



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CHAPECÓ
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

BETINA DREHMER DA ROSA
YARA JUAREZ TEIXEIRA DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DO SISTEMA PURINÉRGICO E DE CITOCINAS EM MULHERES
IDOSAS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 ATIVAS E INATIVAS FISICAMENTE**

CHAPECÓ
2026

BETINA DREHMER DA ROSA
YARA JUAREZ TEIXEIRA DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DO SISTEMA PURINÉRGICO E DE CITOCINAS EM MULHERES
IDOSAS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 ATIVAS E INATIVAS FISICAMENTE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Medicina da Universidade Federal
da Fronteira Sul (UFFS), como requisito
parcial para obtenção do título de Graduado
em Medicina.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Débora Tavares de Resende e Silva

Coorientador: Prof. João Victor Garcia de Souza

CHAPECÓ

2026

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Santos, Yara Juarez Teixeira dos
Avaliação do Sistema Purinérgico e de Citocinas em
Mulheres Idosas com Diabetes Mellitus Tipo 2 Ativas e
Inativas Fisicamente / Yara Juarez Teixeira dos Santos,
Betina Drehmer da Rosa. -- 2026.
59 f.

Orientadora: Doutora Débora Tavares de Rezende e
Silva
Co-orientador: Especialista João Victor Garcia de
Souza

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Chapecó, SC, 2026.

1. Exercício Físico. 2. Sistema Purinérgico. 3.
Inflamação. 4. Sistema Purinérgico. 5. Citocinas. I.
Rosa, Betina Drehmer da II. Silva, Débora Tavares de
Rezende e, orient. III. , João Victor Garcia de Souza,
co-orient. IV. Universidade Federal da Fronteira Sul. V.
Título.

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

BETINA DREHMER DA ROSA E YARA JUAREZ TEIXEIRA DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DO SISTEMA PURINÉRGICO E DE CITOCINAS EM MULHERES
IDOSAS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 ATIVAS E INATIVAS FISICAMENTE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Medicina da Universidade Federal
da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para
obtenção do título de Graduado em Medicina.

Este trabalho de conclusão foi defendido e aprovado pela banca em: 17/06/2026

BANCA EXAMINADORA:

Documento assinado digitalmente
 **DEBORA TAVARES DE RESENDE E SILVA**
Data: 01/07/2026 13:46:03-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Débora Tavares de Resende e Silva
Orientadora

Documento assinado digitalmente
 **JOAO VICTOR GARCIA DE SOUZA**
Data: 01/07/2026 22:22:07-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. João Victor Garcia de Souza
Coorientador

Documento assinado digitalmente
 **GABRIELA GONCALVES DE OLIVEIRA**
Data: 01/07/2026 14:41:13-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Gabriela Gonçalves de Oliveira
Avaliadora

Documento assinado digitalmente
 **ANGELA MAKELI KOSOSKI DALAGNOL**
Data: 01/07/2026 14:55:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Ma. Angela Makeli Kososki Dalagnol
Avaliadora

Dedico este trabalho a Betina de 6 anos,
que viu seu tio se tornando médico e se encantou
com um estetô.

Dedico este trabalho à minha bisavó Maria , que foi diagnosticada com diabetes mellitus tipo 2 e conviveu com a cegueira decorrente da doença. Mesmo diante das limitações impostas por essa condição, jamais permitiu que ela definisse sua vida.

AGRADECIMENTOS

Neste momento tão significativo da nossa trajetória acadêmica, queremos expressar nossa profunda gratidão a todos que fizeram parte da construção deste Trabalho de Curso. À nossa banca avaliadora, composta pela Gabriela e Angela, agradecemos por dedicarem seu tempo, atenção e conhecimento à leitura e análise do nosso trabalho. As contribuições de cada um foram essenciais para o nosso crescimento e aperfeiçoamento.

À nossa orientadora, Débora, e ao nosso coorientador, João, deixamos nosso sincero reconhecimento e carinho pela paciência, disponibilidade e por todo o apoio durante este processo. Cada orientação, sugestão e palavra de incentivo foi fundamental para que este trabalho se concretizasse. Levaremos conosco não apenas o resultado deste estudo, mas também os aprendizados, os conselhos e a generosidade de cada um de vocês.

BETINA DREHMER DA ROSA

Primeiramente, quero agradecer aqueles que são a minha base, minha família. Sem vocês eu não estaria aqui hoje. Obrigada por lutarem pelo meu sonho junto comigo. Agradecer também ao meu amor, sem você eu não conseguiria enfrentar esse processo. Também as minhas amigas, que estão constantemente me alegrando. E claro, a minha dupla, Yara, obrigada por viver esse processo junto comigo.

YARA JUAREZ TEIXEIRA DOS SANTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, a Deus, por me permitir viver o grande sonho de cursar Medicina.

Agradeço à minha mãe, Elouise, que sempre se dedicou para que os estudos fossem prioridade em minha vida. Ao longo de toda a minha trajetória, ela abdicou de seus próprios desejos para que eu pudesse voar mais alto.

Agradeço à minha avó, Irene, que me inspira com seu exemplo. Sempre a vi como uma pessoa curiosa, dedicada e inteligente. Ela sempre tratou o conhecimento como seu bem mais precioso.

Agradeço ao meu marido, Thales, por me apoiar, me escutar e me ajudar em todas as esferas da minha vida, em especial durante a graduação. A construção do nosso casamento tem sido meu alicerce para alcançar todos os nossos objetivos e sonhos.

Agradeço a todos os meus familiares, que sempre vibram com as minhas conquistas e desejam o meu progresso.

Agradeço aos meus amigos, em especial à minha dupla, Betina, por toda a caminhada durante esses anos de graduação. Com eles, a vida fica mais leve e mais alegre.

“Não tenho medo de errar
Só medo de desistir
Mas tenho vinte e poucos anos
E não vou parar aqui.”
(Lagum - Ninguém Me Ensinou)

RESUMO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica caracterizada pela hiperglicemia causada pela resistência à insulina, resultando em um ambiente inflamatório de baixo grau. Além do tratamento medicamentoso, a prática de exercícios físicos regulares destaca-se no controle glicêmico, na melhoria da qualidade de vida e na modulação de parâmetros do sistema purinérgico. O objetivo desta pesquisa foi analisar o efeito do exercício físico como terapêutica não farmacológica sobre o perfil inflamatório, sistema purinérgico e de citocinas em pacientes idosas com DM2. A amostra foi composta por 32 participantes mulheres com idade igual ou superior a 60 anos, divididas em dois grupos através do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): o Grupo Ativas (GA, n=16), que pratica pelo menos 150 minutos semanais de atividade física, e o Grupo Não Ativas (GNA, n=16), que não atinge essa recomendação. Foram avaliadas variáveis antropométricas, o percentual de gordura por bioimpedância, os componentes do sistema purinérgico (atividades das enzimas que hidrolisam o AMP, ADP, ATP e ATP extracelular) e os níveis séricos das citocinas IL-6, IL-10 e IFN- γ . Os resultados demonstraram homogeneidade sociodemográfica entre os grupos, com diferença estatisticamente significativa apenas no percentual de gordura corporal, sendo maior no GA. No metabolismo purinérgico, o GNA apresentou atividade enzimática da AMP significativamente mais elevada em comparação ao GA. Em contrapartida, o GA evidenciou melhores índices de Carga Energética Adenilática (AEC) e da relação ATP/AMP. Os níveis basais das citocinas séricas não demonstraram variações estatisticamente relevantes entre os grupos. Conclui-se que a prática regular de atividade física está associada a modificações benéficas no metabolismo purinérgico e nos índices energéticos celulares de mulheres idosas com DM2, reforçando seu papel como estratégia não farmacológica relevante no manejo da doença, embora o perfil inflamatório basal possa sofrer influência da adiposidade persistente em ambos os grupos.

Palavras-chave: Diabetes. Exercício Físico. Inflamação. Sistema Purinérgico. Citocinas.

ABSTRACT

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic disease characterized by hyperglycemia resulting from insulin resistance, which creates a state of chronic low-grade inflammation. In addition to pharmacological treatment, regular physical exercise plays a significant role in glycemic control, improvement of quality of life, and modulation of purinergic system parameters. The aim of this study was to analyze the effects of physical exercise as a non-pharmacological therapeutic approach on the inflammatory profile, purinergic system, and cytokine profile in elderly female patients with T2DM. The sample consisted of 32 participants aged 60 years or older, divided into two groups according to the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): the Active Group (AG, n=16), who engage in at least 150 minutes of physical activity per week, and the Non-Active Group (NAG, n=16), who do not achieve this recommendation. Anthropometric variables, body fat percentage via bioelectrical impedance analysis, purinergic system components (activities of enzymes that hydrolyze AMP, ADP, ATP, and extracellular ATP), and serum concentrations of the cytokines IL-6, IL-10, and IFN- γ were evaluated. The results demonstrated sociodemographic homogeneity between the groups, with a statistically significant difference observed only in body fat percentage, which was higher in the AG. Regarding purinergic metabolism, the NAG presented significantly higher AMP enzymatic activity compared to the AG. Conversely, the AG evidenced enhanced Adenylate Energy Charge (AEC) indices and a better ATP/AMP ratio. Basal serum cytokine levels did not show statistically relevant variations between the groups. In conclusion, regular physical activity is associated with beneficial changes in purinergic metabolism and cellular energy indices in elderly women with T2DM, reinforcing its role as a relevant non-pharmacological strategy in the management of the disease, although the basal inflammatory profile may be influenced by persistent adiposity in both groups.

Keywords: Diabetes. Physical Exercise. Inflammation. Purinergic System. Cytokines

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Atividade enzimática do metabolismo purinérgico ATP (A), ADP (B) e AMP (C) e níveis de ATP extracelular (D) em pacientes idosas com Diabetes Mellitus tipo 2 classificadas como fisicamente ativas e não ativas.....	38
Figura 2 - Índices energéticos celulares (AEC (A), ATP/ADP (B), ADP/AMP (C) e ATP/AMP (D) em pacientes idosas com Diabetes Mellitus tipo 2 classificadas como fisicamente ativas e não ativas.....	39
Figura 3 - Concentração de proteínas associadas ao sistema purinérgico em pacientes idosas com Diabetes Mellitus tipo 2 classificadas como fisicamente ativas e não ativas.....	40
Figura 4 - Níveis séricos de citocinas inflamatórias em pacientes idosas com Diabetes Mellitus tipo 2 classificadas como fisicamente ativas e não ativas. IFN- γ (A), IL-10 (B), IL-6 (C).....	41
Figura 5 - Correlação das variáveis do metabolismo purinérgico, índices energéticos e citocinas inflamatórias em pacientes idosas com Diabetes Mellitus tipo 2 classificadas como fisicamente ativas.....	42
Figura 6 - Correlação das variáveis do metabolismo purinérgico, índices energéticos e citocinas inflamatórias em pacientes idosas com Diabetes Mellitus tipo 2 classificadas como fisicamente não ativas.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Nível de Atividade Física.....	35
Tabela 2 - Caracterização da Amostra.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Adenosina Desaminase
ADP	Difosfato de Adenosina
AEC	Carga Energética Adenilática
AMP	Monofosfato de Adenosina
ANM	Metabólitos de Nucleotídeos de Adenina
ATP	Trifosfato de Adenosina
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CBA	<i>Cytometric Bead Array</i> (Arranjo de Esferas Citométricas)
CD39/ ENTPD1	E-NTPDase1/ Ectonucleosídeo Trifosfato Difosfohidrolase 1
CD73/NT5E	Ecto5'-nucleotidase
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CSF	Centro de Saúde da Família
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
GA	Grupo Ativas
GNA	Grupo Não Ativas
HIIT	Treinamento Intervalado de Alta Intensidade
IFN- γ	Interferon-Gama
IL-1 β	Interleucina-1 Beta

IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IMC	Índice de Massa Corporal
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
IRS-1	Substrato do Receptor de Insulina-1
IRS-2	Substrato do Receptor de Insulina-2
NLRP3	Inflamassoma NLRP3
NTPDase	Nucleosídeo Trifosfato Difosfo-hidrolase
pAMP	AMP Plasmático
PCR	Proteína C Reativa
P1 / P2 / P2X / P2Y	Famílias e Subtipos de Receptores Purinérgicos
SIRT1	Sirtuina 1
SOCS-3	Supressor de Sinalização de Citocinas 3
Tc1	Células T Citotóxicas Tipo 1
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Th1	Células <i>T Helper</i> Tipo 1
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UFFS	Universidade Federal da Fronteira Sul
UNOESC	Universidade do Oeste de Santa Catarina

LISTA DE SÍMBOLOS

α Alfa

β Beta

γ Gama

$\pm$ Mais ou menos

$<$ Menor que

$>$ Maior que

$\geq$ Maior ou Igual

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	OBJETIVOS.....	21
2.1	OBJETIVO GERAL.....	21
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	22
3.1	DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	22
3.2	IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO EM MULHERES COM DM2.....	23
3.3	SISTEMA PURINÉRGICO.....	24
3.3.1	O Impacto do Exercício Físico no Sistema Purinérgico.....	25
3.3.2	O Impacto do Sistema Purinérgico no DM2.....	26
3.4	CITOCINAS.....	27
4	METODOLOGIA.....	31
4.1	TIPO DE PESQUISA.....	31
4.2	AMOSTRA, GRUPOS E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	31
4.3	PROCEDIMENTOS E COLETA DE DADOS.....	32
4.4	ANÁLISE DOS MARCADORES DO SISTEMA PURINÉRGICO E DE CITOCINAS..	33
4.5	ASPECTOS ÉTICOS.....	33
4.6	ANÁLISE DE DADOS.....	33
5	RESULTADOS.....	35
5.1	AVALIAÇÃO DOS GRUPOS ATIVOS E NÃO ATIVOS FISICAMENTE.....	35
5.2	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	35
5.3	AVALIAÇÃO DE ECTONUCLEOTIDASES DO SISTEMA PURINÉRGICO.....	37
5.4	AVALIAÇÃO DE PROTEÍNAS ASSOCIADAS AO SISTEMA PURINÉRGICO.....	40
5.5	AVALIAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS.....	40
5.6	CORRELAÇÃO DAS VARIÁVEIS DO SISTEMA PURINÉRGICO, ÍNDICES ENERGÉTICOS E CITOCINAS INFLAMATÓRIAS.....	41
6	DISCUSSÕES.....	44
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
	REFERÊNCIAS.....	51
	ANEXO A - Questionário Internacional De Atividade Física IPAQ - Versão Curta	57

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus é uma condição metabólica crônica, resultante do metabolismo de carboidratos nos quais a glicose é subutilizada e super produzida, resultando em hiperglicemia (Cole; Florez, 2020; Sacks *et al.*, 2023). Segundo o *American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes* (2025), a classificação atual do diabetes abrange os tipos 1, 2 e gestacional, além de formas secundárias oriundas por mutações genéticas, doenças pancreáticas ou uso de medicamentos. Na atualidade, essa estratificação tradicional passa por revisões impulsionadas por avanços em biomarcadores moleculares, genéticos e metabolômicos (Sacks *et al.*, 2023).

No cenário atual, o diabetes é uma das doenças que mais cresce no mundo e configura-se como um dos principais determinantes de mortalidade e morbidade funcional em escala global, exibindo um caráter de transversalidade que ignora fronteiras geográficas, grupos etários ou distinções de gênero (GBD 2021 Diabetes Collaborators, 2023). Estima-se que em 2045 a média populacional que terá essa doença será de 693 milhões de adultos (Cole; Florez, 2020). O panorama epidemiológico do diabetes é determinado quase integralmente pelo Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), responsável por mais de 96% dos diagnósticos globais em 2021 (The Lancet, 2025). Essa patologia está relacionada com a resistência à insulina e à síndrome metabólica, devido a uma perda progressiva da capacidade das células β de secretar insulina, não sendo uma causa autoimune (ElSayed *et al.*, 2023).

Sobre esse aspecto, há um aumento de DM2 em ambos os sexos, entretanto, estudos demonstram que o autocuidado em relação à doença é diferente entre homens e mulheres. Enquanto há conflitos se há diferença entre ambos os sexos com relação ao peso, à dieta e aos cuidados concomitantes, estudos demonstram que os homens praticam atividade física mais adequada que as mulheres, ou seja, a maioria das mulheres com DM2 pratica menos exercícios físicos que os homens com a mesma condição (Baroni *et al.*, 2022; Kautzky-Willer; Leutner; Harreiter, 2023).

Em relação aos dados epidemiológicos que visam analisar o DM2 em idosos, as estimativas globais indicam que 1 em cada 5 pessoas com mais de 65 anos possui diabetes, e quase metade dos indivíduos com DM2 pertence a essa faixa etária. Além disso, limitações funcionais e condições associadas ao envelhecimento, como a fragilidade, manifestam-se precocemente em pessoas com DM2. Dessa maneira, é de extrema importância determinar se os efeitos do tratamento variam de acordo com a idade e o sexo dos pacientes (Hanlon *et al.*, 2025).

São amplamente conhecidos os efeitos benéficos da prática de exercícios físicos na prevenção e no tratamento de várias doenças crônicas, e é uma parte essencial das mudanças estratégicas no estilo de vida voltadas à prevenção e ao controle do DM2 (Collado-Mateo *et al.*, 2021; Di Renzo *et al.*, 2021). As orientações atuais se baseiam em evidências científicas que demonstram a relação benéfica entre o exercício físico e a prevenção do surgimento do DM2, seu manejo clínico e a diminuição das complicações e da mortalidade relacionadas à condição. Esses benefícios estão, em parte, relacionados à ativação e modulação do sistema purinérgico. O exercício físico, especialmente quando intenso ou prolongado, altera a concentração dessas moléculas no organismo, influenciando processos como fluxo sanguíneo, inflamação, metabolismo e função neuromuscular. Essas alterações variam conforme a intensidade, duração do exercício, tipo de tecido analisado e nível de condicionamento físico (Cardoso, Silvério; De Oliveira Maciel, 2021).

Diante desse contexto, o sistema purinérgico é formado por um conjunto de receptores, enzimas e nucleotídeos que regula funções celulares por meio da sinalização extracelular de purinas, como ATP, ADP e adenosina (Cardoso, Silvério; De Oliveira Maciel, 2021). A modulação purinérgica baseia-se no reconhecimento de moléculas de sinalização extracelulares por receptores purinoceptores. Uma vez acoplados, esses complexos desencadeiam sinalizações intracelulares que resultam em modificações à nível molecular e ajustes na fisiologia celular (Roa *et al.*, 2022). Os receptores purinérgicos são classificados em duas famílias principais: P1, ativados por adenosina, e P2, que se dividem em P2X (receptores ionotrópicos ativados por ATP) e P2Y (receptores metabotrópicos acoplados à proteína G). A especificidade dos receptores varia conforme o nucleotídeo e a espécie (Cardoso; Silvério; De Oliveira Maciel, 2021).

O DM2 possui ação direta do sistema purinérgico em processos metabólicos e inflamatórios nos diversos sistemas humanos, já que este sistema influencia diretamente a fisiopatologia da doença metabólica (Reichert *et al.*, 2021). Evidências científicas validam a presença de receptores purinérgicos da família P2 no parênquima endócrino pancreático, com ênfase nas células β . Nesse meio, o ATP atua como um modulador da atividade secretória e da capacidade adaptativa celular. Assim, desempenha um papel fisiológico na estimulação da secreção de insulina para enfrentar determinadas demandas metabólicas (Mesto; Movassat; Tourrel-Cuzin, 2022). A hiperglicemia também altera a expressão e a atividade de receptores purinérgicos em tecidos centrais e periféricos, afetando a função metabólica e favorecendo o surgimento de complicações (Reichert *et al.*, 2021).

Ademais, o sistema purinérgico também atua diretamente no estado inflamatório em pacientes com DM2. A liberação de ATP durante a destruição das células β no início da doença atua como sinal de dano, ativando o inflamassoma NLRP3 e promovendo inflamação crônica — um dos pilares da progressão do diabetes (Reichert *et al.*, 2021). No tecido adiposo, receptores purinérgicos influenciam a diferenciação adipocitária, a captação de glicose, a lipólise e a secreção de adipocinas como leptina e adiponectina, além de estarem associados à inflamação. A ausência de receptores como P2Y2, P2Y6 e P2X7 tem demonstrado efeitos protetores contra a obesidade e melhora da sensibilidade à insulina. Além disso, a ativação do receptor P2X7 está relacionada à inflamação crônica por meio do inflamassoma NLRP3, um dos mecanismos que agravam o estado metabólico no DM2 (Jain; Jacobson, 2021).

Em pacientes com inflamação sistêmica, por meio do sistema purinérgico, temos a dessensibilização à insulina e o estabelecimento da resistência insulínica. Em pacientes saudáveis, a ativação do receptor de insulina leva à auto fosforilação de resíduos de tirosina na subunidade β . Esses resíduos fosforilados são reconhecidos pelas proteínas adaptadoras IRS-1 e IRS-2, que organizam complexos moleculares e iniciam a cascata de sinalização responsável pela captação de glicose. Em contrapartida, em pacientes com graus de inflamação sistêmica, como é o caso de pacientes obesos, ocorre a produção de citocinas (TNF- α , IL-6 e IL-1 β) que se ligam aos seus receptores na membrana celular dos adipócitos e tecidos sensíveis à insulina, desencadeando um aumento na fosforilação de resíduos de serina e treonina. Isso impede a ativação adequada da via de sinalização do receptor de insulina e contribui, assim, para a resistência insulínica nos tecidos sensíveis (Cabral-García *et al.*, 2024). Dessa forma, o sistema purinérgico representa um elo entre metabolismo, secreção hormonal e inflamação, sendo um potencial alvo terapêutico para o controle do diabetes e suas comorbidades (Reichert *et al.*, 2021).

No fígado, receptores como P2Y1 e P2Y13 regulam a liberação de glicose e o metabolismo de lipídios, contribuindo para a resistência insulínica e a esteatose hepática. No músculo esquelético, a ativação do receptor P2Y6 promove a captação de glicose por meio da via AMPK, melhorando a sensibilidade à insulina, enquanto sua ausência prejudica a tolerância à glicose. No pâncreas, ATP e ADP são liberados junto à insulina pelas células β e atuam de forma autócrina por meio de receptores como P2X3, P2Y1 e P2Y6, regulando positiva ou negativamente a secreção de insulina, dependendo da concentração e do tempo de exposição (Jain; Jacobson, 2021).

Além disso, no contexto do DM2, observamos uma inflamação crônica de baixo grau, conhecida como metainflamação. Essa, por sua vez, mostra-se com elevação nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina-6 (IL-6) e o Interferon-Gama (IFN- γ) (Obeagu, 2026). Somado a isso, o inflammaging é também uma inflamação de baixo grau, porém relacionada ao aumento da idade, sendo essa uma inflamação fisiopatologicamente parecida com a metainflamação do DM2 (Wang; Luan; Medzhitov, 2018). Estudos demonstram que mulheres idosas são particularmente afetadas pelo inflammaging, pois se observa uma progressão inflamatória mais pronunciada, com destaque para o aumento da IL-6 (Karpuzoglu; Holladay; Gogal, 2025).

Considerando a crescente prevalência do Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) em escala global, torna-se fundamental investigar os mecanismos biológicos envolvidos nos benefícios das intervenções não farmacológicas, especialmente em populações mais vulneráveis, como mulheres idosas. Embora a literatura demonstre que o exercício físico regular promove melhora do controle glicêmico, redução da inflamação crônica e modulação do sistema purinérgico, ainda são escassos os estudos que avaliam essas alterações especificamente em mulheres idosas com DM2. Além disso, permanece pouco compreendido se o nível de atividade física é capaz de influenciar os marcadores do sistema purinérgico e o perfil inflamatório nessa população. Dessa forma, existe uma lacuna científica quanto à compreensão das diferenças nos marcadores purinérgicos e inflamatórios entre mulheres idosas com DM2 fisicamente ativas e não ativas. O preenchimento dessa lacuna poderá contribuir para o entendimento dos mecanismos pelos quais o exercício físico exerce seus efeitos benéficos, além de auxiliar no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais direcionadas para essa população.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Comparar os níveis de citocinas inflamatórias e marcadores do sistema purinérgico entre mulheres idosas com Diabetes Mellitus tipo 2 fisicamente ativas e inativas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Analisar os indivíduos participantes do estudo através do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) para identificar quem é ativo e não ativo fisicamente.

b) Caracterização da amostra (idade, medidas das circunferências do abdômen e panturrilha e, peso e altura para cálculo do índice de massa corporal (IMC), e percentual de gordura através do teste de bioimpedância).

c) Avaliar os níveis de citocinas e da atividade das ectonucleotidases de ADP, AMP, ATP e ATP extracelular no soro.

d) Correlacionar os dados obtidos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2

O Diabetes Mellitus é uma doença metabólica crônica caracterizada por uma deficiência no metabolismo dos carboidratos, resultando em uma superprodução e uma subutilização de glicose, o que leva à hiperglicemia — isto é, à elevação dos níveis de glicose no sangue (Antar *et al.*, 2023; Cole; Florez, 2020; Sacks *et al.*, 2023). Essa condição decorre da resistência à ação da insulina no organismo ou da produção insuficiente desse hormônio pelo pâncreas. A ausência de tratamento adequado pode acarretar diversas complicações, tanto microvasculares — como nefropatia diabética, retinopatia e neuropatia — quanto macrovasculares, incluindo doenças cardiovasculares (Antar *et al.*, 2023; Cole; Florez, 2020).

De acordo com Cho *et al.* (2018), estimava-se que, em 2017, aproximadamente 451 milhões de pessoas eram portadoras de Diabetes Mellitus em todo o mundo, com a projeção de que esse número atingiria 693 milhões até 2045. Contudo, dados mais recentes da Organização Mundial da Saúde (2022) indicam que cerca de 830 milhões de indivíduos já convivem com a doença, evidenciando um crescimento muito mais acelerado do que o previsto inicialmente. Esse aumento expressivo e antecipado reforça a urgência de estratégias de prevenção e controle, uma vez que o Diabetes Mellitus está associado a elevado risco de morbidade e mortalidade.

Existem diversos tipos de diabetes, como o Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1), o Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2), além do Diabetes Mellitus Gestacional e outros tipos híbridos de diabetes (American Diabetes Association Professional Practice Committee *et al.*, 2025; Antar *et al.*, 2023). No DM1 ocorre a destruição autoimune das células β do pâncreas, geralmente ocasionando uma deficiência absoluta de insulina, se enquadram no DM1 as idiopáticas, fulminantes e também a autoimune latente em adultos (American Diabetes Association Professional Practice Committee *et al.*, 2025; Antar *et al.*, 2023). Entretanto, o tipo de diabetes mais prevalente é o DM2, que compõem aproximadamente 90-95% dos casos (Cole; Florez, 2020).

O DM2 possui origem multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos e ambientais. Diferentemente das formas autoimunes da doença, o DM2 caracteriza-se por uma perda progressiva da função secretora das células β pancreáticas, frequentemente associada à resistência à insulina (American Diabetes Association Professional Practice Committee *et al.*, 2025; Młynarska *et al.*, 2025). Além disso, é vista uma forte relação entre DM2 e obesidade, com envolvimento de vias reguladas pelo sistema nervoso central, que atuam no controle de

gasto energético e na ingestão de alimentos, possibilitando a integração do sistema periférico e do ambiente (Młynarska *et al.*, 2025).

Ademais, observa-se um aumento da prevalência do diabetes em ambos os sexos; contudo, as mulheres tendem a apresentar uma carga mais elevada de fatores de risco no momento do diagnóstico, especialmente relacionados à obesidade (Kautzky-Willer; Leutner; Harreiter, 2023). Fatores psicossociais, variações hormonais e alterações corporais associadas ao ciclo reprodutivo também contribuem para particularidades na manifestação e no manejo do diabetes em mulheres (Baroni *et al.*, 2022; Kautzky-Willer; Leutner; Harreiter, 2023).

Embora existam divergências quanto às distinções de gênero em aspectos como controle do peso, alimentação e cuidados associados, evidências indicam que os homens tendem a praticar atividade física de forma mais adequada que as mulheres. Em geral, mulheres com DM2 realizam menos exercícios físicos em comparação aos homens com a mesma condição (Kautzky-Willer; Leutner; Harreiter, 2023).

3.2 IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO EM MULHERES COM DM2

O exercício físico é uma potente ferramenta terapêutica e preventiva de doenças crônicas. É importante ressaltar que existem duas principais modalidades de exercícios físicos: os exercícios de resistência (aeróbico) e os exercícios de força muscular (resistência muscular). Ambos são de extrema importância na manutenção da boa saúde, com enfoque principal nas atividades aeróbicas que possuem ação na saúde vascular, prevenindo a perda da vasodilatação e restaurando esta função em indivíduos de meia idade. Desta forma, o exercício aeróbico é muito eficaz no controle de doenças cardiovasculares. Além disso, a prática regular de atividades físicas também é essencial no controle e prevenção de doenças musculoesqueléticas, pulmonares, psiquiátricas, neurológicas e em especial do DM2 (Cardoso; Silvério; de Oliveira Maciel, 2021).

A Sociedade de Diabetes recomenda a prática de exercícios físicos durante 150 minutos semanais para a prevenção de DM2. Essa atividade deverá ser de intensidade média a difícil. A importância do exercício físico na prevenção e terapêutica do DM2 se deve ao aumento da sensibilidade da insulina, redução do peso corporal e redução do tecido adiposo. Pesquisas epidemiológicas indicam que realizar atividades físicas com variados níveis de intensidade durante a semana está ligada a uma menor ocorrência de diabetes, abrangendo tanto homens quanto mulheres de diversas idades. Um outro estudo analisou como a prática de exercícios durante o tempo livre afeta indivíduos com pré-diabetes, identificado por meio do teste de tolerância à glicose. Após quatro anos de acompanhamento, os resultados

mostraram que aqueles que aumentaram sua atividade física em níveis moderados a intensos apresentaram uma redução de 63% a 65% no risco de evoluir para DM2 (Amanat *et al.*, 2020).

3.3 SISTEMA PURINÉRGICO

O sistema purinérgico é composto por uma via de sinalização celular que utiliza nucleotídeos (como ATP, ADP, UTP e UDP) e nucleosídeos (como a adenosina) presentes no meio extracelular como mensageiros químicos. Esses compostos atuam ao se ligar a receptores específicos localizados na membrana das células, desencadeando diversas respostas fisiológicas. Os receptores purinérgicos são agrupados em três principais famílias: os receptores P1, que são sensíveis à adenosina e acoplados à proteína G; os receptores P2X, que funcionam como canais iônicos ativados especificamente por ATP; e os receptores P2Y, também acoplados à proteína G, mas ativados por uma variedade de nucleotídeos, como ATP, ADP, UTP e UDP (Illes; Di Virgilio; Tang, 2024).

Além dos principais receptores purinérgicos, possuímos subtipos de receptores. Os receptores P1 são acoplados à proteína G e possuem quatro subtipos principais: A1, A2A, A2B e A3, todos ativados pela adenosina. Cada subtipo apresenta diferentes distribuições teciduais e funções fisiológicas. Os receptores P2, por sua vez, subdividem-se em duas classes: P2X e P2Y. Os P2X são canais iônicos ativados principalmente por ATP, com sete subtipos identificados (P2X1–P2X7), e estão envolvidos em respostas rápidas, como influxo de cálcio e despolarização celular, sendo fundamentais em processos como neurotransmissão rápida, dor e inflamação. Os receptores P2Y são acoplados à proteína G e reconhecem uma variedade de nucleotídeos, incluindo ATP, ADP, UTP e UDP, com oito subtipos principais (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11, P2Y12, P2Y13, P2Y14). Eles participam de processos como modulação da agregação plaquetária, proliferação celular, regulação do tônus vascular e resposta imune (Jacobson *et al.*, 2023).

O sistema purinérgico, por meio desses receptores, atua como uma via de sinalização extracelular que pode atuar em diversos locais ao mesmo tempo, permitindo que nucleotídeos e nucleosídeos liberados em situações fisiológicas ou patológicas regulem funções celulares de forma autócrina e parácrina. A diversidade de subtipos e mecanismos de ação confere ao sistema purinérgico um papel central na integração de sinais extracelulares e na manutenção da homeostase tecidual. Em síntese, o sistema purinérgico envolve nucleotídeos e nucleosídeos presentes no meio extracelular, seus receptores específicos (P1, P2X e P2Y), as enzimas responsáveis por controlar sua disponibilidade, além dos transportadores de

membrana. Juntos, esses componentes compõem uma via de sinalização celular onipresente e finamente regulada, fundamental para a manutenção da homeostase e para a resposta a danos teciduais (Illes; Di Virgilio; Tang, 2024).

3.3.1 O Impacto do Exercício Físico no Sistema Purinérgico

A prática de exercícios físicos também está intrinsecamente relacionada com o funcionamento do sistema purinérgico. Diversas pesquisas indicam que a prática contínua de atividade física pode influenciar a atividade das ectonucleotidases em diferentes contextos de doenças, tanto em estudos com seres humanos quanto em modelos animais. Verifica-se que, após a realização de exercícios físicos regulares por um período prolongado, a atividade dessas enzimas tende a se normalizar, aproximando-se dos níveis observados em grupos controle, independentemente do tipo de exercício adotado. Esse achado fortalece a hipótese de que a regulação da sinalização purinérgica pelo exercício representa um dos principais mecanismos pelos quais a atividade física promove benefícios em distintas condições clínicas (Cardoso; Silvério; De Oliveira Maciel, 2021).

O sistema purinérgico, composto por nucleotídeos (como ATP, ADP, AMP) e nucleosídeos (como adenosina), além de seus receptores e enzimas reguladoras (ectonucleotidases), desempenha papel central na mediação dos efeitos do exercício físico sobre processos inflamatórios, vasculares e metabólicos. Durante o exercício, há liberação aumentada de ATP e subsequente produção de adenosina no interstício muscular, o que contribui para a vasodilatação e o aumento do fluxo sanguíneo local, fenômeno conhecido como hiperemia do exercício (Cardoso; Silvério; De Oliveira Maciel, 2021). Além disso, a modulação da atividade das ectonucleotidases e dos receptores purinérgicos (P1 e P2) pelo exercício influencia diretamente a resposta inflamatória e a homeostase tecidual, com efeitos distintos entre o exercício agudo e o crônico (Moritz *et al.*, 2021). Por exemplo, enquanto o exercício agudo pode induzir respostas inflamatórias transitórias, o exercício crônico tende a promover um perfil anti-inflamatório e restaurar a atividade enzimática do sistema purinérgico a níveis basais, mesmo em condições patológicas (Miron *et al.*, 2019).

Estudos experimentais demonstram que tanto o exercício aeróbico quanto o resistido são capazes de modular a expressão e a atividade de receptores purinérgicos, como o P2X7R, e de enzimas como a NTPDase e a 5'-nucleotidase, impactando a produção de citocinas inflamatórias e a resposta imune (Moritz *et al.*, 2021). Em modelos de inflamação e sepse, o exercício físico regular previne alterações deletérias no sistema purinérgico e reduz marcadores inflamatórios, sugerindo um papel protetor mediado por essa via (Miron *et al.*,

2023). Assim, a interação entre exercício físico e o sistema purinérgico representa um mecanismo fundamental para os benefícios cardiovasculares, metabólicos e imunológicos do exercício, com potencial relevância clínica em diferentes contextos fisiopatológicos (Cardoso; Silvério; De Oliveira Maciel, 2021).

3.3.2 O Impacto do Sistema Purinérgico no DM2

O sistema purinérgico desempenha papel central na fisiopatologia do DM2, influenciando tanto a secreção de insulina pelas células β pancreáticas quanto a resistência insulínica periférica. No contexto do DM2, há aumento da liberação extracelular de ATP, que atua sobre receptores purinérgicos do tipo P2, especialmente P2X7 e P2Y, promovendo ativação inflamatória em tecidos como pâncreas e tecido adiposo. A ativação do receptor P2X7, em particular, está associada à liberação de citocinas pró-inflamatórias e à ativação do inflamassoma, contribuindo para a destruição das células β e agravando a resistência insulínica (Garcia-Jacobo *et al.*, 2022). Além disso, alterações na sensibilidade e função dos receptores purinérgicos, e na atividade das ectonucleotidases que regulam os níveis de ATP e adenosina, favorecem um ambiente inflamatório crônico, característico do DM2 (Zhour *et al.*, 2020).

No tecido adiposo, a sinalização purinérgica também regula processos como adipogênese, captação de glicose, lipólise e secreção de adipocinas. A ativação de receptores P2Y e P2X7 em adipócitos e macrófagos infiltrados contribui para a inflamação local e sistêmica, perpetuando a resistência insulínica (Jain; Jacobson, 2022). No pâncreas, a sinalização via P2Y pode modular a secreção de insulina e a plasticidade funcional das células β , sendo que agonistas desses receptores demonstraram restaurar a exocitose de insulina em modelos experimentais de glucotoxicidade (Mesto; Movassat; Turrel-Cuzin, 2022). Além disso, alterações na sinalização purinérgica estão implicadas nas complicações vasculares do DM2, com disfunção endotelial mediada por alterações na sensibilidade dos receptores P1 e P2, e participação de enzimas como E-NTPDase1 (CD39) e Ecto5'-nucleotidase (CD73) na regulação do tônus vascular (Zhou *et al.*, 2020). Assim, o sistema purinérgico representa um elo entre inflamação, disfunção metabólica e complicações vasculares no DM2, sendo considerado um alvo promissor para novas abordagens terapêuticas (Garcia-Jacobo *et al.*, 2022).

Estudos têm demonstrado que alterações no metabolismo dos nucleotídeos desempenham papel relevante na fisiopatologia do DM2. Entre essas alterações, destaca-se o aumento dos níveis plasmáticos de 5'-adenosina monofosfato (AMP), também denominado

pAMP, que tem sido investigado como um potencial biomarcador da doença. Indivíduos com DM2 apresentam concentrações plasmáticas significativamente mais elevadas de pAMP quando comparados a indivíduos saudáveis. Os estudos verificaram que os níveis médios de pAMP foram aproximadamente 15 vezes superiores nos pacientes diabéticos, sugerindo uma forte associação entre a elevação deste marcador e a presença de hiperglicemia. Além disso, resultados semelhantes foram observados em diferentes modelos experimentais de Diabetes tipo 2, nos quais o aumento do pAMP esteve consistentemente relacionado ao desenvolvimento da doença. (Yang *et al.*, 2019).

O sistema purinérgico desempenha um papel crucial na regulação das respostas fisiológicas e patológicas, integrando sinais extracelulares por meio de seus receptores, enzimas e nucleotídeos. A prática regular de exercícios físicos modula positivamente esse sistema, promovendo efeitos anti-inflamatórios, vasculares e metabólicos benéficos. No contexto do DM2, a disfunção da sinalização purinérgica contribui para a inflamação crônica, resistência insulínica e complicações vasculares, tornando esse sistema um alvo promissor para intervenções terapêuticas. Dessa forma, compreender a interação entre exercício físico e sinalização purinérgica é fundamental para o desenvolvimento de estratégias clínicas que potencializam os benefícios da atividade física em diferentes condições de saúde.

Diante do exposto, torna-se evidente que o DM2 representa um importante desafio de saúde pública, cuja complexidade etiopatológica exige abordagens multifatoriais. Nesse contexto, o exercício físico se destaca não apenas como ferramenta terapêutica eficaz para o controle glicêmico e melhora da qualidade de vida, mas também como modulador de vias celulares fundamentais, como o sistema purinérgico. A integração entre atividade física e sinalização purinérgica oferece uma perspectiva promissora para a compreensão dos mecanismos fisiológicos subjacentes ao controle metabólico, vascular e inflamatório no DM2. Assim, aprofundar o conhecimento sobre essa interação poderá contribuir significativamente para o delineamento de novas estratégias de prevenção e tratamento, reforçando a importância da prática regular de exercícios físicos como componente essencial no manejo da doença.

3.4 CITOCINAS

No contexto do DM2, as citocinas apresentam um papel fundamental como mediadores da inflamação e da desregulação imunológica, atuando de forma que converte o estresse metabólico em lesão tecidual progressiva (Lu; Qiang; Ye, 2026). Ademais, no DM2 ocorre a metainflamação, ou seja, uma inflamação crônica de baixo grau, e essa por sua vez constitui um mecanismo que conecta o excesso de tecido adiposo, a disfunção metabólica e a

progressão do DM2. Esse processo de inflamação é caracterizado pela presença de mediadores pró - inflamatórios, tal como as citocinas TNF- α , IL-6, IL-1 β e IFN- γ , que desempenham um papel deletério na homeostase da glicose, por meio da perturbação das vias de sinalização da insulina, e dessa forma exacerbam a disfunção das células β do pâncreas, levando a uma resistência à insulina periférica (Obeagu, 2026).

Em relação às citocinas apresentadas anteriormente, a IL-6 desempenha um papel determinante na patogênese do DM2, atuando como um indutor primário da resistência à insulina por meio de processos inflamatórios. A nível molecular, essa interleucina prejudica a sinalização hormonal, pois interfere na fosforilação do receptor de insulina e do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1). Com isso, ocorre a indução da expressão da proteína Supressor de Sinalização de Citocinas 3 (SOCS-3), um potente inibidor da sinalização da insulina. Do ponto de vista clínico, pode-se perceber uma forte relação com níveis aumentados desta citocina e o desenvolvimento de DM2, por exemplo foi visto em estudos prospectivos que níveis maiores de IL-6 estão associados a um risco 24% maior de desenvolver DM2. Além disso, essa interleucina medeia até 5% da associação entre maior índice de massa corporal e DM2 (Rehman *et al.*, 2017; Bowker *et al.*, 2020).

Outra citocina em destaque que contribui significativamente para a disfunção metabólica no DM2 é a IFN- γ . Essa citocina, perturba a homeostase metabólica e o gasto energético através da supressão da transcrição de Sirtuína 1 (SIRT1), um regulador chave do metabolismo celular (Li *et al.* 2012; Mahlangu *et al.* 2020). Ademais, a desregulação metabólica no DM2 apresenta frequências elevadas de células T citotóxicas tipo 1 (Tc1) e maior produção de IFN- γ por células T CD8⁺. Estudos demonstram que o grau de polarização Tc1 atua refletindo o estado glicêmico do paciente, ou seja, quanto maior a polarização, maior serão os níveis de glicose e menor serão os níveis de insulina circulante (Liu; Zhang; Toellner, 2025). Esse cenário inflamatório é visto sistemicamente, através de evidências que demonstram que o aumento do IFN- γ correlaciona-se com alterações nos parâmetros de leucócitos e plaquetas, que são componentes essenciais da resposta inflamatória crônica (Abdel-Moneim *et al.*, 2019).

Em relação a citocinas anti-inflamatórias, destaca-se a IL-10. Esta citocina está relacionada a propriedades protetoras no DM2, entretanto, pode-se ver uma hiperresponsividade da IL-10 em pacientes diabéticos (Islam *et al.*, 2025). Em primeiro plano, a IL-10 protege o músculo esquelético da infiltração de macrófagos relacionados a obesidade, também protege do aumento de citocinas inflamatórias e seus efeitos deletérios na sinalização da insulina e no metabolismo da glicose, tudo isso através do aumento da sensibilidade à

insulina que esse citocina realiza. (Hong *et al.*, 2009). Porém, estudos recentes demonstraram que as células imunes de pessoas com DM2 têm uma diminuição da resposta das ações anti-inflamatórias da IL-10, podendo incentivar a inflamação crônica em pacientes com essa condição (Islam *et al.*, 2025).

Ademais, a inflamação de baixo grau induzida pelo envelhecimento, processo conhecido como inflammaging, caracteriza-se por um estado inflamatório crônico, sistêmico e de baixo grau que se acentua com o avançar da idade. Paralelamente, a metainflamação observada no DM2 assemelha-se ao inflammaging tanto em sua apresentação clínica quanto em seu perfil molecular, sugerindo uma etiologia comum para ambas as condições (Islam *et al.*, 2025; Karpuzoglu; Holladay; Gogal Junior, 2025). Muitos elementos do envelhecimento aparecem precocemente ou de forma exacerbada no DM2, entre esses o inflammaging é um destaque (Prattichizzo *et al.*, 2016). Em especial, mulheres idosas são particularmente afetadas pelo inflammaging, que apresenta diferenças relacionadas ao sexo. Nessa população, observa-se uma progressão inflamatória mais acentuada, caracterizada pelo aumento na expressão de diversas citocinas pró-inflamatórias, dentre as quais se destaca a IL-6.(Karpuzoglu; Holladay; Gogal Junior, 2025).

O exercício físico regular pode modular de forma significativa o perfil das citocinas em pacientes com DM2, com o papel de reduzir a metainflamação característica da doença (Chen *et al.*, 2020; Collado-Mateo *et al.*, 2023; Mukherjee *et al.*, 2025). Estudos demonstraram que o exercício físico diminui de forma efetiva os níveis de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 e proteína - C- reativa em pacientes com DM2. Sendo que, em relação à IL-6 é visto que exercícios físicos tendem a dar melhores resultados quando feitos por um número maior de sessões e com uma duração maior (Hayashino *et al.*, 2014). Além disso, é visto que o comportamento sedentário está relacionado com níveis aumentados de marcadores inflamatórios no DM2, tal como a IL-6, e quando esse comportamento é trocado por atividades físicas, tanto leves como moderadas e vigorosas, há efeitos benéficos para diversos parâmetros, como glicose pós-prandial, insulina de jejum e sensibilidade à insulina. (Cavallo *et al.*, 2022).

Recentemente, foi visto que diferentes modalidades de exercício físico demonstram efeitos distintos. O treinamento aeróbico e treinamento combinado (treinamento aeróbico + treinamento resistido) demonstraram-se mais efetivos na redução de marcadores inflamatórios quando comparados ao treinamento resistido isolado ou treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) (Mukherjee *et al.*, 2025). O treinamento combinado demonstra-se superior

ao HIIT em relação à redução de IL-6, IL-10 e PCR em pacientes idosos com DM2, mas o HIIT é superior para redução do TNF- α (García-Hermoso *et al.*, 2023).

Outrossim, estudos recentes destacam que o exercício físico aeróbico suprime citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e IL-6, e eleva miocinas anti-inflamatórias, como IL-6 derivada do músculo (Prattichizzo *et al.*, 2016; Kummola *et al.*, 2023). Como visto anteriormente, a IL-6 é uma interleucina pró-inflamatória a nível molecular. Entretanto, essa interleucina demonstra um papel dual no DM2, uma vez que a IL-6 derivada do músculo esquelético é uma miocina anti-inflamatória liberada durante o exercício (Nimmo *et al.*, 2013; García-Hermoso *et al.*, 2023).

Portanto, a progressão do DM2 é determinado também pelo balanço de citocinas pró e anti-inflamatórias, um cenário que se agrava em mulheres idosas, devido a convergência entre metainflamação e inflammaging (Wang; Luan; Medzhitov, 2018; Obeagu, 2026). É visto que o exercício físico regular, sobretudo o exercício físico aeróbico e o exercício físico combinado, representa uma intervenção terapêutica eficaz em relação a inflamação, uma vez que diminui os níveis de citocinas pró-inflamatórias e pode elevar o nível de miocinas anti-inflamatórias, corroborando a diminuição da metainflamação característica do DM2 (García-Hermoso *et al.*, 2023; Mukherjee *et al.*, 2025; Obeagu, 2026). Dessa forma, é demonstrado que o exercício físico é um grande aliado de pacientes com DM2.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE PESQUISA

A presente pesquisa configura-se como um estudo descritivo-analítico, com abordagem quantitativa e delineamento transversal. A pesquisa visa descrever características e analisar relações entre variáveis em um recorte temporal específico, permitindo uma compreensão aprofundada de suas particularidades naquele momento, utilizando técnicas estatísticas para a interpretação dos dados.

Esta abordagem descritivo-analítica vai além do registro de características da população ao investigar ativamente as associações e correlações entre as variáveis da amostra. Pauta-se na vertente quantitativa ao utilizar instrumentos padronizados — como questionários, exames e avaliações físicas — para traduzir dados clínicos em indicadores estatísticos expressos numericamente. Por fim, estrutura-se sob um delineamento transversal, coletando as informações em um único momento temporal como um retrato instantâneo da realidade, o que viabiliza a identificação de associações imediatas no cenário atual, embora impeça o estabelecimento de relações de causa e efeito devido à ausência de acompanhamento longitudinal.

4.2 AMOSTRA, GRUPOS E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A seleção da amostra ocorreu por meio de amostragem por conveniência (*convenience sampling*), caracterizada pela seleção dos indivíduos que estão mais acessíveis ao pesquisador. Assim, a amostra, selecionada de forma intencional e voluntária, foi composta por 32 mulheres com Diabetes Tipo 2 (DM2), idade superior a 60 anos, que inicialmente foram divididas em dois grupos: o Grupo Ativas (GA): Praticantes de atividades físicas regulares há mais de seis meses, com frequência mínima de duas vezes por semana e acompanhamento profissional. (Local: UNOESC, São Miguel do Oeste/SC, em 2024). Foram excluídas mulheres que não atenderam ao mínimo de 150 minutos semanais de atividade física.

O segundo grupo foi classificado como Grupo Não Ativas (GNA): Mulheres fisicamente inativas ou sedentárias. (Local: CSF Jardim América, Chapecó/SC, em 2025). Foram excluídas mulheres que atenderam ao mínimo de 150 minutos semanais de atividade física.

Dessa forma, para uma melhor adequação aos grupos, o nível de atividade física das participantes foi mensurado por meio do Questionário Internacional de Atividade Física: IPAQ - versão curta, utilizando os resultados do questionário como critério definitivo para a

inclusão ou exclusão nos respectivos grupos do estudo. Para a estratificação do nível de atividade física a partir dos dados do IPAQ versão curta, adotou-se o critério de classificação que subdivide os indivíduos não sedentários em categorias específicas de prática. Os participantes que relataram realizar atividades físicas, mas que não atingiram os critérios mínimos para serem classificados como ativos, foram categorizados como irregularmente ativos, divididos em dois subgrupos. O indivíduo classificado como Irregularmente Ativo A refere-se àquele que atinge pelo menos um dos critérios recomendados de frequência ou de duração, realizando atividade física de duas a quatro vezes por semana, ou acumulando uma duração de 150 minutos semanais distribuídos em menos dias. Por outro lado, o indivíduo classificado como Irregularmente Ativo B compreende aquele que, embora pratique alguma atividade física, falha em cumprir isoladamente qualquer um dos critérios mínimos recomendados de forma satisfatória, apresentando uma frequência menor do que dois dias por semana e um tempo total acumulado inferior a 150 minutos semanais (Matsudo *et al.*, 2001).

4.3 PROCEDIMENTOS E COLETA DE DADOS

As participantes GA foram contatadas por meio do educador físico, no município de São Miguel do Oeste/SC, que lhes apresentou os objetivos da pesquisa e os procedimentos previstos para a coleta de dados. Já as participantes do GNA foram contatadas por ligação telefônica, com base em um relatório extraído do sistema IDS Saúde, contendo os números de telefone de mulheres diabéticas com mais de 60 anos cadastradas na Unidade de Saúde da Família Jardim América, em Chapecó/SC — instituição parceira da pesquisa. Todas as participantes que concordaram em integrar o estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), após serem devidamente informadas sobre todos os aspectos da pesquisa. A coleta sanguínea foi realizada após jejum de 8 horas, mediante antisepsia da fossa cubital de um dos membros superiores com algodão umedecido em álcool 70%. Em seguida, procedeu-se à punção venosa com agulha de calibre compatível, acoplada ao canhão de coleta, obtendo-se aproximadamente 20 mL de sangue por participante. As amostras foram imediatamente acondicionadas em caixa térmica com gelo e transportadas ao laboratório da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), onde foram processadas para separação dos hemocomponentes e armazenadas em refrigerador apropriado, sendo que a análise foi realizada posteriormente no soro.

Ambas as coletas foram realizadas por um biomédico habilitado, com apoio de duas acadêmicas do curso de Enfermagem da UFFS, integrantes da equipe de pesquisa. No GA, o procedimento ocorreu no laboratório de análises bioquímicas da Universidade do Oeste de

Santa Catarina (UNOESC), em São Miguel do Oeste/SC; já no GNA, a coleta foi realizada na sala de coleta do Centro de Saúde da Família Jardim América, em Chapecó/SC.

Ademais, a avaliação do nível de atividade física foi realizada através da aplicação do Questionário Internacional de Atividade Física: IPAQ - versão curta. Também foi realizado a avaliação física e antropométrica com a medição de abdômen e panturrilha com fita métrica, coletado também a porcentagem de gordura das participantes através do teste de bioimpedância.

4.4 ANÁLISE DOS MARCADORES DO SISTEMA PURINÉRGICO E DE CITOCINAS

As análises laboratoriais foram conduzidas a partir do soro sanguíneo dos participantes, englobando a quantificação de quatro marcadores do sistema purinérgico em ambos os grupos avaliados (GA e GNA). O ATP Extracelular: Quantificado via kits *ATP Determination* (Invitrogen®) por leitura fotométrica. Adenosina Desaminase (ADA): Determinada pelo método de Giusti e Galanti (1984) via espectrofotometria. E-NTPDase1 (CD39) e Ecto5'-nucleotidase (CD73): Avaliadas conforme Leal *et al.* (2005), utilizando ATP/ADP e AMP como substratos, respectivamente, com leitura de absorbância a 630 nm. Além disso, foi realizada a análise de citocinas, por meio do Human Inflammatory Cytokine Cytometric Bead Array (CBA).

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa faz parte do projeto guarda-chuva denominado “Qualidade De Vida E Marcadores De Estresse Oxidativo, Inflamação E Permeabilidade Intestinal Em Pacientes Diabéticos Tipo 2 Praticantes De Exercício Físico E Sedentários”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade do Oeste de Santa Catarina (CEP-UNOESC), sob parecer nº 7.609.046 e CAAE nº71255223.3.0000.5367.

Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) após serem informados sobre os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa. O documento garante assistência imediata, sigilo dos dados e o direito de desistência a qualquer momento.

4.6 ANÁLISE DE DADOS

A normalidade dos dados foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os resultados quantitativos foram expressos como média $\pm$ desvio padrão ($\bar{x} \pm s$). O teste t de Student para amostras independentes foi utilizado para a comparação entre dois grupos, quando os dados apresentaram normalidade. Para os dados não paramétricos foi utilizado o teste de

Mann-Whitney. A relação entre as variáveis foi analisada pela correlação de Spearman . Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo para ambos os testes. O software R versão 4.4.1 foi utilizado para a análise estatística e elaboração dos gráficos (R Core Team, 2024).

5 RESULTADOS

5.1 AVALIAÇÃO DOS GRUPOS ATIVOS E NÃO ATIVOS FISICAMENTE

Em primeiro plano, utilizou-se o questionário IPAQ para definir o Nível de Atividade Física das participantes (n=32). Dessa forma, foram representadas na Tabela 1 as divisões feitas, sendo feitas 3 classificações: Ativa, Irregularmente Ativa A e Irregularmente Ativa B, expressos em porcentagem (%). A totalidade das integrantes do GA (n=16) foi classificada como Ativa, enquanto que o GNA teve 9 (56,25%) participantes classificadas como Irregularmente Ativa A, e 7 (43,75%) classificadas como Irregularmente Ativa B.

Tabela 1 - Nível de Atividade Física

Classificação	Grupo Ativas		Grupo Não Ativas	
	Total (n)	(%)	Total (n)	(%)
Ativo	16	100%	0	0%
Irregularmente Ativo A	0	0%	9	56,25%
Irregularmente Ativo B	0	0%	7	43,75%

Dados expressos em média (n) e em porcentagem (%).

Fonte: elaborado pelas autoras (2026).

5.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Primeiramente, a Tabela 2, relaciona dados sociodemográficos e antropométricos da amostra composta por 32 participantes, sendo 16 representando o GA e 16 representando o GNA, de acordo com a classificação proposta na Tabela 1. Em relação à idade das participantes, nota-se que há uma certa homogeneidade etária entre os dois grupos: o GA apresentou média de $70,29 \pm 10,42$ anos, já o GNA aparece com uma média de $70,07 \pm 6,34$ anos (p-valor = 0,805), sendo estatisticamente semelhantes.

Tabela 2 - Caracterização da Amostra

Característica	Grupo Ativas (n=16) ¹	Grupo Não Ativas (n=16) ¹	p-valor
Idade (anos)	70,29 ± 10,42	70,07 ± 6,34	0,805
Medidas de Circunferência do Abdômen (cm)	96,86 ± 7,24	102,22 ± 10,71	0,112
Medidas de Circunferência da Panturrilha (cm)	36,07 ± 1,98	36,94 ± 3,77	0,379
Peso (kg)	75,65 ± 9,19	77,76 ± 9,73	0,532
Altura (m)	1,59 ± 0,05	1,57 ± 0,05	0,229
IMC (Kg/m ²)	29,79 ± 3,91	31,53 ± 4,07	0,210
Percentual de Gordura (%)	42,05 ± 3,40	33,54 ± 9,63	0,002*

¹ Valores expressos em média ± desvio padrão. * significativo à 5% de probabilidade pelo teste t de Student para amostras independentes. IMC= Índice de Massa Corporal.
Fonte: elaborado pelas autoras (2026)

No que tange os valores antropométricos das participantes, nota-se que o GNA possui valores superiores nas variáveis que se relacionam com massa e volume corporal, porém sem diferença estatística com relação ao GA. O peso médio do GNA foi de 77,76 ± 9,73 kg, com

um Índice de Massa Corporal (IMC) de $31,53 \pm 4,07 \text{ kg/m}^2$. Já o GA apresentou peso médio de $75,65 \pm 9,19 \text{ kg}$ (p-valor = 0,532) e IMC de $29,79 \pm 3,91 \text{ kg/m}^2$ (p-valor = 0,210).

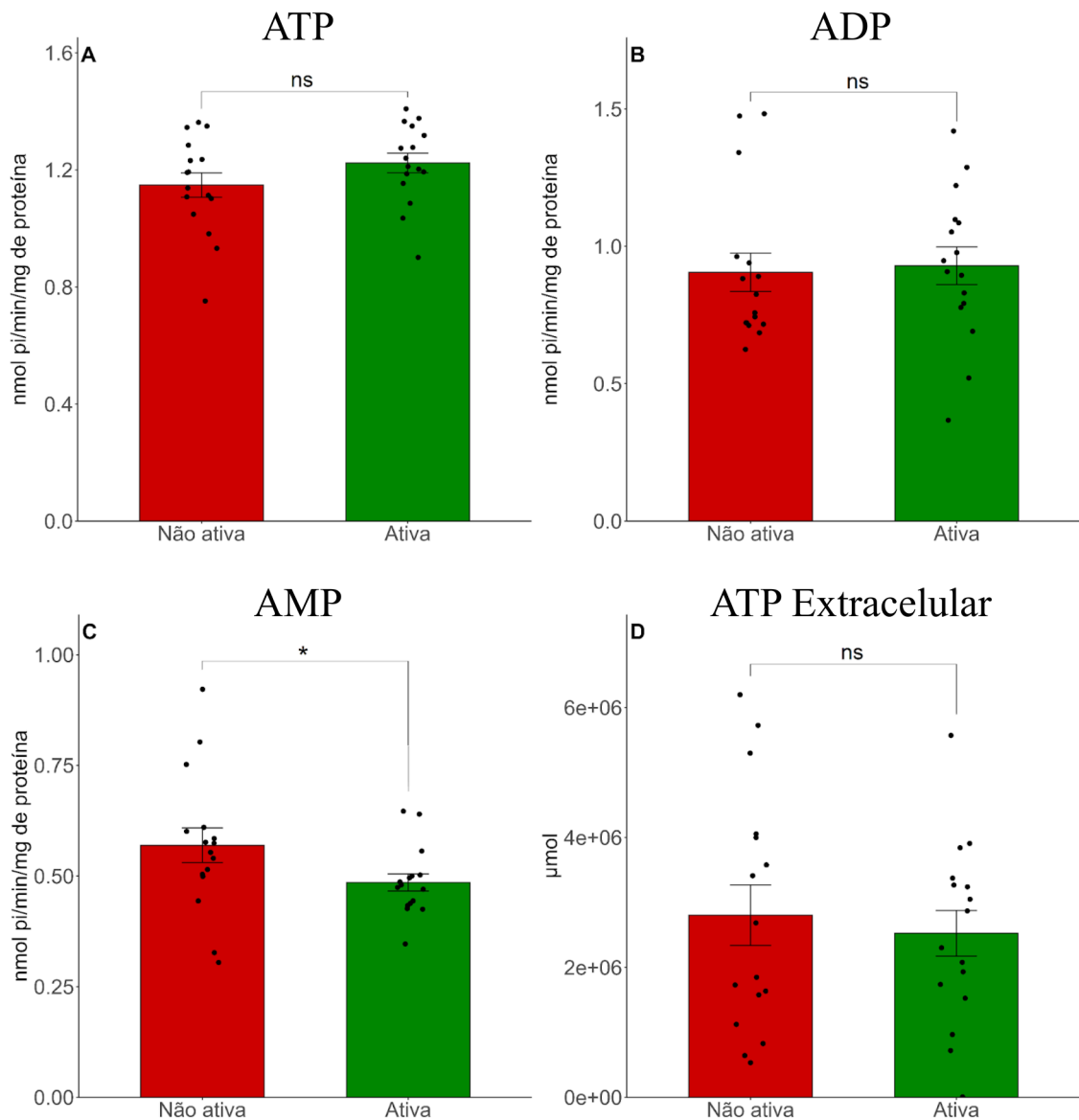
Ademais, as medidas de circunferência não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. O GNA mostra uma leve discrepância superior ($102,22 \pm 10,71 \text{ cm}$) em relação ao GA ($96,86 \pm 7,24 \text{ cm}$) (p-valor = 0,112) no que se refere às Medidas de Circunferência do Abdômen. Já quanto às Medidas de Circunferência da Panturrilha, os dois grupos se apresentaram bem parecidos, sendo que o GA demonstrou uma média de $36,07 \pm 1,98 \text{ cm}$ e o GNA apresentou uma média de $36,94 \pm 3,77 \text{ cm}$ (p-valor = 0,379). Entretanto, o percentual de gordura medido por meio da bioimpedância foi a única variável antropométrica que apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p-valor = 0,002). Curiosamente o GA demonstrou um percentual maior ($42,050 \pm 3,398 \%$) do que no GNA ($33,540 \pm 9,631\%$).

Portanto, a análise estatística demonstrou que a maioria das relações antropométricas e sociodemográficas foram homogêneas, diferindo significativamente apenas no percentual de gordura corporal.

5.3 AVALIAÇÃO DE ECTONUCLEOTIDASES DO SISTEMA PURINÉRGICO

As atividades das ectonucleotidases do sistema purinérgico estão representadas na Figura 1. Ao comparar o GNA e o GA, foi possível perceber que, entre as enzimas do metabolismo purinérgico avaliadas neste estudo, apenas a AMP foi significativa (Figura 1C; p-valor $<0,05$). Para esta enzima, o GNA apresentou valores mais elevados ($0,56937 \text{ nmol pi/min/mg de proteína}$) em comparação com ao GA ($0,48532 \text{ nmol pi/min/mg de proteína}$). Em contrapartida, as demais enzimas, os níveis de ATP, ADP e ATP extracelular não diferiram estatisticamente entre os grupos (Figura 1A, 1B, 1D).

Figura 1 - Atividade enzimática do metabolismo purinérgico ATP (A), ADP (B) e AMP (C) e níveis de ATP extracelular (D) em pacientes idosas com Diabetes Mellitus tipo 2 classificadas como fisicamente ativas e não ativas



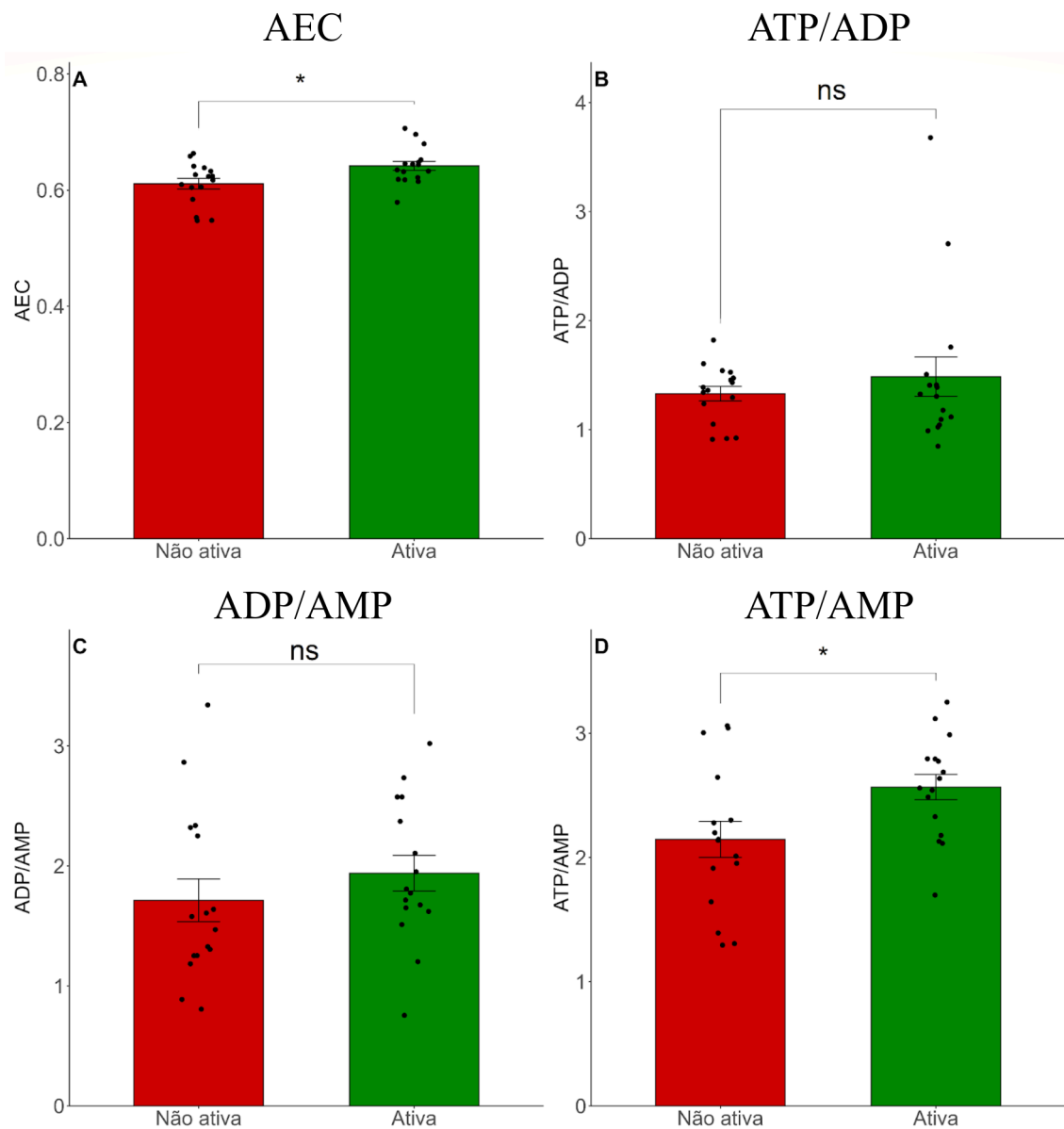
* significativo à 5% de probabilidade pelo teste de Mann-Whitney.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

No que tange aos índices energéticos celulares, apresentados na Figura 2, pode-se perceber que o GA apresentou uma Carga Energética Adenilática (AEC) significativamente maior em comparação ao GNA (Figura 2A; p-valor <0,05). Ademais, outro índice em destaque foi a relação ATP/AMP, em que o GA apresentou-se significativamente maior, em

relação ao GNA (p-valor <0,05) (Figura 2D). Em contrapartida, as relações ATP/ADP (Figura 2B) e ADP/AMP (Figura 2C) não apresentaram variações estatisticamente significativas entre os dois grupos de estudo (p-valor <0,05).

Figura 2 - Índices energéticos celulares (AEC (A), ATP/ADP (B), ADP/AMP (C) e ATP/AMP (D) em pacientes idosas com Diabetes Mellitus tipo 2 classificadas como fisicamente ativas e não ativas



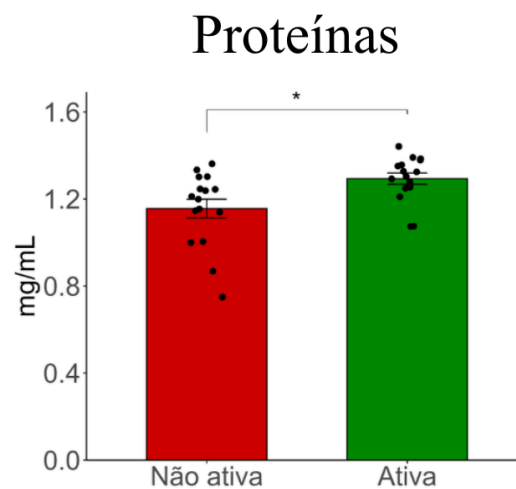
* significativo à 5% de probabilidade pelo teste t de Student para amostras independentes.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

5.4 AVALIAÇÃO DE PROTEÍNAS ASSOCIADAS AO SISTEMA PURINÉRGICO

Na Figura 3, pode-se visualizar uma relação de concentração das proteínas associadas ao sistema purinérgico. Verificou-se que o GA possui uma concentração proteica significativamente elevada em comparação ao GNA (Figura 3; p-valor <0,05).

Figura 3 - Concentração de proteínas associadas ao sistema purinérgico em pacientes idosas com Diabetes Mellitus tipo 2 classificadas como fisicamente ativas e não ativas



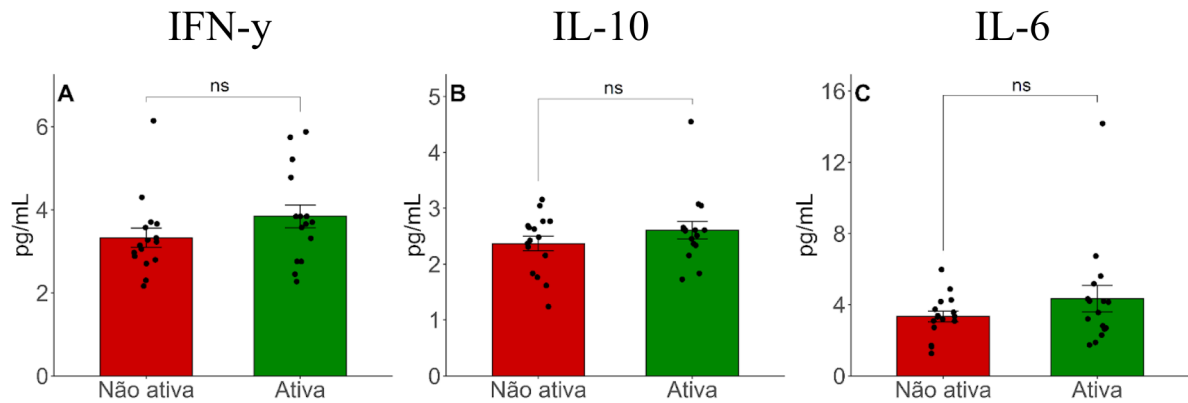
* significativo à 5% de probabilidade pelo teste t de Student para amostras independentes

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

5.5 AVALIAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS

As concentrações séricas das citocinas inflamatórias como IFN- γ (Figura 4A), IL-10 (Figura 4B), IL-6 (Figura 4C), representadas na Figura 4, foram analisadas para avaliar o perfil imunológico das participantes do estudo. A análise dos dados evidenciou que a prática regular de exercício físico isolada do GA não foi associada a modificações estatisticamente significativas nos níveis basais de repouso dessas moléculas em comparação ao GNA (Figura 4; p-valor >0,05). Dessa forma, ambas as citocinas analisadas, tanto as de caráter pró-inflamatórias como IFN- γ e IL-6, como a de perfil anti-inflamatória, IL-10, não demonstraram variações relevantes entre o GA e o GNA.

Figura 4 - Níveis séricos de citocinas inflamatórias em pacientes idosas com Diabetes Mellitus tipo 2 classificadas como fisicamente ativas e não ativas. IFN- γ (A), IL-10 (B), IL-6 (C)



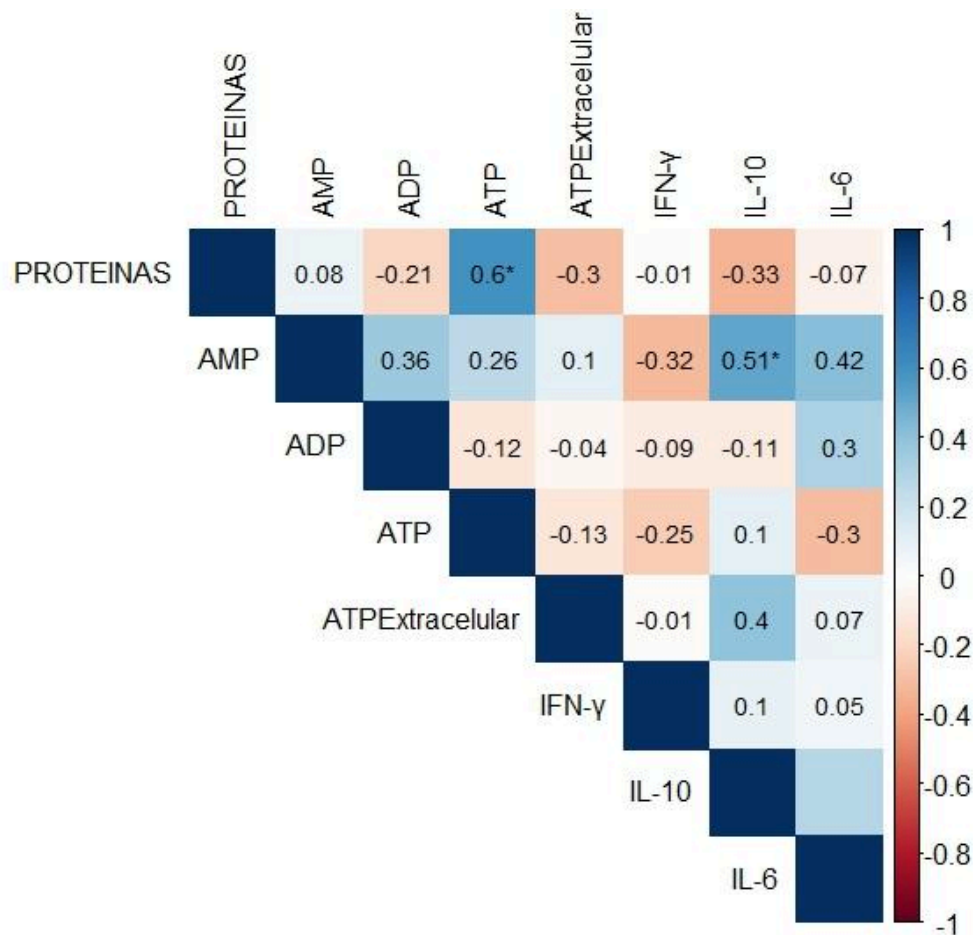
* significativo à 5% de probabilidade pelo teste t de Student para amostras independentes.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

5.6 CORRELAÇÃO DAS VARIÁVEIS DO SISTEMA PURINÉRGICO, ÍNDICES ENERGÉTICOS E CITOCINAS INFLAMATÓRIAS

As correlações entre as variáveis do sistema purinérgico, índices energéticos e citocinas inflamatórias no GA estão representados na Figura 5. Em relação à concentração de proteínas e a atividade enzimática do ATP, foi possível ver uma correlação positiva e significativa entre essas variáveis (Figura 5, $r=0,6$; p -valor $<0,05$).

Figura 5 - Correlação das variáveis do metabolismo purinérgico, índices energéticos e citocinas inflamatórias em pacientes idosas com Diabetes Mellitus tipo 2 classificadas como fisicamente ativas



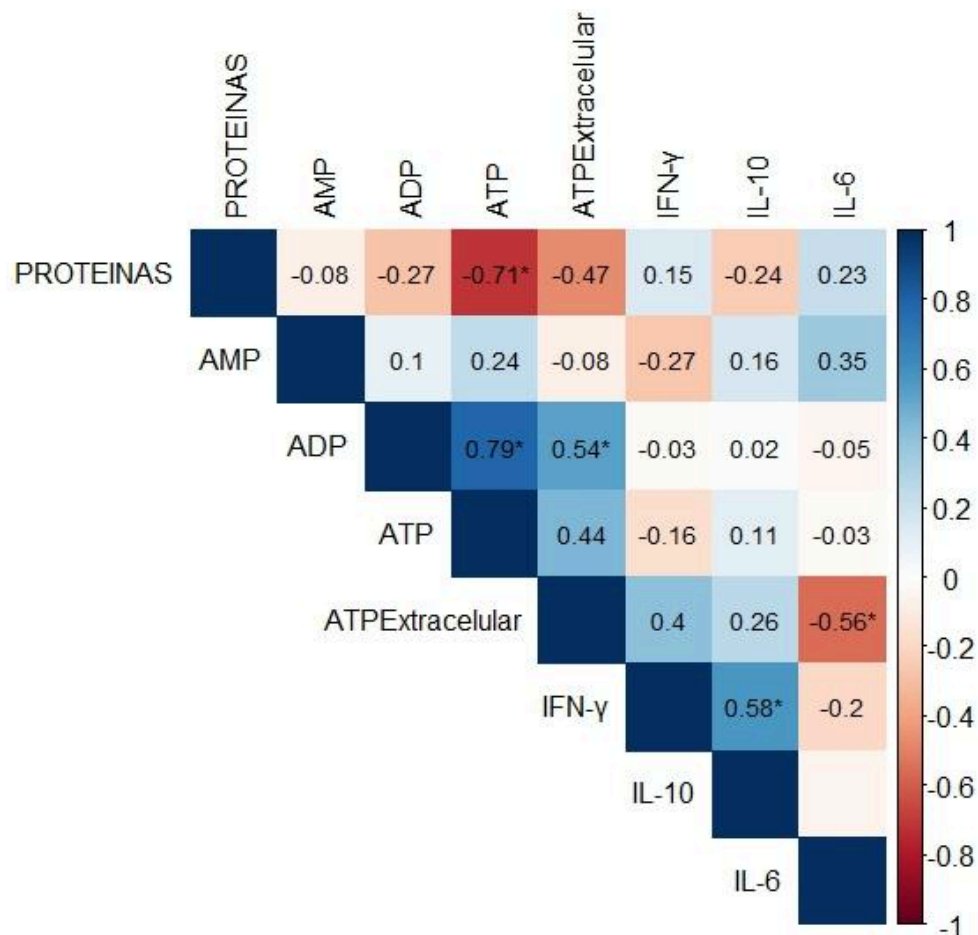
* significativo à 5% de probabilidade

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

Ademais, outra correlação positiva e significativa foi vista quando comparado a atividade enzimática do AMP e os níveis séricos da citocina IL-10 (Figura 5, $r=0,51$; p -valor $<0,05$). Contudo, não foram encontradas correlações estatisticamente relevantes entre as demais variáveis analisadas (p -valor $>0,05$).

Já a correlação das mesmas variáveis no GNA estão representados na Figura 6. Diferentemente do GA, observou-se uma correlação negativa forte e significativa entre a concentração de proteínas e a atividade enzimática do ATP (Figura 6, $r=-0,71$; p -valor $<0,05$).

Figura 6 - Correlação das variáveis do metabolismo purinérgico, índices energéticos e citocinas inflamatórias em pacientes idosas com Diabetes Mellitus tipo 2 classificadas como fisicamente não ativas



* significativo à 5% de probabilidade

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

Além disso, foi visto uma correlação positiva significativa entre a atividade enzimática de ATP e ADP (Figura 6, $r=0.79$; $p\text{-valor} < 0,05$) e também entre o ADP e os níveis de ATP extracelular (Figura 6, $r=0,54$; $p\text{-valor} < 0,05$). Já em relação às citocinas e o sistema purinérgico, foi visto que os níveis de ATP extracelular mostraram uma correlação negativa significativa com a citocina IL-6 (Figura 6, $r=-0,56$; $p\text{-valor} < 0,05$), enquanto as citocinas IFN-γ e IL-10 correlacionam-se positivamente entre si (Figura 6, $r=0,58$; $p\text{-valor} < 0,05$).

6 DISCUSSÕES

Inicialmente, o questionário IPAQ confirmou a divisão dos grupos: todas as participantes do Grupo Ativas (GA) foram classificadas como “Ativa”, atendendo ao mínimo de 150 minutos semanais de atividade física. Já no Grupo Não Ativas (GNA), nenhuma atingiu esse nível, sendo composto por “Irregularmente Ativas A” (56,25%) e “Irregularmente Ativas B” (43,75%). A principal diferença está na regularidade e intensidade das atividades, suficientes no GA e insuficientes no GNA, que não incluiu sedentárias, mas participantes que não cumpriram critérios de frequência e/ou duração.

Ambos os grupos de mulheres idosas analisados pelo estudo têm médias de idade semelhantes. O GA tem média de idade $70,29 \pm 10,42$ anos e o grupo GNA tem como média de idade $70,07 \pm 6,34$ anos, o que reduz o viés do envelhecimento isolado sobre os desfechos dos dados analisados. Isso é de extrema importância, pois o envelhecimento isoladamente altera o metabolismo humano e corrobora para o desenvolvimento de DM2. Segundo, LeRoith *et al.* (2019), o DM é cada vez mais comum na população com mais de 65 anos de idade e cerca de 90% dos idosos com diabetes apresentam o DM2. A partir disso, as recomendações de 2019 da Sociedade de Endocrinologia, afirmam que o tratamento de idosos com diabetes deve basear-se em uma avaliação individualizada, incluindo a análise do estado funcional como a proficiência em realizar ações do dia a dia indispensáveis para a independência pessoal, exercício de papéis habituais e autocuidado (LeRoith *et al.*, 2019).

Em relação à escolha do sexo feminino como foco do estudo em questão, podemos analisar que segundo Kautzky-Willer, Leutner e Harreiter (2023), embora estime-se que um número maior de homens possua o diagnóstico de DM2, as mulheres tem mais fatores de risco para o desenvolvimento da doença, especialmente a obesidade, o estresse psicossocial e mudanças hormonais, sobretudo durante a menopausa. A importância de uma abordagem específica reside nas flutuações hormonais e eventos reprodutivos exclusivos da biologia feminina. Além disso, o Diabetes Gestacional surge como o principal preditor para a progressão ao DM2, enquanto a menopausa agrava o risco cardiometabólico.

Ao analisar as medidas antropométricas no presente estudo, o grupo GNA apresentou maior IMC (31,53 vs. 29,79 kg/m²) e superior circunferência abdominal (102,22 vs. 96,86 cm). Atualmente, a medida da cintura é preferida por ser clinicamente mais simples e por espelhar com precisão a adiposidade visceral mensurada em exames de imagem. Contudo, é necessário considerar que sua alta correlação com o IMC faz com que ela seja um indicador de obesidade em múltiplos níveis, tanto local quanto sistêmico. A adiposidade central, medida

pela circunferência abdominal, representa um dos principais determinantes antropométricos do risco para DM2, superando o IMC isolado como preditor da doença. Estudos demonstram que indivíduos nos quintis mais elevados de adiposidade combinada apresentam risco relativo de desenvolver diabetes até 29 vezes maior em comparação àqueles nos quintis inferiores, evidenciando o impacto da distribuição de gordura visceral sobre a sensibilidade insulínica (Folsom *et al.*, 2000). Portanto, a redução da massa adiposa total e a redistribuição do tecido gorduroso corporal configuram-se como estratégias efetivas para a diminuição significativa dessa resistência e da suscetibilidade à doença (Xing *et al.*, 2020).

No que concerne à caracterização antropométrica da amostra, o achado mais robusto e de maior relevância estatística deste estudo foi a divergência observada no percentual de gordura corporal entre os grupos. O Grupo Ativas (GA) evidenciou um percentual de gordura significativamente superior ($42,05 \pm 3,40\%$) ao quantificado no Grupo Não Ativas (GNA; $33,54 \pm 9,63\%$). As divergências observadas nas variáveis antropométricas entre os grupos podem estar associadas a limitações intrínsecas ao método de avaliação por bioimpedância elétrica quando aplicado a populações geriátricas. O envelhecimento biológico promove uma redistribuição hídrica corporal característica, marcada pela expansão da água extracelular (AEC) em detrimento da água intracelular (AIC). Dessa forma, a variação encontrada nos componentes corporais das participantes deste estudo deve ser interpretada considerando tais flutuações hídricas compartimentais e as susceptibilidades técnicas do método analítico nessa faixa etária. (Yamada *et al.*, 2014)

Essa aparente incongruência fenotípica pode ser elucidada a partir de nuances metodológicas e do próprio perfil do grupo controle. Conforme evidenciado pela estratificação baseada no questionário IPAQ, o GNA não foi constituído por indivíduos estritamente sedentários, mas sim por mulheres idosas classificadas como irregularmente ativas (subgrupos A e B). Esse padrão indica que tais voluntárias realizavam algum grau de movimentação ou esforço físico cotidiano que, embora insuficiente para atingir a recomendação ideal de 150 minutos semanais, pode ter operado de forma protetora na manutenção de seus compartimentos corporais periféricos. Estes resultados corroboram o conceito elucidado na literatura, em que afirma que emprego da bioimpedância elétrica em populações geriátricas impõe limitações técnicas conhecidas, uma vez que alterações fisiológicas na distribuição hídrica decorrentes do envelhecimento e de comorbidades metabólicas como o DM2 podem interferir na estimativa precisa dos tecidos adiposo e magro.

A escolha da amostra formada por apenas pacientes com DM2 do sexo feminino não é meramente ao acaso, isso reflete uma realidade epidemiológica amplamente descrita na

literatura: as mulheres tendem a praticar menos atividades físicas do que homens nas mesmas condições. Ao analisarmos o comportamento de homens e mulheres em relação ao exercício, observamos que eles possuem cerca de 60% mais chances de cumprir as metas recomendadas de atividade física, tanto na fase adulta quanto na terceira idade. Essa predominância masculina é constante: em todas as faixas etárias, os homens praticam mais atividades de intensidade moderada a vigorosa do que as mulheres. Essa diferença no envolvimento físico ao longo da vida é influenciada por obstáculos distintos para cada gênero. Enquanto a principal barreira apontada pelos homens é a falta de tempo, as mulheres enfrentam dificuldades mais ligadas ao ambiente e ao emocional, como a falta de motivação e de apoio social. Esse padrão de menor participação feminina permanece evidente mesmo entre adultos e idosos que convivem com o Diabetes Mellitus tipo 2, reforçando a necessidade de olhar para essas disparidades de forma específica (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022).

A partir das análises realizadas, o GNA apresentou maior atividade da AMP (0,56937 nmol Pi/min/mg proteína) em relação ao GA (0,48532), $p < 0,05$, pelo teste de Mann-Whitney. O AMP ocupa uma posição central na cascata purinérgica, atuando como intermediário entre o ATP/ADP (pró-inflamatórios) e a adenosina (anti-inflamatória). No espaço extracelular, o ATP e ADP são convertidos em AMP pela enzima CD39, e o AMP é subsequentemente hidrolisado em adenosina pela CD73. A adenosina então ativa quatro receptores acoplados à proteína G (A1, A2A, A2B e A3) para exercer efeitos predominantemente anti-inflamatórios (Savio *et al.*, 2021).

Segundo estudos realizados por Yang *et al.* (2019), o AMP plasmático (pAMP), em geral, está elevado em seres humanos com DM2. O aumento do pAMP está associado ao quadro de hiperglicemia e não apenas à obesidade e à resistência insulínica isolada. A partir do pAMP elevado, temos o acúmulo hepático de ATP e metabólitos de nucleotídeos de adenina (ANMs). A partir disso, os ANMs inibem a Na⁺/K⁺ ATPase e o Trocador de Na⁺/K⁺ de maneira dose dependente. A inibição da Na⁺/K⁺ ATPase, diminui o consumo de ATP celular, o que acarreta em acúmulo de ATP intracelular no fígado. Em conjunto a isso, a inibição do trocador de Na⁺/K⁺ compromete a homeostase do pH intracelular, gerando acidificação do citosol.

A seguir, o ATP em excesso, como doador de prótons acidifica o citoplasma hepático e isso culmina na regulação negativa da sinalização da insulina, bloqueando a cascata de sinalização insulínica e contribuindo para o aumento da produção hepática de glicose e culminando em um estado de hiperglicemia (Yang *et al.*, 2019).

O acúmulo elevado de AMP no grupo inativo pode ser um reflexo de um estado metabólico com maior concentração de nucleotídeos de adenina. Esse cenário é condizente com a hiperglicemia persistente e a redução da eficiência metabólica típicas de mulheres com DM2 que não praticam atividade física regularmente. Por outro lado, a prática de atividades físicas otimiza a sinalização da insulina e o metabolismo energético das células, auxiliando na regulação desse perfil purinérgico, o que justifica a menor atividade de AMP identificada no grupo das participantes ativas.

Em relação aos resultados que tange aos índices energéticos celulares, o GA apresentou uma Carga Energética Adenilática (AEC) significativamente maior em comparação ao GNA. Além do ATP/AMP, em que o GA apresentou-se significativamente maior, em relação ao GNA. Em um estudo realizado por Pospieszna et al.;2021, foi possível observar que a prática regular de atividade física exerce um papel protetor contra o declínio metabólico celular associado ao envelhecimento, refletindo-se em níveis energéticos significativamente mais robustos nos grupos ativos. A análise dos adenilatos eritrocitários revelou que os indivíduos não treinados apresentaram as menores concentrações basais de ATP. Em contrapartida, as concentrações basais mais elevadas dessas variáveis energéticas foram observadas no grupo de velocistas, seguidos pelos corredores de resistência.

Diante do exposto, a convergência entre os achados deste estudo e os dados da literatura reforça o papel soberano do exercício físico na atenuação do declínio metabólico celular associado à senescência. Enquanto a literatura demonstra que a prática contínua de esportes ao longo da vida é capaz de preservar a bioenergética dos eritrócitos e garantir um patamar superior de adenilatos mesmo na velhice, os resultados da presente pesquisa confirmam que esse estímulo positivo também se estende a populações clínicas vulneráveis, como mulheres idosas com DM2.

Em geral, indivíduos com DM2 possuem níveis elevados de citocinas inflamatórias com correlação mais forte entre inflamação e resistência insulínica comparadas aos homens, e agravamento progressivo com o avanço da idade. Os pacientes com DM2 apresentam concentrações circulantes elevadas, sobretudo, de IL-6, em relação aos indivíduos hígidos. Quando analisados os dados de pacientes com DM2 e obesidade, existe maior concentração de IL-6 no grupo de pacientes obesos com DM2, seguido consecutivamente pelos pacientes com sobrepeso e magros (Kudlek *et al.*, 2025).

Em nosso estudo, a prática de exercício físico isolada não foi capaz de alterar os níveis séricos basais dessas citocinas na amostra estudada quando comparamos os grupos GA e GNA. A IL-6 plasmática possui uma meia-vida curtíssima e varia drasticamente de forma

aguda. Como a coleta de sangue foi feita em repouso (jejum de 8h) e não imediatamente após uma sessão de exercício, os níveis sistêmicos cronicamente podem ter se mantido estáveis devido à idade avançada e ao estado inflamatório crônico de base estabelecido em ambos os grupos. Além disso, o perfil antropométrico (IMC) de ambos os grupos foi semelhante (zona de sobrepeso/obesidade), o que mantém o estímulo inflamatório do tecido adiposo ativo em ambos.

Em uma revisão sistemática realizada por Cao *et al.* (2025), todos os pacientes do estudo com DM2 tiveram concentrações elevadas da interleucina pró-inflamatória, IL-6, em comparação com o grupo controle hígido. Os pacientes obesos e com DM2 apresentaram maiores medidas estatísticas, seguidos pelos pacientes com sobrepeso e pacientes magros, ambos com DM2, o que demonstra a forte relação do DM2 com respostas inflamatórias sistêmicas. Além disso, podemos afirmar a associação entre a obesidade com a inflamação crônica subaguda, resultante de células imunes do tecido adiposo responsáveis pela secreção de marcadores inflamatórios. Sendo assim, a obesidade atua como condição intermediária entre a inflamação e o estado inflamatório no DM2 (Cao *et al.*, 2025).

Ademais, foi observado que pacientes com DM2 também apresentam níveis anormalmente aumentados de IFN- γ , associadas à resposta imune Th1, juntamente com o desenvolvimento de complicações metabólicas (Mahlangu *et al.*, 2020). Em contrapartida, os níveis de IL-10, citocina anti-inflamatória, foram encontrados reduzidos em pacientes com DM2 (Qiao *et al.*, 2016).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo permitiu realizar uma análise comparativa do perfil inflamatório e do sistema purinérgico em mulheres idosas com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), estratificadas quanto ao nível de atividade física. A classificação realizada por meio do questionário IPAQ possibilitou a adequada caracterização dos grupos e a correlação entre comportamento físico e biomarcadores metabólicos e inflamatórios relevantes.

Os resultados obtidos demonstraram diferenças no metabolismo purinérgico entre os grupos, com maior atividade de AMP extracelular no grupo de mulheres não ativas. Esse achado sugere uma possível menor eficiência no controle do metabolismo de nucleotídeos de adenina nesse grupo, com potencial relação com o estado metabólico associado ao DM2. Em contrapartida, o grupo fisicamente ativo apresentou melhores índices de carga energética adenilática (AEC) e da relação ATP/AMP, sugerindo um perfil metabólico mais favorável no contexto energético celular.

Em relação ao perfil inflamatório, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para as citocinas IFN- γ , IL-6 e IL-10 em condições basais. Esse resultado pode estar relacionado ao estado inflamatório crônico já estabelecido na população estudada, além da influência do excesso de adiposidade, presente de forma semelhante entre os grupos, o que pode contribuir para a manutenção de um ambiente pró-inflamatório independente do nível de atividade física.

Como limitações, destaca-se o delineamento transversal, que não permite inferência de causalidade, e o tamanho amostral reduzido, o que limita a generalização dos achados. Além disso, a avaliação de citocinas em condições de repouso pode não captar variações dinâmicas induzidas pelo exercício físico, especialmente considerando a curta meia-vida de mediadores como a IL-6.

Conclui-se que a prática regular de atividade física está associada a diferenças no metabolismo purinérgico em mulheres idosas com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), reforçando seu papel como uma importante estratégia não farmacológica no manejo da doença. Com base na literatura existente, espera-se que a presente pesquisa fortaleça as evidências acerca da relevância do exercício físico no controle do DM2, contribuindo para a melhora das condições gerais de saúde e da qualidade de vida dessas mulheres. Sugere-se que estudos futuros adotem delineamentos longitudinais ou ensaios clínicos randomizados, com avaliação das respostas agudas e crônicas ao exercício, bem como de diferentes intensidades de treinamento, a fim de elucidar melhor os mecanismos envolvidos e subsidiar a individualização de estratégias

terapêuticas. Por fim, ressalta-se que todos os dados obtidos serão divulgados por meio de publicações científicas e, posteriormente, apresentados à instituição coparticipante como forma de devolutiva e compartilhamento dos achados.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-MONEIM, A.; SEMMLER, M.; ABDEL-REHEIM, E. S.; ZANATY, M. I.; ADDALEEL, W. Association of glycemic status and interferon- γ production with leukocytes and platelet indices alterations in type 2 diabetes. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 3, p. 1963–1969, 2019. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.04.046.
- AMANAT, S.; GHAHRI, S.; DIANATINASAB, A.; FARAROUEI, M.; DIANATINASAB, M. Exercise and type 2 diabetes. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1228, p. 91–105, 2020. DOI: 10.1007/978-981-15-1792-1_6
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE *et al.* 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. **Diabetes Care**, v. 48, n. Supplement_1, p. S27–S49, 1 jan. 2025. DOI: 10.2337/dc25-S002
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE FOR DIABETES. *Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026*. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 49, supl. 1, p. S27–S49, 2026. DOI: 10.2337/dc26-S002.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. **Diabetes Care**, v. 45, supl. 1, p. S144–S174, 2022. DOI: 10.2337/dc22-0576.
- ANTAR, S. A. *et al.* Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 168, p. 115734, dez. 2023. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115734.
- BARONI, I. *et al.* Self-care and type 2 diabetes mellitus (T2DM): a literature review in sex-related differences. **Acta Biomedica Atenei Parmensis**, v. 93, n. 4, p. e2022277, 2022. DOI: 10.23750/abm.v93i4.13324.
- BOWKER, N.; SHAH, R. L.; SHARP, S. J. *et al.* Meta-analysis investigating the role of interleukin-6 mediated inflammation in type 2 diabetes. **EBioMedicine**, v. 61, p. 103062, 2020. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103062.
- CABRAL-GARCÍA, G. A. *et al.* Pharmacology of P2X receptors and their possible therapeutic potential in obesity and diabetes. **Pharmaceuticals**, v. 17, n. 10, p. 1291, 2024. DOI: 10.3390/ph17101291.
- CAO, C. *et al.* Increased circulating interleukin concentrations in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 26, n. 1, e13971, 2025. DOI: 10.1111/obr.13971.
- 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, 2021. DOI: 10.1007/s11302-021-09816-4.

CAVALLO, F. R. et al. The association between sedentary behaviour, physical activity and type 2 diabetes markers: **A systematic review of mixed analytic approaches**. PLOS ONE, v. 17, n. 5, p. e0268289, 11 maio 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0268289

CHEN, X.; SUN, X.; WANG, C.; HE, H. Effects of exercise on inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 6660557, 2020. DOI: 10.1155/2020/6660557.

CHO, N. H. *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 138, p. 271–281, abr. 2018. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023

COLE J. B, FLOREZ J. C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. **Nat Rev Nephrol.** 2020 Jul;16(7):377-390. doi: 10.1038/s41581-020-0278-5. Epub 2020 May 12. PMID: 32398868; PMCID: PMC9639302.

COLE, J.B.; FLOREZ, J. C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. **Nature Reviews Nephrology**, Londres, v. 16, n. 7, p. 377–390, 2020. DOI: 10.1038/s41581-020-0278-5.

COLE, J.B.; FLOREZ, J.C.. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. **Nature Reviews Nephrology**, [S.L.], v. 16, n. 7, p. 377-390, 12 maio de 2020. Springer Science and Business Media LLC. DOI:10.1038/s41581-020-0278-5..

COLLADO-MATEO, D. *et al.* Key factors associated with adherence to physical exercise in patients with chronic diseases and older adults: an umbrella review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 3, p. 1783, 2023. DOI: 10.3390/ijerph20031783.

COLLADO-MATEO, D. *et al.* Key Factors Associated with Adherence to Physical Exercise in Patients with Chronic Diseases and Older Adults: An Umbrella Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 4, p. 2023, 2021. DOI: 10.3390/ijerph18042023.

DI RENZO, L.; GUALTIERI, P.; DE LORENZO, A. Diet, Nutrition and Chronic Degenerative Diseases. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1372, 2021. DOI: 10.3390/nu13041372.

ELSAYED, N. A. *et al.* 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 46, supl. 1, p. S19–S40, 2023. DOI: 10.2337/dc23-S002.

FOLSOM, A. R. *et al.* Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women’s Health Study. **Archives of Internal Medicine**, v. 160, n. 14, p. 2117–2128, 2000. DOI: 10.1001/archinte.160.14.2117.

GARCÍA-HERMOSO, A. *et al.* Exercise training-induced changes in exerkine concentrations may be relevant to the metabolic control of type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 3, p. 1783, 2023. DOI: 10.3390/ijerph20031783.

GARCIA-JACOBO, R. E. *et al.* The purinergic landscape of type 2 diabetes mellitus. **Molecules**, v. 27, n. 6, p. 1838, 11 mar. 2022.

GBD 2021 DIABETES COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. **The Lancet**, Londres, v. 402, n. 10397, p. 203–234, 2023. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6.

HANLON, P. *et al.* Age and sex differences in efficacy of treatments for type 2 diabetes: a network meta-analysis. **JAMA**, v. 333, n. 12, p. 1062–1073, 2025. DOI: 10.1001/jama.2024.27402.

HAYASHINO, Y.; JACKSON, J. L.; HIRATA, T. *et al.* Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokines and adipokines in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 63, n. 3, p. 431–440, 2014. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.08.018.

HONG, E.-G. *et al.* Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle. **Diabetes**, v. 58, n. 11, p. 2525–2535, 2009. DOI: 10.2337/db08-1261.

ILLES, P.; DI VIRGILIO, F.; TANG, Y. Editorial - Purinergic signalling: 50 years. **Neuropharmacology**, [S.l.], v. 245, p. 109826, 1 mar. 2024. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2023.109826

ISLAM, H.; JACKSON, G. S.; BOULTBEE, J. *et al.* Interleukin-10 resistance in type 2 diabetes is associated with defective STAT3 signaling in human blood leukocytes. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 328, n. 4, p. C1293–C1302, 2025. DOI: 10.1152/ajpcell.00124.2025

JACOBSON, K. A.; PRADHAN, B.; WEN, Z.; PRAMANIK, A. New paradigms in purinergic receptor ligand discovery. **Neuropharmacology**, v. 230, p. 109503, 1 jun. 2023. Erratum em: **Neuropharmacology**, v. 241, p. 109731, 15 dez. 2023. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2023.109503

JAIN, S.; JACOBSON, K. A. Adipocyte purinergic receptors activated by uracil nucleotides as obesity and type 2 diabetes targets. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 63, p. 102190, abr. 2022. DOI:10.1016/j.coph.2022.102190

JAIN, S.; JACOBSON, K. A. Purinergic signaling in diabetes and metabolism. **Biochemical Pharmacology**, v. 187, p. 114393, 2021. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114393.

KARPUZOGLU, E.; HOLLADAY, S. D.; GOGAL JUNIOR, R. M. Inflammaging: triggers, molecular mechanisms, immunological consequences, sex differences, and cutaneous manifestations. **Frontiers in Immunology**, v. 16, p. 1704203, 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1704203.

KAUTZKY-WILLER, A.; LEUTNER, M.; HARREITER, J. Correction to: Sex differences in type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 66, p. 1165, 2023. DOI: 10.1007/s00125-023-05913-8.

KAUTZKY-WILLER, A.; LEUTNER, M.; HARREITER, J. Sex differences in type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 66, n. 6, p. 986–1002, 2023. DOI: 10.1007/s00125-023-05891-x.

KUDLEK, L. *et al.* The impact of behavioral weight management interventions on eating behavior traits in adults with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 26, n. 4, e13871, 2025. DOI: 10.1111/obr.13971.

KUMMOLA, L. *et al.* IL-4, IL-13 and IFN- γ -induced genes in highly purified human neutrophils. **Cytokine**, v. 164, p. 156157, 2023. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156157

LEROITH, D. *et al.* Treatment of diabetes in older adults: an endocrine society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 104, n. 5, p. 1520–1574, 2019. DOI: 10.1210/jc.2019-00198.

LI, P. *et al.* Interferon gamma (IFN- γ) disrupts energy expenditure and metabolic homeostasis by suppressing SIRT1 transcription. **Nucleic Acids Research**, v. 40, n. 4, p. 1609–1620, 2012. DOI: 10.1093/nar/gkr984.

LU, T.; QIANG, W.; YE, Q. Cytokines and chemokines in diabetes: Immunopathogenesis, therapeutic targets, and future perspectives across all disease forms. **Pathology - Research and Practice**, v. 282, p. 156466, jun. 2026. DOI: 10.1016/j.prp.2026.156466

LIU, S.; ZHANG, Y.; TOELLNER, K. Mastering Immunity: Antibody Feedback as a Driver of Germinal Center Fate and Vaccine Responses. **European Journal of Immunology**, v. 55, n. 12, e70108, 2025. DOI: 10.1002/eji.70108

MAHLANGU, T. *et al.* A systematic review on the functional role of Th1/Th2 cytokines in type 2 diabetes and related metabolic complications. **Cytokine**, v. 126, p. 154892, 2020. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154892.

MATSUDO, S. *et al.* Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5-18, 2001.

MESTO, N.; MOVASSAT, J.; TOUREL-CUZIN, C. P2-type purinergic signaling in the regulation of pancreatic β -cell functional plasticity as a promising novel therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes? **Frontiers in Endocrinology** (Lausanne), v. 13, p. 1099152, 9 dez. 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.1099152

MIRON, V. V. *et al.* Physical exercise prevents alterations in purinergic system and oxidative status in lipopolysaccharide-induced sepsis in rats. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 120, n. 3, p. 3232-3242, mar. 2019. DOI: 10.1002/jcb.27590

MIRON, V. V. *et al.* Resistance physical exercise alleviates lipopolysaccharide-triggered neuroinflammation in cortex and hippocampus of rats via purinergic signaling. **Neurotoxicology**, v. 99, p. 217-225, dez. 2023. DOI: 10.1016/j.neuro.2023.10.011

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. DOI: 10.1113/EP089263

MUKHERJEE, R. *et al.* Physical activity interventions and inflammatory biomarkers in adults with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 26, n. 5, e13954, 2025. DOI: 10.1111/obr.13954.

MŁYNARSKA, E. *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 3, p. 1094, 27 jan. 2025. DOI: 10.3390/ijms26031094

NIMMO, M. A.; LEGGETT, M.; VIANA, J. L.; KING, J. A. The effect of physical activity on mediators of inflammation. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 15, supl. 3, p. 51–60, 2013. DOI: 10.1111/dom.12156.

OBEAGU, E. I. Unraveling the connection: inflammatory markers and diabetes mellitus pathogenesis. **Medicine (Baltimore)**, v. 105, n. 4, p. e47338, 2026. DOI: 10.1097/MD.00000000000047338

POSPIESZNA, B. *et al.* . Life-long sports engagement enhances adult erythrocyte adenylate energetics. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 23759, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-03275-y. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03275-y>. Acesso em: 30 jun. 2026.

PRATTICIZZO, F.; DE NIGRIS, V.; LA SALA, L.; PROCOPIO, A. D.; OLIVIERI, F.; CERIELLO, A. “Inflammaging” as a druggable target: a senescence-associated secretory phenotype-centered view of type 2 diabetes. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, p. 1810327, 2016. DOI: 10.1155/2016/1810327.

QIAO, Y. C. *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. 3694957, 2016. DOI: 10.1155/2016/3694957.

REHMAN, K.; AKASH, M. S. H.; LIAQAT, A.; KAMAL, S.; QADIR, M. I.; RASUL, A. Role of interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. **Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression**, v. 27, n. 3, p. 229–236, 2017. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712.

REICHERT, K. P. *et al.* Diabetes and hypertension: pivotal involvement of purinergic signaling. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 137, p. 111273, 2021. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111273.

ROA, G. Z. *et al.* Rotational constriction of curcuminoids impacts 5-lipoxygenase and mPGES-1 inhibition and evokes a lipid mediator class switch in macrophages. **Biochemical Pharmacology**, v. 203, p. 115202, 2022. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115202.

SACKS, D.B. *et al.* Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 46, n. 10, p. e151–e199, 2023. DOI: 10.2337/dci23-0036.

SAVIO, L. E. B. *et al.* Purinergic signaling in the modulation of redox biology. **Redox Biology**, v. 47, p. 102137, 2021. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102137.

THE LANCET. Department of Error. **The Lancet**, Londres, v. 405, n. 10474, p. 202, 2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00053-4.

WANG, A.; LUAN, H. H.; MEDZHITOV, R. Inflammageing and meta-inflammation: the yin and yang of type 2 diabetes. **Ageing Research Reviews**, v. 41, p. 1–17, 2018. DOI: 10.1016/j.arr.2017.10.003.

WU, Y.; ZHOU, S.; SU, Y. *et al.* Elevated plasma AMP as a biomarker for type 2 diabetes and obesity. **Diabetologia, Berlin**, v. 62, n. 10, p. 1743–1756, 2019. DOI: 10.1007/s00125-019-04971-1.

XING, Q. R. *et al.* Unraveling heterogeneity in transcriptome and its regulation through single-cell multi-omics technologies. **Frontiers in Genetics**, v. 11, p. 662, 2020. DOI: 10.3389/fgene.2020.00603.

YAMADA, Yosuke *et al.* Estimation of thigh muscle cross-sectional area by single- and multifrequency segmental bioelectrical impedance analysis in the elderly. **Journal of Applied Physiology**, v. 116, n. 2, p. 176-182, 2014. DOI: 10.1038/s41598-021-03275-y

YANG, X. *et al.* Adenine nucleotide-mediated regulation of hepatic PTP1B activity in mouse models of type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 62, n. 11, p. 2106–2117, 2019. DOI: 10.1007/s00125-019-04971-1.

ZHOU, R. *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. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.02.004

ANEXO A - Questionário Internacional De Atividade Física IPAQ - Versão Curta

Para responder as questões lembre que:

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

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

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

Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

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

Horas: _____ Minutos: _____

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

Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

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

Horas: _____ Minutos: _____

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

Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

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

Horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa, visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentada durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?
_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de final de semana**?
_____ horas _____ minutos