, nov. 2017.

LODOVICI, M. et al. Lipoperoxidation and antioxidant capacity in patients with poorly controlled type 2 diabetes. **Toxicology and Industrial Health**, v. 25, n. 4–5, p. 337–341, jun. 2009.

- LUNKES, G. I. et al. Enzymes that hydrolyze adenine nucleotides in diabetes and associated pathologies. **Thrombosis Research**, v. 109, n. 4, p. 189–194, fev. 2003.
- LUNKES, G. I. 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.
- MAIORANA, A. 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.
- MARCUS, A. J.; SAFIER, L. B. Thromboregulation: multicellular modulation of platelet reactivity in hemostasis and thrombosis. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 7, n. 6, p. 516–522, 1 abr. 1993.
- MARFELL-JONES, M.; OLDS, T. (EDS.). Kinanthropometry X Proceedings of the 10th International Society for the Advancement of Kinanthropometry Conference, Held in Conjunction with the 13th Commonwealth International Sport Conference. 1st edition ed. London: Routledge, 2010.
- MARTINS, C. C. et al. Regular exercise training reverses ectonucleotidase alterations and reduces hyperaggregation of platelets in metabolic syndrome patients. **Clinica Chimica Acta**, v. 454, p. 66–71, 15 fev. 2016.
- MORITZ, C. E. J. 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.
- NDREPEPA, G. Myeloperoxidase – A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. **Clinica Chimica Acta**, v. 493, p. 36–51, jun. 2019.
- NERY, C. 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, 2017.
- PARK, W. et al. Effects of Moderate Combined Resistance- and Aerobic-Exercise for 12 Weeks on Body Composition, Cardiometabolic Risk Factors, Blood Pressure, Arterial Stiffness, and Physical Functions, among Obese Older Men: A Pilot Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 19, p. 7233, 3 out. 2020.
- PILLA, C. et al. ATP diphosphohydrolase activity (apyrase, EC 3.6.1.5) in human blood platelets. **Platelets**, v. 7, n. 4, p. 225–230, 1996.
- POLI, G. et al. Oxidative Stress and Cell Signalling. **Current Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 9, p. 1163–1182, 1 maio 2004.
- PRASERTSRI, P.; BOONLA, O. Upper and lower limb resistance training program versus high-intensity interval training on oxidative stress markers in university athletes. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 17, n. 3, p. 198–206, 30 jun. 2021.

RÅDHOLM, K. 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 & Metabolism**, v. 20, n. 8, p. 1903–1910, ago. 2018.

RAGHEB, S. R. et al. Impact of Rutin and Vitamin C combination on oxidative stress and glycemic control in patients with type 2 diabetes. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 35, p. 128–135, fev. 2020.

RAWISH, E.; LANGER, H. F. Platelets and the Role of P2X Receptors in Nociception, Pain, Neuronal Toxicity and Thromboinflammation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 12, p. 6585, 13 jun. 2022.

ROBSON, S. C. et al. Modulation of vascular ATP diphosphohydrolase by fatty acids. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, v. 8, n. 1, p. 21–27, jan. 1997.

ROCHETTE, L. et al. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1840, n. 9, p. 2709–2729, set. 2014.

RODACKI, M. et al. Classificação do diabetes. Em: BERTOLUCI, M. C. et al. (Eds.). Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2022. ed. [s.l.] Conectando Pessoas, 2022.

ROE, J. H.; KUETHER, C. A. The determination of ascorbic acid in whole blood and urine through the 2,4-dinitrophenylhydrazine derivative of dehydroascorbic acid. **Journal of Biological Chemistry**, v. 147, n. 2, p. 399–407, 1 fev. 1943.

SAMOUDA, H. et al. VAT=TAAT-SAAT: innovative anthropometric model to predict visceral adipose tissue without resort to CT-Scan or DXA. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 21, n. 1, p. E41-50, jan. 2013.

SARACOGLU, A.; TETIK, S. Reactive Oxygen Species and their Interaction with Platelets. **Journal of Medicinal Chemistry and Drug Design**, v. 1, n. 1, 2018.

SEN, C. K. Glutathione homeostasis in response to exercise training and nutritional supplements. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 196, n. 1–2, p. 31–42, jun. 1999.

SHAW, G. et al. Vitamin C-enriched gelatin supplementation before intermittent activity augments collagen synthesis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 105, n. 1, p. 136–143, jan. 2017.

SIES, H. On the history of oxidative stress: Concept and some aspects of current development. **Current Opinion in Toxicology**, Oxidative Toxicology: Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in Health and Disease: Mechanisms, Target Organ Toxicities, and Biomarkers. v. 7, p. 122–126, 1 fev. 2018.

STAFFILENO, B. A. et al. Blood Pressure Responses to Lifestyle Physical Activity Among Young, Hypertension-Prone African-American Women: **The Journal of Cardiovascular Nursing**, v. 22, n. 2, p. 107–117, mar. 2007.

STUMVOLL, M.; GOLDSTEIN, B. J.; VAN HAEFTEN, T. W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. **Lancet (London, England)**, v. 365, n. 9467, p. 1333–1346, 9 abr. 2005.

SUMITA, N. M.; ANDRIOLO, A. Importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus e na avaliação de risco das complicações crônicas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 44, n. 3, jun. 2008.

TOLEDO, F. 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, ago. 2007.

VANCE, T. M. et al. Dietary Antioxidants and Prostate Cancer: A Review. **Nutrition and Cancer**, v. 65, n. 6, p. 10.1080/01635581.2013.806672, 2013.

WARHOLM, M. et al. Glutathione transferases from human liver. **Methods in Enzymology**, v. 113, p. 499–504, 1985.

WIJEYERATNE, Y. D.; JOSHI, R.; HEPTINSTALL, S. Ticagrelor: a P2Y₁₂ antagonist for use in acute coronary syndromes. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 5, n. 3, p. 257–269, maio 2012.