

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA, FISIOTERAPIA E DANÇA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO

Juliano Bouffleur Farinha

**RESPOSTAS GLICÊMICAS, INFLAMATÓRIAS E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM
DIABÉTICOS TIPO 1 SUBMETIDOS A DIFERENTES PROTOCOLOS DE
TREINAMENTO DE ALTA INTENSIDADE**

Porto Alegre

2018

Juliano Bouffleur Farinha

**RESPOSTAS GLICÊMICAS, INFLAMATÓRIAS E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM
DIABÉTICOS TIPO 1 SUBMETIDOS A DIFERENTES
PROTOCOLOS DE TREINAMENTO DE ALTA INTENSIDADE**

Juliano Bouffleur Farinha

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Dança da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências do Movimento Humano.

Orientador: Dr. Alvaro Reischak de Oliveira

Porto Alegre

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Farinha, Juliano Boufleur

Respostas glicêmicas, inflamatórias e de estresse oxidativo em diabéticos tipo 1 submetidos a diferentes protocolos de treinamento de alta intensidade / Juliano Boufleur Farinha. -- 2018.
114 f.

Orientador: Alvaro Reischak-Oliveira.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Escola de Educação Física, Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Diabetes Mellitus tipo 1. 2. Hipoglicemia. 3. Radicais Livres. 4. Citocinas. 5. Treinamento Intervalado de Alta Intensidade. I. Reischak-Oliveira, Alvaro, orient. II. Título.

Juliano Bouffleur Farinha

**RESPOSTAS GLICÊMICAS, INFLAMATÓRIAS E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM
DIABÉTICOS TIPO 1 SUBMETIDOS A DIFERENTES PROTOCOLOS DE
TREINAMENTO DE ALTA INTENSIDADE**

Conceito final:

Aprovado em de de

BANCA EXAMINADORA

Dr. Frederico Diniz Lima – UFSM

Dr. Giovani dos Santos Cunha – UFRGS

Dr. Maurício da Silva Krause – UFRGS

Dra. Patrícia Martins Bock – FACCAT

Orientador – Dr. Alvaro Reischak de Oliveira – UFRGS

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço a Deus por guiar meus caminhos e decisões.

Aos meus pais e ao meu irmão, pelo carinho e apoio incondicional.

À Karina, pelo carinho e por defender que o melhor ainda está por vir.

Ao meu orientador Alvaro, pelas condições financeiras oportunizadas para a realização deste trabalho e pelas experiências profissionais possibilitadas. Certamente um dos melhores professores que já conheci.

Ao Maurício Krause e o Giovani Cunha pelas inúmeras conversas e assistências. São exemplos de muita inteligência, maturidade e humildade.

Ao Winston Boff, pelo auxílio no recrutamento dos voluntários e explicação inicial de coisas inerentes ao trabalho com pessoas insulino-dependentes.

Aos colegas de pós-graduação e de laboratório, pelos auxílios prestados para a realização destes e outros trabalhos, pela “parceria” e conhecimentos compartilhados. Agradeço especialmente aos colegas Thiago Ramis, Francesco Boeno, Rodrigo Macedo, Alexandra Vieira e Josianne Krause pelas colaborações prestadas. Os agradecimentos se estendem à Helena Schroeder pelas diversas horas investidas. Agradeço também aos alunos de iniciação científica pelos auxílios concedidos, especialmente à Gabriela dos Santos.

Aos colegas do Grupo de Estudos em Fisiologia e Bioquímica do Exercício (GEFEX) e de outros grupos de pesquisa que me oportunizaram o trabalho e consequente aprendizado com diversas populações, tais como: hipertensos, diabéticos tipo 2, idosos, dislipidêmicos, crianças, mulheres com câncer de mama, jovens saudáveis, triatletas, lutadores.

Aos funcionários do Laboratório de Pesquisa do Exercício (LAPEX) e da secretaria do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano (PPGCMH).

Aos voluntários participantes dos estudos que literalmente doaram sangue e suor para a realização deste trabalho, pela disponibilidade e compreensão sempre que solicitadas (não foram poucos os problemas enfrentados), pelas conversas, risadas, carinho e confiança.

À Universidade Federal de Santa Maria, onde estudei durante seis anos e muito aprendi.

Meu muito obrigado a todos professores e pesquisadores competentes que tive a honra de conhecer e/ou trabalhar durante a caminhada científica até o momento. Aos verdadeiros mestres, meu profundo respeito.

Às agências que fomentam o desenvolvimento científico através do repasse de verbas para bolsas de graduação e pós-graduação e realização de pesquisas.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

ARTIGO DE REVISÃO

Tabela 1 – Diretrizes atuais de exercício para adultos com diabetes tipo 1 na ausência de contraindicações.....	34
Tabela 2 – Efeitos de diferentes tipos de exercício sobre a glicemia durante o esforço em pacientes com DM1.....	38
Tabela 3 – Efeitos de diferentes tipos de treinamento físico supervisionado sobre variáveis relacionadas à glicose e condicionamento físico em indivíduos com DM1.....	40
Figura 1 – Mecanismos provavelmente relacionados com uma redução leve da glicemia durante o exercício intervalado de alta intensidade ou exercícios hipertróficos, quando comparados com o exercício aeróbico contínuo em pacientes com DM1.....	44
Tabela 4 – Protocolo de treinamento físico sugerido para pessoas com DM1.....	45

MANUSCRITO ORIGINAL 1

Tabela 5 – Características clínicas dos voluntários.....	49
Figura 2 – Desenho experimental.....	50
Tabela 6 – Variáveis de acordo com os protocolos experimentais.....	52
Figura 3 – Resposta glicêmica capilar durante a sessão e no período de recuperação frente aos exercícios de força realizados antes ou depois do exercício intervalado de alta intensidade, além da condição repouso.....	53

MANUSCRITO ORIGINAL 2

Figura 4 – Fluxograma do estudo.....	60
Tabela 7 – Dados descritivos da amostra.....	66
Tabela 8 – Parâmetros antes e depois do período controle: n=28.....	67
Tabela 9 – Consumo energético total e uso de insulina relatados no registro alimentar de três dias: ST (n=9), HIIT (n=9) e ST+HIIT (n=10).....	69
Tabela 10 – Parâmetros antropométricos, do teste de condicionamento cardiorrespiratório, e as cargas movidas no teste de força ao longo dos protocolos: ST (n=9), HIIT (n=9) e ST+HIIT (n=10).....	70
Tabela 11 – Parâmetros bioquímicos e inflamatórios ao longo das intervenções: ST (n=9), HIIT (n=9) e ST+HIIT (n=10).....	72
Figura 5 – Efeitos de diferentes protocolos de treinamento sobre os marcadores de estresse oxidativo.....	74
Figura 6 – Conteúdo intracelular de proteínas de choque térmico da família de 70 kDa (iHSP70) (normalizado em termos de vinculina).....	75

OUTRAS INFORMAÇÕES

Tabela 12 – Protocolo do treinamento de força.....	80
Tabela 13 – Protocolo do treinamento intervalado de alta intensidade.....	80
Tabela 14 – Efeitos de protocolos de treinamento físico sobre as concentrações basais (ou seja, sem estímulo térmico) de proteínas de choque térmico da família de 70 kDa em humanos.....	80

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

- 1-RM – uma repetição máxima
- 8-OHdG – 8-hidroxi-2-deoxiguanosina
- β – beta
- Akt – proteína quinase específica de serina/treonina
- AGEs – produtos finais da glicação avançada
- AMPK – proteína quinase ativada por adenosina monofosfato
- ANOVA – análise de variância
- AMP – adenosina monofosfato
- ATP – adenosina trifosfato
- CAE – exercício aeróbico contínuo
- CAT – catalase
- CPET – teste de condicionamento cardiorrespiratório
- CHO – carboidratos
- CTE – cadeia transportadora de elétrons
- CuZnSOD – superóxido dismutase dependente de cobre e zinco
- DM – diabetes *mellitus*
- DM1 – diabetes *mellitus* tipo 1
- DM2 – diabetes *mellitus* tipo 2
- DNA – ácido desoxirribonucleico
- DP – desvio padrão da média
- eHSP70 – proteínas extracelulares de choque térmico da família de 70 kDa
- ECR – ensaio clínico randomizado
- ELISA – ensaio imunoadsorvente ligado à enzima
- EPM – erro padrão da média
- ES – tamanho de efeito
- ESEFID – Escola de Educação Física, Fisioterapia e Dança
- EUA – Estados Unidos da América
- FC – frequência cardíaca
- FCmax – frequência cardíaca máxima
- GEE – modelo de equações de estimativas generalizadas
- GH – hormônio do crescimento
- GLUT4 – transportador de glicose tipo 4
- GPx – glutathione peroxidase

GSH – glutationa reduzida
GSSG – glutationa oxidada
H₂O – água
H₂O₂ – peróxido de hidrogênio
HbA_{1c} – hemoglobina glicada
HDL – lipoproteínas de alta densidade
HIIE – exercício intervalado de alta intensidade
HIIT – treinamento intervalado de alta intensidade
HSF-1 – fator de transcrição do choque térmico-1
HSP – proteínas de choque térmico
HSP70 – proteínas de choque térmico da família de 70 kDa
iHSP70 – proteínas intracelulares de choque térmico da família de 70 kDa
IL-1 β – interleucina-1 beta
IL-6 – interleucina-6
IL-10 – interleucina-10
IMC – índice de massa corporal
IRS-1 – substrato 1 do receptor de insulina
LDLox – lipoproteínas de baixa densidade na forma oxidada
LDL – lipoproteínas de baixa densidade
LV1 – primeiro limiar ventilatório
LV2 – segundo limiar ventilatório
mRNA – ácido ribonucleico mensageiro
mTOR – proteína alvo da rapamicina em mamíferos
MDA – malondialdeído
MODY – diabetes da maturidade com início na juventude
MnSOD – superóxido dismutase dependente de manganês
NADPHox – nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase
NF- κ B – fator de transcrição nuclear κ B
NO[•] – óxido nítrico
NOx – nitritos e nitratos
NPH – *Neutral Protamine Hagedorn*
O₂ – oxigênio
O₂^{•-} – ânion-radical superóxido
OH[•] – radical hidroxila

ONOO⁻ – peroxinitrito

OS – estresse oxidativo

PBMC – células mononucleares do sangue periférico

PBS – tampão fosfato-salino

PC – período controle

PCR – proteína C-reativa

PDK – fosfoinositide-dependente quinase-1

PGC-1 α – co-ativador 1 alfa do receptor ativado por proliferador do peroxissoma

REST – repouso

RoC_E – taxa de mudança da glicemia durante o exercício

RoC_R – taxa de mudança da glicemia durante a recuperação

RL – radicais livres

SDS-PAGE – eletroforese em gel de poliacrilamida na presença de dodecil-sulfato de sódio

SE – exercícios de força

SIT – treinamento intervalado DE *sprints*

SOD – superóxido dismutase

SPSS – *Statistical Package for Social Sciences*

sRAGE: receptores solúveis para produtos finais de glicação avançada

ST – treinamento de força

TAC – capacidade antioxidante total

TBARS – substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

TNF- α – fator de necrose tumoral alfa

TOTG – teste oral de tolerância à glicose

TSG – grupos sulfidril total

TTE – tempo até a exaustão

UI – unidades internacionais

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

VO₂ – consumo de oxigênio

VO_{2max} – consumo máximo de oxigênio

VO_{2pico} – consumo de oxigênio de pico

W – watts

W_{pico} - carga máxima

RESUMO

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) está associado com condições pró-oxidantes, pró-inflamatórias e elevado risco cardiovascular, enquanto o exercício físico pode ser considerado um dos melhores instrumentos não farmacológicas para o tratamento do DM1. Nesse contexto, exercícios que propiciem um menor risco hipoglicêmico e diversos benefícios sobre a saúde devem ser estimulados. Um dos objetivos da tese foi verificar a influência da realização de exercícios de força (SE) antes ou depois do exercício intervalado de alta intensidade (HIIE) sobre o comportamento glicêmico durante e logo após uma sessão de esforço (estudo transversal) (manuscrito original 1). Entretanto, o principal objetivo desta tese foi comparar os efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT), do treinamento de força (ST) e da combinação destes (ST+HIIT), sobre marcadores sanguíneos inflamatórios, de estresse oxidativo (OS) e metabolismo glicêmico em pacientes com DM1 através de um ensaio clínico randomizado (ECR) (manuscrito original 2). Com relação ao estudo transversal (manuscrito 1), em três visitas, adultos fisicamente ativos realizaram 30 min de SE antes de 30 min de HIIE ou realizaram a ordem inversa da sessão (HIIE+SE) ou permaneceram em repouso nesse período (REST). A glicemia capilar foi mensurada a cada 15 min durante e até 60 min da recuperação. Comparando-se com os valores basais, a condição HIIE+SE reduziu a glicemia em 30, 45 e 60 min, enquanto SE+HIIE adiou esta queda glicêmica para a partir de 60 min. HIIE+SE também acarretou uma maior glicemia em 105 min quando comparado a 60 min. A quantidade ingerida de carboidratos durante as sessões, bem como a dose insulínica no mesmo dia antes e depois dos protocolos, além dos episódios noturnos de hipoglicemia, foram similares entre as três condições. Conclui-se que pacientes com DM1 propensos a desenvolver hipoglicemia associada ao exercício devem realizar SE antes do HIIE na mesma sessão. Com relação ao estudo principal (ECR) (manuscrito original 2), após 4 semanas de um período controle, pacientes fisicamente inativos com DM1 foram randomizados para realização de 10 semanas de HIIT, ST ou ST+HIIT, praticados 3x/sem. As sessões de HIIT duraram 25 min, as de ST 40 min, e as de ST+HIIT ~65 min. Os desfechos foram analisados através do modelo de equações de estimativas generalizadas (GEE), com *post hoc* de *Bonferroni*. ST, HIIT e ST+HIIT melhoraram parâmetros glicêmicos e antioxidantes, mas não os marcadores plasmáticos de inflamação e de OS. Interessantemente, as intervenções reduziram as concentrações de receptores solúveis para produtos finais da glicação avançada. Entretanto, o conteúdo intracelular das proteínas de choque térmico de 70 kDa aumentou somente depois do HIIT. Enquanto a dose diária de insulina utilizada reduziu apenas no grupo ST+HIIT, todos os

protocolos induziram benefícios antropométricos, cardiorrespiratórios e funcionais. Sob uma perspectiva prática, conclui-se que um maior volume (ST+HIIT) de treinamento é necessário para o benefício adicional da redução insulínica diária. Já o HIIT, por exemplo, é diretamente aplicável para pessoas que reclamam da falta de tempo, podendo ser recomendado devido a vantagem extra com relação a proteínas anti-inflamatórias em células imunológicas.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 1; Hipoglicemia; Insulina; Hemoglobina A Glicada; Radicais Livres; Citocinas; Força Muscular; Treinamento Intervalado de Alta Intensidade.

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (DM1) is associated with prooxidant and proinflammatory conditions, besides an increased cardiovascular risk, while exercise may be considered one of the best non-pharmacological tools for DM1 treatment. In this context, exercises linked with a lower hypoglycemic risk and several health benefits should be stimulated. One of the goals of this thesis was to verify the influence of performing strength exercises (SE) before or after high-intensity interval exercise (HIIE) on glycaemia during and postexercise (cross-sectional study) (original manuscript 1). However, the main objective of this thesis was to compare the effects of high-intensity interval training (HIIT), strength training (ST) or their combination (ST+HIIT), on blood inflammatory, oxidative stress (OS) and glycemic markers in DM1 patients using a randomized clinical trial (ECR) (original manuscript 2). Regarding the cross-sectional study (original manuscript 1), in three visits, physically active adults performed 30 min of SE before 30 min of HIIE or performed the reverse order (HIIE+SE) or rested for 30 min (REST). Capillary glycaemia was measured each 15 min during and 60 min postexercise recovery. HIIE+SE lowered glycaemia at 30, 45 and 60 min compared with baseline concentrations, while SE+HIIE postponed this glucose decayment to 60 min and thereafter. HIIE+SE increased glycaemia at 105 min compared with 60 min. Carbohydrates ingested during exercise, insulin dosage at same day before and after protocols, and nocturnal hypoglycemia episodes were similar among the three conditions. DM1 patients prone to develop exercise-associated hypoglycemia should perform SE before HIIE in a single session. Regarding the main study (ECR) (original manuscript 2), after 4-week control period, physically inactive patients with DM1 were randomly assigned to 10-week HIIT, ST or ST+HIIT protocol, performed 3 x/week. HIIT sessions lasted 25 min, ST lasted 40 min and ST+HIIT sessions lasted ~65 min. Blood biochemical, anthropometric, strength and cardiorespiratory fitness variables were assessed. Outcomes were analyzed via generalized estimating equations (GEE), with Bonferroni post hoc analysis. ST, HIIT and ST+HIIT improved glycemic and antioxidant parameters, but not plasma inflammatory or OS markers. Noteworthy, interventions reduced soluble receptors for advanced glycation end products levels. However, intracellular heat shock protein 70 content increased only after HIIT. While daily insulin dosage decreased only in the ST+HIIT group, all training models induced anthropometric and functional benefits. From a practical clinical perspective, a higher volume (SE+HIIT) of training is required for the additional benefit of daily insulin reduction. The HIIT, for example, is directly applicable for people who claim lack of time, and it may be

recommended due to extra advantage concerning anti-inflammatory proteins at immunological cells.

Key-words: Diabetes Mellitus, Type 1; Hypoglycemia; Insulin; Glycated Hemoglobin A; Free Radicals; Cytokines; Muscle Strength; High-intensity Interval Training.

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	15
2 INTRODUÇÃO	16
2.1 DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1	17
2.2 ESTRESSE OXIDATIVO	19
2.3 INFLAMAÇÃO	23
2.4 CAPTAÇÃO DE GLICOSE E EXERCÍCIO FÍSICO	26
2.5 MARCADORES GLICÊMICOS E TREINAMENTO FÍSICO	27
3 OBJETIVOS	29
3.1 Objetivo geral	29
3.2 Objetivos específicos	29
4 CAPÍTULO I	30
4.1 ARTIGO DE REVISÃO (EXERCÍCIO E DIABETES TIPO 1: ANÁLISE GERAL E HIPÓTESES FORMULADAS)	30
5 CAPÍTULO II	46
5.1 MANUSCRITO ORIGINAL 1 (EFEITO DA ORDEM DE EXERCÍCIO SOBRE A GLICEMIA NO DIABETES TIPO 1)	46
6 CAPÍTULO III	55
6.1 MANUSCRITO ORIGINAL 2 (EFEITOS DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE TREINAMENTO FÍSICO SOBRE MARCADORES DE SAÚDE NO DIABETES TIPO 1)	55
7 DISCUSSÃO GERAL E PERSPECTIVAS	85
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	89
9 REFERÊNCIAS	90
APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	108
APÊNDICE 2 – ANAMNESE	111
ANEXO 1 – REGISTRO ALIMENTAR DE TRÊS DIAS	112

1 APRESENTAÇÃO

O presente trabalho foi motivado com o intuito de responder as seguintes questões: (1) O que a literatura têm produzido sobre exercício físico, treinamento físico e diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1)?; (2) Quais são as hipóteses envolvidas em uma possível melhora do comportamento da glicemia (efeito agudo) e do controle glicêmico (efeito crônico) a partir de exercícios/treinamentos realizados em alta intensidade em pessoas com DM1?; (3) Com relação ao comportamento da glicemia durante e logo após o esforço, faz diferença realizar exercícios de força antes ou depois do exercício intervalado de alta intensidade em diabéticos tipo 1?; (4) Quais são os efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT), do treinamento de força (ST), ou da combinação destes (ST+HIIT), sobre parâmetros inflamatórios, de estresse oxidativo e metabolismo glicêmico em pacientes com DM1?; (5) O treinamento de maior volume (HIIT e ST realizados na mesma sessão de treino) provoca mais benefícios que os outros, quando isoladamente, sobre a saúde?

Considerando-se as diversas questões, o conteúdo desta tese está organizado da maneira abaixo exposta. No item **INTRODUÇÃO**, está descrita uma breve revisão bibliográfica sobre temas trabalhados na tese. As seções **MATERIAIS E MÉTODOS** e **RESULTADOS** encontram-se nos respectivos manuscritos científicos. O **CAPÍTULO I** apresenta um artigo de revisão narrativa publicado no periódico *Medical Hypotheses* acerca do estado da arte da literatura sobre os temas abordados e propõe hipóteses pelas quais o exercício/treinamento de alta intensidade representa uma ferramenta interessante para o manejo glicêmico (agudo e crônico) em pessoas com DM1. O **CAPÍTULO II** descreve o experimento que avaliou a influência da realização de exercícios de força antes ou depois do exercício intervalado de alta intensidade sobre a glicemia durante e após esforço em pacientes com DM1. O trabalho na forma de *short communication* está sob revisão no periódico *Complementary Therapies in Medicine*. O **CAPÍTULO III** mostra o principal foco da tese, ou seja, a investigação dos efeitos combinados e isolados do HIIT e do ST sobre o perfil inflamatório, oxidativo e glicêmico de pacientes com DM1. O manuscrito produzido foi submetido ao periódico *Diabetes Research and Clinical Practice*. No item **DISCUSSÃO E PERSPECTIVAS**, são apresentados comentários gerais não abordados nos manuscritos e ideias para estudos futuros. Por fim, as **CONSIDERAÇÕES FINAIS** incluem aspectos conclusivos da tese analisada como um todo. Para facilitação da leitura, a numeração das tabelas e figuras segue a ordem de aparecimento na tese, e as referências estão configuradas de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (e não conforme cada periódico).

2 INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é uma desordem endócrina marcada por hiperglicemia crônica decorrente de disfunções na secreção e/ou ação da insulina. Dados demonstram que 245 bilhões de dólares foram gastos devido aos cuidados médicos e reduzida produtividade de pacientes com DM nos Estados Unidos da América (EUA) em 2012 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA, 2013). Sabe-se também que o DM causa mais mortes que a síndrome da imunodeficiência adquirida e o câncer de mama combinados nos EUA (ADA, 2013). Já o Brasil, ocupava o 5º lugar do *ranking* (12,4 milhões de casos) dos países com mais diabéticos no mundo em 2011 (Whiting *et al.*, 2011). Entretanto, estimativas para o ano de 2030 revelam que o Brasil ocupará a 4ª posição deste *ranking* mundial (19,6 milhões de casos), com um incremento aproximado de 377 mil novos casos a cada ano, afetando 12,3% da população brasileira (Whiting *et al.*, 2011). Nesse contexto, o Brasil é o 3º país do mundo com mais diabéticos tipo 1 com idade inferior a 20 anos (88.300 casos em 2017) (Cho *et al.*, 2018). Dentre os tipos de diabetes, o diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é caracterizado por um processo autoimune direcionado às células beta (β) que resulta na ausente produção insulínica (Eizirik *et al.*, 2009). Como o diabetes e suas complicações acarretam um elevado gasto financeiro relacionado aos cuidados médicos, formas eficazes de tratamento são necessárias.

Atualmente, sabe-se que a inflamação contribui com a supressão funcional das células β , apoptose destas e resistência insulínica periférica (Eizirik *et al.*, 2009), evidenciando uma forte relação entre células imunológicas e pancreáticas. Nesse sentido, células imunológicas produzem citocinas que induzem as células β a liberarem quimiocinas e mais citocinas, que por sua vez, atraem mais células mononucleares do sangue periférico (PBMC) (Eizirik *et al.*, 2009), gerando um ciclo vicioso. PBMC são representadas basicamente por linfócitos e monócitos. Tendo em vista que monócitos produzem $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , OH^{\cdot} e $ONOO^-$ para o cumprimento de tarefas imunológicas (Vincent e Taylor, 2006), tem sido demonstrado que a produção de espécies reativa de oxigênio por linfócitos e monócitos (células mononucleares) em resposta à hiperglicemia contribui para um estado pró-inflamatório que induz resistência insulínica, mesmo na ausência de adiposidade abdominal elevada (Gonzalez *et al.*, 2006). Além disso, algumas vias vinculando a hiperglicemia com o estresse oxidativo têm sido sistematicamente descritas na literatura (Vincent e Taylor, 2006). Dessa forma, intervenções capazes de atenuar a inflamação crônica e o estresse oxidativo devem ser estimuladas com o intuito de melhorar a saúde de pacientes com DM1.

Associações internacionais de saúde aconselham que diabéticos realizem pelo menos 150 minutos (min) semanais de exercício aeróbico moderado divididos em pelo menos três dias da semana, além da realização do treinamento de força (ST) em dois ou mais dias da semana (ADA, 2013; ACSM, 2013). Tais recomendações não são atendidas pela maioria dos pacientes com DM1, devido a queixa de “falta de tempo” e o receio de hipoglicemias. Além disso, não foi encontrado qualquer estudo na literatura avaliando os efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) combinado com o treinamento de força (ST) sobre parâmetros glicêmicos, inflamatórios e de estresse oxidativo em indivíduos com DM1. Como sessões compostas por exercícios intervalados de alta intensidade ou de força reduzem o risco de hipoglicemia durante e após o esforço quando em comparação com o exercício aeróbico contínuo em pacientes com DM1 (Tonoli *et al.*, 2012; Yardley *et al.*, 2013; Garcia-Garcia *et al.*, 2015), a combinação alternativa entre HIIT e ST poderá aumentar a taxa de aderência destes pacientes ao exercício regular e provocar diversas melhoras na saúde em longo prazo.

2.1 DIABETES *MELLITUS* TIPO 1

O DM pode ser classificado em DM1 (devido a destruição das células β -pancreáticas, resultando na deficiência total ou quase total da produção/secreção de insulina), DM2 (resultante de defeitos na secreção da insulina e/ou resistência insulínica tecidual geralmente associada à obesidade), DM gestacional (condição incomum diagnosticada durante a gravidez e normalmente transitória) e outros casos específicos de diabetes, segundo a Associação Americana do Diabetes (ADA, 2013). Constatou-se através do auto-relato, uso de medicações e concentrações de glicose e hemoglobina glicada (HbA_{1c}) por parte de cerca de 15.000 brasileiros, uma prevalência de DM em adultos e idosos de aproximadamente 20%, sendo que destes, metade desconhecia possuir a doença antes do estudo (Schmidt *et al.*, 2014), corroborando o fato de o Brasil ser considerado um dos países com mais diabéticos no mundo (Klafke *et al.*, 2015). O DM e as complicações relacionadas estão associados com a cegueira adquirida, insuficiência renal crônica, gangrena e amputação de membros inferiores, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, aumentando a frequência dessas enfermidades em duas a sete vezes (Guelfi *et al.*, 2007). No sentido contrário dos malefícios relacionados à hiperglicemia, a prática de exercícios físicos pode ser considerada uma das melhores intervenções não medicamentosas para o tratamento do DM, apresentando custos e efeitos colaterais minimizados.

Atualmente, o DM é diagnosticado da seguinte forma: $HbA_{1c} \geq 6,5\%$, ou glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, ou glicemia ≥ 200 mg/dL durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), ou paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia, ou uma glicemia ≥ 200 mg/dL ao acaso (ADA, 2013). Nesse contexto, pessoas com glicose de jejum entre 100 e 125 mg/dL, ou glicemia entre 140 e 199 mg/dL durante o TOTG, ou HbA_{1c} entre 5,7 e 6,4%, são classificadas como pré-diabéticas, condição que indica risco elevado para o desenvolvimento do diabetes e suas complicações (ADA, 2013). Ressalta-se que a HbA_{1c} representa a fração da hemoglobina que se liga à glicose, refletindo a média glicêmica ao longo de dois a três meses (Sacks *et al.*, 2011). Para a triagem de pacientes com DM1, sugere-se a mensuração de autoanticorpos circulantes contra estruturas pancreáticas, e que, juntamente com o conhecimento dos sintomas clássicos do DM, podem permitir uma identificação antecipada do aparecimento da condição, diminuindo a ocorrência de cetoacidose. O diagnóstico do DM1 é realizado mais frequentemente na infância ou adolescência. Contudo, estudos demonstram que mesmo pessoas diagnosticadas com DM1 na infância possuem um elevado risco cardiovascular quando comparado aos seus pares não diabéticos (Krantz *et al.*, 2004).

O DM1 representa 5 a 10% dos casos totais de DM, sendo caracterizado pela deficiência da secreção de insulina resultante de um processo no qual o sistema imunológico passa a não reconhecer a célula β -pancreática como própria do organismo e passa a agredí-la até a atrofia (ADA, 2013). O desencadeamento de tal processo pode ocorrer devido à predisposição genética e/ou fatores hereditários, estar relacionado com infecções virais ou fatores ambientais que ainda são pouco conhecidos. Além da deficiente secreção de insulina, pacientes com DM1 podem apresentar importante resistência insulínica (Donga *et al.*, 2015).

O tratamento do DM deve ser realizado por uma equipe multiprofissional, considerando a idade do paciente, escola ou rotina de trabalho, nível de atividade física, hábitos dietéticos, fatores socioculturais e, presença ou não de complicações, uso de medicações ou outras condições médicas. Cuidados diários dos pacientes com DM1 incluem o automonitoramento glicêmico pelo menos: antes das refeições e lanches, ocasionalmente no momento pós-prandial, na hora de dormir, antes, durante e após o exercício, antes de tarefas importantes como dirigir e quando houver suspeita de hiper ou hipoglicemia (ADA, 2013). Além disso, indivíduos com DM1 devem tratar-se com múltiplas doses de insulina ao longo do dia ou através do sistema de infusão contínua de insulina (SICI), além de combinar a dose pré-prandial de insulina conforme o consumo de carboidratos (índice glicêmico, quantidade, resposta frente ao alimento) e a glicemia pré refeição (ADA, 2013).

2.2 ESTRESSE OXIDATIVO

Os benefícios da prática regular de exercícios físicos sobre a prevenção e/ou tratamento da obesidade, DM, hipertensão, dislipidemia, aterosclerose, alguns tipos de câncer, artrite e osteoporose têm sido largamente descritos (Devries *et al.*, 2008; De Oliveira *et al.*, 2012; Pedersen e Saltin, 2015). Paradoxalmente, sabe-se que sessões de exercício físico aumentam a formação de radicais livres (RL) e de espécies reativas de oxigênio (ROS). RL são átomos ou moléculas que, por apresentarem um elétron desemparelhado em sua camada externa de valência, apresentam forte tendência em oxidar outras moléculas próximas. Nesse contexto, ROS são representadas por moléculas que contêm oxigênio (O_2) e, podem ou não apresentar elétrons desemparelhados nas camadas de valência, sendo altamente reativas nos tecidos (atraindo elétrons), alterando a forma e função de biomoléculas (Vincent e Taylor, 2006).

Destaca-se que a produção excessiva e crônica de RL e ROS está vinculada com o envelhecimento e diversas patologias, tais como: câncer, aterosclerose e acidente vascular cerebral, distúrbios hepáticos e renais, artrite reumatóide, sarcopenia, DM, hipertensão arterial sistêmica, doenças autoimunes e doenças neurodegenerativas (Carocho e Ferreira, 2013). De forma contrária, o treinamento físico destaca-se por provocar adaptações que buscam o equilíbrio entre os danos induzidos e os sistemas de reparo antioxidante (Finaud *et al.*, 2006). Nesse contexto, indivíduos sedentários apresentam concentrações elevadas de marcadores pró-oxidantes e/ou reduzida atividade de enzimas antioxidantes em comparação com seus pares ativos (Buresh e Berg, 2015; Farinha *et al.*, 2015). Sabendo-se que o treinamento físico pode proteger contra o estresse oxidativo, é necessário o entendimento de como diferentes tipos de treinamento físico afetam o *status* oxidativo, este último caracterizado pela relação entre fatores pró e antioxidantes.

A formação de radicais livres depende de processos de oxirredução. A oxidação ocorre quando uma molécula perde um elétron, e conseqüentemente, este é recebido por outra molécula (que passa a ser reduzida). As ROS incluem o ânion-radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o radical hidroxila (OH^{\cdot}), o oxigênio singlete, o ozônio, o peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$), entre outros. As ROS são produzidas por meio da exposição a diversos tipos de radiação, poluentes do ar, variações bruscas da temperatura, fumo, drogas e álcool (Nathan e Cunningham-Bussel, 2013). Endogenamente, ROS são produzidas naturalmente em nosso organismo através de processos metabólicos, sendo úteis no combate de agentes invasores durante processos inflamatórios via nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPHox), na desintoxicação alcoólica e de drogas (via enzima citocromo P450), na

ativação de enzimas, na síntese de certas proteínas, na força de contração muscular, no metabolismo mitocondrial, nas adaptações musculares decorrentes do treinamento físico, entre outras funções (Davies *et al.*, 1982; Finaud *et al.*, 2006). Nesse contexto, estudos clássicos (Reid *et al.*, 1993; Reid, 2001) demonstraram que (1) níveis de ROS abaixo dos valores basais fisiológicos reduzem a produção de força pelo músculo esquelético, (2) o aumento da produção de ROS até um certo ponto ótimo eleva a produção de força, ao passo que a (3) exposição a ROS acima desse ponto ótimo teórico em questão resulta novamente em reduzida produção de força.

Os organismos aeróbicos requerem O_2 , o qual é aceptor de elétrons durante o processo de oxidação dos substratos energéticos. Na parte terminal da cadeia transportadora de elétrons (CTE), a enzima citocromo oxidase remove um elétron de cada uma das quatro moléculas reduzidas de citocromo c, oxidando-as, e adiciona os quatro elétrons ao O_2 para formar água (H_2O) (cerca de 95 a 98%). Devido à sua configuração eletrônica, o O_2 apresenta forte tendência em receber um elétron de cada vez. Em condições basais, os classicamente descritos 2 a 5% restantes são reduzidos através de uma reação univalente em $O_2^{\cdot-}$; embora alguns estudos defendam que essa contribuição seja representada por apenas aproximadamente 0,15% do O_2 consumido (Jackson, 2008; Brown e Borutaite, 2012; Buresh e Berg, 2015). De qualquer forma, a adição de mais um elétron a uma molécula de O_2 resulta na formação de $O_2^{\cdot-}$, que é altamente reativo. O $O_2^{\cdot-}$, por sua vez, ao receber mais um elétron e dois íons hidrogênio, gera H_2O_2 , um composto menos reativo por não apresentar elétrons desemparelhados. Essa reação é catalisada pela enzima superóxido dismutase (SOD).

Quando o H_2O_2 recebe mais um elétron e um íon hidrogênio, OH^{\cdot} é formado. Destaca-se que o OH^{\cdot} é extremamente reativo e instável, não existindo sistemas antioxidantes contra o mesmo em nosso organismo. O OH^{\cdot} também pode ser formado quando o H_2O_2 reage com íons ferro ou cobre (reação de *Fenton*). Além do supracitado, os íons de metais de transição podem catalisar a reação entre H_2O_2 e $O_2^{\cdot-}$, resultando na produção de OH^{\cdot} (reação de *Haber-Weiss*). Além disso, o $O_2^{\cdot-}$ pode reagir com o NO^{\cdot} , gerando $ONOO^{\cdot-}$, levando à formação de OH^{\cdot} . Ressalta-se que o NO^{\cdot} apresenta uma função fisiológica dupla (Lei *et al.*, 2013), considerando seu benéfico papel vasodilatador, que contrasta com sua possível associação com o $O_2^{\cdot-}$, já que essa última resulta na redução dos efeitos vasodilatadores e protetores do NO^{\cdot} frente a hipertensão e aterosclerose.

Antioxidantes são substâncias que reduzem, retardam ou previnem os efeitos deletérios dos RL e das ROS. O sistema de defesa antioxidante está dividido em enzimático (endógeno) e não enzimático (proveniente da alimentação). Os principais antioxidantes enzimáticos

incluem a SOD, catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx). A SOD representa a primeira linha de defesa contra o estresse oxidativo, sendo representada por três isoformas: dependente de manganês (MnSOD), e dependentes de cobre e zinco (citossólica e extracelular, CuZnSOD). A CAT, presente principalmente nos peroxissomos das células, desempenha importante função na eliminação do H₂O₂. Da mesma forma, a GPx, enzima citossólica e mitocondrial, remove o H₂O₂ e forma H₂O através da conversão da glutathione reduzida (GSH) em glutathione oxidada (GSSG). Ressalta-se que as mitocôndrias são particularmente susceptíveis ao dano oxidativo em lipídeos, proteínas e DNA provocados por ROS (Finaud *et al.*, 2006). Entre os antioxidantes não enzimáticos, observamos a vitamina A (retinol), vitamina C (ácido ascórbico), vitamina E (tocoferol), flavonóides, coenzima Q₁₀, albumina, ácido úrico, tióis, proteínas de choque térmico (HSP) e micronutrientes (ferro, cobre, zinco, selênio e manganês). Salienta-se que a eficiência do sistema antioxidante (enzimático e não enzimático) pode ser modificada através do exercício físico, treinamento físico, dieta e envelhecimento, entre outros.

Dependendo do *status* oxidativo do organismo em questão, as ROS oxidam lipoproteínas de baixa densidade (LDL), ocorrendo infiltração de monócitos no endotélio vascular, fenômeno que culmina na formação de placas ateroscleróticas. Além disso, ROS possuem a capacidade de oxidar ácidos graxos poli-insaturados que constituem a membrana celular. Essa reação inicializa a lipoperoxidação, uma sequência de reações que resulta na produção de hidroperóxidos lipídicos, dienos conjugados e malondialdeído (MDA). Resumidamente, a lipoperoxidação promove alteração da fluidez e no aumento da permeabilidade da membrana plasmática (Finaud *et al.*, 2006). A oxidação de proteínas e/ou aminoácidos por ROS é acompanhada do aumento dos níveis de grupamentos carbonil e aminoácidos oxidados. Como os grupamentos carbonil não são removidos, há inibição do sistema proteolítico e redução do *turnover* protéico, da integridade celular e da transcrição de genes (Finaud *et al.*, 2006). Além disso, ROS podem atacar o açúcar desoxirribose e as bases purínicas e pirimídicas do ácido desoxirribonucléico (DNA), induzindo danos e mutação de genes que podem iniciar o processo de carcinogênese (Imayama *et al.*, 2012).

Algumas vias vinculando a hiperglicemia ao estresse oxidativo têm sido descritas. Os produtos finais da glicação avançada (AGEs) formados em grande quantidade no estado hiperglicêmico a partir de interações não enzimáticas entre açúcares redutores, proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos, quando se ligam aos seus respectivos receptores de superfície celular, ocasionam a formação de ROS (Vincent e Taylor, 2006). Além disso, AGEs ativam fatores de transcrição, como o fator de transcrição nuclear-κB (NF-κB), o qual inicia uma cascata de vias de sinalização intracelular que pode promover a produção de ROS e citocinas

(Vincent e Taylor, 2006; Morgan e Liu, 2011). Concentrações elevadas de glicose também estimulam a via dos polióis, na qual a enzima aldose redutase converte glicose em sorbitol, acarretando na maior formação de $O_2^{\cdot-}$ e reduzida disponibilidade de GSH (Vincent e Taylor, 2006). Da mesma forma, a hiperglicemia promove maior atividade da NADPHox, especialmente no endotélio, gerando maiores níveis de $O_2^{\cdot-}$ (Gray e Jandeleit-Dahm, 2014). Ainda, a maior taxa de auto-oxidação da glicose decorrida da hiperglicemia é acompanhada pela geração de $O_2^{\cdot-}$.

Outra fonte importante de ROS durante exercícios físicos intensos é o fenômeno de isquemia-reperusão no músculo exercitado, devido à hipóxia e reoxigenação temporárias que ocorrem em função das contrações e relaxamentos ocorridos ciclicamente. Embora o músculo esquelético possua baixa atividade da xantina oxidase quando comparado com outros órgãos (Di Meo e Venditti, 2001) e os mecanismos envolvidos mereçam maiores esclarecimentos, postula-se que durante a hipóxia muscular, ROS acumulam-se na CTE. Com a reoxigenação, ocorrem inúmeras reduções monoelétrônicas que resultam em conversão de O_2 em $O_2^{\cdot-}$. Nos tecidos hipóxicos, a xantina desidrogenase é convertida em xantina oxidase. Com a reperusão sanguínea, o $O_2^{\cdot-}$ pode ser formado através de uma reação catalisada pela xantina oxidase envolvendo O_2 , hipoxantina, xantina e ácido úrico (Finaud *et al.*, 2006).

Em resposta aos danos musculares induzidos pelo exercício físico, neutrófilos e macrófagos estimulam a produção de RL através do sistema da NADPHox. Além disso, o aumento dos níveis intracelulares de cálcio durante períodos de esforços intensos pode ativar proteases dependentes do mesmo, causando a conversão da xantina desidrogenase em xantina oxidase, e conseqüentemente, geração de $O_2^{\cdot-}$ (Buresh e Berg, 2015). Níveis intramusculares de cálcio provocados pelo exercício também podem ativar a enzima fosfolipase A₂ mitocondrial (Buresh e Berg, 2015), a qual libera ácido araquidônico a partir dos fosfolípídeos. Posteriormente, a enzima ciclooxigenase reage com o ácido araquidônico, resultando na formação de OH^{\cdot} . Outros mecanismos de formação de ROS durante o exercício físico compreendem a elevação da taxa de auto-oxidação da hemoglobina e mioglobina, o aumento da temperatura central, da produção de catecolaminas e ácido láctico (Finaud *et al.*, 2006). Por fim, ressalta-se que a magnitude do estresse oxidativo proporcionado pela sessão de exercício físico não depende somente de sua intensidade absoluta e relacionado grau de exaustão, mas principalmente do nível de treinamento dos indivíduos que a realizam.

Foi verificado o efeito de três diferentes tipos de treinamento físico sobre marcadores do *status* oxidativo em pessoas com DM2. O treinamento aeróbico provocou aumentada atividade da SOD e CAT em eritrócitos, bem como elevação das concentrações de tióis

plasmáticos e nitrito salivar após 12 semanas (De Oliveira *et al.*, 2012). Simultaneamente, o ST não alterou quaisquer dos parâmetros analisados, enquanto o treinamento combinado resultou somente no aumento das concentrações de tióis. Ressalta-se ainda, que a atividade da GPx e as concentrações de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) não foram moduladas por quaisquer intervenções (De Oliveira *et al.*, 2012). Além disso, 12 semanas de HIIT resultaram na redução das concentrações eritrocitárias de MDA, plasmáticas de nitritos e nitratos (NOx) e elevada atividade da GPx, apesar da manutenção da atividade da SOD nos eritrócitos de pacientes com DM2 (Mitranun *et al.*, 2014).

Além disso, três semanas de HIIT não foram capazes de modular as concentrações de TBARS, proteínas carboniladas e a atividade da CAT e GPx em jovens fisicamente ativos, embora tenha sido observado aumento da capacidade antioxidante total (TAC) (Bogdanis *et al.*, 2013). Dezesesseis semanas de um HIIT composto por 4 intervalos de 4 min à ~90% da frequência cardíaca máxima (FCmax), intercalados por 4 períodos de 3 min à 70% da FCmax (modelo escandinavo de HIIT) resultaram em menores concentrações de lipoproteínas de baixa densidade na forma oxidada (LDLox) e concentração aumentada de TAC em pacientes com insuficiência cardíaca após transplante, ao passo que o grupo que realizou o treinamento aeróbico contínuo durante o mesmo período não apresentou mudanças nos marcadores em questão (Wisloff *et al.*, 2007). Em contrapartida, três meses de HIIT não alteraram as concentrações de LDLox e TAC em obesos (Schjerve *et al.*, 2008).

Em adultos com DM2, 12 meses de uma intervenção combinando exercícios aeróbicos, de força e de flexibilidade no ambiente hospitalar não modularam parâmetros de estresse oxidativo nas PBMC (Vinetti *et al.*, 2015). Também foram avaliados os efeitos do treinamento aeróbico em comparação com o ST sobre marcadores antioxidantes em homens destreinados de meia-idade. Nenhuma das intervenções modulou a atividade das enzimas MnSOD, CuZnSOD, CAT ou GPx em PBMC (Garcia-Lopez *et al.*, 2007). O treinamento aeróbico resultou no aumento da expressão gênica da MnSOD, CuZnSOD, CAT, GPx e o ST na elevação da expressão gênica da MnSOD e GPx, enquanto ambos não alteraram a expressão protéica destes mesmos marcadores nas PBMC (Garcia-Lopez *et al.*, 2007).

2.3 INFLAMAÇÃO

Classicamente, a inflamação é descrita como uma resposta normal do organismo na tentativa de combater injúrias, como queimaduras, infecções, lesões mecânicas, substâncias químicas ou disparada por uma reação imune específica, sendo característico o aparecimento

local de edema, calor, dor e vermelhidão (Hotamisligil, 2006). O aumento do fluxo sanguíneo local, da produção de prostaglandinas e proteoglicanos, da migração de células fagocitárias via circulação atraídas por quimiocinas e do extravasamento de líquidos para o espaço intersticial também configuram a inflamação (Toumi e Best, 2003). Essa resposta adaptativa de duração relativamente curta é crucial para o reparo tecidual e necessária também, quando relacionada às sessões de exercício físico por exemplo, pois está conectada ao processo de regeneração das estruturas miofibrilares danificadas (Zaldivar *et al.*, 2006). Enquanto que reações inflamatórias controladas são desejáveis para uma função imunológica normal, respostas inflamatórias inadequadas e prolongadas podem ser extremamente prejudiciais (You *et al.*, 2013).

A atividade imunológica compreende a resposta inata (sistema imune inato) e a resposta adaptativa (sistema imune adaptativo). A resposta inata envolve monócitos/macrófagos, neutrófilos e células dendríticas, enquanto a adaptativa, linfócitos T (células T) e B (células B). As PBMC representam uma subpopulação de leucócitos composta por aproximadamente 70% de células T, 5-10% de células B, 15% de monócitos, 10-15% de células natural *killers* e 0,5-1% de células dendríticas (Gjevestad *et al.*, 2015). Além disso, PBMC estão em constante interação com outras células em nosso organismo, como as células endoteliais e pancreáticas (Eizirik *et al.*, 2009; Gjevestad *et al.*, 2015). Nessa linha, o *status* oxidativo de PBMC tem sido associado com diferentes condições patológicas, incluindo DM e doenças cardiovasculares (Mozzini *et al.*, 2014; Vinetti *et al.*, 2015). Felizmente, o *status* oxidativo das PBMC pode ser modulado por fatores ambientais, como a prática regular de exercícios físicos (Garcia-Lopez *et al.*, 2007; Farinha *et al.*, 2015), embora os efeitos de treinamentos físicos sobre marcadores de estresse oxidativo em PBMC de pacientes com DM1 sejam totalmente desconhecidos até agora.

Citocinas são peptídeos ou glicopeptídeos de baixo peso molecular produzidos por variados tipos de células que regulam respostas imunológicas, sendo denominadas de acordo com o local em que são sintetizadas, como adipocinas ou miocinas, por exemplo. As citocinas atuam sobre um grupo limitado de células que expressam receptores para elas, facilitando o influxo de PBMC e outras células (Hotamisligil, 2006; Pedersen e Febbraio, 2012). Nesse sentido, citocinas são classificadas como pró-inflamatórias (tipo Th1, estimulatórias) ou anti-inflamatórias (tipo Th2, inibitórias). Já as quimiocinas, são moléculas sinalizadoras que direcionam a migração dos leucócitos durante a resposta inata, contribuindo com a transição para a imunidade adaptativa (Eizirik *et al.*, 2009).

Ainda com relação ao perfil inflamatório, as HSP são consideradas “proteínas do estresse”, pois a expressão das mesmas é induzida pelo estresse oxidativo, estresse térmico e metabólico, privação de glicose, isquemia e exercício, entre outras condições. A HSPA1A (do

inglês *heat shock protein family A (Hsp70) member 1A*), também conhecida como HSP70 (peso molecular de 70 kDa) ou HSP72 (forma induzível), é a HSP mais abundante, sendo que a característica de suas funções depende de sua localização, seja intra (iHSP70) ou extracelular (eHSP70) (Krause *et al.*, 2015). De fato, as iHSP70 exerce importante efeito anti-inflamatório e antiapoptótico, podendo até aprimorar a sensibilidade insulínica; enquanto a eHSP70 ativa vias pró-inflamatórias, estando associada com o estresse oxidativo e à hiperglicemia (Krause *et al.*, 2015). Nesse sentido, sessões de exercício físico podem modular a produção de HSP70 via atividade da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), envolvimento de tecidos hepatoesplâncnicos, temperatura central e atividade simpática (Krause *et al.*, 2015). Ainda sim, os efeitos do HIIT e/ou do ST sobre as iHSP70 em PBMC de diabéticos tipo 1 são desconhecidos.

Diferentes modelos de HIIT não têm produzidos resultados homogêneos sobre a modulação crônica das concentrações de citocinas e proteína C-reativa (PCR), muito provavelmente devido à população analisada e modificações sobre a composição corporal, entre outros fatores (Stensvold *et al.*, 2012; Hollekim-Strand *et al.*, 2014; Mora-Rodriguez *et al.*, 2014). Uma recente revisão sistemática com metanálise analisou os efeitos de diferentes tipos de treinamento físico sobre os níveis de marcadores inflamatórios em indivíduos com DM2 (Hayashino *et al.*, 2014). Foi demonstrado que o treinamento aeróbico (nove estudos) reduz as concentrações de PCR e interleucina-6 (IL-6), enquanto o ST (apenas dois estudos) e o treinamento combinado (apenas três estudos) não modificam significativamente tais marcadores nesta população (Hayashino *et al.*, 2014), embora o baixo número de estudos referentes a estes dois últimos modelos de treinamento deva ser ressaltado. Com relação a IL-6, sabe-se que ela é secretada pelo músculo esquelético durante o exercício físico e que estimula a lipólise e a glicogenólise, contrastando com sua secreção pelo tecido adiposo e pelas células imunes durante o episódio de inflamação crônica (Pedersen e Febbraio, 2012). Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstram que a IL-6 secretada pelos miócitos também exerce uma função regulatória essencial para a hipertrofia muscular mediada pelas células-satélites (Serrano *et al.*, 2008). O aumento da concentração de IL-6 durante o exercício físico é transitório e ocorre através da maior atividade da AMPK e da depleção do glicogênio muscular, com os níveis basais da IL-6 sendo normalizados poucas horas após a sessão (Gleeson *et al.*, 2011; Pedersen e Febbraio, 2012). Este aumento transitório na corrente sanguínea estimula a produção da potente citocina anti-inflamatória interleucina-10 (IL-10) e a inibição da produção de TNF- α e IL-1 β (Gleeson *et al.*, 2011), sugerindo que o efeito cumulativo dos aumentos transitórios na

concentração de IL-6 proporcionados pelas sessões de exercício é responsável por parte do efeito anti-inflamatório do treinamento físico.

2.4 CAPTAÇÃO DE GLICOSE E EXERCÍCIO FÍSICO

A passagem das moléculas de glicose da corrente sanguínea para o interior da célula muscular ocorre por difusão facilitada, devido à ação de proteínas transportadoras específicas. Dentre as várias isoformas de transportadores de glicose, o GLUT4, expresso no tecido adiposo, muscular cardíaco e esquelético, é o maior responsável pela captação de glicose no músculo esquelético. Durante o repouso, a translocação do GLUT4 para a membrana celular e para os túbulos T depende primordialmente do estímulo gerado pela insulina, já que na membrana celular existem receptores de insulina que apresentam duas subunidades alfa extracelulares, e duas subunidades beta transmembranares (Richter e Hargreaves, 2013).

Quando a insulina se liga à subunidade alfa do seu receptor, há ativação da tirosina quinase de uma das subunidades beta, que resulta na autofosforilação do receptor de insulina e na fosforilação dos resíduos de tirosina e dos substratos do receptor de insulina, principalmente o tipo 1 (IRS-1). Então, a fosforilação do IRS-1 ativa a enzima fosfatidilinositol-3-quinase, que catalisa a formação de fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato, um regulador alostérico da quinase fosfoinositídeo-dependente (PDK). A PDK, por sua vez, ativa uma das isoformas da proteína quinase específica de serina/treonina (Akt), estimulando a cascata de sinalização que resulta na translocação dos GLUT4 das vesículas intracelulares para a membrana celular e túbulos T, os quais captam a glicose (Richter e Hargreaves, 2013).

Durante o exercício físico, a translocação do GLUT4 é estimulada principalmente pela contração da célula muscular, pois o desequilíbrio energético causado (aumento da relação AMP/ATP) é o principal estímulo para a AMPK (Rockl *et al.*, 2008). Maiores níveis de AMP intracelular, além de agirem diretamente sobre a AMPK, estimulam a AMPK-quinase, enzima que ativa a AMPK. Entre outros papéis, a AMPK estimula a translocação das vesículas de GLUT4 para a membrana celular e regula fatores de transcrição envolvidos na expressão gênica do GLUT4 no núcleo. Nesse sentido, o exercício é capaz de aumentar a atividade da AMPK, estimulando a translocação do GLUT4 e a sua expressão gênica, resultando na captação de glicose a partir de uma via independente de insulina (Richter e Hargreaves, 2013). Interessantemente, a atividade da AMPK segue aumentada por pelo menos 30 min após o término do esforço, enquanto a expressão gênica desta pode permanecer elevada por até 24 horas após a sessão (Holmes e Dohm, 2004). Além do supracitado, outros sinalizadores

parecem estar envolvidos no transporte de glicose dependente da contração muscular (independente de insulina), como proteínas quinases ativadas por mitógenos, proteínas quinases ativadas por cálcio-calmodulina, a proteína quinase dependente de cálcio, a bradicina, o NO^{*}, o substrato da Akt (AS160), a hipóxia, as neuroregulinas, as isoformas da cadeia pesada de miosina, as ROS, entre outros (Richter e Hargreaves, 2013).

2.5 MARCADORES GLICÊMICOS E TREINAMENTO FÍSICO

A prática regular de exercícios e o maior nível de atividade física nos períodos de lazer estão associados com um menor risco de mortalidade devido a doenças cardiometabólicas e por todas as causas em diabéticos (Sluik *et al.*, 2012). Além disso, revisões sistemáticas com metanálises têm demonstrado que o treinamento (aeróbico, de força ou a combinação deles) reduz os valores de HbA_{1c} entre 0,5 e 0,7 pontos percentuais em indivíduos com DM2, quando comparado aos seus pares sedentários (Chudyk e Petrella, 2011; Umpierre *et al.*, 2011).

Diretrizes recomendam que adultos diabéticos realizem pelo menos 150 min semanais de exercício aeróbico moderado (50-70% da frequência cardíaca máxima – FC_{max}), divididos em pelo menos três dias semanais, além da realização do ST em dois ou mais dias da semana (ADA 2013; ACSM, 2013). Entretanto, diversos estudos demonstram que treinamentos físicos compostos pela alternância de períodos de esforço realizados acima de 85% da FC_{max} com períodos de recuperação ativa ou passiva (exemplos de HIIT) em sessões com duração total entre 20 e 40 min, ou seja, intervenções com sessões que duram menos de um terço do recomendado por algumas entidades mundiais, proporcionam benefícios sobre marcadores glicêmicos, lipídicos, hepáticos, inflamatórios, de estresse oxidativo, além da estrutura cardiovascular e conteúdo adiposo hepático em pacientes com DM2 (Little *et al.*, 2011; Hollekim-Strand *et al.*, 2014; Mitranun *et al.*, 2014; Cassidy *et al.*, 2017). O HIIT tem sido sistematicamente utilizado há muitos anos na busca de melhores resultados no esporte de alto rendimento (Etxebarria *et al.*, 2014; Kilen *et al.*, 2014). Além disso, o HIIT tem sido considerado um meio promissor e seguro em adição ao tratamento farmacológico de indivíduos com artrite reumatóide (Sandstad *et al.*, 2015), DM2 (Cassidy *et al.*, 2017), câncer de próstata (Newton *et al.*, 2018) e de mama (Schmitt *et al.*, 2016), dislipidemia (Alvarez *et al.*, 2018) e até mesmo insuficiência cardíaca meses após infarto do miocárdio (Wisloff *et al.*, 2007).

Uma recente metanálise demonstrou que a prática do HIIT promove redução da resistência insulínica quando em comparação com o treinamento aeróbico contínuo e o grupo controle. Além disso, o HIIT provoca redução da glicemia de jejum e dos valores de HbA_{1c} em

participantes com resistência insulínica ou DM2 propriamente dito (não foram incluídos estudos com pacientes com DM1) quando comparado com o grupo não exercitado (Jelleyman *et al.*, 2015). Dentre os mecanismos propostos para explicação destes benefícios, estão a maior captação de glicose pelo músculo esquelético, aumento do conteúdo de GLUT4 e sensibilidade insulínica induzida pela depleção do glicogênio muscular (Jelleyman *et al.*, 2015).

Foi encontrado apenas um estudo na literatura abrangendo a realização crônica de exercícios intermitentes e DM1 em humanos (Harmer *et al.*, 2008). O protocolo foi composto por 4 a 10 esforços de 30 segundos pedalados à 130% do consumo de oxigênio de pico ($VO_{2\text{pico}}$), intercalados com 3 a 4 min de repouso passivo. Sete semanas desse treinamento não foram capazes de reduzir as concentrações de glicose e HbA_{1c} , apesar do aumento da atividade da enzima citrato sintase e da reduzida taxa glicolítica no músculo esquelético, indicando maior contribuição do sistema oxidativo (Harmer *et al.*, 2008). Em outro estudo interessante (Mitranun *et al.*, 2014), comparou-se o efeito de um HIIT (6 esforços de 1 min à 85% do $VO_{2\text{pico}}$, intercalados por períodos de 4 min à 60% do $VO_{2\text{pico}}$) com um protocolo de treinamento aeróbico contínuo sobre o controle glicêmico e outros marcadores em pacientes com DM2. Ambas as intervenções, que duraram 12 semanas e foram programadas para promover o mesmo gasto calórico nas respectivas sessões, resultaram na diminuída concentração de glicose, da resistência insulínica e na maior atividade da GPx. Interessantemente, somente o grupo que praticou o HIIT apresentou redução das concentrações de HbA_{1c} e MDA (Mitranun *et al.*, 2014). Com relação à prática do ST em pacientes com DM1, estudos já demonstraram que esse tipo de intervenção pode reduzir as concentrações de HbA_{1c} e da glicemia de jejum (Farinha *et al.*, 2017). Entretanto, o impacto de um protocolo de HIIT isolado ou combinado com o treinamento de força sobre marcadores glicêmicos, inflamatórios e de estresse oxidativo no DM1 é desconhecido.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Comparar os efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade, do treinamento de força e da combinação destes, sobre parâmetros sanguíneos inflamatórios, de estresse oxidativo e metabolismo glicêmico em diabéticos tipo 1.

3.2 Objetivos específicos

Em diabéticos tipo 1:

Investigar o efeito do treinamento intervalado de alta intensidade sobre marcadores pró e anti-inflamatórios, pró e antioxidantes, de controle glicêmico, além de outros parâmetros bioquímicos, antropométricos e cardiorrespiratórios;

Investigar o efeito do treinamento de força sobre marcadores pró e anti-inflamatórios, pró e antioxidantes, de controle glicêmico, além de outros parâmetros bioquímicos, antropométricos e cardiorrespiratórios;

Investigar o efeito do treinamento de força combinado com o treinamento intervalado de alta intensidade sobre marcadores pró e anti-inflamatórios, pró e antioxidantes, de controle glicêmico, além de outros parâmetros bioquímicos, antropométricos e cardiorrespiratórios;

Verificar a influência da realização de exercícios de força antes ou depois do exercício intervalado de alta intensidade sobre o comportamento da glicemia durante e logo após a sessão de esforço;

4 CAPÍTULO I

4.1 ARTIGO DE REVISÃO (EXERCÍCIO E DIABETES TIPO 1: ANÁLISE GERAL E HIPÓTESES FORMULADAS)

EXERCÍCIO PARA O TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS* TIPO 1: CONSIDERAÇÕES GERAIS E NOVAS DIREÇÕES

Juliano Bouffleur Farinha, Maurício Krause, Josianne Rodrigues-Krause, Alvaro Reischak-Oliveira

Este artigo foi publicado em julho de 2017 no periódico *Medical Hypotheses*: 104:147-153. doi: 10.1016/j.mehy.2017.05.033

Resumo:

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) caracteriza-se pela perda das células produtoras de insulina devido a um processo autoimune, estando associado com estresse oxidativo e inflamação. O treinamento físico é conhecido por induzir diversos benefícios através da redução da inflamação e melhora das defesas antioxidantes. Nesse contexto, o treinamento físico pode ser considerado uma ferramenta não-farmacológica eficiente e relativamente barata para o tratamento do diabetes, somado à administração habitual de insulina. Infelizmente, a maioria dos pacientes com DM1 não alcança os níveis recomendados de atividade física devido à preocupação com episódios hipoglicêmicos. Dados recentes têm demonstrado que sessões compostas por exercícios de força ou exercício intervalado de alta intensidade reduzem o risco de hipoglicemia durante e após o esforço físico, quando comparadas ao exercício aeróbico contínuo em pacientes insulino-dependentes. Entretanto, os efeitos crônicos da combinação destes protocolos sobre marcadores de saúde ainda não foram testados. Dessa forma, sugerimos a combinação de exercícios de força na faixa hipertrófica (3 séries à 8-RM) com o exercício intervalado de alta intensidade (10 x 60-s esforços à ~90% FCmax intercalados com 60 s de recuperação) na mesma sessão, três vezes por semana, para pacientes com DM1 sem complicações micro e macrovasculares. Nossa hipótese é de que esse protocolo de treinamento possa minimizar a rápida redução da concentração de glicose associada ao exercício no DM1, devido a ação de hormônios glicorreguladores e redução transitória da captação de glicose dependente de insulina. Também se espera que este treinamento promova adaptações glicêmicas, bioenergéticas, neuromusculares e cardiorrespiratórias em longo prazo, implicando na melhoria da saúde e no reduzido risco de complicações micro e macrovasculares.

EXERCISE FOR TYPE 1 DIABETES MELLITUS: GENERAL CONSIDERATIONS AND NEW DIRECTIONS

Abstract:

Type 1 diabetes mellitus (DM1) is characterized by the loss of insulin secreting cells due to a directed autoimmune process, which is linked to oxidative stress and inflammation. Exercise training is known to induce several benefits by reducing inflammation and improving antioxidant defenses. In this context, exercise training may be considered as an efficient and relatively inexpensive non-pharmacological tool for diabetes treatment, added to the usual insulin administration. Unfortunately, most people with DM1 do not reach the recommended levels of physical activity due to concerns with hypoglycemic episodes. Recent data have demonstrated that exercise sessions composed by strength exercises or high-intensity interval exercise reduce the risk of hypoglycemia during and after the physical effort, when compared with continuous aerobic exercise in insulin-dependent patients. However, no studies have tested the chronic effects of this combination of protocols on health-related markers yet. Herein, we suggest a combination of hypertrophic strength exercises (3 sets at 8-RM) with a high-intensity interval protocol (10 x 60-s bouts at ~90% HRmax interspersed with 60 s recovery) in the same exercise session, three times per week, for DM1 patients free of micro and macrovascular complications. Our hypothesis is that this training protocol may minimize the exercise-associated rapid drop of glucose levels in DM1, due to glucoregulatory hormones and transient reduction of insulin-mediated glucose uptake. This training is also likely to cover long-term glycemic, bioenergetic, neuromuscular and cardiorespiratory adaptations, implicating in improved health and decreased risk of micro and macro complications.

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) caracteriza-se pela perda das células produtoras de insulina devido a um processo autoimune, representando de 5-10% dos casos totais de DM (Krause e De Bittencourt, 2008; ADA, 2016). Complicações micro (nefropatia, neuropatia e retinopatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, doença arterial periférica e derrame cerebral) são importantes causas de morbidade e mortalidade por esta doença (Yardley *et al.*, 2015). Dessa forma, o DM e suas complicações representam um grande desafio aos sistemas de saúde, e estratégias efetivas para sua prevenção e tratamento são necessárias.

A inflamação exerce papel central na indução e amplificação do evento autoimune direcionado contra as células beta (β) (Eizirik *et al.*, 2009). De fato, a inflamação contribui não apenas com a disfunção e morte das células β , mas também com a resistência insulínica periférica. Uma vez estabelecido, o DM1 resulta em hiperglicemia crônica, a qual está intimamente associada com o estresse oxidativo, uma condição relacionada com diversas desordens, como aterosclerose e outras doenças cardiovasculares, câncer e desordens neurológicas (De Sousa *et al.*, 2017). Nesse sentido, indivíduos com DM1 apresentam maiores concentrações de marcadores pró-inflamatórios e pró-oxidantes que controles saudáveis (Devaraj *et al.*, 2006; Fayh *et al.*, 2013). O treinamento físico é conhecido por induzir diversos benefícios através da redução da inflamação e melhora das defesas antioxidantes (Krause e De Bittencourt, 2008; Krause *et al.*, 2014; Farinha *et al.*, 2015; De Sousa *et al.*, 2017). Nesse contexto, o treinamento físico pode ser considerado uma ferramenta não-farmacológica eficiente e relativamente barata para o tratamento do diabetes.

Em um estudo compreendendo aproximadamente vinte mil adultos com DM1, observou-se que os pacientes mais fisicamente ativos apresentavam menor concentração de HbA_{1c}, menores taxas de complicações microvasculares, menor ocorrência de dislipidemia e reduzido risco de desenvolvimento de hipoglicemias do que aqueles menos habitualmente ativos (Bohn *et al.*, 2015). De fato, estudos demonstram que o treinamento aeróbico melhora o controle glicêmico em pacientes com DM1 (Tonoli *et al.*, 2012), apesar da associação entre exercício aeróbico contínuo (CAE) e a inevitável queda rápida da glicemia (Galassetti e Riddell, 2013). Ao mesmo tempo, há dados consistentes demonstrando que sessões compostas por exercícios de força ou exercício intervalado de alta intensidade reduzem o risco de hipoglicemias durante e após esforços físicos, quando comparadas com o CAE em pacientes insulino-dependentes (Tonoli *et al.*, 2012; Yardley *et al.*, 2013; Garcia-Garcia *et al.*, 2015). Nesse sentido, recomendações recentes aconselham fortemente a prática de exercícios anaeróbicos por pacientes com DM1, já que este tipo de demanda física está associada com

menores declínios da glicemia ou até mesmo aumentada concentração de glicose (Riddell *et al.*, 2017).

De maneira particular, o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) envolve repetidos períodos de esforços realizados em alta intensidade intercalados com períodos de recuperação passiva ou ativa (Buchheit e Laursen, 2013). Um protocolo tradicional de HIIT é conhecido por melhorar o controle glicêmico e causar adaptações musculares principalmente devido a melhoras sobre o metabolismo lipídico em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) (Little *et al.*, 2011). Com relação ao treinamento de força (ST), além dos benefícios relacionados ao controle glicêmico, este pode atenuar a perda de força e massa muscular comumente presentes em pessoas com DM1 (Galassetti e Riddell, 2013). Então, especulamos que um programa de treinamento combinando HIIT e ST possa minimizar a rápida queda da glicemia associada com o exercício no DM1. Tal comportamento deve ocorrer graças à uma elevada produção hepática de glicose estimulada pela liberação de catecolaminas e a uma elevada inibição da captação de glicose mediada por insulina devido à produção de lactato.

Além do mais, temos a hipótese de que o treinamento acima sugerido envolverá adaptações bioenergéticas, neuromusculares e cardiorrespiratórias em longo prazo, implicando na melhoria da saúde e menor risco de complicações micro e macrovasculares em pacientes com DM1. Dessa forma, o objetivo desta revisão foi obter uma visão geral dos estudos utilizando diferentes tipos de protocolos de exercício para melhora da estabilidade glicêmica durante o esforço, bem como do controle glicêmico em resposta ao treinamento físico. Especificamente, objetivamos descrever as características e os principais desfechos destes estudos, com o intuito de resumi-los e colocá-los em perspectiva para análises futuras.

CONTROLE GLICÊMICO E TREINAMENTO FÍSICO: RECOMENDAÇÕES GERAIS

As recomendações gerais para o treinamento físico em pessoas com DM1 estão apresentadas na **Tabela 1**, embora permaneçam questões relativas ao real efeito de diferentes tipos de treinamento sobre o controle glicêmico em adultos com DM1.

Tabela 1. Diretrizes atuais de exercício para adultos com diabetes tipo 1 na ausência de contraindicações.

	ADA	ACSM	SBD	EASD	CDA
Frequência (dias/semana)	≥3 (aeróbico) ¹ e ≥2 (força)	3-7 ¹	≥3 ¹ e 2-3 (força)	Sem recomendação	≥5
Tipo de treinamento	Aeróbico e força	Aeróbico, força ou combinado	Aeróbico, força ou combinado	Aeróbico, força ou combinado	Aeróbico, força ou combinado
Intensidade	Moderada ²	Moderada-vigorosa ³	Moderada-vigorosa ⁵	Moderada-vigorosa	Moderada-vigorosa ⁶
Duração semanal total (min)	≥150	≥150 ⁴	≥150 (moderada) ou ≥75 (vigorosa)	≥150	≥150

1: Não mais de dois dias consecutivos sem exercícios.

2: Aeróbico à 50-70% da frequência cardíaca máxima (FCmax).

3: Aeróbico à 40-60% do VO_{2max} ou ≥60% do VO_{2max}.

4: Sessões com pelo menos 10 minutos que podem ser divididas ao longo da semana.

5: Aeróbico à 50-70% ou ≥70% da FCmax.

6: Aeróbico à 50-69% ou 70-85% da FCmax. Exercícios de força à 50-74% de uma repetição máxima (1-RM) ou 75-85% de 1-RM.

ADA: *American Diabetes Association*. ACSM: *American College of Sports Medicine*. SBD: *Sociedade Brasileira de Diabetes*. EASD: *European Association for the Study of Diabetes*. CDA: *Canadian Diabetes Association*.

A hemoglobina glicada (HbA_{1c}) representa a média glicêmica ao longo dos 2-3 meses anteriores, sendo o principal marcador de controle glicêmico. Notavelmente, um aumento de apenas 1% na concentração de HbA_{1c} pode estar associado com um risco 37% maior para o desenvolvimento de complicações microvasculares (Stratton *et al.*, 2000), risco 21% maior para mortes relacionadas ao diabetes e risco 37% maior para o infarto do miocárdio (Thomas *et al.*, 2006). Em pessoas com DM2, o treinamento físico reduz consideravelmente a concentração de HbA_{1c} (-0,67%) (Umpierre *et al.*, 2011).

Em indivíduos com DM1, o efeito do treinamento físico sobre a concentração de HbA_{1c} é controverso. Dados de uma meta-análise demonstram que o treinamento aeróbico (13 estudos) melhora o controle glicêmico em pacientes com DM1; enquanto protocolos de treinamento de força (dois estudos), combinado (3 estudos) e treinamento intervalado de *sprints* (SIT) (um estudo) não induzem os mesmos benefícios (Tonoli *et al.*, 2012). A meta-análise em questão encontrou uma tendência para melhora do controle glicêmico provocada pelo ST e treinamento combinado, embora este efeito não tenha sido estatisticamente confirmado, possivelmente devido a pequena quantidade de estudos analisados (Tonoli *et al.*, 2012). Dessa forma, o impacto de programas de ST e/ou HIIT sobre o controle glicêmico no DM1 permanece pouco explorado. De modo inverso, uma outra meta-análise demonstrou que o treinamento aeróbico

não muda as concentrações de HbA_{1c} no DM1 (Kennedy *et al.*, 2013), apesar de melhoras sobre a sensibilidade insulínica e reduzida necessidade de insulina (Yardley *et al.*, 2015) nessa população. A ausência de modificações na HbA_{1c} após protocolos de treinamento físico pode resultar de um consumo aumentado de carboidratos e/ou administração reduzida de insulina que pessoas com DM1 normalmente fazem para evitar sintomas de hipoglicemia induzidos pelo exercício (Yardley *et al.*, 2015). Além disso, protocolos de HIIT reduziram significativamente a concentração de HbA_{1c} em indivíduos com resistência insulínica (Jelleyman *et al.*, 2015; Steckling *et al.*, 2016), embora isto ainda não tenha sido estudado em pessoas com DM1.

DM1 E HIPOGLICEMIA INDUZIDA PELO EXERCÍCIO: CAUSAS GERAIS

A hipoglicemia induzida pelo exercício, definida pela queda da concentração circulante de glicose abaixo da faixa fisiológica, pode ocorrer devido a diversas razões (possivelmente pela combinação delas): (1) relativo excesso de insulina exógena, (2) concentrações aumentadas de insulina causadas pela liberação de insulina residual dos tecidos ativos, (3) pico de ação da insulina, (4) insulina administrada próximo da musculatura ativa, (5) consumo periférico aumentado de glicose, (6) produção hepática inadequada de glicose, (7) falta do consumo adequado de carboidratos, (8) nível de condicionamento físico e (9) reposição do glicogênio utilizado no esforço (Galassetti e Riddell, 2013; Bally *et al.*, 2015).

São inúmeras as consequências da hipoglicemia, incluindo ansiedade, transpiração, calafrios, palpitações, tonturas, e até mesmo convulsões e coma quando não tratada (Galassetti e Riddell, 2013). Além disso, episódios hipoglicêmicos podem levar a um fraco desempenho físico, como resultado da fadiga e processamento cognitivo prejudicado (Galassetti e Riddell, 2013). Além disso, uma resposta simpatoadrenal parcialmente bloqueada frente ao exercício foi encontrada em indivíduos com DM1, o que pode explicar, pelo menos em parte, a incidência da hipoglicemia associada ao exercício (Galassetti e Riddell, 2013).

Notavelmente, quedas glicêmicas durante e/ou após o exercício também dependem da modalidade, duração e intensidade da sessão, bem como das concentrações glicêmicas pré-exercício e do aporte nutricional (Tonoli *et al.*, 2012; Terada *et al.*, 2013; Bally *et al.*, 2015). Com o intuito de evitar hipoglicemia severa associada com o exercício, recomenda-se a ingestão de carboidratos (15-30 g) antes e/ou durante o exercício, particularmente quando as concentrações de glicose sanguínea caem para 100 mg/dL ou menos (ADA, 2016).

HIIT E EXERCÍCIOS DE FORÇA PARA MINIMIZAR A HIPOGLICEMIA INDUZIDA PELO EXERCÍCIO EM PESSOAS COM DM1: OS FATOS

Tem sido postulado que a adição de esforços de alta intensidade e curta duração ou *sprints* ao exercício aeróbico pode minimizar o risco de hipoglicemia (Tonoli *et al.*, 2012). Foram analisadas as respostas glicêmicas durante e após 30 min de CAE realizado à 40% do consumo de oxigênio de pico ($VO_{2\text{pico}}$) comparado a combinação de CAE à 40% do $VO_{2\text{pico}}$ intercalado com a realização de *sprints* de 4 s a cada 2 min durante a sessão do exercício (Guelfi *et al.*, 2005). Os autores encontraram que o declínio das concentrações sanguíneas de glicose durante e após o exercício foi atenuado na sessão que incluiu os *sprints*. Por outro lado, mudanças similares nas concentrações de glicose foram vistas ao comparar-se sessões isocalóricas de CAE e CAE + exercício de alta intensidade (esforços de 15 s realizados na potência máxima a cada 5 min). Apesar disto, a sessão CAE + exercício de alta intensidade reduziu a incidência de episódios noturnos de hipoglicemia (risco hipoglicêmico tardio) nos indivíduos com DM1, indicando um benefício adicional para tal população (Iscoc e Riddell, 2011).

Nesse contexto, Moser *et al.* (2015) demonstraram respostas hormonais similares em pacientes com DM1 realizando CAE ou protocolos intervalados de alta intensidade (picos de potência de 20 s). Ao comparar-se um protocolo de exercício intervalado de alta intensidade (90 min) com uma sessão isocalórica de CAE em pacientes com DM1, Bally *et al.* (2016) encontraram uma reduzida necessidade de glicose exógena relacionada com uma diminuída captação de glicose nesta primeira modalidade, mas não constataram uma aumentada produção de glicose ou de utilização do glicogênio muscular. Embora episódios de hiperglicemia possam ocorrer frente a exercícios intervalados de alta intensidade, a ocorrência de hipoglicemia associada ao exercício é muito mais comum nesta população (Tonoli *et al.*, 2012).

Harmer *et al.* (Harmer *et al.*, 2007; Harmer *et al.*, 2008) utilizaram um protocolo de SIT (esforços máximos de 30 s, intercalados 3-4 min de recuperação, durante sete semanas) para examinar os efeitos da prática regular de exercícios intermitentes em pacientes com DM1. Curiosamente, os autores encontraram valores semelhantes de consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{max}}$), além da manutenção da dose habitual de insulina e das concentrações de HbA_{1c} . Mais recentemente, foi demonstrado que apenas duas semanas de um protocolo de HIIT (10 x 60 s de pedalada à ~90% FC_{max} intercalados com 60 s de recuperação) aumentam a capacidade oxidativa do músculo esquelético e reduzem a hiperglicemia em indivíduos com DM2 (Little *et al.*, 2011). Nesse sentido, esse mesmo protocolo de treinamento promoveu um aumento de 370% no conteúdo de transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) e aumentou a biogênese mitocondrial no vasto lateral, reduzindo desta forma, o risco de resistência insulínica e DM2 (Hood *et al.*, 2011).

Sabe-se que esforços de alta intensidade com duração menor de um minuto melhoram aspectos metabólicos provavelmente via (1) grande exigência do transporte e utilização do oxigênio, ou seja, do sistema cardiopulmonar e das fibras musculares oxidativas, (2) grande contribuição do sistema glicolítico anaeróbico, ou seja, tolerância à acidose e (3) um certo grau de estresse neuromuscular (Buchheit e Laursen, 2013). Com relação ao controle glicêmico, especula-se que o HIIT possa reduzir a glicemia de jejum, as concentrações de HbA_{1c} e a resistência insulínica em pacientes com DM2 ou síndrome metabólica, via aumentada expressão de GLUT4 e maior sensibilidade insulínica promovida pela depleção elevada do glicogênio (Jelleyman *et al.*, 2015).

Em adultos com DM1, uma taxa acelerada de degradação proteica tem sido descrita, a qual está provavelmente associada com baixas taxas de síntese proteica em pacientes com mal controle metabólico (Hebert e Nair, 2010). Pacientes com DM1 também apresentam perdas dramáticas de massa muscular esquelética e menor produção de força (Galassetti e Riddell, 2013; Coleman *et al.*, 2015). Nesse sentido, o ST é conhecido por aumentar a força e massa muscular, melhorar o perfil lipídico e inflamatório, aprimorar a sensibilidade insulínica e a tolerância à glicose (Tresierras e Balady, 2009; Martins *et al.*, 2015). Como o músculo esquelético é o maior órgão e o principal captador de glicose via mecanismos dependentes ou não de insulina, espera-se que um protocolo de ST realizado na zona hipertrófica melhore a homeostase da glicose em indivíduos com DM1. De fato, a realização de exercícios de força (45 min, três séries à 8-RM em sete exercícios) resultou em uma menor queda glicêmica durante a sessão, bem como em uma redução mais prolongada da glicemia pós-exercício do que o CAE (45 min à 60% do VO_{2pico}) (Yardley *et al.*, 2013). Em outro trabalho, o mesmo grupo de pesquisa demonstrou que a realização de exercícios de força antes do CAE melhora a estabilidade glicêmica ao longo do tempo total da sessão de exercício, além de reduzir a duração e severidade da hipoglicemia pós-exercício em pacientes com DM1 (Yardley *et al.*, 2012).

A **Tabela 2** resume os efeitos agudos de estudos comparando mais de um tipo de exercício sobre a glicemia, enquanto a **Tabela 3** mostra os efeitos de diferentes tipos de treinamento físico supervisionado sobre variáveis relacionadas à glicose, destacando o quão pouco é conhecido sobre ST e HIIT na população em questão.

Tabela 2: Efeitos de diferentes tipos de exercício sobre a glicemia durante o esforço em pacientes com DM1.

Estudo, ano, desenho	Características dos participantes			Características do exercício				
	Tamanho amostral, idade (anos)	Anos de DM1	HbA _{1c} (%)	Descrição	Duração (min)	Intensidade	Glicemia (mg/dL) pré e pós exercício	Amostra utilizada
Petersen <i>et al.</i> , 2004, RCF	5, 29±3	~6	7,9±0,4	• CAE • CAE	• 50 • 50	• 35 % VO _{2pico} • 70 % VO _{2pico}	•234±21,6 vs. 234±23,4 •205,2±21,6 vs. 162±59,4	Sangue
Guelfi <i>et al.</i> , 2005, RCF	8, 21,6±4	8,6±5	7,4±1,5	• CAE • IHE	• 30 • 30	• 40 % VO _{2pico} • 40 % VO _{2pico} com 16 x 4 s <i>sprints</i> a cada 2 min	•198±41,4 vs. 118,8±21,6 •207±70,2 vs. 154,8±48,6	Capilar (lóbulo da orelha)
Bussau <i>et al.</i> , 2006, RCF	7, 21±3,5	9,1±3,6	7,4±0,8	• CAE • IHE	• 20 • 20	• 40 % VO _{2pico} • 40 % VO _{2pico} , finalizado com 1 x 10 s <i>sprint</i>	•214,2±7,2 vs. 55,8±9 •201,6±7,2 vs. 63±9	Capilar (lóbulo da orelha)
Maran <i>et al.</i> , 2010, RCF	8, 34±7	14,3±8	7,1±0,6	• CAE • IHE	• 30 • 30	• 40 % VO _{2max} • 40% VO _{2max} com 15 x 5 s à 85% VO _{2max} a cada 2 min	•Valor pré -52,2±14,4 •Valor pré -25,2±10,8	Sangue
Iscoc & Riddell, 2011, RCF	11, 35,1±11,6	15,6±18,6	7,8±1,3	• CAE • IHE	• 45 • 45	• 68% VO _{2pico} • 69% VO _{2pico} com 9 x 15 s <i>sprints</i> a cada 5 min	•Valor pré -91,8±12,6 •Valor pré -90±9	Intersticial (CGM)
Yardley <i>et al.</i> , 2012, RCF	12, 31,8±15,3	12,5±10	7,1±1	• CAE+SE • SE+CAE	• 90 (45+45) • 90 (45+45)	• 60% VO _{2pico} + 3 séries de 8 rep (7 exercícios) • 3 séries de 8 rep + 60% VO _{2pico} (7 exercícios)	•174,6±43,6 vs. 135±50,4 •183,6±50,4 vs. 124,2±63	Sangue
Yardley <i>et al.</i> , 2013, RCF	12, 31,8±15,3	12,5±10	7,1±1	• CAE • SE	• 45 • 45	• 60% VO _{2pico} • 3 séries de 8 rep (7 exercícios)	•165,6±61,2 vs. 104,4±36 •151,2±48,6 vs. 122,4±41,4	Sangue
Dubé <i>et al.</i> , 2013, RCF	11, 26,5±6,6	12,2±5,1	7,3±0,4	• CAE • IHE	• 60 • 60	• 50% VO _{2pico} • 50% VO _{2pico} com 28 x 10 s <i>sprints</i> a cada 2 min	•140,4±72 vs. 95,4±16,2 •165,6±63 vs. 111,6±30,6	Sangue

Turner <i>et al.</i> , 2014, RCF	8, 38±17	15±1 3	8,7±1	<ul style="list-style-type: none"> • SE (1 série) • SE (2 séries) • SE (3 séries) 	<ul style="list-style-type: none"> • 14 • 28 • 42 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 série of 10 rep (8 exercícios) • 2 séries de 10 rep (8 exercícios) • 3 séries de 10 rep (8 exercícios) 	<ul style="list-style-type: none"> • 210,6±55,8 vs. 243±36 • 212,4±10,6 vs. 246,6±30,6 • 219,6±75,6 vs. 230,4±46,8 	Sangue
Campbell <i>et al.</i> , 2015, RCF	9, 35±12	25±1 2	8,1±0,6	<ul style="list-style-type: none"> • CAE • IHE (atividade de jogos simulados) 	<ul style="list-style-type: none"> • 45 • 45 	<ul style="list-style-type: none"> • ~77% VO_{2pico} • Alternância de caminhada e esforços à 55, 95 e 100% VO_{2pico} 	<ul style="list-style-type: none"> • 190,8±16,2 vs. 95,4±7,2 • 201,6±12,6 vs. 181,8±25,2 	Sangue
Moser <i>et al.</i> , 2015, RCF	7, 24±5,3	NR	7,4±0,6	<ul style="list-style-type: none"> • CAE (<LL1) • CAE (>LL1) • CAE (<LL2) • IHE (<LL1) • IHE (>LL1) • IHE (<LL2) 	<ul style="list-style-type: none"> • 30 • 30 • 30 • 30 • 30 • 30 	<ul style="list-style-type: none"> • 5% abaixo LL1 • 5% acima LL1 • 5% abaixo LL2 • Recuperação ativa com 13 x 20 s 5% abaixo LL1 a cada 120 s • Recuperação ativa com 23 x 20 s 5% abaixo LL1 a cada 60 s • Recuperação ativa com 45 x 20 s 5% abaixo LL2 a cada 20 s 	<ul style="list-style-type: none"> • 187,2±36 vs. 158,4±19,8 • 230,4±68,4 vs. 196,2±27 • 230,4±57,6 vs. 185,4±45 • 199,8±23,4 vs. 178,2±18 • 221,4±43,2 vs. 194,4±16,2 • 219,6±52,2 vs. 187,2±25,2 	Capilar (lóbulo da orelha)
Tonoli <i>et al.</i> , 2015, RCF	10, 33,8±12	9,5±4 ,8	8,8±2,5	<ul style="list-style-type: none"> • CAE • IHE 	<ul style="list-style-type: none"> • 22 • 22 	<ul style="list-style-type: none"> • 70% VO_{2max} • Pedalada de muito baixa intensidade (50W) com 10 x 60 s 90% W_{max} 	<ul style="list-style-type: none"> • 180±32,4 vs. 135±14,4 • 194,4±12,6 vs. 145,8±12,6 	Sangue

Dados expressos como média ± desvio padrão. CAE: Exercício aeróbico contínuo. CGM: Monitoramento contínuo da glicose. IHE: Exercícios intermitentes de alta intensidade. LL1: Primeiro limiar de lactato. LL2: Segundo limiar de lactato. NR: Não reportado. NRE: Experimento não randomizado. RCF: Experimento transversal, randomizado. SE: Exercícios de força. Rep: repetições. VO_{2max}: Consumo máximo de oxigênio. VO_{2pico}: Consumo de oxigênio de pico. W_{max}: Carga máxima. Esta tabela inclui apenas estudos comparando mais de um tipo de exercício.

Tabela 3. Efeitos de diferentes tipos de treinamento físico supervisionado sobre variáveis relacionadas à glicose e condicionamento físico em indivíduos com DM1.

Estudo, ano, desenho	Características da amostra			Intervenção	Principais desfechos			
	Tamanho amostral, idade (anos)	Anos de DM1	Tipo		Características	Glicemia de jejum (mg/dL)	Concentrações de HbA _{1c} (%)	Dosagem de insulina
Costill <i>et al.</i> , 1979, NRE	12, 21,1±1,4	1-11	AER	30 min, 5x/sem, 10 sem, 60-70% VO _{2max}	237,8±32,4 vs. 198,2±36	NR	48 vs. 37 UI/dia	49,2±2,8 vs. 54,6±2,4
Campaigne <i>et al.</i> , 1984, RCT	9, 9±0,47	5,1±0,9	AER	30 min, 3x/sem, 12 sem, ≥ 160 bpm	225,2±90 vs. 189,2±95,5	12,5±2 vs. 11,3±2	NR	47,1±5,8 vs. 50,5±4
Yki-Jarvinen <i>et al.</i> , 1984, RCT	7, 26±2,7	7±2,7	AER	60 min, 4x/sem, 6 sem, 70% VO _{2max} (150-160 bpm)	118,9±43,2 vs. 131,5±66,7	8,6±1 vs. 8,9±0,8	35±10,6 vs. 33±10,6 UI/dia	47,6±11,4 vs. 51,6±11,7
Zinman <i>et al.</i> , 1984, NRE	13, 30±1,8	14,3±3,2	AER	45 min, 3x/sem, 12 sem, 60-85% VO _{2max}	194,6±27 vs. 201,8±30,6	10,7±0,3 vs. 10,3±0,8	37,6±3,2 vs. 40±3,1 UI/dia	33,7±3,3 vs. 46,5±3,6
Baevre <i>et al.</i> , 1985, NRE	6, 14-17	~7	AER	30 min, 2x/sem, 24 sem, ±130 bpm	182±27	9,5±1,8	NR	35,3±4,1 vs. 42,5±4
Landt <i>et al.</i> , 1985, RCT	9, 16,1±0,8	6,7±1,1	AER	45 min, 3x/sem, 12 sem, 80-85% FCmax	NR	12±1 vs. 12±1	NR	36,3±3 vs. 39,3±3
Rowland <i>et al.</i> , 1985, NRE	14, 9-14	4,2	AER	60 min, 3x/sem, 12 sem, 60% HRR (160 bpm)	272,1±90 vs. 297,3±117,1	9,9±1,4 t vs. 10,1±1,1	NR	38,4±4,6 vs. 41,9±6
Huttunen <i>et al.</i> , 1989, RCT	16, 11,9	5,2	AER	45 min, 1x/sem, 13 sem, ±150 bpm	241,4±93,7 vs. 252,2±93,7	9,8±2,3 vs. 10,5±2,5	NR	40±7,2 vs. 43,8±8,6
Durak <i>et al.</i> , 1990, NRE	8, 31±3,5	12,3±9,8	ST	3-6 séries de ≤ 15 rep em 15 exercícios, 3x/sem, 10 sem	140,5±55,9 vs. 126,1±52,2	6,9±1,4 vs. 5,8±0,9	46,2±15 vs. 41,6±16 UI/dia	NR
Lehmann <i>et al.</i> , 1997, NRE	20, 33±7,7	11±7	AER	≥45 min, 3x/sem, ~12 sem, 50-70% VO _{2max}	142,3±30,6 vs. 135,1±28,8	7,6±4,4 vs. 7,5±4	48,4±15,1 vs. 40,4±13 UI/dia	~41,2 vs. ~45
Mosher <i>et al.</i> , 1998, NRE	10, 17,2±2,9	≥2	COM B	45 min, 3x/sem, 12 sem. Aeróbico e força em circuito. 75-85% FCmax	210,8±68,5 vs. 200±63,1	7,7±1,2 vs. 6,8±1,1	NR	40,5±5,8 vs. 44,8±5,2

Fuchsjäger-Mayrl <i>et al.</i> , 2002, NRE	18, 42±10	20±10	AER	40 min, 3x/sem, 16 sem, 60-70% HRR	140,5±16,2 vs. 192,8±18	7,3±0,2 vs. 7,5±0,3	0,62±0,1 vs. 0,51±0,1 UI/kg/dia	28,1±1,2 vs. 35,7±2,8
Ramalho <i>et al.</i> , 2006, RCT	• 7, 19,8±5,1 • 6, 20,8±4,7	• 7±5,9 • 7,8±4,8	• AER • ST	• 40 min, 3x/sem, 12 sem, 60-90% FCmax • 3 séries de 8-12 rep em 9 exercícios, 3x/sem, 12 sem	• 230,6±11,7 vs. 270,3±10,8 • 138,7±11,7 vs. 180±86,5	• 8,7±1,6 vs. 9,8±1,8 • 8,2±2,9 vs. 7,6±1,6	• 0,9±0,2 vs. 0,8±0,3 UI/kg/dia • 1±0,4 vs. 0,8±0,3 UI/kg/dia	• 34,5 vs. 36,5 • 31,7 vs. 36,8
Sideravuciute <i>et al.</i> , 2006, NRE	19, 14-19	8,1±0,9	AER	45 min, 2x/sem, 14 sem, 144-156 bpm	173±9 vs. 162,2±14,4	8,5±0,4 vs. 7,8±0,3	26,4±1,8 vs. 25±7,8 UI/dia	NR
Heyman <i>et al.</i> , 2007, RCT	9, 15,9±0,5	6,3±4,4	COM B	60 min, 2x/sem, ~24 sem. 80-90% HRR	173±21,6 vs. 137±16,2	7,3±0,9 vs. 7,1±0,8	NR	NR
Harmer <i>et al.</i> , 2007 e 2008, NRE	7, 25±4	7,1±4	SIT	~35 min, 3x/sem, 7 sem. 4-10 x 30 s de sprints intercalados com 3-4 min de descanso	NR	8,6±0,8 vs. 8,1±0,6	52,4±3,8 vs. 51,2±4,6 UI/dia	~42,7 vs. ~39
Ruzic <i>et al.</i> , 2008, NRE	20, 12,8±2,1	NR	AER	60 min, 3-5x/sem, 2 sem, 50-75% FCmax	112,4 vs. 106,3	8,3±1,3 vs. 7,9±1,4	1±0,2 vs. 0,9±0,2 UI/kg/dia	NR
Salem <i>et al.</i> , 2010, NRE	• 75, 14,7±2,2 • 73, 14,5±2,4	• 3,6±1,8 • 5,2±2	COM B	~70 min, ~24 sem. Componente aeróbico (30 min): 65-85% FCmax. Componente anaeróbico: atividades intensas de 1-2 min à 85-95% FCmax e 3 séries de 10 rep em 2 exercícios, além de outros exercícios funcionais (10 min), flexibilidade (5 min), neuromuscular (5 min) e equilíbrio (10 min) • 1x/sem • 3x/sem	NR	• 8,9±1,4 vs. 8,1±1,1 • 8,9±1,6 vs. 7,8±1	• 1,2±0,3 vs. 1,1±0,3 UI/kg/dia • 1,2±0,4 vs. 0,9±0,3 UI/kg/dia	NR

Woo <i>et al.</i> , 2010, NRE	10, 11,2±1	3,9±3,2	AER	3x/sem, 12 sem, 45-55% FCmax	NR	8,1±0,5 vs. 8,3±0,8	0,8±0,2 vs. 0,8±0,2 UI/kg/dia	41±8,3 vs. 43,7±7,7
D'Hooge <i>et al.</i> , 2011, RCT	8, 14,1	5,4	COM B	70 min, 2x/sem, 20 sem. Força (30 min): 3 séries de 10 rep em 8 exercícios. Componente aeróbico (30 min): 60-75 % HRR	153,1 vs. 147,7	7,9±1,3 vs. 7,7±1,2	55 vs. 50 UI/dia	~30,8 vs. 29,48
Aouadi <i>et al.</i> , 2011, NRE	• 11, 12,2±1,5	• 3,6±0,8	AER	60 min, 24 sem, 50-65% FCmax	NR	• 8,8±1,3 vs. 8,2±1,3	NR	NR
	• 11, 13,5±0,8	• 4,1±1,3		• 2x/sem • 4x/sem		• 8,2±1,1 vs. 6,8±1,1		
Tunar <i>et al.</i> , 2012, RCT	17, 14,2±2,2	5,3±4,1	ST	45 min, 3x/sem, 12 sem. Exercícios de Pilates	NR	8,9±12,6 vs. 8,8±1,5	1,1±0,3 to 1±0,2 UI/kg/dia	NR

AER: Treinamento aeróbico. COMB: Treinamento combinado. SIT: Treinamento intervalado de *sprints*. ST: Treinamento de força. FCmax: Frequência cardíaca máxima. FC: Frequência cardíaca. HRR: Frequência cardíaca de reserva. NR: Não reportado. NRE: Estudo não randomizado. RCT: Estudo randomizado controlado. VO_{2max}: Consumo máximo de oxigênio. VO_{2pico}: Consumo de oxigênio de pico. Rep: repetições.

HIIT E EXERCÍCIOS DE FORÇA PARA MINIMIZAR A HIPOGLICEMIA INDUZIDA PELO EXERCÍCIO EM PESSOAS COM DM1: OS MECANISMOS PROPOSTOS

Uma menor redução da glicemia a partir de esforços de alta intensidade ou exercícios hipertróficos em pessoas com DM1, em comparação com o CAE, pode ser atribuída às concentrações elevadas de catecolaminas, hormônio do crescimento (GH) e lactato. De fato, imediatamente após uma sessão de exercício de alta intensidade, as concentrações de lactato e noradrenalina aumentam consideravelmente (até quatro ou duas vezes, respectivamente), quando comparada à uma sessão isocalórica de CAE (Peake *et al.*, 2014). Simultaneamente, a concentração de lactato permanece elevada uma hora após o término da sessão de alta intensidade (Peake *et al.*, 2014). Também foram encontradas níveis até mesmo quintuplicados de lactato após uma sessão de HIIT de baixo volume (Wadley *et al.*, 2016). Além disso, foram observados concentrações três vezes maiores de adrenalina 30 min após uma sessão de HIIT, quando comparado a uma sessão isocalórica de CAE (Wadley *et al.*, 2016).

Sessões contendo exercício de alta intensidade também podem aumentar as concentrações de GH em uma magnitude superior ao CAE em atletas (Peake *et al.*, 2014). Similarmente, exercícios de força aumentam significativamente as concentrações de catecolaminas e de GH em indivíduos não diabéticos (Pullinen *et al.*, 1999; Smilios *et al.*,

2003), resultando em níveis quadruplicados de lactato que permanecem elevados por até 30 min após o término da sessão (Smilios *et al.*, 2003). De fato, exercícios de força costumam produzir uma liberação mais pronunciada de GH e catecolaminas relacionada com maior concentração de lactato (protocolos de moderada a alta intensidade, utilizando grande massa muscular e intervalos de descanso relativamente curtos). Além disso, a magnitude destas respostas parece ser intensidade-dependente (Kraemer e Ratamess, 2005).

Apesar do parcial bloqueio simpatoadrenal em resposta ao exercício visto em pacientes com DM1 (Heyman *et al.*, 2007), especulamos que uma estabilização da glicemia associada ao exercício em altas intensidades possa ocorrer devido à concentração aumentada de hormônios contrarreguladores (catecolaminas e GH) e de lactato. Tal mecanismo pode causar a inibição transitória da captação de glicose estimulada por insulina e/ou estimular a produção de glicose pelo fígado. Nesse sentido, taxas elevadas de gliconeogênese hepática têm sido observadas em indivíduos com DM1 como resultado de uma aumentada produção de catecolaminas e maiores concentrações de lactato durante exercícios de alta intensidade (Guelfi *et al.*, 2007; Yardley *et al.*, 2012). Entretanto, especula-se que o principal mecanismo relacionado com a estabilização da glicemia associada ao exercício realizado em alta intensidade seja a reduzida captação periférica de glicose. Nesse contexto, estudos têm associado concentrações aumentadas de GH e catecolaminas com uma captação reduzida de glicose estimulada por insulina no músculo esquelético durante e logo após o exercício (Moller *et al.*, 1992; Lembo *et al.*, 1994; Guelfi *et al.*, 2007). Estudos com roedores também demonstram uma captação muscular reduzida de glicose na presença de hiperlactacidemia (Lombardi *et al.*, 1999; Choi *et al.*, 2002). Analisados conjuntamente, os mecanismos acima mencionados podem estar relacionados com uma redução leve da glicemia durante o exercício intervalado de alta intensidade ou exercícios hipertróficos, quando comparados com o CAE em pacientes com DM1 (**Figura 1**).

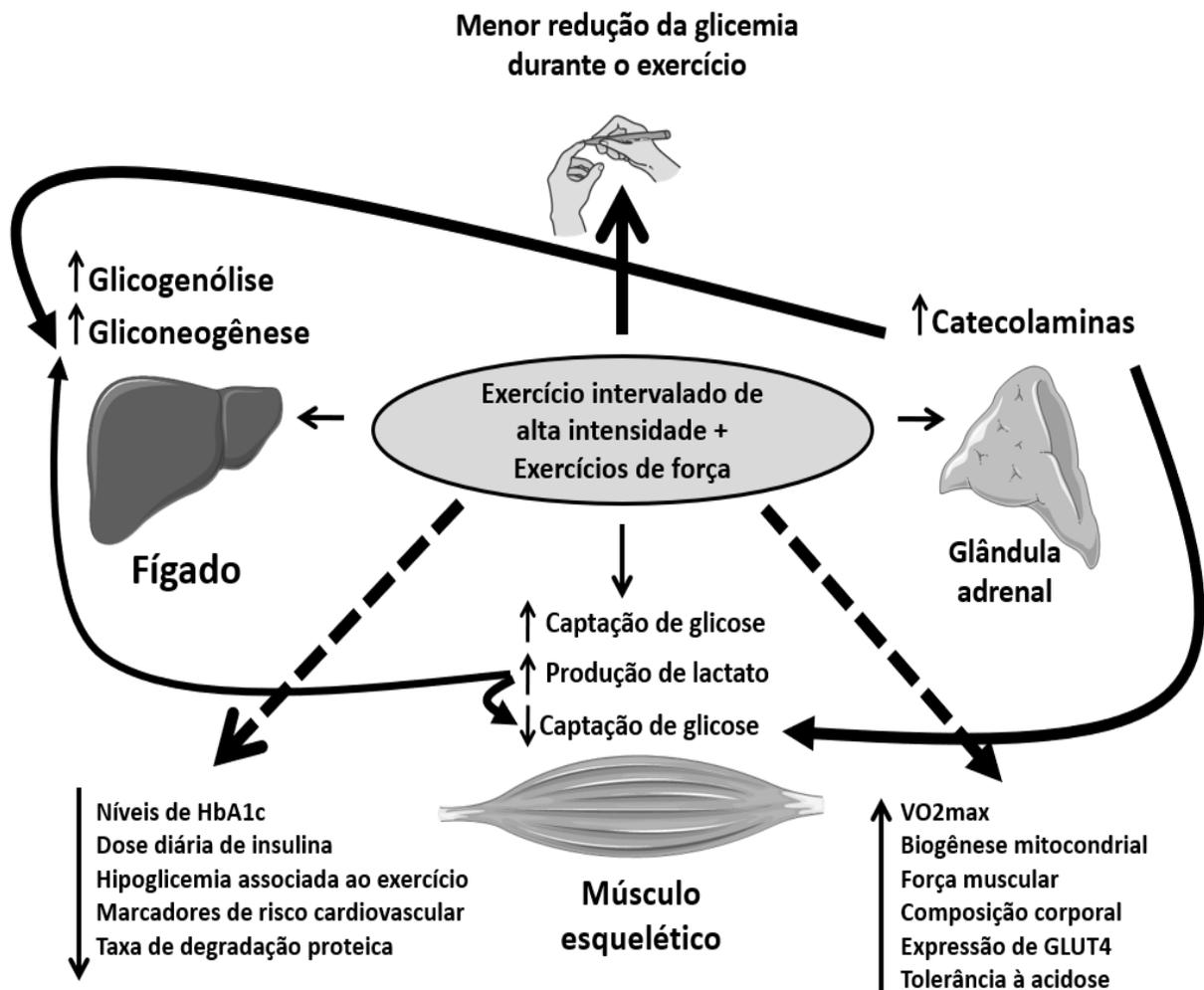


Figura 1: O início do exercício estimula a captação de glicose e a glicogenólise. Estímulos de alta intensidade promovem o aumento da liberação de catecolaminas, que por sua vez, inibem a captação de glicose mediada por insulina e estimulam a gliconeogênese. Concentrações elevadas de lactato, por sua vez, promovem a inibição transitória da captação de glicose mediada por insulina, além de estimularem a produção de glicose pelo fígado. Conjuntamente, os mecanismos acima contribuem para uma menor redução da glicemia quando comparado ao exercício contínuo de moderada intensidade em pacientes com DM1. Setas tracejadas indicam possíveis adaptações induzidas em longo prazo pela realização do exercício intervalado de alta intensidade combinado com exercícios de força.

Considerando que a maioria das pessoas com DM1 não alcança os níveis recomendados de atividade física devido a preocupações com a queda rápida da glicemia (Yardley *et al.*, 2013), a realização crônica de protocolos de exercício intervalado de alta intensidade de baixo volume deve ser encorajada. A realização do HIIT também permite que o participante acumule tempo em altas intensidades e conseqüentemente, desafie seu sistema cardiovascular, podendo levar à hipertrofia cardíaca fisiológica, fração de ejeção aumentada e dilatação fluxo-mediada otimizada (Wisloff *et al.*, 2009; Cassidy *et al.*, 2017), reduzindo ultimamente, o risco de complicações cardiovasculares.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Com base nos dados disponíveis, o ST acarretará hipertrofia muscular e aumento da força, enquanto o HIIT melhorará o condicionamento cardiorrespiratório, a capacidade oxidativa do músculo esquelético e a tolerância à acidose, ambos promovendo benefícios sobre a homeostase da glicose e parâmetros inflamatórios e de estresse oxidativo. Aqui, sugerimos que uma intervenção combinando ST e HIIT (nesta ordem) realizada por pelo menos dois meses, três vezes por semana, oportunizará os benefícios relacionados à saúde já discutidos anteriormente em pacientes com DM1 sem complicações micro e macrovasculares.

Especificamente, sugerimos uma combinação alternativa de exercícios de hipertrofia e um protocolo englobando 10 x 60 s intervalos à ~90% FCmax intercalados com 60 s de recuperação na mesma sessão de exercício, com o intuito de minimizar a queda rápida da glicemia no DM1 (Por favor, veja o protocolo completo detalhado na **Tabela 4**).

Tabela 4. Protocolo de treinamento físico sugerido para pessoas com DM1.

Variável	Sugestão
Duração do programa (meses)	>2
Frequência (dias/semana)	≥3
Tipo de treinamento	Força + HIIT
Duração da sessão (min)	60 (35 de força + 25 de HIIT)
Intensidade	Vigorosa (8-RM* nos exercícios de força e ~90% FCmax no HIIT)
Repouso entre estímulos de alta intensidade e exercícios de força (min)	1
Duração semanal total (min)	≥180
Tempo entre mensurações da glicemia (min)	≤20

HIIT: Treinamento intervalado de alta intensidade. *: Carga máxima com que os participantes conseguem realizar oito repetições com boa técnica – supino, *leg press*, puxada alta, extensão dos joelhos, desenvolvimento, flexão dos joelhos e abdominais. FCmax: Frequência cardíaca máxima.

Por fim, a realização de um ensaio clínico randomizado utilizando este protocolo de treinamento configura uma perspectiva, visando testar nossa hipótese de que os exercícios sugeridos estimulam a resposta de hormônios glicorreguladores e a inibição transitória da captação de glicose mediada por insulina via produção de lactato, otimizando mais rapidamente adaptações metabólicas aeróbicas e anaeróbicas.

5 CAPÍTULO II

5.1 MANUSCRITO ORIGINAL 1 (EFEITO DA ORDEM DE EXERCÍCIO SOBRE A GLICEMIA NO DIABETES TIPO 1)

RESPOSTAS DA GLICEMIA CAPILAR A EXERCÍCIOS DE FORÇA REALIZADOS ANTES OU DEPOIS DO EXERCÍCIO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE EM DIABÉTICOS TIPO 1 SOB CONDIÇÕES COTIDIANAS

Esta *short communication* encontra-se sob revisão para possível publicação no periódico *Complementary Therapies in Medicine*.

Resumo:

Este estudo investigou a influência da realização de exercícios de força antes ou depois do exercício intervalado de alta intensidade sobre a glicemia durante e após o esforço em pacientes com DM1. Nove adultos fisicamente ativos realizaram 30 min de exercícios de força (SE) (3 séries a 8-RM) antes de 30 min de exercício intervalado de alta intensidade (HIIE) (10 x 60-s à ~90% FCmax) (SE+HIIE) ou realizaram a ordem inversa da sessão (HIIE+SE) ou permaneceram em repouso nesse período (REST). A glicemia capilar foi mensurada a cada 15 min durante e até 60 min da recuperação. Menores valores glicêmicos foram observados em HIIE+SE em 60, 75 e 90 min, em comparação com REST. Comparando-se com os valores basais, a condição HIIE+SE reduziu a glicemia em 30, 45 e 60 min, enquanto SE+HIIE adiou esta queda glicêmica para a partir de 60 min. HIIE+SE também acarretou uma maior glicemia em 105 min quando comparado a 60 min. A quantidade ingerida de carboidratos durante as sessões para manejo de hipoglicemias, bem como a dose insulínica no mesmo dia antes e depois dos protocolos, além dos episódios noturnos de hipoglicemia, foram similares entre as três condições. Conclui-se que a realização do HIIE antes de SE reduz a glicemia já no final da primeira modalidade de exercício da sessão, enquanto a ordem inversa adia tal queda glicêmica até o final do segundo exercício, embora a condição HIIE+SE melhore a estabilidade glicêmica ao longo da recuperação. Pacientes com DM1 propensos a desenvolver hipoglicemia associada ao exercício devem realizar exercícios de força antes do exercício intervalado de alta intensidade na mesma sessão.

**CAPILLARY GLYCAEMIA RESPONSES TO STRENGTH EXERCISES
PERFORMED BEFORE OR AFTER HIGH-INTENSITY INTERVAL EXERCISE IN
TYPE 1 DIABETES UNDER REAL-LIFE SETTINGS**

Abstract:

This study investigated the influence of performing strength exercises before or after high-intensity interval exercise on glycaemia during and postexercise in DM1 patients. Nine physically active adults with DM1 executed 30 min of strength exercises (SE) (3 sets at 10 RM) before 30 min of high-intensity interval exercise (HIIE) (10 x 60-s bout at ~90% HR_{max} interspersed with 60 s recovery) (SE+HIIE) or performed the reverse order (HIIE+SE) or rested in this period (REST). Capillary glycaemia was measured each 15 min during and 60 min postexercise recovery. Significant lower glucose levels were observed in SE+HIIE at 60, 75 and 90 min, in comparison with REST. HIIE+SE lowered glycaemia at 30, 45 and 60 min compared with baseline concentrations, while SE+HIIE postponed this glucose decayment to 60 min and thereafter. HIIE+SE increased glycaemia at 105 min compared with 60 min. Carbohydrates ingested during exercise to correct hypoglycemia, insulin dosage at same day before and after protocols, and nocturnal hypoglycemia episodes were similar among the three conditions. It is concluded that the performance of HIIE before SE decreases glycaemia already at the end of first exercise modality, while the reverse order postpones it to the end of second exercise, although HIIE+SE improves glycaemic stability throughout recovery. DM1 patients who tend to develop exercise-associated hypoglycemia may perform strength exercises before high-intensity interval exercise in a single session.

INTRODUÇÃO

A maioria dos pacientes com DM1 não atinge os níveis recomendados de exercício devido ao medo da hipoglicemia (ADA, 2013). De fato, a hipoglicemia pode causar fadiga e processamento cognitivo prejudicado (Galassetti e Riddell, 2013), levando a calafrios a até convulsões e coma quando não tratada (Farinha *et al.*, 2017). Estudos de revisão têm associado a prática de *sprints* ou exercícios de força (SE) ao reduzido risco de hipoglicemia durante e após o esforço, quando comparados ao exercício aeróbico contínuo (CAE) (Guelfi *et al.*, 2007; Tonoli *et al.*, 2012; Yardley *et al.*, 2013; Garcia-Garcia *et al.*, 2015; Farinha *et al.*, 2017). Além disso, a realização de SE antes do CAE melhorou a estabilidade glicêmica ao longo de toda sessão, além de reduzir a duração e severidade da hipoglicemia pós-exercício, quando comparada com a ordem inversa (Yardley *et al.*, 2014). O exercício intervalado de alta intensidade (HIIE) envolve repetidos períodos realizados em alta intensidade, intercalados com períodos de recuperação ativa ou passiva (Buchheit e Laursen, 2013), requer menor tempo para sua prática, enquanto promove maior satisfação e atenuada queda glicêmica do que o CAE (Little *et al.*, 2011; Farinha *et al.*, 2017; Thum *et al.*, 2017). Entretanto, o impacto da combinação HIIE e SE sobre a glicemia durante e após o exercício é desconhecido. Teoricamente, esta combinação alternativa produziria uma menor redução glicêmica de maneira intensidade-dependente que a combinação tradicional (CAE e SE). Assim sendo, investigamos a influência da realização de SE antes ou depois do HIIE sobre a glicemia durante e após o esforço em pacientes com DM1 sob condições cotidianas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Participantes e desenho experimental

Esta comunicação representa uma análise secundária de um estudo previamente aprovado pelo comitê de ética local (registro 53935916.9.0000.5347). Nove pacientes fisicamente ativos com DM1 ($HbA_{1c} < 10\%$), não fumantes, e com idade entre 18 e 40 anos, foram recrutados (**tabela 5**).

Tabela 5. Características clínicas dos voluntários.

Parâmetro	n ou média±EPM
Pacientes (homens/mulheres)	9 (5/4)
Idade (anos)	25,8±1,9
Duração do diabetes (anos)	13,6±2,4
IMC (kg/m ²)	25,4±0,9
VO _{2pico} (mL/kg/min)	31,8±2,1
HbA _{1c} (%)	7,1±0,4
Forma de uso da insulina	
Sistema de infusão contínua de insulina	0
Múltiplas injeções diárias	9
NPH	2
Glargina	7
Protocolos no turno da manhã	2
Protocolos no turno da tarde	3
Protocolos no turno da noite	4

EPM: Erro padrão da média. HbA_{1c}: Hemoglobina glicada. NPH: *Neutral Protamine Hagedorn*. IMC: Índice de massa corporal. VO_{2pico}: Consumo de oxigênio de pico.

Uma amostra de sangue venoso foi coletada para dosagem da HbA_{1c} (Cobas C111, Roche Diagnostics, Suíça). O VO_{2pico} foi determinado *breath-by-breath* através de um sistema aberto de espirometria (Quark CPET, Cosmed, Itália). O aquecimento foi composto de 3 min de pedalada na carga de 25 W, seguido por incrementos de 25 W a cada minuto, até a exaustão (Moser *et al.*, 2015). A carga de repetição máxima (1-RM) foi estimada no exercício supino deitado, *leg press*, puxada alta pela frente e extensão dos joelhos (Konnen Gym, China) (Lombardi, 1989). Após os testes preliminares, os participantes foram aleatoriamente designados para a realização de três diferentes protocolos (separados por ≥ 72 h): (1) SE antes do HIIIE (SE+HIIIE); (2) HIIIE antes de SE (HIIIE+SE); e (3) repouso (REST). Os protocolos tiveram duração de 60 min e foram seguidos de uma recuperação em repouso (60 min) (**Figura 2**).

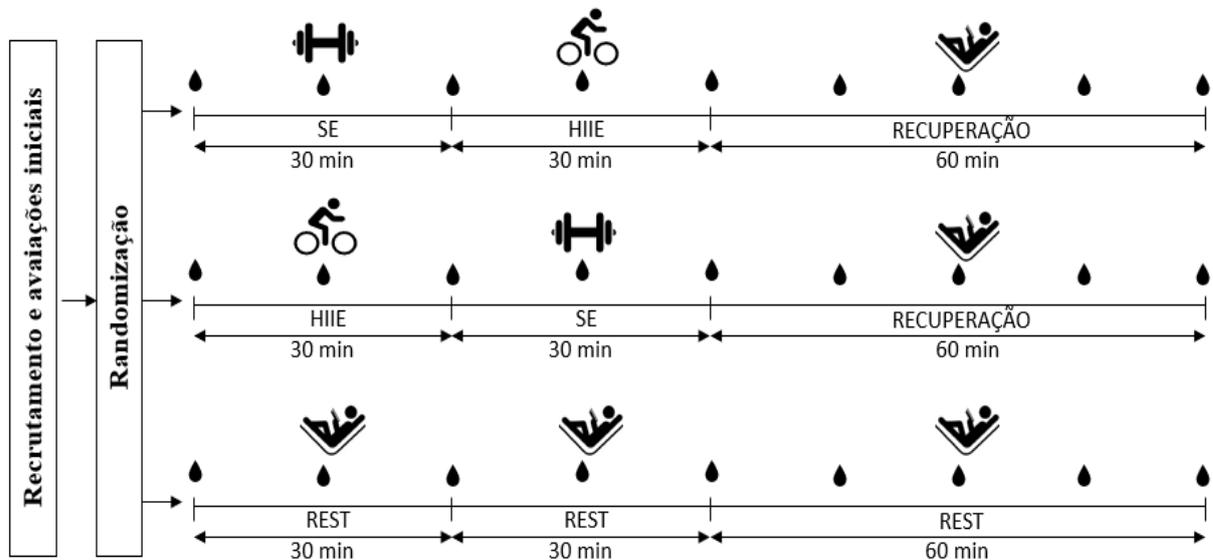


Figura 2: Desenho experimental. SE: Exercícios de força. HIIE: Exercício intervalado de alta intensidade. ●: Teste de glicemia capilar.

Sessões experimentais

Os protocolos foram realizados de acordo com os horários dos participantes, desde que cada voluntário realizasse as visitas na mesma hora do dia. Além disso, os pesquisadores não orientaram sobre qualquer possível redução da dose de insulina ou aumento do consumo de carboidratos (CHO) antes dos protocolos. Os voluntários foram aconselhados a ingerir refeições semelhantes nos dias dos protocolos e a não realizar exercícios nas 48 h anteriores às visitas, que foram conduzidas somente quando da ausência de episódios hipoglicêmicos no dia anterior. Solicitou-se que os participantes chegassem no laboratório com a glicemia entre 100-250 mg/dL, e a dose de insulina utilizada no mesmo dia antes e depois dos protocolos foi registrada, além da ocorrência de hipoglicemias noturnas após as sessões. O protocolo de HIIE foi composto por 12 períodos de um minuto realizados na carga correspondente a $\sim 90\%$ FCmax (Little *et al.*, 2011), com um período de recuperação ativa entre os estímulos de alta intensidade. O protocolo de HIIE incluiu 3 min de aquecimento e 3 min de “volta à calma”. O protocolo de SE foi composto por três séries de oito repetições ($\sim 80\%$ 1-RM) nos seguintes exercícios: supino, *leg press*, puxada alta, extensão dos joelhos e desenvolvimento (Yardley *et al.*, 2014), além da realização de três séries de 15 repetições no exercício abdominal. Foi respeitado um minuto de descanso entre as séries e um cronômetro foi utilizado para acompanhar de perto o tempo durante a sessão. A glicemia foi mensurada no dedo dos voluntários a cada 15 min com um glicosímetro (Accu-Chek[®] Active, Roche Diagnostics GmbH, Alemanha), já que testes capilares requerem uma pequena amostra de sangue, apresentam uma boa relação custo-eficácia

e são usados diariamente pelos pacientes. Um gel contendo 20 g de CHO (Probiotica, Brazil) foi ingerido quando a glicemia ≤ 70 mg/dL.

Análises estatísticas

A glicemia foi comparada através da análise de variância (ANOVA) de duas vias com medidas repetidas (protocolos *vs.* momentos, para exercício e recuperação, separadamente) e subsequente teste *post-hoc* de *Bonferroni* quando necessário. O teste *t* pareado de *Student* foi usado para análise de mudanças intra protocolos com relação aos valores basais (0 min) e aos valores iniciais do período de recuperação (60 min). A taxa de mudança da glicemia durante o exercício (RoC_E) e a recuperação (RoC_R) foram estimadas (Garcia-Garcia *et al.*, 2015), com as diferenças sendo analisadas através da ANOVA de uma via ou teste de *Kruskal-Wallis*. O *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS 19.0 Inc, EUA) foi utilizado e adotou-se $P < 0,05$ como significativo.

RESULTADOS

Valores glicêmicos similares antes dos protocolos, bem como da RoC_R, consumo de CHO, e dosagem de insulina foram encontrados entre as condições. Nas condições REST e HIIT+SE, CHO foram utilizados aos 30 min (um registro para cada), enquanto CHO foram utilizados aos 60 min na condição ST+HIIE (dois registros). Não foram encontradas diferenças significativas na glicemia entre os dois protocolos de exercício durante ou após o esforço. Entretanto, HIIE+SE e SE+HIIE apresentaram uma menor RoC_E que REST (**Tabela 6**). Uma interação significativa ($F=6,270$; $P < 0,0001$) e um efeito tempo ($F=4,692$; $P = 0,0017$) foram encontrados para a glicemia. Uma glicemia reduzida foi observada no protocolo SE+HIIE nos momentos 60, 75 e 90 min, em comparação com REST. Além disso, uma menor glicemia nos momentos 30, 45 e 60 min comparadas com as concentrações basais, e uma maior glicemia aos 105 min comparada com 60 min foram observadas na condição HIIE+SE. Uma glicemia mais baixa aos 60 min também foi encontrada quando comparada aos valores basais no protocolo SE+HIIE (**Figura 3**).

Tabela 6. Variáveis de acordo com os protocolos experimentais.

Parâmetros	ANOVA			
	HIIE+SE	SE+HIIE	REST	P
Glicemia antes do protocolo (mg/dL)	172,8±18	160,2±14,4	156,6±18	0,787
RoC _E (mg/dL/h)	-37,8±14,4*	-54±12,6*	23,4±12,6	0,001
RoC _R (mg/dL/h)	21,6±10,8	18±10,8	1,8±10,8	0,372
CHO (g) utilizados para correção da hipoglicemia durante os protocolos	2,2±2,2	4,4±2,9	2,2±2,2	0,768
Dose de insulina basal (UI) no mesmo dia antes dos protocolos da manhã	12,5±10,6	14±8,5	14±8,5	0,982
Dose de insulina basal (UI) no mesmo dia antes dos protocolos da tarde	28,3±14,4	28,3±14,4	28,3±14,4	1
Dose de insulina basal (UI) no mesmo dia antes dos protocolos da noite	27,5±19,5	28±19,8	28±19,8	0,999
Dose de insulina de rápida ação (UI) no mesmo dia antes dos protocolos da manhã	1±1,4	5,5±3,5	4,5±2,1	0,311
Dose de insulina de rápida ação (UI) no mesmo dia antes dos protocolos da tarde	16±6,9	15,3±6,4	14,7±6,1	0,969
Dose de insulina de rápida ação (UI) no mesmo dia antes dos protocolos da noite	12,7±6,3	11,2±7,3	9,5±4,2	0,756
Dose basal de insulina (UI) no mesmo dia após os protocolos da manhã	4,5±6,4	6±8,5	5±7,1	0,978
Dose basal de insulina (UI) no mesmo dia após os protocolos da tarde	21,3±22,6	21,7±22,5	21±22,6	0,999
Dose basal de insulina (UI) no mesmo dia após os protocolos da noite	-	-	-	-
Dose de insulina de rápida ação (UI) no mesmo dia após os protocolos da manhã	20±19,8	20±19,8	6,5±0,7	0,614
Dose da insulina de rápida ação (UI) no mesmo dia após os protocolos da tarde	8,3±7,5	8±7,8	8,7±7,2	0,994
Dose de insulina de rápida ação (UI) no mesmo dia após os protocolos da noite	6,5±3,9	6,2±3,7	6,7±5	0,986

Dados expressos como média±EPM. EPM: Erro padrão da média. RoC_E: Taxa de mudança da glicemia durante o exercício (RoC_E). Taxa de mudança da glicemia durante a recuperação (RoC_R). UI: unidades internacionais. CHO: Carboidratos. REST: Repouso. SE+HIIE: Exercícios de força realizados antes do exercício intervalado de alta intensidade. HIIE+SE: Exercício de alta intensidade realizado antes dos exercícios de força *: P < 0,05 em relação a REST.

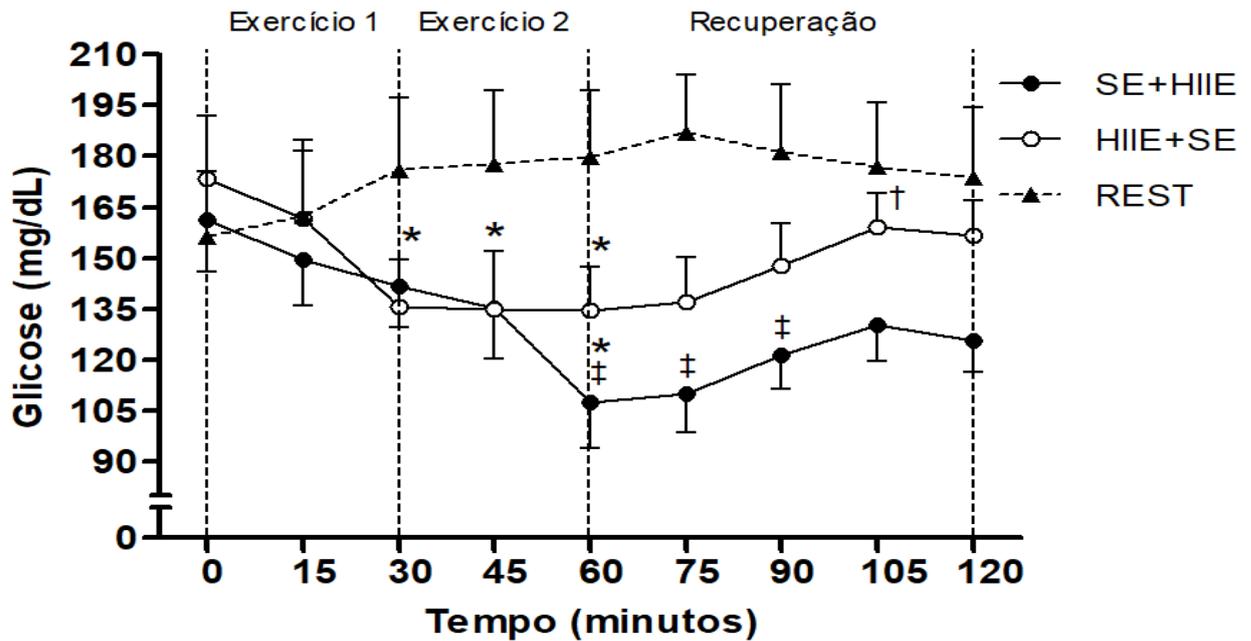


Figura 3: Média±EPM da resposta glicêmica capilar durante a sessão e no período de recuperação frente aos exercícios de força realizados antes do exercício de alta intensidade (SE+HIIE, linha sólida com ●), exercício de alta intensidade realizado antes dos exercícios de força (HIIE+SE, linha sólida com ○) e repouso (REST, linha tracejada com ▲) (n=9). ‡: Diferença entre SE+HIIE e REST. *: Diferença com relação aos valores basais. †: Diferença com relação ao momento 60 min.

DISCUSSÃO

Nenhum estudo anterior examinou qualquer possível vantagem relacionada com a ordem em que HIIE e SE são realizados em relação à glicemia em pacientes com DM1. Este trabalho alcançou considerável validade externa através da reprodução de situações cotidianas, já que vários pesquisadores utilizam condições estritamente controladas que não podem ser diretamente aplicadas em situação reais (Turinese *et al.*, 2017), tais como técnicas de *clamp*, omissão da insulina de rápida ação ou jejum prolongado (Guelfi *et al.*, 2005; Lanza *et al.*, 2010; Turner *et al.*, 2015; Shetty *et al.*, 2016; Rooijackers *et al.*, 2017). Ressalta-se que não foram encontradas diferenças sobre a glicemia entre os protocolos de exercício durante ou após os esforços. A condição SE+HIIE provocou redução da glicemia somente no final do segundo exercício, enquanto HIIE+SE acarretou redução glicêmica já ao final do primeiro exercício, ambos destacando o parcial efeito estabilizador da glicemia proporcionado por SE. De fato, exercícios de força causam elevação dos níveis do hormônio do crescimento (GH), catecolaminas e lactato, de uma forma intensidade-dependente (Turner *et al.*, 2015), gerando conjuntamente uma inibição transitória da captação de glicose dependente de insulina e estimulação da gliconeogênese, levando a uma menor redução glicêmica quando comparado a outros tipos de exercício (Farinha *et al.*, 2017). Evidências também demonstram que as

concentrações de lactato e GH permanecem elevadas acima dos valores de repouso por ≥ 30 min (Smilios *et al.*, 2003), o que pode estar relacionado com a manutenção e/ou incremento da glicemia observado no período de recuperação da condição HIIIE+SE. Ao comparar-se exercícios incluindo *sprints* com uma sessão isocalórica de CAE, foi observada uma menor necessidade exógena de CHO e maiores concentrações de GH, catecolaminas e lactato neste primeiro, estando tais achados relacionados a menor captação de glicose, mas não a aumentada produção hepática de glicose ou utilização elevada do glicogênio muscular (Bally *et al.*, 2016).

Limitações do presente estudo incluem a ausência da mensuração de hormônios e de lactato, da avaliação da percepção subjetiva de esforço de acordo com a ordem dos exercícios e o número limitado de voluntários. Considerando o sugerido programa de exercício, conclui-se que pacientes com DM1 e propensão de desenvolver hipoglicemia associada ao exercício devem realizar exercícios de força antes do exercício intervalado de alta intensidade. Tais protocolos duram apenas 60 min, estão de acordo com as recomendações das diretrizes de saúde para esta população e adicionam novos aspectos para a prescrição do exercício em centros de esporte ou ambientes clínicos.

Financiamento

Este estudo recebeu apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - 404707/2016-5).

6 CAPÍTULO III

6.1 MANUSCRITO ORIGINAL 2 (EFEITOS DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE TREINAMENTO FÍSICO SOBRE MARCADORES DE SAÚDE NO DIABETES TIPO 1)

RESPOSTAS GLICÊMICAS, INFLAMATÓRIAS E DE ESTRESSE OXIDATIVO DE DIABÉTICOS TIPO 1 SUBMETIDOS A DIFERENTES PROTOCOLOS DE TREINAMENTO DE ALTA INTENSIDADE: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Este artigo encontra-se sob revisão para possível publicação no periódico *Diabetes Research and Clinical Practice*.

Resumo:

Objetivo: Investigar os efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) e/ou do treinamento de força (ST) sobre parâmetros glicêmicos, inflamatórios, de estresse oxidativo (OS) em pacientes com diabetes tipo 1 (DM1).

Métodos: Após 4 semanas de um período controle, os voluntários foram randomizados para realização de 10 semanas de HIIT, ST ou ST+HIIT, 3x/sem. As sessões de HIIT foram compostas por 10 x 60 s de pedalada à ~90% FCmax, intercalados com períodos de 60 s de recuperação (duração total de 25 min). As sessões de ST incluíram 3 séries de 8 repetições em 7 exercícios (duração total de 40 min). Os participantes do grupo combinado (ST+HIIT) realizaram ST e HIIT nesta ordem, com duração de ~65 min. Variáveis bioquímicas, antropométricas, de força e de condicionamento cardiorrespiratório foram avaliadas. Os desfechos foram analisados através do modelo de equações de estimativas generalizadas (GEE), com *post hoc* de *Bonferroni*.

Resultados: ST, HIIT e ST+HIIT melhoraram parâmetros glicêmicos (HbA_{1c} e glicemia de jejum) e antioxidantes (capacidade antioxidante total, atividades da catalase e superóxido dismutase), mas não as concentrações de marcadores plasmáticos inflamatórios (proteína C-reativa, TNF- α e IL-10) e de OS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, 8-hidroxi-2-deoxiguanosina e LDLox). Interessantemente, as intervenções reduziram as concentrações de receptores solúveis para produtos finais da glicação avançada. Entretanto, o conteúdo intracelular das proteínas de choque térmico de 70 kDa aumentou somente depois do HIIT.

Enquanto a dose diária de insulina utilizada reduziu apenas no grupo ST+HIIT, todos os protocolos induziram benefícios antropométricos e funcionais.

Conclusões: Benefícios similares proporcionados pelo ST, HIIT ou ST+HIIT em pacientes com DM1 estão associados com melhoras nos sistemas antioxidantes e de parâmetros glicêmicos, mesmo após relativamente poucas semanas de intervenção. Sob uma perspectiva clínica prática, a realização de ST+HIIT pode ser recomendada devido aos benefícios adicionais com relação à redução da dose habitual de insulina.

Registro do ensaio clínico: NCT02939768.

**GLYCEMIC, INFLAMMATORY AND OXIDATIVE STRESS RESPONSES
TO DIFFERENT HIGH-INTENSITY TRAINING PROTOCOLS IN TYPE 1
DIABETES: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL**

Objective: To investigate the effects of high-intensity interval training (HIIT) and/or strength training (ST) on inflammatory, oxidative stress (OS) and glyceemic parameters in type 1 diabetes (DM1) patients.

Research design and methods: After a 4-week control period, volunteers were randomly assigned to 10-week HIIT, ST or ST+HIIT protocol, performed 3 x/week. HIIT sessions consisted of 10 x 60-s cycling intervals at ~90% HRmax interspersed with 60s recovery (whole session 25 min). ST sessions consisted of 3 sets of 8 repetitions in 7 exercises (whole session 40 min). Participants in the combined group (ST+HIIT) performed ST and HIIT in this order, lasting ~65 min. Blood biochemistry, anthropometric, strength and cardiorespiratory fitness variables were assessed. Outcomes were analyzed via generalized estimating equations (GEE), with Bonferroni post hoc analysis.

Results: ST, HIIT and ST+HIIT improved glyceemic (HbA_{1c} and fasting glucose) and antioxidant parameters (total antioxidant capacity, catalase and superoxide dismutase activities), but not plasma inflammatory (C-reactive protein, TNF- α and IL-10) or OS markers (thiobarbituric acid-reactive substances, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine and LDLox) levels. Noteworthy, interventions reduced soluble receptors for advanced glycation end products levels. However, intracellular heat shock protein 70 content increased only after HIIT. While daily insulin dosage decreased only in the ST+HIIT group, all training models induced anthropometric and functional benefits.

Conclusions: Similar benefits afforded by ST, HIIT or ST+HIIT in DM1 people are associated with enhanced antioxidant systems and glucose-related parameter, even in a few weeks. From a practical clinical perspective, the performance of ST+HIIT may be advised for additional benefits regarding habitual insulin dosage reduction.

Trial registration: NCT02939768.

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é causado por um processo autoimune direcionado às células produtoras de insulina, representando 5-10% dos casos totais de diabetes (Krause e De Bittencourt, 2008; ADA, 2013). Complicações micro (nefropatia, neuropatia e retinopatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, doença arterial periférica e acidente vascular encefálico) são importantes causas de morbidade e mortalidade em pacientes com DM1 (ADA, 2013). Como o diabetes representa um grande desafio financeiro para os sistemas de saúde, estratégias eficazes e de baixo custo para seu tratamento são necessárias.

O *status* pró-inflamatório não contribui apenas com a disfunção das células β no início da doença, mas também com a resistência insulínica periférica no DM1 (Donga *et al.*, 2015). Além disso, a hiperglicemia crônica está intimamente associada com o estresse oxidativo (OS), uma condição relacionada com aterosclerose, câncer, doenças neurológicas e outras disfunções celulares (De Sousa *et al.*, 2017). Sendo uma ferramenta não farmacológica eficiente e bem conhecida, o treinamento físico induz diversos benefícios através da redução da inflamação e melhora do sistema antioxidante (Krause *et al.*, 2014; Farinha *et al.*, 2015; De Sousa *et al.*, 2017). Infelizmente, muitos adultos com DM1 não alcançam os níveis recomendados de atividade física devido às preocupações com episódios hipoglicêmicos (Tonoli *et al.*, 2012; Farinha *et al.*, 2017).

Resultados de uma meta-análise demonstram que o treinamento aeróbico melhora o controle glicêmico em pacientes com DM1 (Tonoli *et al.*, 2012), apesar da associação entre o exercício aeróbico contínuo (CAE) e a inevitável queda rápida da glicemia (Farinha *et al.*, 2017). Por outro lado, sessões compostas por exercícios de força ou exercício intervalado de alta intensidade reduzem o risco de hipoglicemia durante e após o esforço físico quando comparadas ao CAE no DM1 (Tonoli *et al.*, 2012; Yardley *et al.*, 2012; Farinha *et al.*, 2017). O treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) envolve repetidos períodos de esforços realizados em alta intensidade intercalados com períodos de recuperação passiva ou ativa. Nesse contexto, apenas duas semanas de HIIT reduzem a hiperglicemia e aumentam a capacidade mitocondrial muscular em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) (Little *et al.*, 2011). Uma intervenção eficaz para redução dos episódios hipoglicêmicos e atenuação da perda de massa muscular comumente presente em indivíduos insulino-dependentes é o treinamento de força (ST). Além disso, especula-se que a combinação alternativa entre ST e HIIT possa induzir diversos benefícios para a saúde (Farinha *et al.*, 2017), como adaptações funcionais e bioquímicas. No entanto, até onde temos conhecimento, nenhum estudo avaliou o impacto de diferentes modelos de exercício supervisionado sobre o *status* redox e inflamatório

nessa população. Assim sendo, este estudo objetivou investigar os efeitos de 10 semanas de treinamento intervalado de alta intensidade e/ou de força sobre marcadores glicêmicos, inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes com diabetes tipo 1.

MATERIAS E MÉTODOS

Participantes

Após consulta de cadastros previamente selecionados do Instituto da Criança com Diabetes (Porto Alegre, Brasil), um primeiro contato telefônico foi realizado com pacientes com DM1. Após, no laboratório, os participantes foram completamente informados sobre os procedimentos experimentais e registraram seu consentimento informado. Uma anamnese com informações referentes a prática anterior de exercícios físicos, condições de saúde, medicamentos usados, histórico de hipoglicemias e características do regime insulínico adotado, também foi empregada. Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: (1) presença de DM1 há ≥ 4 anos, (2) não realização sistemática de esportes e programas de treinamento físico nos três meses prévios (Mosher *et al.*, 1998), (3) hemoglobina glicada (HbA_{1c}) < 10%, (4) idade entre 18-40 anos e (5) ausência de anormalidades no eletrocardiograma de 12 derivações realizado durante o primeiro teste de condicionamento cardiorrespiratório (CPET). Grávidas, voluntários fumantes e aqueles com significativa perda da função renal, hepática, desordens músculo-esqueléticas, hipertensão, doenças cardíacas, retinopatia proliferativa e/ou recentes infecções foram excluídos do estudo. A probabilidade dos voluntários possuírem diabetes da maturidade com início na juventude (MODY) também foi calculada (ADA, 2013). O estudo foi realizado entre julho de 2016 e outubro de 2017. Por favor, veja o fluxograma do estudo na **figura 4**.

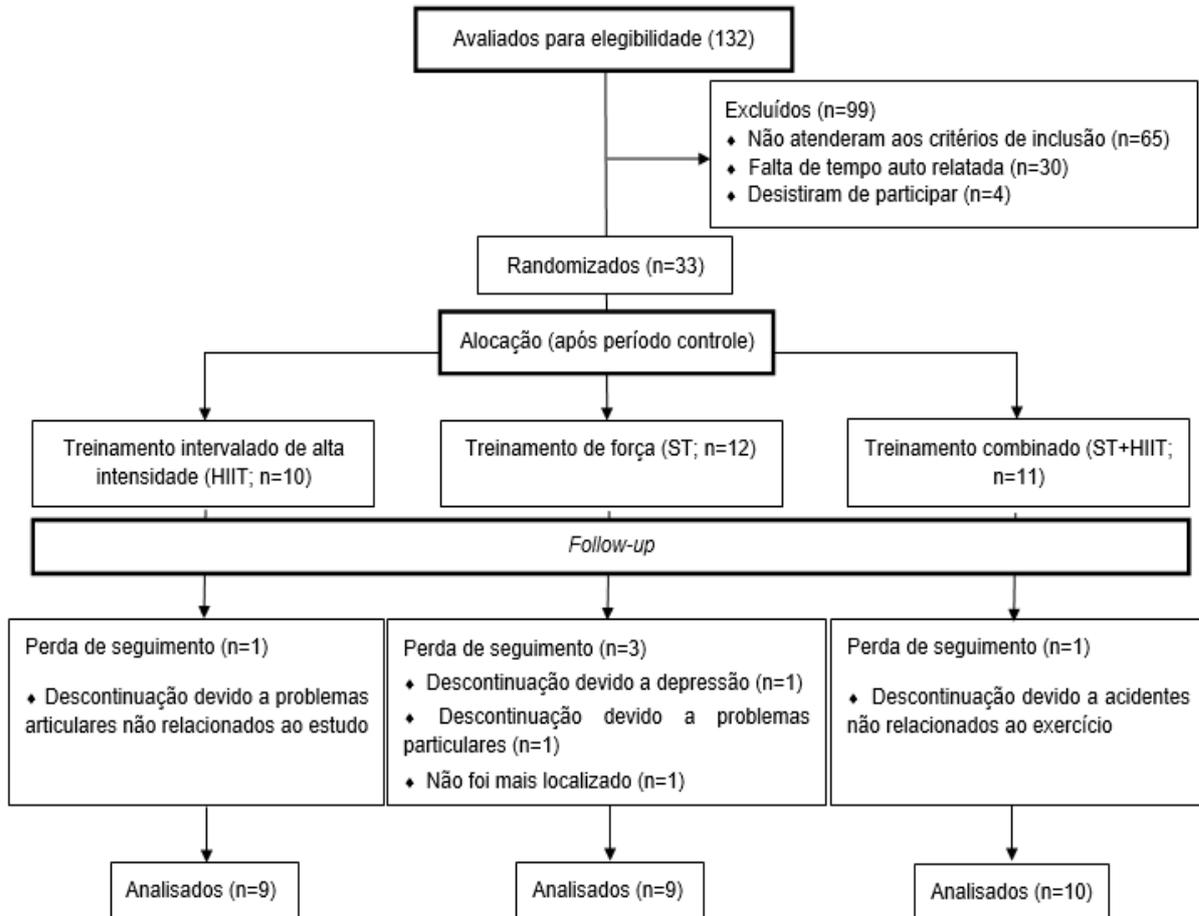


Figura 4: Fluxograma do estudo.

Para o cálculo do tamanho amostral, considerou-se uma variação significativa dos valores de HbA_{1c} após um programa multicomponente incluindo treinamento combinado em pacientes com DM1 (Salem *et al.*, 2010). Adotou-se um nível de significância de 5%, e um poder estatístico de 80% para um tamanho de efeito (ES) de 0,381 no programa *G Power* (v. 3.1), produzindo um tamanho amostral de 21 indivíduos que seriam divididos em três grupos com sete participantes. Entretanto, incluindo-se aproximadamente 50% para possíveis futuras perdas, 33 voluntários foram randomizados, sendo que destes, 28 completaram as intervenções. Este estudo foi revisado, aprovado pelo comitê de ética local (registro 53935916.9.0000.5347) e está registrado na base *ClinicalTrials.gov*: NCT02939768.

Desenho experimental

Este estudo caracteriza-se como um ensaio clínico randomizado não controlado. Antes da randomização, todos voluntários participaram de um período controle de 4 semanas, no qual foram orientados a manter os hábitos físicos e nutricionais usuais. Após, então, os participantes foram randomizados (<https://www.randomizer.org/>) em um dos três grupos: ST, HIIT, ou ST

combinado com HIIT (ST+HIIT). A randomização em blocos de três foi realizada de acordo com os valores do consumo de oxigênio de pico ($VO_{2\text{pico}}$) observados após o período controle e foi estratificada por sexo.

Cada treinamento teve a duração de 10 semanas, com sessões realizadas três vezes por semana, preferencialmente em dias não consecutivos, na academia da instituição, sendo as duas primeiras semanas designadas para a gradual adaptação dos participantes ao respectivo protocolo de treinamento. Antes do período controle e antes e depois das intervenções (48-72 h após a última sessão de exercício), os seguintes dados foram coletados/analísados: coleta de sangue, CPET, teste de força dinâmico e registro alimentar de três dias. A composição corporal foi avaliada antes e depois dos protocolos de treinamento. O CPE e os testes de força foram realizados em duas visitas separadas, e mulheres foram avaliadas na fase folicular do ciclo menstrual (entre dias 3-10) para padronização das condições. Durante as intervenções, os participantes foram orientados a evitar exercícios não relacionados ao estudo. As concentrações de HbA_{1c} representam o desfecho primário, enquanto outros parâmetros sanguíneos compõem os desfechos secundários do estudo. Os dados relacionados ao CPET foram analisados por dois pesquisadores independentes e cegados. Os avaliadores dos desfechos sanguíneos, nutricionais e antropométricos estavam cegados com relação a alocação dos participantes.

Protocolos de treinamento

Todas as sessões de exercício foram supervisionadas por profissionais da área, nas quais os participantes (HIIT e ST+HIIT) utilizavam um monitor cardíaco (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia). Cada sessão de treino foi seguida de uma rotina padronizada de alongamento. Os níveis capilares de glicose foram verificados pelo menos antes, na metade, e logo após cada sessão de exercício, com mais mensurações quando necessário. Carboidratos foram ingeridos (15-30 g) quando glicemia ≤ 100 mg/dL (ADA, 2013). A hiperglicemia (250-300 mg/dL) não foi vista como uma razão isolada para o adiamento do exercício se os pacientes se sentissem bem e apresentassem valores baixos de corpos cetônicos (ADA, 2013).

As sessões de HIIT foram realizadas em ciclo ergômetros, sendo caracterizadas por 10 x 60 s em uma carga selecionada para obtenção de $\sim 90\%$ FCmax atingida no CPET, intercalados com períodos de 60 s de recuperação ativa em uma carga auto-selecionada (Little *et al.*, 2011). Cada sessão de HIIT foi composta por 3 min de aquecimento e 2 minutos de “volta à calma” à $\sim 50\%$ da FCmax, totalizando 25 min.

O protocolo de ST consistiu de três séries realizadas na máxima carga com que os participantes conseguissem mover oito vezes com boa técnica nos seguintes exercícios: supino

(peitoral maior, tríceps), *leg press* (quadríceps, ísquiotibiais, glúteo máximo), puxada alta pela frente (latíssimo do dorso, deltoide posterior, redondo maior, romboides), extensão dos joelhos (quadríceps), desenvolvimento (deltoides) e flexão dos joelhos (ísquiotibiais) (Yardley *et al.*, 2012). Além disso, três séries de 15 repetições foram realizadas para o exercício abdominal. Respeitou-se 1 min de descanso entre as séries, totalizando aproximadamente 40 min de ST.

O protocolo ST+HIIT envolveu a realização do ST e HIIT (nessa ordem) na mesma sessão, durando aproximadamente 60-65 min. Esta ordem de execução foi escolhida porque a realização de exercícios de força antes do exercício aeróbico contínuo demonstrou melhorar a estabilidade glicêmica ao longo da sessão e reduzir a duração e severidade das hipoglicemias após esforço em pacientes com DM1, quando comparada com a ordem inversa da sessão (Yardley *et al.*, 2012).

Avaliações antropométricas, de condicionamento cardiorrespiratório e teste de força dinâmica

As avaliações antropométricas foram realizadas de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional para o Avanço da Cineantropometria, através do método de cinco componentes (Lovera e Keogh, 2015). Um teste submáximo foi realizado para estimativa da carga de uma repetição máxima (1-RM) no supino, *leg press*, puxada alta pela frente e extensão dos joelhos em máquinas (Konnen Gym, Pequim, China) (Lombardi, 1989). Após breve aquecimento de 10-12 repetições em ~50% da possível carga de 1-RM, e através do método de tentativa e erro (até três tentativas), foi encontrada uma carga que os voluntários pudessem movimentar 1-10 vezes até a exaustão (Lombardi, 1989).

O $VO_{2\text{pico}}$ foi determinado *breath-by-breath* através de um sistema aberto de espirometria (Quark CPET, Cosmed, Itália) em um ciclo ergômetro (ERGO-FIT, Pirmasens, Alemanha) (Moser *et al.*, 2015). Após 3 min de aquecimento a 25 W, a carga era aumentada em 25 W a cada minuto até a exaustão, seguidos de 3 min de recuperação a 25 W. O tempo até exaustão (TTE) e a carga máxima (W_{pico}) também foram registradas, enquanto a frequência cardíaca foi mensurada continuamente através de uma fita telemétrica durante os testes (Cosmed, Roma, Itália). O $VO_{2\text{pico}}$ (Stubbe *et al.*, 2017) e os limiares ventilatórios (LV1 e LV2) (Wassermann e Mcilroy, 1964; Dekerle *et al.*, 2003; Cunha *et al.*, 2016) foram estabelecidos através da inspeção visual dos gráficos. Durante os testes físicos, os voluntários foram verbalmente encorajados a realizar esforço máximo.

Coletas de sangue e preparações

Os voluntários foram orientados pelos seus respectivos endocrinologistas com relação a possível redução da dose insulínica nas horas anteriores às coletas de sangue. Além disso, os participantes foram orientados a evitar exercícios nas 48 h anteriores da coleta sanguínea. Amostras de sangue venoso foram coletadas em tubos com EDTA após 8 horas de jejum. Um tubo foi utilizado para mensuração das concentrações de HbA_{1c}, enquanto as outras foram rotineiramente centrifugadas. Alíquotas de plasma foram congeladas em -80 °C, enquanto as células mononucleares do sangue periférico (PBMC) foram imediatamente isoladas do sangue total através de centrifugação por gradiente de densidade (40 min à 275 ×g) com a solução Histopaque[®]-1077 (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (Farinha *et al.*, 2015). Após, a camada de células mononucleares foi removida através de pipetagem manual e centrifugada com tampão fosfato-salino (PBS) durante 10 min à 450 ×g. Então, o sobrenadante foi descartado e os *pellets* foram tratados com solução de lise (150 mM NH₄Cl, 10 mM NaHCO₃, 1 mM EDTA) e centrifugadas por 3 min à 300 ×g. Ao mesmo tempo, os eritrócitos foram rompidos com 5% (m/v) ácido metafosfórico para análise dos grupos sulfidrila ou lavados com 0,9% NaCl e diluídos em água deionizada para o ensaio da catalase, ambos armazenados em -80 °C até o uso. Após centrifugação com o tampão de lise, um *pellet* de PBMC foi ressuspenso em PBS para análise das isoformas da superóxido dismutase (SOD) e o outro preservado com o tampão de radioimunoprecipitação (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), contendo coquetel inibidor de proteases e fosfatases, bem como tosilina clorometil cetona (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) para análises de expressão proteica. Este último *pellet* foi rompido por sonicação (UIS250V, Hielscher Ultrasonics GmbH, Teltow, Alemanha) a 24 kHz e 75% da potência máxima, durante 30 s em pulsos de 0,5 s. Ambos *pellets* de PBMC foram congelados em -80 °C até as análises.

Variáveis de estresse oxidativo

Após descongelamento, as PBMC foram homogeneizadas e centrifugadas a 12.000 ×g durante 10 min à 4 °C para separação do sobrenadante (Farinha *et al.*, 2015). A atividade da SOD dependente de manganês (MnSOD) foi mensurada espectrofotometricamente de acordo com um método previamente descrito (Misra e Fridovich, 1972), com pequenas modificações (Farinha *et al.*, 2015), enquanto a atividade da SOD dependente de cobre e zinco (CuZnSOD) foi calculada a partir dos valores da SOD total e da MnSOD. As atividades das isoformas CuZnSOD e MnSOD foram mensuradas para estimativa da atividade da SOD citosólica e mitocondrial, respectivamente. A atividade da catalase (CAT) e as concentrações de grupos sulfidrila totais (TSG) (Ellman, 1959) foram determinados em eritrócitos, enquanto a formação

de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foi avaliada em plasma (Ohkawa *et al.*, 1979). A atividade da CAT e das isoformas da SOD, bem como as concentrações de TBARS e TSG, foram corrigidas pelo conteúdo proteico mensurado colorimetricamente utilizando-se albumina sérica bovina como padrão (Bradford, 1976).

A capacidade antioxidante total (TAC) plasmática e as concentrações de nitritos e nitratos (NOx) (Cayman, Ann Arbor, EUA) foram mensurados através do método colorimétrico, de acordo com as informações do fabricante. As concentrações de receptores solúveis para produtos finais de glicação avançada (sRAGE) (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), de lipoproteínas de baixa densidade na forma oxidada (LDLox) (FineTest, Wuhan, China) e de 8-hidroxi-2-deoxiguanosina (8-OHdG) (Cayman, Ann Arbor, EUA) foram determinadas através do método de ensaio imunoadsorvente ligado à enzima (ELISA), conforme instruções dos fabricantes.

Parâmetros inflamatórios

As concentrações plasmáticas de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-10 (IL-10) foram determinadas por ELISA, conforme instruções do fabricante (BosterBio, Pleasanton, EUA). As concentrações de proteína C-reativa (PCR) foram determinadas em um analisador automático (Cobas C111, Roche Diagnostics, Basel, Suíça). A expressão das proteínas de choque térmico da família de 70 kDa (HSP70) foi analisada nas PBMC através da eletroforese em gel de poliacrilamida na presença de dodecil-sulfato de sódio (SDS-PAGE), conforme descrito abaixo.

Quantificação proteica e *Western Blotting*

A quantificação proteica das PBMC foi determinada através de um kit (Thermo Scientific, Massachusetts, EUA) e as amostras (60 μ g) foram misturadas com 5 \times tampão *Laemmli* [50 mM Tris, 10% SDS, 10% glicerol, 10% 2-mercaptoetanol e 2 mg/mL azul de bromofenol, concentração final] com diluição 1:5 e fervidos durante 5 min. Então, o lisado de células foi armazenado em -80 °C até o uso. Para o processamento da SDS-PAGE, equivalentes amostras de proteínas (60 μ g) foram carregadas em 10% gel de poliacrilamida por 2 h e 100 V. Mais tarde, as proteínas contidas no gel foram transferidas para membranas de nitrocelulose (GE Healthcare, Chicago, EUA) por eletrotransferência (2 h, 100 V), de acordo com instruções do fabricante (Bio-Rad, Hercules, EUA).

Para os procedimentos de *immunoblot*, as membranas foram bloqueadas com 2% albumina sérica bovina em tampão de lavagem [50 mM Tris, 5 mM EDTA, 150 mM NaCl

(TEN)-Tween 20 0.1% solução, pH 7,4] durante 30 min e então, incubadas durante a noite com anticorpo monoclonal anti-HSP70 produzido em camundongos (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA; diluição 1:1000), o qual reconhece a forma cognata (HSP73) e induzível (HSP72) das proteínas de choque térmico da família de 70 kDa. O anticorpo anti-vinculina produzido em coelhos (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA, diluição 1:250) foi usado na incubação noturna como normalizador da proteína de interesse. Após, as membranas foram incubadas com anti-IgG de coelho biotinizada na diluição de 1:8000 (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) e anti-IgG de camundongo biotinizada na diluição de 1:10000 (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) por uma hora, cada.

Então, as membranas foram incubadas com um polímero estreptavidina-peroxidase ultra-sensível (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) na diluição de 1:1000 durante uma hora. A visualização dos *blots* foi realizada com os reagentes quimioluminescentes ácido *p*-coumárico e luminol (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (Kolberg *et al.*, 2006), com as imagens sendo capturadas pelo programa ImageQuant™ LAS 4000 (GE Healthcare, Chicago, EUA) e analisadas pelo programa ImageJ (v 1.51f; NIH, Maryland City, EUA).

Bioquímica geral

As concentrações plasmáticas de glicose, colesterol total, de lipoproteínas de alta densidade (HDL), triglicerídeos, creatinina e ácido úrico foram obtidas em um analisador automático (Cobas C111, Roche Diagnostics, Basel, Suíça). As concentrações de HbA_{1c} também foram determinadas em um analisador automático (Cobas C111, Roche Diagnostics, Basel, Suíça), conforme instruções do fabricante.

Avaliação do consumo dietético

Com o intuito de minimizar um possível viés nutricional, os participantes completaram um registro alimentar de três dias, no qual foram instruídos a medir e registrar a quantidade exata de comida e líquidos ingeridos no decorrer de dois dias da semana e um dia do final de semana. Além disso, os voluntários foram orientados a registrar o horário, o tipo e a dose da insulina utilizada durante estes três dias. O consumo energético total e o de macronutrientes foram determinados através de um programa específico de análise dietética (Dietwin, São Paulo, Brasil).

Análises estatísticas

O teste exato de *Fisher* foi utilizado para comparação das proporções das variáveis categóricas entre os grupos. A idade, o tempo de duração do DM1 e a probabilidade de MODY foram comparados através de análise de variância de uma via. De acordo com a normalidade dos dados, o teste *t* pareado de *Student* ou o teste de *Wilcoxon* foi utilizado para comparações antes e depois do período controle. Com relação especificamente às intervenções, os desfechos foram analisados através do modelo de equações de estimativas generalizadas (GEE), testando-se o efeito grupo, o efeito tempo, bem como, uma possível interação (grupo X tempo). Utilizou-se o teste *post-hoc* de *Bonferroni*. O teste *d* de *Cohen* foi usado para detecção do tamanho de efeito (*d*), com valores mínimos de 0,2, 0,5 e 0,8, indicando, respectivamente, efeitos pequenos, médios e grandes (Sullivan e Feinn, 2012). Foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Sciences* (IBM SPSS 20.0, Chicago, EUA) e adotado $P < 0,05$ como significativo.

RESULTADOS

A aderência aos treinamentos foi de $96,7 \pm 3,8\%$ para o HIIT, $92,6 \pm 8,3\%$ para o ST, e $94,7 \pm 4,3\%$ para o grupo ST+HIIT. Conforme demonstrado na **tabela 7**, não foram encontradas diferenças entre os grupos com relação ao sexo, idade, duração do DM1, probabilidade de MODY e tipo de insulina basal utilizada pelos participantes.

Tabela 7. Dados descritivos da amostra.

	HIIT (n=9)	ST (n=9)	ST+HIIT (n=10)
Homens (n)	5	5	5
Mulheres (n)	4	4	5
Idade (anos)	25,4 \pm 5,6	22,9 \pm 3,6	24,9 \pm 5,7
Duração do DM1 (anos)	12,1 \pm 4,3	11,7 \pm 3,6	11,5 \pm 6,5
MODY (%)	10,9 \pm 24,5	16 \pm 27,2	21,7 \pm 33,4
SICI (n)	1	1	1
NPH (n)	6	3	5
Glargina (n)	2	5	4

DM1: Diabetes *mellitus* tipo 1. MODY: Diabetes da maturidade com início na juventude. SICI: Sistema de infusão contínua de insulina. NPH: *Neutral Protamine Hagedorn*.

Com relação aos momentos “antes” e “depois” do período controle, foram encontradas similaridades com relação aos dados da dieta, do CPE, do teste de força, do uso de insulina, das variáveis bioquímicas, inflamatórias e de OS, com exceção as concentrações de colesterol total (**tabela 8**).

Tabela 8: Parâmetros antes e depois do período controle: n=28.

Variáveis	Antes do PC	Depois do PC	Valor de P
Massa corporal (kg)	68,1±11,8	68±11,6	0,639
IMC (kg/m ²)	24,1±3	24,1±3	0,729
Consumo energético total (kcal/dia)	1.930±597,4	2.006±622,8	0,264
Carboidratos (g)	235,6±74,1	229,9±76,9	0,438
Proteínas (g)	98,4±36,9	107,9±43,4	0,125
Lipídeos (g)	66,2±25,7	72,2±26,2	0,131
Dosagem de insulina (IU/dia)	53,8±18,3	54,6±18,6	0,305
Dosagem de insulina (IU/kg/dia)	0,79±0,2	0,8±0,2	0,354
VO _{2pico} (mL/kg/min)	30,9±5,8	31,7±6,3	0,273
FCmax (bpm)	174,2±13,2	175,5±12,6	0,625
W _{pico} (W)	162,5±43,8	168±45,6	0,378
TTE (min:s)	08:43±1:37	09:01±1:48	0,118
VO ₂ no LV1 (mL/kg/min)	20,4±5,7	19,5±5,4	0,237
FC no LV1 (bpm)	142±18	137,5±16	0,079
Carga no LV1 (W)	69,6±29,9	71,4±31	0,903
VO ₂ no LV2 (mL/kg/min)	30,3±58,5	27,6±6,2	0,819
FC no LV2 (bpm)	163,6±24,3	162,9±24	0,660
Carga no LV2 (W)	130,6±47,2	141,1±39,2	0,151
Supino (kg)	23,4±13,8	24,5±16	0,057
Leg press (kg)	155,4±54,3	156,2±48,13	0,320
Puxada alta (kg)	62,7±17,5	62,3±17,4	0,401
Extensão dos joelhos (kg)	80,9±26,7	79,6±30,2	0,706
Glicose (mg/dL)	187,5±71,9	219,5±85,5	0,111
Triglicerídeos (mg/dL)	115,8±72,5	117,2±75,7	0,857
Colesterol total (mg/dL)	179,5±34,9	189,5±40,4*	0,008
HDL (mg/dL)	47,1±9,3	47,3±10,5	0,355
Ácido úrico (mg/dL)	3,2±0,9	3,3±1,1	0,349
Creatinina (mg/dL)	1±0,2	0,9±0,3	0,512
PCR (mg/L)	2,6±21	2,8±2,8	0,893
TNF- α (pg/mL)	58,8±26,7	56,1±15,8	0,935
IL-10 (pg/mL)	33,6±45	27,8±32,6	0,461
sRAGE (pg/mL)	690,3±581,2	701,6±512	0,651
NOx (μ mol/L)	15,3±8,1	14,2±7,6	0,894
LDLox (ng/mL)	38,2±22,1	41,2±40,7	0,721
8-OHdG (pg/mL)	7,5±0,6	7,3±0,7	0,234
TBARS (μ mol of MDA/L)	1,82±1,3	1,77±0,9	0,657
TAC (mM Trolox)	12,9±1,7	12,8±1,8	0,760
TSG (nmol/mg of GSH/mg prot)	6,34±1,3	6,17±1,8	0,682

CAT (mmol of H ₂ O ₂ /min/mg prot)	3,3±3,8	2,9±3,3	0,397
MnSOD (U/mg prot)	18,8±13,5	18,1±14,6	0,808
CuZnSOD (U/mg prot)	25,5±34,2	27,1±41,2	0,703
iHSP70 (unidades arbitrárias)	0,163±0,104	0,298±0,296	0,104

PC: Período controle. IMC: Índice de massa corporal. UI: Unidades internacionais. VO_{2pico}: Consumo de oxigênio de pico. FCmax: Frequência cardíaca máxima. FC: Frequência cardíaca. VO₂: Consumo de oxigênio. W_{pico}: Carga máxima. TTE: Tempo até a exaustão. LV1: Primeiro limiar ventilatório. LV2: Segundo limiar ventilatório. HDL: Lipoproteínas de alta densidade. PCR: Proteína C-reativa. TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa. IL-10: Interleucina-10. sRAGE: Receptores solúveis para produtos finais de glicação avançada. NOx: Nitritos e nitratos. LDLox: Lipoproteínas de baixa densidade na forma oxidada. 8-OHdG: 8-hidroxi-2-deoxiguanosina. TBARS: Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico. MDA: Malondialdeído. TAC: Capacidade antioxidante total. TSG: Grupos sulfidril totais. GSH: Glutathione. CAT: Catalase. MnSOD: Superóxido dismutase dependente de manganês. CuZnSOD: Superóxido dismutase dependente de cobre e zinco. iHSP70: Proteínas intracelulares de choque térmico da família de 70 kDa. *diferente de “antes do PC.

Não foi observado qualquer efeito significativo com relação ao consumo energético total e de CHO, proteínas ou lipídeos. De grande importância, uma interação grupo X tempo foi encontrada com relação à dose diária absoluta (61,6±11,6 vs. 53,8±14,3 UI/dia, P=0,047) e relativa (0,87±0,1 vs. 0,74±0,2 UI/kg/dia, P=0,023) de insulina para o grupo ST+HIIT (**Tabela 9**). Em outras palavras, somente os participantes do grupo ST+HIIT reduziram a dose usual de insulina após as intervenções.

Tabela 9. Consumo energético e uso de insulina relatados no registro alimentar de três dias: ST (n=9), HIIT (n=9) e ST+HIIT (n=10).

Variáveis	Grupo	Média±DP		GEE			Tamanho de efeito
		Antes	Depois	Grupo	Tempo	Interação	<i>d</i> de Cohen
Consumo energético (kcal)	ST	2.028±601,2	1.816±612,2				0,35
	HIIT	1.806±604,2	1.772±403,5	NS	NS	NS	0,06
	ST+HIIT	2.165±670,2	1.953±351,5				0,39
Carboidratos (g)	ST	253,7±79,4	233,3±94,4				0,23
	HIIT	204,6±64,4	197,2±42	NS	NS	NS	0,13
	ST+HIIT	231,3±85,2	213,9±46,3				0,25
Proteínas (g)	ST	99,2±33,9	101,1±32,9				0,05
	HIIT	96,8±42,9	102,5±34,2	NS	NS	NS	0,14
	ST+HIIT	125,6±49,4	96,1±25,1				0,75
Lipídeos (g)	ST	68,5±23,6	53,11±18				0,73
	HIIT	66,7±29,1	63,2±23,6	NS	NS	NS	0,13
	ST+HIIT	80,5±26,2	78,4±26,1				0,08
Dose de insulina (UI/dia)	ST	60,2±19,3	58,9±21,1				0,06
	HIIT	42,5±18,2	42,6±16,8	0,067	0,012	0,047	<0,01
	ST+HIIT	61,6±11,6	53,8±14,3*				0,28
Dose de insulina (IU/kg/dia)	ST	0,91±0,3	0,84±0,2				0,13
	HIIT	0,61±0,2	0,61±0,1	0,002	0,001	0,023	<0,01
	ST+HIIT	0,87±0,1	0,74±0,2*				0,38

ST: Treinamento de força. HIIT: Treinamento intervalado de alta intensidade. UI: Unidades internacionais. GEE: Modelo de equações de estimativas generalizadas. NS: Não significativo. * Interação grupo X tempo para o grupo ST+HIIT.

Como observado na **tabela 10**, um efeito tempo foi encontrado com relação à massa corporal, IMC, massa muscular, massa adiposa, VO_{2pico} , W_{pico} , TTE, carga no LV2 e aos testes de força. Além disso, uma interação grupo X tempo ($P=0,018$) foi constatada com relação ao consumo de oxigênio (VO_2) no LV1 para o grupo HIIT.

Tabela 10. Parâmetros antropométricos, do teste de condicionamento cardiorrespiratório, e as cargas movidas no teste de força ao longo dos protocolos: ST (n=9), HIIT (n=9) e ST+HIIT (n=10).

Variáveis	Grupo	Médian±DP		Grupo	GEE		Tamanho de efeito
		Antes	Depois		Tempo	Interação	<i>d</i> de Cohen
Massa corporal (kg)	ST	64,8±9,8	66±11,2				0,11
	HIIT	67,1±11,1	68±11,2	NS	0,008	NS	0,08
	ST+HIIT	71,6±13,6	71,9±13,5				0,02
IMC (kg/m ²)	ST	23,3±3	23,7±3,1				0,13
	HIIT	23,5±2,6	23,8±2,5	NS	0,009	NS	0,07
	ST+HIIT	25,4±3,3	25,4±3,2				<0,01
Massa muscular (kg)	ST	24,6±4,1	26,5±5,3				0,40
	HIIT	26,1±9,2	27±9,1	NS	<0,00	NS	0,09
	ST+HIIT	25,8±6,1	27,2±6,2				0,22
Massa adiposa (kg)	ST	23,7±5,2	22,4±4,5				0,26
	HIIT	23,8±4,9	23,6±4,1	NS	<0,00	NS	0,04
	ST+HIIT	28,4±7,5	26,9±7,3				0,20
VO ₂ pico (mL/kg/min)	ST	32,4±6,3	34,3±5,2				0,32
	HIIT	31,3±6	37,4±8,7	NS	<0,001	NS	0,81
	ST+HIIT	31,4±7,1	33±7,8				0,21
FCmax (bpm)	ST	183,6±10	180,9±12,1				0,24
	HIIT	167,2±10,4	170,6±9,4	0,009	NS	NS	0,34
	ST+HIIT	175,7±12,5	175,6±11,6				<0,01
W _{pico} (W)	ST	164,9±34,9	186,1±45,3				0,52
	HIIT	161,1±53,2	194,4±44,7	NS	<0,001	NS	0,67
	ST+HIIT	172,5±50,6	195±58,7				0,41
TTE (min:s)	ST	09:09±01:21	09:38±01:45				0,21
	HIIT	08:59±01:59	09:58±01:46	NS	<0,001	NS	0,64
	ST+HIIT	09:07±02:08	10:02±02:19				0,44
VO ₂ no LV1 (mL/kg/min)	ST	20,1±5,3	19,8±5,1				0,02
	HIIT	18,7±4	23,6±5,7*	NS	0,011	0,018	0,99
	ST+HIIT	19,5±6,9	21,3±8,6				0,23
FC no LV1 (bpm)	ST	137,2±11,1	140,9±14,5				0,28
	HIIT	132,2±14,1	135,2±18,1	NS	NS	NS	0,18
	ST+HIIT	142,6±20,7	141,1±20,6				0,07
Carga no LV1 (W)	ST	72,2±36,3	86,1±37,7				0,37
	HIIT	63,9±25,3	80,6±32,5	NS	NS	NS	0,57
	ST+HIIT	77,5±32,2	90±39,4				0,34

VO ₂ no LV2 (mL/kg/min)	ST	27,4±5,3	31±6,4				0,61
	HIIT	28,1±6,8	33±6,7	NS	NS	NS	0,72
	ST+HIIT	27,2±7,1	29,6±8,7				0,30
FC no LV2 (bpm)	ST	173,6±10,5	175,2±11,2				0,14
	HIIT	162,8±15,4	161,1±14,8	0,028	NS	NS	0,11
	ST+HIIT	153,3±34,7	162,7±20,8				0,32
Carga no LV2 (W)	ST	138,9±39,7	166,7±50				0,61
	HIIT	141,7±39,5	152,8±29,2	NS	0,001	NS	0,31
	ST+HIIT	142,5±42,6	167,5±56,6				0,49
Supino (kg)	ST	24±14,7	35,5±22				0,61
	HIIT	23,5±14,8	24,2±15,2	NS	<0,001	NS	0,04
	ST+HIIT	25,7±19,5	34,7±22,6				0,42
Leg press (kg)	ST	163±34,2	280,6±63,9†				2,29
	HIIT	147,5±64,1	175,7±73,4	NS	<0,001	NS	0,4
	ST+HIIT	157,8±46,1	240,7±84,6				1,21
Puxada alta (kg)	ST	64±14,9	72,2±17,8				0,49
	HIIT	62,7±23,4	67,3±26,2	NS	<0,001	NS	0,18
	ST+HIIT	60,6±14,7	73,3±18,9				0,75
Extensão dos joelhos (kg)	ST	79,5±28,7	117,3±36				1,16
	HIIT	80±34,3	87,5±33,9	NS	<0,001	NS	0,21
	ST+HIIT	79,2±30,9	117±22,3				1,40

ST: Treinamento de força. HIIT: Treinamento intervalado de alta intensidade. IMC: Índice de massa corporal. VO_{2pico}: Consumo de oxigênio de pico. FC_{max}: Frequência cardíaca máxima. FC: Frequência cardíaca. VO₂: Consumo de oxigênio. W_{pico}: Carga máxima. TTE: Tempo até a exaustão. LV1: Primeiro limiar ventilatório. LV2: Segundo limiar ventilatório. GEE: Modelo de equações de estimativas generalizadas. NS: Não significativo. Efeito tempo: dados agrupados, diferente do momento “antes”, n=28. * Interação grupo X tempo para o grupo HIIT.

A **tabela 11** mostra um efeito tempo com relação as concentrações de HbA_{1c}, glicose e HDL. Entretanto, não foi observado qualquer efeito tempo ou efeito grupo ou interação com relação as concentrações de PCR, TNF- α , IL-10, triglicerídeos e marcadores da função renal.

Tabela 11. Parâmetros bioquímicos e inflamatórios ao longo das intervenções: ST (n=9), HIIT (n=9) e ST+HIIT (n=10).

Variáveis	Grupo	Média±DP		GEE			Tamanho de efeito
		Antes	Depois	Grupo	Tempo	Interação	<i>d</i> de Cohen
HbA _{1c} (%)	ST	8,1±1,3	8±0,8	NS	0,013	NS	0,09
	HIIT	7,5±1,5	7,2±1,1				0,22
	ST+HIIT	7,5±1	7,2±0,7				0,34
HbA _{1c} (mmol/mol)	ST	65,3±14	63,8±9,1	NS	0,013	NS	0,12
	HIIT	58,2±16,3	54,9±12,6				0,22
	ST+HIIT	59,1±10,5	55,4±7,7				0,40
Glicose (mg/dL)	ST	287±75,8	208,4±87,4	<0,001	0,029	NS	0,96
	HIIT	173,4±43	160,2±54,4				0,26
	ST+HIIT	200,4±90	174,5±55,7				0,34
Triglicerídeos (mg/dL)	ST	113±77,1	106,2±50,9	NS	NS	NS	0,10
	HIIT	112±63,5	122,4±80,4				0,14
	ST+HIIT	125,8±90	92±48,6				0,46
Colesterol total (mg/dL)	ST	192,4±43,6	186,2±41,7	NS	NS	NS	0,14
	HIIT	185,2±33	182,6±28,3				0,08
	ST+HIIT	190,8±47	173,9±32,7				0,41
HDL (mg/dL)	ST	46,1±3,5	48,3±5,4	NS	0,028	NS	0,48
	HIIT	46,1±5,7	51,3±10,7				0,60
	ST+HIIT	52,8±16,3	53±13,9				0,01
Ácido úrico (mg/dL)	ST	3,4±0,9	3,5±0,8	NS	NS	NS	0,11
	HIIT	3,1±1,4	3±1,1				0,07
	ST+HIIT	3,4±1	3,1±0,9				0,31
Creatinina (mg/dL)	ST	0,9±0,2	0,8±0,2	NS	NS	NS	0,49
	HIIT	0,9±0,2	1±0,3				0,39
	ST+HIIT	1±0,4	0,9±0,3				0,28
PCR (mg/L)	ST	2,1±1,6	2,5±2,1	NS	NS	NS	0,21
	HIIT	2,3±2,4	1,9±2,5				0,16
	ST+HIIT	3,8±3,6	2,9±1,7				0,32
TNF- α (pg/mL)	ST	58,3±19,5	59,3±23,1	NS	NS	NS	0,04
	HIIT	57,9±16	51,8±9,3				0,46
	ST+HIIT	52,5±12,8	55,4±13,1				0,22
IL-10 (pg/mL)	ST	16,1±12,7	29±28	NS	NS	NS	0,59
	HIIT	38,1±42,2	24,1±29,2				0,38
	ST+HIIT	29,1±35	31,2±38,3				0,05

GEE: Modelo de equações de estimativas generalizadas. HbA_{1c}: Hemoglobina glicada; HDL = Lipoproteínas de alta intensidade. PCR: Proteína C-reativa. TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa. IL-10: Interleucina-10. NS: Não significativo. Efeito tempo: dados agrupados, diferença do momento “antes”, n=28.

Com relação às variáveis de OS, não foi observado qualquer efeito tempo ou efeito grupo ou interação com relação as concentrações de NOx, TBARS, 8-OHdG e TSG, além da atividade da CuZnSOD. Mesmo assim, um tamanho de efeito grande (0,88) foi encontrado para o TBARS a favor do grupo ST+HIIT. A **figura 5** também mostra um efeito tempo com relação as concentrações de sRAGE e TAC (ambos $P=0,012$), além das atividades da CAT ($P=0,004$) e MnSOD ($P=0,035$). Além disso, uma interação grupo X tempo ($P=0,004$) foi encontrada com relação a expressão da HSP70 nas PBMC apenas para o grupo HIIT ($0,255\pm 0,155$ vs. $0,753\pm 0,421$ unidades arbitrárias) (**Figura 6**).

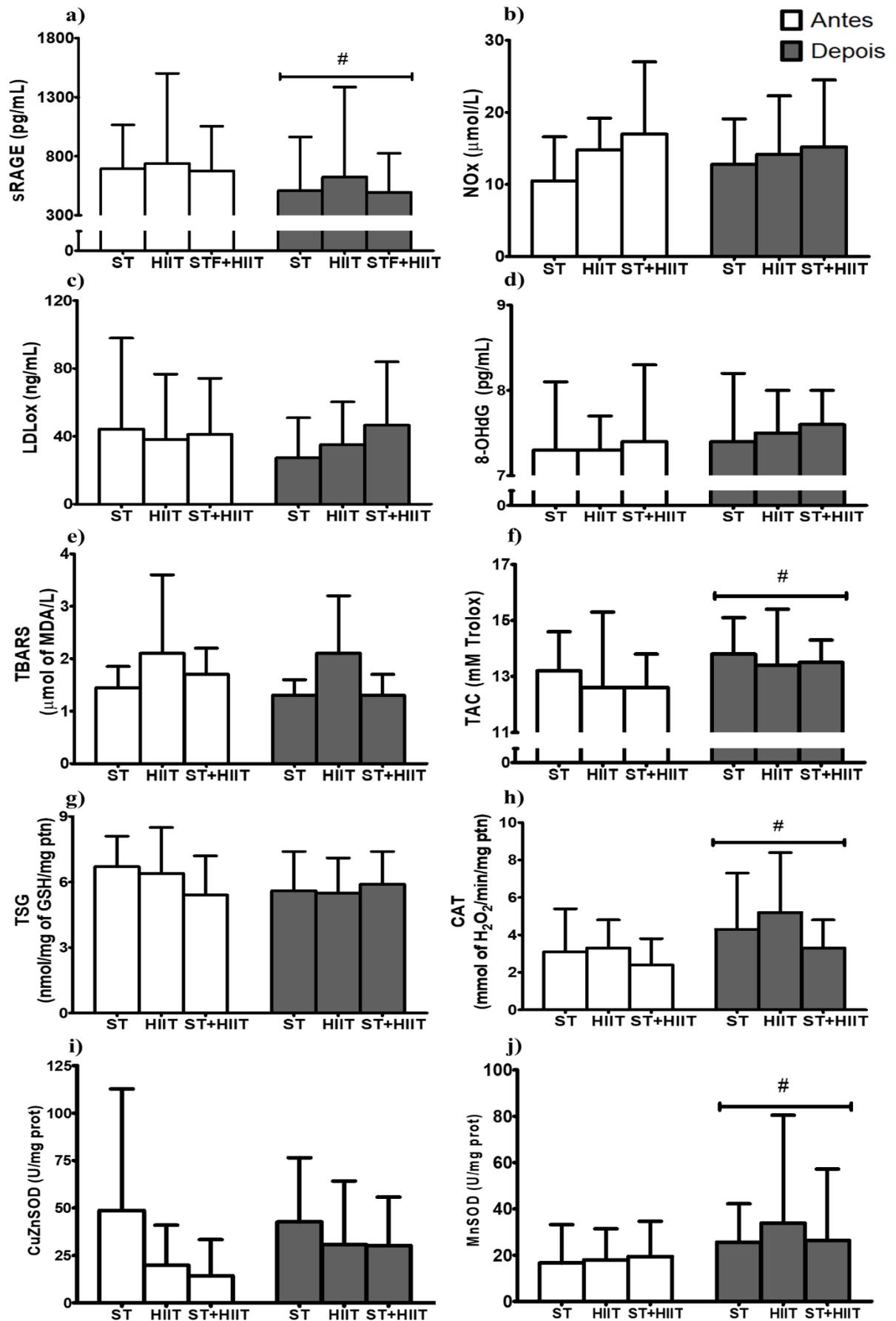


Figura 5. Efeitos de diferentes protocolos de treinamento sobre as concentrações de Receptores solúveis para produtos finais de glicação avançada (sRAGE) (a), Nitritos e nitratos (NOx) (b), Lipoproteínas de baixa densidade na forma oxidada (LDLox) (c), 8-hidroxi-2-deoxiguanosina (8-OHdG) (d), Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (e), Capacidade antioxidante total (TAC) (f), Grupos sulfidrila totais (TSG) (g), atividades da Catalase (CAT) (h), Superóxido dismutase dependente de cobre e zinco (CuZnSOD) (i) e de Manganês (MnSOD) (j). #: Efeito tempo: dados agrupados, diferente do momento “antes”, n=28.

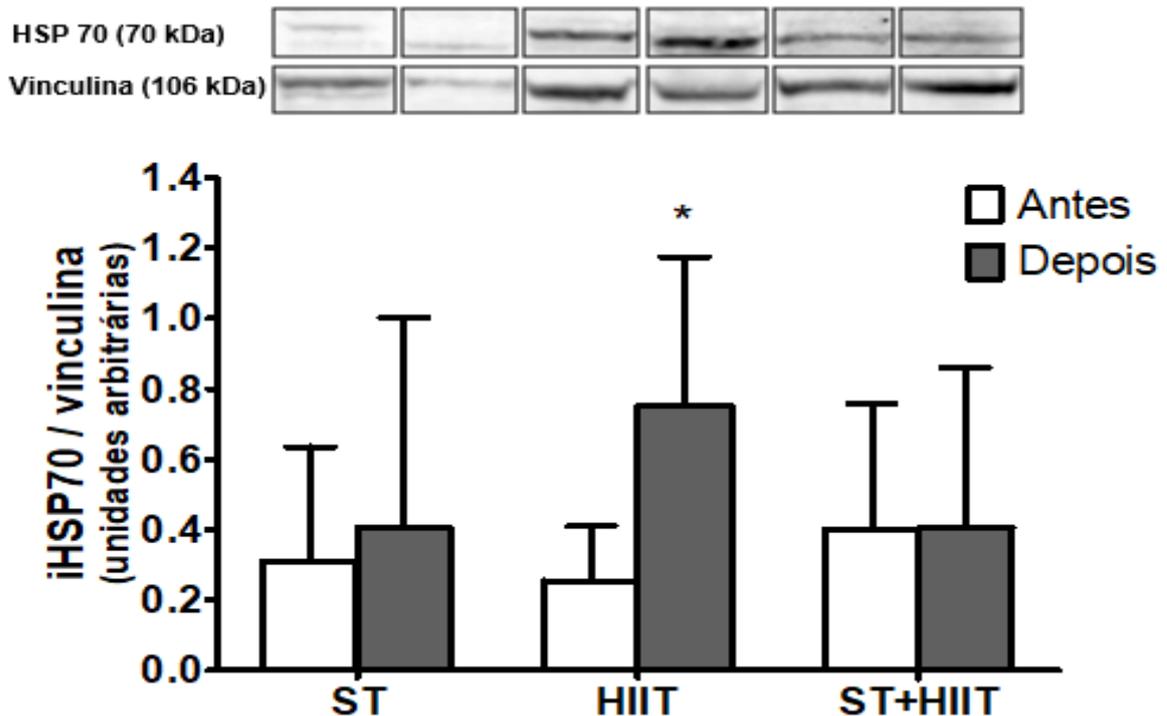


Figura 6. Conteúdo intracelular de proteínas de choque térmico da família de 70 kDa (iHSP70) (imunoconteúdo normalizado em termos de vinculina). * Interação grupo X tempo para o grupo HIIT.

DISCUSSÃO

Os principais achados do estudo são: protocolos de treinamento de alta intensidade (ST, HIIT ou ST+HIIT) melhoram parâmetros glicêmicos (HbA_{1c} e glicemia de jejum) e antioxidantes (TAC, CAT e MnSOD), mas não marcadores plasmáticos inflamatórios (PCR, $TNF-\alpha$ e IL-10) ou de OS (8-OHdG, TBARS, LDLox). Importaneamente, todos os protocolos de treinamento reduziram as concentrações de sRAGE, sem alterações dietéticas. Tais mudanças acima mencionadas não foram diferentes entre os grupos (efeito tempo, dados agrupados). Além disso, o conteúdo de iHSP70 aumentou somente após o HIIT. Destaca-se que a dosagem de insulina reduziu somente após a intervenção ST+HIIT. Além disso, a intensidade e a duração dos três protocolos de exercício foram suficientes para indução de benefícios antropométricos e funcionais, como aumento de $VO_{2\text{pico}}$, massa e força muscular.

Devido à escassez de dados, o impacto do treinamento físico realizado em alta intensidade sobre as concentrações de HbA_{1c} é desconhecido em pacientes com DM1 (Tonoli

et al., 2012; Farinha *et al.*, 2017), ao contrário do DM2. Uma notável meta-análise demonstrou que, de forma geral, o treinamento físico reduz as concentrações de HbA_{1c} em uma pequena magnitude, embora estatisticamente significativa (-0,27%) em pessoas com DM1 (Tonoli *et al.*, 2012), de forma similar aos nossos achados (-0,26%). Interessantemente, uma diminuição dos níveis da HbA_{1c} de apenas 0,2% pode reduzir a mortalidade em 10% (Sherwani *et al.*, 2016). De clara importância clínica, a dose habitual de insulina relatada foi diminuída somente após a intervenção ST+HIIT (~15% de redução). Presume-se que um volume maior (ST+HIIT) de exercício regular seja necessário para o aumento da captação de glicose estimulada por insulina em pacientes com DM1 via uma aprimorada sensibilidade insulínica, levando à redução da dose diária de insulina. Esta menor necessidade de insulina exógena pode estar relacionada com reduzido risco de hipoglicemia e de ganho de peso, e até mesmo menor agravamento dos fatores de risco cardiovascular (Timar *et al.*, 2014), além de gastos diminuídos com a saúde.

Em condições crônicas de hiperglicemia, a formação elevada de produtos finais da glicação avançada (AGEs) e sua ligação aos seus receptores estão associados com disfunções renais e vasculares via condições inflamatórias e de OS (Boor *et al.*, 2009). Em roedores com DM1, 8 semanas de CAE reduziram a expressão de RAGE nas artérias coronarianas, mas não nas femorais (Delbin *et al.*, 2012). Este é o primeiro estudo demonstrando uma redução das concentrações de sRAGE induzida por treinamentos físicos em insulino-dependentes, o que pode estar associado aos maiores níveis de TAC encontrados, além da elevada atividade de enzimas antioxidantes e mudanças na composição corporal (reduzida massa adiposa e aumentada massa muscular). Este resultado é bastante interessante, visto que AGEs ativam o fator de transcrição nuclear κ B (NF- κ B), que por sua vez, ativa a transcrição de marcadores pró-inflamatórios, levando à produção de agentes vasoconstritores e dano oxidativo (Delbin *et al.*, 2012). Algumas hipóteses têm sido atribuídas a esse efeito. Por exemplo, o treinamento físico pode atenuar disfunções vasculares, levando à reduzida formação local e sistêmica de RAGE. Além disso, como intermediários das vias dos polióis (frutose-3-fosfato, 3-deoxiglicosona) e da glicólise (glicose-6-fosfato; frutose-1,6-difosfato; gliceraldeído-3-fosfato) são potentes agentes glicantes, especula-se que o exercício promova uma utilização mais efetiva destes intermediários nos ciclos metabólicos, reduzindo a disponibilidade destes para reações com grupos amina e consequente formação de AGEs (Boor *et al.*, 2009).

Maiores concentrações plasmáticas de PCR são encontradas em pacientes com DM1 quando comparados com controles saudáveis, mas semelhantes níveis de TNF- α em monócitos (Devaraj *et al.*, 2006). Concentrações elevadas de TNF- α estão relacionados com a resistência insulínica, uma característica também presente no DM1 que envolve os tecidos hepático,

muscular e adiposo (Donga *et al.*, 2015). Em uma meta-análise envolvendo indivíduos com DM2, o treinamento com CAE foi associado com redução da PCR, enquanto o treinamento de força ou combinado não foram (Hayashino *et al.*, 2014). Em nosso estudo, nenhum protocolo de treinamento mudou as concentrações de PCR ou TNF- α , o que é consistente com algumas investigações demonstrando que a perda ponderal é necessária para mudar tais variáveis (Devries *et al.*, 2008; Krause *et al.*, 2014). Evidências também indicam que reduções nas concentrações de PCR são derivadas da combinação entre programas de exercício e de dieta (Kelley e Kelley, 2006). Em nosso estudo, o grupo ST+HIIT apresentava valores médios de PCR antes da intervenção acima do ponto de corte de 3 mg/L, o qual classifica indivíduos com alto risco coronariano (Kelley e Kelley, 2006). Embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa, o grupo ST+HIIT apresentou uma redução interessante da concentração da PCR (-24%), com níveis médios após a intervenção abaixo de 3 mg/L.

Indivíduos com DM1 apresentam menores concentrações de parâmetros antioxidantes que sujeitos saudáveis (Vessby *et al.*, 2002; Fayh *et al.*, 2013), mas similar (Vessby *et al.*, 2002) ou elevados níveis de marcadores pró-oxidantes (Fayh *et al.*, 2013). Similarmente aos nossos achados, 12 semanas de CAE de intensidade moderada melhoraram a capacidade antioxidante, sem mudanças nas concentrações de LDLox em crianças com DM1 (Woo *et al.*, 2010). Entretanto, maiores níveis séricos de 8-OHdG também foram observados (Woo *et al.*, 2010), contrariamente a sua manutenção em nosso estudo. Nesse sentido, não podemos excluir a possibilidade de que a mensuração das concentrações de 8-OHdG em linfócitos, na urina ou no músculo esquelético, ajudaria na elucidação da influência de protocolos de alta intensidade sobre o dano ao DNA em indivíduos com DM1. Todavia, intervenções com apenas 10 semanas, mesmo que realizadas em alta intensidade, podem ser muito curtas para implicar mudanças nas concentrações de 8-OHdG e LDLox.

Sabe-se que a modificação oxidativa da partícula de LDL desempenha papel fundamental na iniciação e desenvolvimento do processo de aterogênese. Interessantemente, menores concentrações de LDLox foram observados após 12 semanas de ST ou CAE de moderada intensidade, mas não após o HIIT (Schjerve *et al.*, 2008). Os mecanismos exatos relacionados com esses achados requerem maior investigação. Com relação ao marcador TBARS, programas de exercício têm produzido resultados heterogêneos em pacientes com DM2 (De Sousa *et al.*, 2017), enquanto treinamentos de alta intensidade não modularam esta variável em pessoas com DM1, apesar do tamanho de efeito grande encontrado no grupo ST+HIIT. O óxido nítrico (NO \cdot) apresenta um papel duplo, considerando-se sua potente função vasodilatadora e seu potencial dano oxidativo através da formação de peroxinitrito sob

condições pró-oxidantes (Farinha *et al.*, 2015). Ressalta-se que a disponibilidade e o metabolismo do NO[•] também são afetados pelos AGEs (Fayh *et al.*, 2013). As concentrações de NOx não mudaram após as intervenções em pacientes com DM1. Nesse contexto, o treinamento físico e/ou programas de dieta podem melhorar a função vascular e aumentar os níveis musculares de NOx, sem necessariamente mudar as concentrações sistêmicas de NOx (Fayh *et al.*, 2013; Krause *et al.*, 2014).

Sabe-se que uma atividade enzimática antioxidante prejudicada em PBMC está associada com complicações metabólicas e cardiovasculares (Farinha *et al.*, 2015). Após todos os protocolos de alta intensidade, os voluntários do presente estudo apresentaram uma atividade elevada da MnSOD e da CAT, além da concentração de TAC, sugerindo-se um efeito antioxidante protetor em eritrócitos, PBMC e plasma. As isoformas da SOD catalisam a dismutação do superóxido (O₂^{•-}) em peróxido de hidrogênio. Os protocolos de treinamento em questão não mudaram a atividade da CuZnSOD, corroborando estudos prévios demonstrando que adaptações ao treinamento ocorrem para a MnSOD, mas não para a CuZnSOD em fígado ou músculo esquelético (Higuchi *et al.*, 1985; Chang *et al.*, 2004). Este resultado é bastante interessante, visto que as mitocôndrias representam o principal local de produção do O₂^{•-} e uma maior atividade da MnSOD auxilia no retardo das complicações do diabetes (Chang *et al.*, 2004; De Sousa *et al.*, 2017). De fato, a exposição a agentes pró-oxidantes como as sessões de exercício de alta intensidade, resulta na regulação benéfica e crônica dos sistemas de defesa antioxidante, levando a um equilíbrio entre o dano induzido pelas ROS/espécies reativas de nitrogênio e os sistemas antioxidantes (Devries *et al.*, 2008; Farinha *et al.*, 2015). Além disso, uma atividade antioxidante elevada em pacientes com DM1 provavelmente atue na redução da capacidade das ROS em estimular a progressão de doenças cardiovasculares (Devries *et al.*, 2008; Farinha *et al.*, 2015).

Como previamente demonstrado, as iHSP70 apresentam propriedades anti-inflamatórias através do bloqueio da ativação do NF-κB, estando também associadas com efeitos anti-apoptóticos e com uma sensibilidade insulínica desejável (Krause *et al.*, 2015). Programas de treinamento físico podem levar à aumentada expressão das iHSP70 ao longo do período de treino (Krause *et al.*, 2015). O presente estudo encontrou um maior conteúdo de iHSP70 somente após o HIIT em pacientes com DM1. Nesse contexto, os membros da família das iHSP70 facilitam o transporte proteico para dentro da mitocôndria, melhorando a integridade desta organela durante o fluxo rápido de energia, além do fato de ter sido observada uma relação direta entre concentrações musculares elevadas de HSP70 e atividade aumentada de enzimas mitocondriais (Krause *et al.*, 2015). Nesse sentido, sabe-se que o HIIT promove

biogênese mitocondrial e aumento da atividade da citrato sintase (Little *et al.*, 2011), adaptações que não são classicamente observadas após programas de treinamento combinado ou de força (Psilander *et al.*, 2015). Além disso, somente o HIIT aumentou o VO_2 no LV1 em adultos com DM1, o que pode estar relacionado com uma maior reserva aeróbica e retardo da fadiga muscular. Considerando uma possível correlação entre as concentrações de HSP70 em PBMC e no músculo esquelético, especula-se que os fatores supracitados contribuam para uma aumentada expressão das iHSP70 após o HIIT.

Em resumo, o presente trabalho demonstra diversos benefícios bioquímicos, antropométricos e cardiorrespiratórios proporcionados por exercícios de alta intensidade, independentemente do tipo específico de protocolo de treinamento. A prática de ST+HIIT pode ser aconselhada devido aos benefícios adicionais relacionados à redução da dose de insulina. Entretanto, a realização de apenas 25 min de HIIT, por exemplo, é diretamente aplicável para pessoas com DM1 que reclamam da falta de tempo, podendo ser recomendada devido aos benefícios similares aos outros treinamentos e vantagem extra com relação ao conteúdo de iHSP70. Apesar de limitações como ausência de um tradicional grupo controle, o relativamente pequeno tamanho amostral e o método utilizado para análise da composição corporal, este estudo propicia novos aspectos para o campo de pesquisa e para a prescrição de exercício no DM1.

CONCLUSÃO

Os benefícios promovidos pelo ST, HIIT ou ST+HIIT incluem a melhoria de parâmetros glicêmicos e antioxidantes, sem mudanças nos marcadores plasmáticos inflamatórios e pró-oxidantes em pacientes com DM1. Entretanto, um maior volume (ST+HIIT) de treinamento é necessário para redução da dose diária de insulina, enquanto apenas o HIIT estimula propriedades anti-inflamatórias em células mononucleares. Sob uma perspectiva clínica prática, a realização de ST+HIIT deve ser recomendada para obtenção de benefícios adicionais relacionados à diminuição da dose habitual de insulina.

Financiamento e agradecimentos

Este trabalho foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (404707/2016-5). Os autores agradecem o Centro Universitário Metodista IPA pelo apoio técnico e incentivo à pesquisa.

Apresentamos também outras tabelas que não foram incluídas nos artigos:

Tabela 12: Protocolo do treinamento de força.

Sessão	Número de séries	Intensidade	Exercícios
1	1	12-15 RM	Supino
2	2	12-15 RM	<i>Leg press</i>
3	3	12-15 RM	Puxada alta
4	3	12-15 RM	Extensão dos joelhos
5	3	10-12 RM	Desenvolvimento
6	3	10-12 RM	Flexão dos joelhos
7-30	3	8 RM	Abdominal <i>crunch</i>

8 RM: Carga máxima com que os participantes podem realizar oito repetições com boa técnica. Abdominais: três séries de 15 repetições.

Tabela 13: Protocolo do treinamento intervalado de alta intensidade.

Sessão	Intensidade (% FCmax)	Esforço: recuperação	HII (quantidade)
1	60	-	0
2	75	-	0
3	90	60 : 300 s	3
4	90	60 : 240 s	4
5	90	60 : 180 s	5
6	90	60 : 120 s	6
7-30	90	60 : 60 s	10

FCmax: Frequência cardíaca máxima. HII: Estímulos de alta intensidade. *Sessões 1 e 2 foram compostas por exercício aeróbico contínuo. Todas as sessões duraram 25 min.

Tabela 14. Efeitos de protocolos de treinamento físico sobre as concentrações basais (ou seja, sem estímulo térmico) de proteínas de choque térmico da família de 70 kDa em humanos.

Estudo	População; idade (anos)	Características das intervenções	Variável	Amostra	Método	Mudança com relação as concentrações	Conclusões/comentários dos autores
Liu <i>et al.</i> , 1999, EC	Remadores altamente treinados; 18	Treinamento preparatório para o campeonato mundial, 4 microciclos (fases) de uma semana cada, com durações e distâncias variadas, e diferentes focos no treinamento aeróbico extensivo, ou treinamento de alta intensidade ou na técnica (n=10)	iHSP70	Biópsia muscular (vasto lateral)	WB	↑ 181% na 1ª fase*; ↑ 405% na 2ª fase*; ↑ 456% na 3ª fase*; ↑ 363% na 4ª fase*;	HSP70 ↑ com o treinamento, mesmo em remadores altamente treinados (maiores valores no período de maior volume de treino)

Liu <i>et al.</i> , 2000, EC	Remadores altamente treinados; 17,5	<ul style="list-style-type: none"> ● Treinamento de alta intensidade na 1ª fase do treino (1H) (n=6) ● Treinamento de alta intensidade na 2ª fase do treino (2H) (n=8) <p>A intensidade e o volume dos treinamentos foram reduzidos na 3ª fase; 1ª fase composta por 14 dias, e a 2ª e 3ª por 10 dias</p>	iHSP70	Biópsia muscular (vasto lateral)	WB	<ul style="list-style-type: none"> ● 1H ↑ 54,8% na 1ª*; ↑ 18% na 2ª; ↓ 4% na 3ª fase; ● 2H ↑ 39,25% na 1ª*; ↑ 66,7% na 2ª*; ↓ 2,8% na 3ª fase; 	HSP70 parecem ↑ em uma relação intensidade-dependente
Liu <i>et al.</i> , 2004, EC	Remadores altamente treinados; 19	Treinamento dividido em duas fases: 3 semanas de treinamento de força de alta intensidade e 3 semanas de treinamento aeróbico de baixa intensidade, com uma semana de recuperação após cada fase (n=6)	iHSP70	Biópsia muscular (vasto lateral)	WB e RCP	<p>WB:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ 43,1% na 3ª semana*; ↑ 29,4% na 4ª semana; ↑ 31,4% na 7ª semana; ↑ 33,3% na 8ª semana; <p>RCP:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ 257% na 3ª semana*; ↑ 194% na 4ª semana; ↑ 166% na 7ª semana; ↑ 119% na 8ª semana; 	Treinamento intenso ↑ HSP70, mas não o de baixa intensidade; discrepância entre expressão proteica e níveis de mRNA
Bautmans <i>et al.</i> , 2005, EC	Idosos; 68,4	Treinamento de força de alta intensidade, 6 semanas, 3x/sem (n=31)	iHSP70	<ul style="list-style-type: none"> ● Monócitos ● Linfócitos 	Citometria de fluxo	<ul style="list-style-type: none"> ● ↓ -8% após 6 semanas; ● ↓ -17,6% após 6 semanas*; 	Treinamento de força reduz expressão da HSP70 em linfócitos, relação com ganhos de força

Gjov aag <i>et</i> <i>al.</i> , 2006, ECR	Atletas altamente treinados; 26,6	Treinamentos durante 12 semanas, 2-3x sem, de treinamento de força concêntrico (CON) ou excêntrico (EXC) (n=22 ao todo)	iHSP72	Biópsia muscular (bíceps braquial)	WB	●CON ↓46,1*; ●EXC ↓19,5;	Quanto mais treinado o músculo, menor a produção de HSP72
Gjov aag <i>et</i> <i>al.</i> , 2006, ECR	Pessoas destreinadas; 22	Treinamento de força de alta (HI) ou baixa (LI) intensidade, e de alto (HV) ou baixo volume (LV), todos durante 5-8 semanas, 3x/sem (n=32 ao todo)	iHSP72	Biópsia muscular (tríceps braquial)	WB	●HI-HV ↑155,7; ●HI-LV ↑266,3; ●LI-HV ↑47,1; ●LI-LV ↑83,3;	↑expressão da HSP72 nos músculos bem treinados, ↓ com o destreinament o
Pauls en <i>et</i> <i>al.</i> , 2012, ECR	Homens jovens; 27	Treinamentos de força, 11 semanas, 3x/sem ●uma série MI e três séries MS (1L-3UB) (n=7) ●três séries MI e uma série MS (3L-1UB) (n=8)	iHSP70	Biópsia muscular (trapézio e vasto lateral)	WB	Trapézio: ●1L-3UB ↑158% na 2 ^a semana; ↑82% após 11 semanas; ●3L-1UB ↑126% na 2 ^a semana; ↑140% após 11 semanas; Vasto lateral: ●1L-3UB ↑197% na 2 ^a semana; ↑154% após 11 semanas*; ●3L-1UB ↑137% na 2 ^a semana; ↑140% após 11 semanas*;	Independente mente do volume, o treinamento de força ↑expressão citosólica da HSP70 no vasto lateral, mas não no trapézio. Maiores concentrações basais de HSP70 nas fibras do tipo 1

Rodriguez-Miguel <i>et al.</i> , 2014, ECR	Idosos; 69,5	Treinamento de força, 8 semanas, 2x/sem, 3 exercícios, 60-80% 1-RM, 3x8-15 rep (n=16)	iHSP70	PBMC	WB	↑27,9%*	Correlação inversa com <i>downregulation</i> de TLR2 e TLR4 após 8 semanas de treinamento
Tiss <i>et al.</i> , 2014, EC	Obesos, 39	Treinamento combinado. Exercício aeróbico de média intensidade (50-80% FCmax) + treinamento de força 12 semanas, 3-5x/sem (n=10)	iHSP72	Biópsia do tecido adiposo subcutâneo	WB	↓48%*	↓expressão da HSP72 associada com o <i>status</i> diabético (↓ resistência insulínica) na obesidade
Valls <i>et al.</i> , 2014,	Idosos, 72	Treinamento de força (potência) de moderada intensidade, 12 semanas, 40-70% 1RM, 3-4 séries, 10-15 rep, 2x/sem (n=13)	iHSP70	PBMC	WB	↓32%*	O organismo pode tornar-se acostumado com o estresse das sessões de exercício (↓ HSP70), que consequentemente, pode se traduzir em adaptações fisiológicas. Sem mudanças em marcadores inflamatórios plasmáticos.
Yoon <i>et al.</i> , 2016, ECR	Mulheres idosas; 72,7	<ul style="list-style-type: none"> • Treinamento de força, 12 semanas, 3x/sem, 60% 1-RM, 3 séries, 15-18 rep (RT) (n=6) • Protocolo acima + “folhas de aquecimento” no quadríceps 8 h por dia, 12 semanas, 3x/sem (HRT) (n=8) 	eHSP72	Soro	ELISA	<ul style="list-style-type: none"> • RT ↑ 5,2%; • HRT ↑ 14%; 	Concentrações de HSP72 (relacionada com hipertrofia) não variaram entre grupos (RT vs. HRT vs. somente calor) e momentos

Njemini <i>et al.</i> , 2017, ECR	Idosos, 68	Treinamento de força, 12 semanas, 3x/sem ●80% 1-RM, 2 séries de 10-15 rep (HIGH) (n=16) ●20% 1-RM, 1 série de 80-100 rep (LOW) (n=16) ●20% 1-RM, 1 série de 60 rep + 40% 1-RM, 1 série de 10-20 rep (LOW+) (n=16)	eHSP70	Soro	ELISA	●HIGH ↓6,9%; ●LOW ↑1,3%; ●LOW+ ↑4,4%;	HIGH ↓ HSP70 somente nas mulheres (análise por sexo), que pode estar relacionado com uma melhor saúde. Correlação das concentrações de eHSP70 com aumento da massa muscular. Ausência de correlação com marcadores inflamatórios
Müller <i>et al.</i> , 2018, ECR#	Sujeitos de meia-idade (49,4) e idosos (63,5)	Treinamento de força, 12 semanas, 3x/sem, 8 exercícios de musculação e 3 exercícios funcionais, 2-4 séries, 7-20 RM ●n=7 (meia-idade) ●n=6 (idosos)	iHSP70	PBMC	WB	●Meia-idade ↑2,5%; ●Idoso ↓35,6%;	Diferença não encontrada (principalmente no grupo idoso) provavelmente devido ao pequeno tamanho amostral
Farinha <i>et al.</i> , 2018, ECR#	Adultos com DM1, 24,4	Treinamentos de alta intensidade, 10 semanas, 3x/sem ●Treinamento de força (~80% 1-RM, 8 rep, total 40 min) (ST) (n=9) ●Treinamento intervalado de alta intensidade (~90% FCmax; total 25 min) (HIIT) (n=9) ●Treinamento combinado, total 65 min (ST+HIIT) (n=10)	iHSP70	PBMC	WB	●ST ↑29,9%; ●HIIT ↑195,3%* ; ●ST+HIIT ↑0,7%;	Especula-se uma relação entre as concentrações de iHSP70 e uma possível melhora da “maquinaria” mitocondrial muscular causada pelo HIIT

* diferente da primeira coleta. #: dados ainda não publicados. EC: Ensaio clínico não randomizado. ECR: Ensaio clínico randomizado. FCmax: Frequência cardíaca máxima. 1-RM: Uma repetição máxima. RM: Repetições máximas. DM1: Diabetes *mellitus* tipo 1. MI: Membros inferiores. MS: Membros superiores. PBMC: Células mononucleares do sangue periférico. WB: *Western blotting*. RCP: Reação de cadeia em polimerase. ELISA: Ensaio imunoadsorvente ligado à enzima. iHSP70: Proteínas intracelulares de choque térmico da família de 70 kDa. eHSP70: Proteínas extracelulares de choque térmico da família de 70 kDa. TLR: Receptores do tipo *Toll*.

7 DISCUSSÃO GERAL E PERSPECTIVAS

Para o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que verificou o efeito do HIIT combinado com o ST sobre indicadores de saúde em pessoas com DM1, gerando interesse profissional e pessoal por parte da comunidade acadêmica antes mesmo de sua finalização/publicação (Codella, 2017). Em um estudo envolvendo o modelo escandinavo de HIIT e o ST, no qual os mesmos eram realizados em dias alternados (HIIT duas vezes por semana e ST uma vez por semana), a combinação não causou efeitos diferentes daqueles observados após HIIT ou ST praticados isoladamente acerca do VO_{2pico} , parâmetros bioquímicos e antropométricos (Stensvold *et al.*, 2010). Em outro estudo envolvendo um grupo de jovens (18-30 anos) e outro de idosos (65-80 anos), comparou-se o efeito de 12 semanas de ST (60 min), de HIIT (modelo escandinavo, 43 min), e de treinamento combinado (30 min de pedalada contínua de média intensidade + 30 min de exercícios de força) (Robinson *et al.*, 2017). Os três protocolos de treinamento aumentaram a sensibilidade insulínica e a massa magra em ambas faixas etárias, mas apenas o HIIT (modelo escandinavo) melhorou a capacidade aeróbica (VO_{2pico}) (Robinson *et al.*, 2017).

Em nosso estudo, as três intervenções (ST, HIIT e ST+HIIT) (detalhadas nas **Tabelas 12 e 13**) modularam de forma similar a massa magra e marcadores glicêmicos. Apesar de não ter sido observada uma diferença estatística com relação ao VO_{2pico} entre os grupos (somente efeito tempo), foram observados os seguintes valores médios de variação ao longo das 10 semanas: ST (1,9 mL/kg/min), HIIT (6,1 mL/kg/min) e ST+HIIT (1,6 mL/kg/min). Nesse sentido, o VO_{2pico} é um forte preditor do risco de complicações cardiovasculares (Rissanen *et al.*, 2015) e dados recentes confirmam uma tolerância reduzida ao exercício em adultos com DM1, com menores valores atingidos de VO_{2pico} e de W_{pico} do que pessoas sem diabetes (Stubbe *et al.*, 2017). Nesse contexto, sabe-se que o HIIT induz biogênese mitocondrial, aumento da atividade da enzima citrato sintase e da expressão proteica dos complexos da CTE, bem como exige grande contribuição do sistema glicolítico anaeróbico (Hood *et al.*, 2011; Little *et al.*, 2011). Destaca-se também que a presença do DM1 não impede que esses indivíduos se tornem atletas, e até mesmo campeões olímpicos e/ou mundiais em modalidades de curta ou longa duração (Ratjen *et al.*, 2015), por exemplo.

Com relação à estatística, optou-se pelo uso do modelo de GEE para verificação dos efeitos intra e entre grupos no experimento principal. Este método possibilita a análise de desfechos contínuos mesmo quando as variáveis não apresentam distribuição normal (sem requerer uma transformação logarítmica por exemplo) e/ou esfericidade (Guimarães e Hirakata,

2012), além de ser um método robusto para comparações entre grupos com diferentes tamanhos amostrais. Além disto, quando há perda de informações de algum(ns) indivíduo(s) de uma determinada variável, o modelo de GEE permite a inclusão de dados faltantes (“*missing data*”) por modelo de regressão, ou seja, um método que evita viés de seleção e consequente interferência na análise (Liu *et al.*, 2006).

As HSP, também conhecidas como chaperonas, participam de inúmeras funções, como sinalização celular, regulação do metabolismo, da conformação correta de novas proteínas, da degradação de proteínas danificadas, da sensibilidade insulínica, do processo apoptótico e da função imune (Krause *et al.*, 2015; Archer *et al.*, 2018). A expressão de HSP é induzida por diversos estímulos, tais como: estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático, estresse térmico e metabólico, isquemia, exercício, treinamento físico, entre outros (Krause *et al.*, 2015; Archer *et al.*, 2018). A resposta ao choque térmico propriamente dita envolve a habilidade das células (PBMC por exemplo) em aumentar a expressão de iHSP70 e sua exportação para o meio extracelular (eHSP70) quando expostas a períodos de aquecimento. Nesse sentido, quando do diagnóstico do DM1, estes pacientes apresentam uma deficiente resposta ao choque térmico da iHSP70 em PBMC, que é normalizada após oito meses de doença (Burkart *et al.*, 2008). Nesse contexto, as consequências de diferentes protocolos de treinamento físico sobre a resposta ao choque térmico em pacientes com DM1 seguem desconhecidas até o momento.

A grande maioria dos estudos disponíveis na literatura têm analisado o efeito agudo de uma sessão de exercício físico sobre os níveis basais de HSP da família de 70 kDa (Noble *et al.*, 2008; Krause *et al.*, 2015; Archer *et al.*, 2018). Resumidamente, em condições de repouso (sem estímulos apropriados), a HSP70 citosólica permanece ligada ao seu fator de transcrição do choque térmico-1 (HSF-1), não possuindo a capacidade de se ligar ao DNA no seu elemento responsivo (Krause e Rodrigues-Krause, 2011). Sob condições de estresse, como uma sessão de exercício físico por exemplo (Melling *et al.*, 2006), a iHSP70 dissocia-se do HSF-1, podendo ligar-se à outras proteínas desnaturadas, e de fato, exercer sua função de chaperona (Krause e Rodrigues-Krause, 2011). Além disso, há transcrição do mRNA da HSP70, aumento da produção de iHSP70 e da resposta adaptativa ao estresse (Krause e Rodrigues-Krause, 2011). Terminada a situação de estresse, a iHSP70 liga-se novamente ao HSF-1.

No que se refere ao efeito crônico, relativamente poucos estudos têm se preocupado com o impacto de programas de treinamento físico nos níveis de HSP de 70 kDa em humanos, produzindo resultados conflitantes de acordo com a população, intervenção e origem da amostra analisada (**Tabela 14**). Considerando especificamente os trabalhos que mensuraram a expressão de iHSP70 em PBMC, que são células representativas do sistema imune e fonte importante dos

níveis circulantes de HSP da família de 70 kDa, todos escolheram somente o treinamento de força como intervenção e estudaram indivíduos idosos, sendo observada aumentada (Rodríguez-Miguel *et al.*, 2014) ou reduzida (Bautmans *et al.*, 2005; Beltran Valls *et al.*, 2014) expressão desta variável após as intervenções. Nesse sentido, somente o presente estudo avaliou o efeito do HIIT sobre a expressão da iHSP70, encontrando um aumento desta após 10 semanas, sugerindo que o organismo pode tornar-se acostumado com o estresse das sessões de alta intensidade, o que pode se traduzir em adaptações fisiológicas. Ressalta-se que ainda são desconhecidos os mecanismos exatos relacionados com a manutenção da expressão da iHSP70 ao longo de protocolos contendo exercícios de força (ST ou ST+HIIT) e seu aumento após o HIIT em pacientes com DM1.

Além da deficiente produção de insulina, o DM1 está associado com resistência insulínica, sendo observada uma sensibilidade insulínica prejudicada em pacientes com ruim ou até mesmo adequado controle glicêmico (Kacerovsky *et al.*, 2011; Donga *et al.*, 2015). No único estudo encontrado avaliando o impacto do exercício físico regular especificamente em pacientes com DM1, doze semanas de um treinamento aeróbico melhoraram a sensibilidade insulínica (23%) verificada através do *clamp* euglicêmico e hiperinsulinêmico (avaliação padrão ouro), sem mudanças sobre as concentrações de HbA_{1c} (Landt *et al.*, 1985). Um trabalho recente avaliou pacientes sob o uso de um sistema de administração de insulina em circuito fechado (ou seja, um dispositivo que libera insulina automaticamente de acordo com a medida precisa da glicemia do diabético), observando maiores concentrações de glicose, catecolaminas e cortisol durante e/ou no período curto de recuperação após um protocolo de HIIE comparado com um CAE (Jayawardene *et al.*, 2017). Entretanto, o fato mais curioso é que os autores encontraram, conjuntamente com uma maior glicemia de recuperação após os exercícios intermitentes, uma resistência insulínica (estimada pela razão entre as concentrações de glicose e de insulina livre) induzida pelos hormônios contrarreguladores (Jayawardene *et al.*, 2017). Do ponto de vista funcional, um estudo recente também demonstrou uma relação inversa entre o grau de resistência insulínica e o débito cardíaco durante testes de esforço máximo em homens com DM1 (Niedzwiecki *et al.*, 2017). Sendo assim, estudos elucidando o impacto de diferentes protocolos de exercício (efeito agudo) e de treinamentos físicos (efeito crônico) incluindo esforços de alta intensidade sobre a resistência insulínica (avaliada via *clamp* euglicêmico e hiperinsulinêmico) de pessoas com DM1 serão bem-vindos para a literatura e a prática clínica.

Sabendo-se que a “falta de tempo” geralmente é apontada como uma das principais razões para a não realização de exercícios regularmente (Gibala e Mcgee, 2008), protocolos com baixo volume semanal de treinamento podem ser estudados em pacientes com DM1. Por

exemplo, um protocolo envolvendo apenas 3 min de exercício intermitente de alta intensidade (“*all-out*”) por semana (30 min/sem, incluindo aquecimento e “volta à calma”) realizado durante seis semanas melhorou a capacidade oxidativa do músculo esquelético e o $VO_{2\text{pico}}$ de pessoas com sobrepeso/obesidade (Gillen *et al.*, 2014). Além disso, os voluntários homens da amostra, mas não as mulheres, apresentam aumentado conteúdo muscular de GLUT4 e níveis médios reduzidos de glicemia durante 24 h, após o período de treinamento (Gillen *et al.*, 2014). Nesse contexto, o SIT (2,5 horas de exercício ao longo de duas semanas) provoca adaptações musculares mitocondriais da mesma magnitude que o treinamento aeróbico contínuo (10,5 horas de exercício ao longo de duas semanas) (Gibala *et al.*, 2006). Ressalta-se que a realização de tais protocolos requer um alto grau de motivação por parte dos praticantes, e devido à intensidade muito alta, ainda não se sabe muito bem se a população em geral os realizaria de forma segura e com boa aderência por maiores períodos de tempo (vários meses, anos). Exemplo disto é que, curiosamente, o protocolo específico de HIIT utilizado em nosso estudo havia sido utilizado anteriormente por períodos não maiores que duas semanas (somente 6 a 10 sessões) (Hood *et al.*, 2011; Little *et al.*, 2011; Robinson *et al.*, 2015; Barry *et al.*, 2017), exceto por um estudo com duração de 12 semanas que associou este treinamento com consumo proteico após cada sessão (Francois *et al.*, 2017). Este último, a propósito, também encontrou um efeito tempo sobre o $VO_{2\text{pico}}$ e HbA_{1c} em pacientes com DM2 (Francois *et al.*, 2017).

Ainda sim, seriam interessantes estudos analisando os efeitos de diferentes protocolos de treinamento intervalado (Buchheit e Laursen, 2013), como treinamento aeróbico intervalado (ex: modelo escandinavo composto por 4 intervalos de 4 min à ~90% FCmax, intercalados por 4 períodos de 3 min à 70% FCmax, totalizando 43 min) (Stensvold *et al.*, 2012), treinamento intervalado de alta intensidade clássico (modelo canadense utilizado no presente estudo, totalizando 25 min) (Little *et al.*, 2011) e SIT clássico (ex: modelo canadense composto por esforços máximos de 30 segundos, intercalados com 4 min de recuperação passiva, totalizando 25 min) (Gibala *et al.*, 2006), sobre marcadores de saúde no DM1, ocorrência de eventos adversos e a aderência à estas intervenções em longo prazo. O efeito agudo destes protocolos acima mencionados sobre a glicemia durante o esforço e 24 h após as diferentes sessões (em um mesmo estudo) também merece ser investigado em adultos com DM1.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As principais conclusões da tese são as seguintes:

Em pacientes com diabetes tipo 1, a realização do exercício intervalado de alta intensidade antes dos exercícios de força reduz a glicemia já no final da primeira modalidade de exercício da sessão, enquanto a ordem inversa adia tal queda glicêmica para o final do segundo exercício;

Pacientes com diabetes tipo 1 e propensos a desenvolver hipoglicemia associada ao exercício devem realizar exercícios de força antes do exercício intervalado de alta intensidade;

Benefícios similares proporcionados pelo treinamento de força, pelo treinamento intervalado de alta intensidade, e pela realização de ambos, incluem a melhora dos sistemas antioxidantes e de parâmetros glicêmicos em pessoas com diabetes tipo 1, sem mudanças nos marcadores plasmáticos inflamatórios e pró-oxidantes;

Benefícios antropométricos, cardiorrespiratórios e funcionais são proporcionados similarmente pelo treinamento de força, pelo treinamento intervalado de alta intensidade, e pela realização de ambos;

Um maior volume (treinamento de força + intervalado de alta intensidade) de treinamento é necessário para redução da dose diária de insulina. Aconselha-se a prática deste tipo de treinamento devido aos benefícios adicionais relacionados à redução da dose insulínica;

A realização de apenas 25 min de treinamento intervalado de alta intensidade, por exemplo, é diretamente aplicável para pessoas que reclamam da falta de tempo, podendo ser recomendada devido aos benefícios similares aos outros treinamentos e vantagem extra com relação aos níveis de proteínas anti-inflamatórias em células imunológicas;

9 REFERÊNCIAS

ALVAREZ, C. et al. High-Intensity Interval Training as a Tool for Counteracting Dyslipidemia in Women. **Int J Sports Med**, v. 39, n. 5, p. 397-406, Maio 2018.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE (ACSM'S). **Guidelines for Exercise Testing and Prescription**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Executive summary: Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, v. 36 Suppl 1, p. S4-10, Jan 2013.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION . Standards of Medical Care in Diabetes. Abridged for Primary Care Providers. **Clin Diabetes**, v. 34, n. 1, p. 3-21, Jan 2016.

ARCHER, A. E.; VON SCHULZE, A. T.; GEIGER, P. C. Exercise, heat shock proteins and insulin resistance. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, v. 373, n. 1738, Jan 2018.

BALLY, L.; LAIMER, M.; STETTLER, C. Exercise-associated glucose metabolism in individuals with type 1 diabetes mellitus. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 18, n. 4, p. 428-433, Jul 2015.

BALLY, L. et al. Metabolic and hormonal response to intermittent high-intensity and continuous moderate intensity exercise in individuals with type 1 diabetes: a randomised crossover study. **Diabetologia**, v. 59, n. 4, p. 776-784, Abr 2016.

BARRY, J. C. et al. Short-Term Exercise Training Alters Leukocyte Chemokine Receptors in Obese Adults. **Med Sci Sports Exerc**, v. 49, n. 8, p. 1631-1640, Ago 2017.

BAUTMANS, I. et al. Biochemical changes in response to intensive resistance exercise training in the elderly. **Gerontology**, v. 51, n. 4, p. 253-265, Jul-Ago 2005.

BELTRAN VALLS, M. R. et al. Explosive type of moderate-resistance training induces functional, cardiovascular, and molecular adaptations in the elderly. **Age (Dordr)**, v. 36, n. 2, p. 759-772, Abr 2014.

BOGDANIS, G. C. et al. Short-term high-intensity interval exercise training attenuates oxidative stress responses and improves antioxidant status in healthy humans. **Food Chem Toxicol**, v. 61, p. 171-177, Nov 2013.

BOHN, B. et al. Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multicenter Study of 18,028 Patients. **Diabetes Care**, v. 38, n. 8, p. 1536-1543, Ago 2015.

BOOR, P. et al. Regular moderate exercise reduces advanced glycation and ameliorates early diabetic nephropathy in obese Zucker rats. **Metabolism**, v. 58, n. 11, p. 1669-1677, Nov 2009.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Anal Biochem**, v. 72, p. 248-254, Maio 1976.

BROWN, G. C.; BORUTAITE, V. There is no evidence that mitochondria are the main source of reactive oxygen species in mammalian cells. **Mitochondrion**, v. 12, n. 1, p. 1-4, Jan 2012.

BUCHHEIT, M.; LAURSEN, P. B. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part I: cardiopulmonary emphasis. **Sports Med**, v. 43, n. 5, p. 313-338, Maio 2013.

BURESH, R.; BERG, K. A tutorial on oxidative stress and redox signaling with application to exercise and sedentariness. **Sports Med Open**, v. 1, n. 1, p. 3, Dez 2015.

BURKART, V. et al. Deficient heat shock protein 70 response to stress in leukocytes at onset of type 1 diabetes. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 369, n. 2, p. 421-425, Maio 2008.

CAROCHO, M.; FERREIRA, I. C. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. **Food Chem Toxicol**, v. 51, p. 15-25, Jan 2013.

CASSIDY, S. et al. High-intensity interval training: a review of its impact on glucose control and cardiometabolic health. **Diabetologia**, v. 60, n. 1, p. 7-23, Jan 2017.

CHANG, S. P. et al. Increase of anti-oxidation by exercise in the liver of obese Zucker rats. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 31, n. 8, p. 506-511, Ago 2004.

CHO, N. H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 138, p. 271-281, Abr 2018.

CHOI, C. S. et al. Lactate induces insulin resistance in skeletal muscle by suppressing glycolysis and impairing insulin signaling. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 283, n. 2, p. E233-40, Ago 2002.

CHUDYK, A.; PETRELLA, R. J. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 34, n. 5, p. 1228-1237, Maio 2011.

CODELLA, R. Boiling factors in the pot of type 1 diabetes mellitus management: the role of exercise. **Med Hypotheses**, v. 105, p. 48, Ago 2017.

COLEMAN, S. K. et al. Skeletal muscle as a therapeutic target for delaying type 1 diabetic complications. **World J Diabetes**, v. 6, n. 17, p. 1323-1336, Dez 2015.

CUNHA, G. S. et al. Maturity Status Does Not Exert Effects on Aerobic Fitness in Soccer Players After Appropriate Normalization for Body Size. **Pediatr Exerc Sci**, v. 28, n. 3, p. 456-465, Ago 2016.

DAVIES, K. J. et al. Free radicals and tissue damage produced by exercise. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 107, n. 4, p. 1198-1205, Ago 1982.

DE OLIVEIRA, V. N. et al. The effect of different training programs on antioxidant status, oxidative stress, and metabolic control in type 2 diabetes. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 37, n. 2, p. 334-344, Abr 2012.

DE SOUSA, C. V. et al. The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Med**, v. 47, n. 2, p. 277-293, Fev 2017.

DEKERLE, J. et al. Maximal lactate steady state, respiratory compensation threshold and critical power. **Eur J Appl Physiol**, v. 89, n. 3-4, p. 281-288, 2003.

DELBIN, M. A. et al. Interaction between advanced glycation end products formation and vascular responses in femoral and coronary arteries from exercised diabetic rats. **PLoS One**, v. 7, n. 12, p. e53318, 2012.

DEVARAJ, S. et al. Increased monocytic activity and biomarkers of inflammation in patients with type 1 diabetes. **Diabetes**, v. 55, n. 3, p. 774-779, Mar 2006.

DEVRIES, M. C. et al. Endurance training without weight loss lowers systemic, but not muscle, oxidative stress with no effect on inflammation in lean and obese women. **Free Radic Biol Med**, v. 45, n. 4, p. 503-511, Ago 2008.

DI MEO, S.; VENDITTI, P. Mitochondria in exercise-induced oxidative stress. **Biol Signals Recept**, v. 10, n. 1-2, p. 125-140, Jan-Abr 2001.

DONGA, E. et al. Insulin resistance in patients with type 1 diabetes assessed by glucose clamp studies: systematic review and meta-analysis. **Eur J Endocrinol**, v. 173, n. 1, p. 101-109, Jul 2015.

EIZIRIK, D. L.; COLLI, M. L.; ORTIS, F. The role of inflammation in insulinitis and beta-cell loss in type 1 diabetes. **Nat Rev Endocrinol**, v. 5, n. 4, p. 219-226, Abr 2009.

ELLMAN, G. L. Tissue sulfhydryl groups. **Arch Biochem Biophys**, v. 82, n. 1, p. 70-77, Maio 1959.

ETXEARRIA, N. et al. High-intensity cycle interval training improves cycling and running performance in triathletes. **Eur J Sport Sci**, v. 14, n. 6, p. 521-529, 2014.

FARINHA, J. B. et al. An active lifestyle induces positive antioxidant enzyme modulation in peripheral blood mononuclear cells of overweight/obese postmenopausal women. **Life Sci**, v. 121, p. 152-157, Jan 2015.

FARINHA, J. B. et al. Response of oxidative stress and inflammatory biomarkers to a 12-week aerobic exercise training in women with metabolic syndrome. **Sports Med Open**, v. 1, n. 1, p. 19, 2015.

FARINHA, J. B. et al. Exercise for type 1 diabetes mellitus management: General considerations and new directions. **Med Hypotheses**, v. 104, p. 147-153, Jul 2017.

FAYH, A. P. et al. Effects of L-arginine supplementation on blood flow, oxidative stress status and exercise responses in young adults with uncomplicated type I diabetes. **Eur J Nutr**, v. 52, n. 3, p. 975-983, Abr 2013.

FINAUD, J.; LAC, G.; FILAIRE, E. Oxidative stress : relationship with exercise and training. **Sports Med**, v. 36, n. 4, p. 327-358, 2006.

FRANCOIS, M. E. et al. Combined Interval Training and Post-exercise Nutrition in Type 2 Diabetes: A Randomized Control Trial. **Front Physiol**, v. 8, p. 528, 2017.

GALASSETTI, P.; RIDDELL, M. C. Exercise and type 1 diabetes (T1DM). **Compr Physiol**, v. 3, n. 3, p. 1309-1336, Jul 2013.

GARCIA-GARCIA, F. et al. Quantifying the acute changes in glucose with exercise in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Sports Med**, v. 45, n. 4, p. 587-599, Abr 2015.

GARCIA-LOPEZ, D. et al. Effects of strength and endurance training on antioxidant enzyme gene expression and activity in middle-aged men. **Scand J Med Sci Sports**, v. 17, n. 5, p. 595-604, Out 2007.

GIBALA, M. J. et al. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. **J Physiol**, v. 575, n. Pt 3, p. 901-911, Set 2006.

GIBALA, M. J.; MCGEE, S. L. Metabolic adaptations to short-term high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain? **Exerc Sport Sci Rev**, v. 36, n. 2, p. 58-63, Abr 2008.

GILLEN, J. B. et al. Three minutes of all-out intermittent exercise per week increases skeletal muscle oxidative capacity and improves cardiometabolic health. **PLoS One**, v. 9, n. 11, p. e111489, 2014.

GJEVESTAD, G. O.; HOLVEN, K. B.; ULVEN, S. M. Effects of Exercise on Gene Expression of Inflammatory Markers in Human Peripheral Blood Cells: A Systematic Review. **Curr Cardiovasc Risk Rep**, v. 9, n. 7, p. 34, 2015.

GLEESON, M. et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nat Rev Immunol**, v. 11, n. 9, p. 607-615, Ago 2011.

GONZALEZ, F. et al. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, n. 1, p. 336-340, Jan 2006.

GRAY, S. P.; JANDELEIT-DAHME, K. The pathobiology of diabetic vascular complications--cardiovascular and kidney disease. **J Mol Med (Berl)**, v. 92, n. 5, p. 441-452, Maio 2014.

GUELFY, K. J.; JONES, T. W.; FOURNIER, P. A. The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 28, n. 6, p. 1289-1294, Jun 2005.

GUELFY, K. J.; JONES, T. W.; FOURNIER, P. A. New Insights into Managing the Risk of Hypoglycaemia Associated with Intermittent High-Intensity Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes Mellitus : Implications for Existing Guidelines. **Sports Med**, v. 37, n. 11, p. 937-946, Nov 2007.

GUELFY, K. J. et al. Effect of intermittent high-intensity compared with continuous moderate exercise on glucose production and utilization in individuals with type 1 diabetes. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 292, n. 3, p. E865-70, Mar 2007.

GUIMARÃES, L. S. P.; HIRAKATA, V. N. Uso do Modelo de Equações de Estimativas Generalizadas na análise de dados longitudinais. **Rev HCPA** v. 32, n. 4, p. 503-511, 2012.

HARMER, A. R. et al. Sprint training increases muscle oxidative metabolism during high-intensity exercise in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 31, n. 11, p. 2097-2102, Nov 2008.

HARMER, A. R. et al. High-intensity training improves plasma glucose and acid-base regulation during intermittent maximal exercise in type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 30, n. 5, p. 1269-1271, Maio 2007.

HAYASHINO, Y. et al. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Metabolism**, v. 63, n. 3, p. 431-440, Mar 2014.

HEBERT, S. L.; NAIR, K. S. Protein and energy metabolism in type 1 diabetes. **Clin Nutr**, v. 29, n. 1, p. 13-17, Fev 2010.

HEYMAN, E. et al. Alteration in sympathoadrenergic activity at rest and during intense exercise despite normal aerobic fitness in late pubertal adolescent girls with type 1 diabetes. **Diabetes Metab**, v. 33, n. 6, p. 422-429, Dez 2007.

HIGUCHI, M. et al. Superoxide dismutase and catalase in skeletal muscle: adaptive response to exercise. **J Gerontol**, v. 40, n. 3, p. 281-286, Maio 1985.

HOLLEKIM-STRAND, S. M. et al. High-intensity interval exercise effectively improves cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus and diastolic dysfunction: a randomized controlled trial. **J Am Coll Cardiol**, v. 64, n. 16, p. 1758-1760, Out 2014.

HOLMES, B.; DOHM, G. L. Regulation of GLUT4 gene expression during exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 36, n. 7, p. 1202-1206, Jul 2004.

HOOD, M. S. et al. Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. **Med Sci Sports Exerc**, v. 43, n. 10, p. 1849-1856, Out 2011.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 860-867, Dez 2006.

IMAYAMA, I. et al. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. **Cancer Res**, v. 72, n. 9, p. 2314-2326, Maio 2012.

ISCOE, K. E.; RIDDELL, M. C. Continuous moderate-intensity exercise with or without intermittent high-intensity work: effects on acute and late glycaemia in athletes with Type 1 diabetes mellitus. **Diabet Med**, v. 28, n. 7, p. 824-832, Jul 2011.

JACKSON, M. J. Free radicals generated by contracting muscle: by-products of metabolism or key regulators of muscle function? **Free Radic Biol Med**, v. 44, n. 2, p. 132-141, Jan 2008.

JAYAWARDENE, D. C. et al. Closed-Loop Insulin Delivery for Adults with Type 1 Diabetes Undertaking High-Intensity Interval Exercise Versus Moderate-Intensity Exercise: A Randomized, Crossover Study. **Diabetes Technol Ther**, v. 19, n. 6, p. 340-348, Jun 2017.

JELLEYMAN, C. et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. **Obes Rev**, v. 16, n. 11, p. 942-961, Nov 2015.

KACEROVSKY, M. et al. Impaired insulin stimulation of muscular ATP production in patients with type 1 diabetes. **J Intern Med**, v. 269, n. 2, p. 189-199, Fev 2011.

KELLEY, G. A.; KELLEY, K. S. Effects of aerobic exercise on C-reactive protein, body composition, and maximum oxygen consumption in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Metabolism**, v. 55, n. 11, p. 1500-1507, Nov 2006.

KENNEDY, A. et al. Does exercise improve glycaemic control in type 1 diabetes? A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 8, n. 3, p. e58861, 2013.

KILEN, A. et al. Effects of 12 weeks high-intensity & reduced-volume training in elite athletes. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e95025, 2014.

KLAFKE, A. et al. The decline in mortality due to acute complications of diabetes mellitus in Brazil, 1991-2010. **BMC Public Health**, v. 15, p. 772, Ago 2015.

KOLBERG, A. et al. Low expression of MRP1/GS-X pump ATPase in lymphocytes of Walker 256 tumour-bearing rats is associated with cyclopentenone prostaglandin accumulation and cancer immunodeficiency. **Cell Biochem Funct**, v. 24, n. 1, p. 23-39, Jan-Feb 2006.

KRAEMER, W. J.; RATAMESS, N. A. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. **Sports Med**, v. 35, n. 4, p. 339-361, 2005.

KRANTZ, J. S. et al. Early onset of subclinical atherosclerosis in young persons with type 1 diabetes. **J Pediatr**, v. 145, n. 4, p. 452-457, Out 2004.

KRAUSE, M. et al. The chaperone balance hypothesis: the importance of the extracellular to intracellular HSP70 ratio to inflammation-driven type 2 diabetes, the effect of exercise, and the implications for clinical management. **Mediators Inflamm**, v. 2015, p. 249205, 2015.

KRAUSE, M. et al. The effects of aerobic exercise training at two different intensities in obesity and type 2 diabetes: implications for oxidative stress, low-grade inflammation and nitric oxide production. **Eur J Appl Physiol**, v. 114, n. 2, p. 251-260, Fev 2014.

KRAUSE, M.; RODRIGUES-KRAUSE J, C. Extracellular heat shock proteins (eHSP70) in exercise: Possible targets outside the immune system and their role for neurodegenerative disorders treatment. **Med Hypotheses**, v. 76, n. 2, p. 286-290, Fev 2011.

KRAUSE M, S.; DE BITTENCOURT, P. I., JR. Type 1 diabetes: can exercise impair the autoimmune event? The L-arginine/glutamine coupling hypothesis. **Cell Biochem Funct**, v. 26, n. 4, p. 406-433, Jun 2008.

LANDT, K. W. et al. Effects of exercise training on insulin sensitivity in adolescents with type I diabetes. **Diabetes Care**, v. 8, n. 5, p. 461-465, Sep-Out 1985.

LANZA, I. R. et al. Quantitative metabolomics by H-NMR and LC-MS/MS confirms altered metabolic pathways in diabetes. **PLoS One**, v. 5, n. 5, p. e10538, Maio 2010.

LEI, J. et al. Nitric oxide, a protective molecule in the cardiovascular system. **Nitric Oxide**, v. 35, p. 175-185, Nov 2013.

LEMBO, G. et al. Acute noradrenergic activation induces insulin resistance in human skeletal muscle. **Am J Physiol**, v. 266, n. 2 Pt 1, p. E242-7, Feb 1994.

LITTLE, J. P. et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. **J Appl Physiol (1985)**, v. 111, n. 6, p. 1554-1560, Dez 2011.

LIU, M.; WEI, L.; ZHANG, J. Review of guidelines and literature for handling missing data in longitudinal clinical trials with a case study. **Pharm Stat**, v. 5, n. 1, p. 7-18, Jan-Mar 2006.

LOMBARDI, A. M. et al. Hyperlactatemia reduces muscle glucose uptake and GLUT-4 mRNA while increasing (E1alpha)PDH gene expression in rat. **Am J Physiol**, v. 276, n. 5 Pt 1, p. E922-9, Maio 1999.

LOMBARDI, V. P. **Beginning weight training: the safe and effective way**. Dubuque: Brown & Benchmark Pub, 1989.

LOVERA, M.; KEOGH, J. Anthropometric profile of powerlifters: differences as a function of bodyweight class and competitive success. **J Sports Med Phys Fitness**, v. 55, n. 5, p. 478-487, Maio 2015.

MARTINS, M. S. et al. Positive effects of resistance training on inflammatory parameters in men with metabolic syndrome risk factor. **Nutr Hosp**, v. 32, n. 2, p. 792-798, Ago 2015.

MELLING, C. W.; KRAUSE, M. P.; NOBLE, E. G. PKA-mediated ERK1/2 inactivation and hsp70 gene expression following exercise. **J Mol Cell Cardiol**, v. 41, n. 5, p. 816-822, Nov 2006.

MISRA, H. P.; FRIDOVICH, I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. **J Biol Chem**, v. 247, n. 10, p. 3170-3175, Maio 1972.

MITRANUN, W. et al. Continuous vs interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. **Scand J Med Sci Sports**, v. 24, n. 2, p. e69-76, Abr 2014.

MOLLER, N. et al. Dose-response studies on the metabolic effects of a growth hormone pulse in humans. **Metabolism**, v. 41, n. 2, p. 172-175, Fev 1992.

MORA-RODRIGUEZ, R. et al. Time-course effects of aerobic interval training and detraining in patients with metabolic syndrome. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 24, n. 7, p. 792-798, Jul 2014.

MORGAN, M. J.; LIU, Z. G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-kappaB signaling. **Cell Res**, v. 21, n. 1, p. 103-115, Jan 2011.

MOSER, O. et al. Effects of High-Intensity Interval Exercise versus Moderate Continuous Exercise on Glucose Homeostasis and Hormone Response in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using Novel Ultra-Long-Acting Insulin. **PLoS One**, v. 10, n. 8, p. e0136489, 2015.

MOSHER, P. E. et al. Aerobic circuit exercise training: effect on adolescents with well-controlled insulin-dependent diabetes mellitus. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 79, n. 6, p. 652-657, Jun 1998.

MOZZINI, C. et al. Increased endoplasmic reticulum stress and Nrf2 repression in peripheral blood mononuclear cells of patients with stable coronary artery disease. **Free Radic Biol Med**, v. 68, p. 178-185, Mar 2014.

NATHAN, C.; CUNNINGHAM-BUSSEL, A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. **Nat Rev Immunol**, v. 13, n. 5, p. 349-361, Maio 2013.

NEWTON, R. U. et al. Intense Exercise for Survival among Men with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (INTERVAL-GAP4): a multicentre, randomised, controlled phase III study protocol. **BMJ Open**, v. 8, n. 5, p. e022899, Maio 2018.

NIEDZWIECKI, P. et al. The Higher the Insulin Resistance the Lower the Cardiac Output in Men with Type 1 Diabetes During the Maximal Exercise Test. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 15, n. 5, p. 252-257, Jun 2017.

NOBLE, E. G.; MILNE, K. J.; MELLING, C. W. Heat shock proteins and exercise: a primer. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 33, n. 5, p. 1050-1065, Out 2008.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Anal Biochem**, v. 95, n. 2, p. 351-358, Jun 1979.

PEAKE, J. M. et al. Metabolic and hormonal responses to isoenergetic high-intensity interval exercise and continuous moderate-intensity exercise. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 307, n. 7, p. E539-52, Out 2014.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. **Nat Rev Endocrinol**, v. 8, n. 8, p. 457-465, Abr 2012.

PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scand J Med Sci Sports**, v. 25 Suppl 3, p. 1-72, Dez 2015.

PSILANDER, N. et al. Adding strength to endurance training does not enhance aerobic capacity in cyclists. **Scand J Med Sci Sports**, v. 25, n. 4, p. e353-9, Ago 2015.

PULLINEN, T. et al. Plasma catecholamine responses to four resistance exercise tests in men and women. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v. 80, n. 2, p. 125-131, Jul 1999.

RATJEN, I. et al. Type 1 diabetes mellitus and exercise in competitive athletes. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 123, n. 7, p. 419-422, Jul 2015.

REID, M. B. Invited Review: redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't. **J Appl Physiol (1985)**, v. 90, n. 2, p. 724-731, Fev 2001.

REID, M. B.; KHAWLI, F. A.; MOODY, M. R. Reactive oxygen in skeletal muscle. III. Contractility of unfatigued muscle. **J Appl Physiol (1985)**, v. 75, n. 3, p. 1081-1087, Set 1993.

RICHTER, E. A.; HARGREAVES, M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. **Physiol Rev**, v. 93, n. 3, p. 993-1017, Jul 2013.

RIDDELL, M. C. et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 5, n. 5, p. 377-390, Maio 2017.

RISSANEN, A. P. et al. Central and peripheral cardiovascular impairments limit VO₂(peak) in type 1 diabetes. **Med Sci Sports Exerc**, v. 47, n. 2, p. 223-230, Fev 2015.

ROBINSON, E. et al. Short-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training reduce leukocyte TLR4 in inactive adults at elevated risk of type 2 diabetes. **J Appl Physiol (1985)**, v. 119, n. 5, p. 508-516, Set 2015.

ROBINSON, M. M. et al. Enhanced Protein Translation Underlies Improved Metabolic and Physical Adaptations to Different Exercise Training Modes in Young and Old Humans. **Cell Metab**, v. 25, n. 3, p. 581-592, Mar 2017.

ROCKL, K. S.; WITCZAK, C. A.; GOODYEAR, L. J. Signaling mechanisms in skeletal muscle: acute responses and chronic adaptations to exercise. **IUBMB Life**, v. 60, n. 3, p. 145-153, Mar 2008.

RODRIGUEZ-MIGUELEZ, P. et al. Role of Toll-like receptor 2 and 4 signaling pathways on the inflammatory response to resistance training in elderly subjects. **Age (Dordr)**, v. 36, n. 6, p. 9734, 2014.

ROOIJACKERS, H. M. et al. A Single Bout of High-Intensity Interval Training Reduces Awareness of Subsequent Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes. **Diabetes**, v. 66, n. 7, p. 1990-1998, Jul 2017.

SACKS, D. B. et al. Position statement executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 34, n. 6, p. 1419-1423, Jun 2011.

SALEM, M. A. et al. Is exercise a therapeutic tool for improvement of cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes mellitus? A randomised controlled trial. **Diabetol Metab Syndr**, v. 2, n. 1, p. 47, Jul 2010.

SANDSTAD, J. et al. The effects of high intensity interval training in women with rheumatic disease: a pilot study. **Eur J Appl Physiol**, v. 115, n. 10, p. 2081-2089, Out 2015.

SCHJERVE, I. E. et al. Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. **Clin Sci (Lond)**, v. 115, n. 9, p. 283-293, Nov 2008.

SCHMIDT, M. I. et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Diabetol Metab Syndr**, v. 6, p. 123, 2014.

SCHMITT, J. et al. A 3-week multimodal intervention involving high-intensity interval training in female cancer survivors: a randomized controlled trial. **Physiol Rep**, v. 4, n. 3, Feb 2016.

SERRANO, A. L. et al. Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. **Cell Metab**, v. 7, n. 1, p. 33-44, Jan 2008.

SHERWANI, S. I. et al. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. **Biomark Insights**, v. 11, p. 95-104, 2016.

SHETTY, V. B. et al. Effect of Exercise Intensity on Glucose Requirements to Maintain Euglycemia During Exercise in Type 1 Diabetes. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 101, n. 3, p. 972-980, Mar 2016.

SLUIK, D. et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. **Arch Intern Med**, v. 172, n. 17, p. 1285-1295, Set 24 2012.

SMILIOS, I. et al. Hormonal responses after various resistance exercise protocols. **Med Sci Sports Exerc**, v. 35, n. 4, p. 644-654, Abr 2003.

STECKLING, F. M. et al. High Intensity Interval Training Reduces the Levels of Serum Inflammatory Cytokine on Women with Metabolic Syndrome. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 124, n. 10, p. 597-601, Nov 2016.

STENSVOLD, D.; SLORDAHL, S. A.; WISLOFF, U. Effect of exercise training on inflammation status among people with metabolic syndrome. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 10, n. 4, p. 267-272, Ago 2012.

STENSVOLD, D. et al. Strength training versus aerobic interval training to modify risk factors of metabolic syndrome. **J Appl Physiol (1985)**, v. 108, n. 4, p. 804-810, Abr 2010.

STRATTON, I. M. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. **BMJ**, v. 321, n. 7258, p. 405-412, Ago 2000.

STUBBE, B. et al. The Influence of Type 1 Diabetes Mellitus on Pulmonary Function and Exercise Capacity - Results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 125, n. 1, p. 64-69, Jan 2017.

SULLIVAN, G. M.; FEINN, R. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. **J Grad Med Educ**, v. 4, n. 3, p. 279-w82, Set 2012.

TERADA, T. et al. Exploring the variability in acute glycemic responses to exercise in type 2 diabetes. **J Diabetes Res**, v. 2013, p. 591574, 2013.

THOMAS, D. E.; ELLIOTT, E. J.; NAUGHTON, G. A. Exercise for type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 3, p. CD002968, Jul 19 2006.

THUM, J. S. et al. High-Intensity Interval Training Elicits Higher Enjoyment than Moderate Intensity Continuous Exercise. **PLoS One**, v. 12, n. 1, p. e0166299, 2017.

TIMAR, R. et al. Metabolic syndrome, adiponectin and proinflammatory status in patients with type 1 diabetes mellitus. **J Int Med Res**, v. 42, n. 5, p. 1131-1138, Out 2014.

TONOLI, C. et al. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. **Sports Med**, v. 42, n. 12, p. 1059-1080, Dez 2012.

TOUMI, H.; BEST, T. M. The inflammatory response: friend or enemy for muscle injury? **Br J Sports Med**, v. 37, n. 4, p. 284-6, Ago 2003.

TRESIERRAS, M. A.; BALADY, G. J. Resistance training in the treatment of diabetes and obesity: mechanisms and outcomes. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, v. 29, n. 2, p. 67-75, Mar-Abr 2009.

TURINESE, I. et al. "Metabolic and cardiovascular response to exercise in patients with type 1 diabetes". **J Endocrinol Invest**, Abr 2017.

TURNER, D. et al. Impact of single and multiple sets of resistance exercise in type 1 diabetes. **Scand J Med Sci Sports**, v. 25, n. 1, p. e99-109, Fev 2015.

UMPIERRE, D. et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 305, n. 17, p. 1790-1799, Maio 2011.

VESSBY, J. et al. Oxidative stress and antioxidant status in type 1 diabetes mellitus. **J Intern Med**, v. 251, n. 1, p. 69-76, Jan 2002.

VINCENT, H. K.; TAYLOR, A. G. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. **Int J Obes (Lond)**, v. 30, n. 3, p. 400-418, Mar 2006.

VINETTI, G. et al. Supervised exercise training reduces oxidative stress and cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **Sci Rep**, v. 5, p. 9238, Mar 2015.

WADLEY, A. J. et al. Low volume-high intensity interval exercise elicits antioxidant and anti-inflammatory effects in humans. **J Sports Sci**, v. 34, n. 1, p. 1-9, 2016.

WASSERMAN, K.; MCILROY, M. B. Detecting the Threshold of Anaerobic Metabolism in Cardiac Patients during Exercise. **Am J Cardiol**, v. 14, p. 844-852, 1964.

WHITING, D. R. et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 94, n. 3, p. 311-321, Dez 2011.

WISLOFF, U.; ELLINGSEN, O.; KEMI, O. J. High-intensity interval training to maximize cardiac benefits of exercise training? **Exerc Sport Sci Rev**, v. 37, n. 3, p. 139-146, Jul 2009.

WISLOFF, U. et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. **Circulation**, v. 115, n. 24, p. 3086-3094, Jun 2007.

WOO, J. et al. Antioxidant enzyme activities and DNA damage in children with type 1 diabetes mellitus after 12 weeks of exercise. **Acta Paediatr**, v. 99, n. 8, p. 1263-1268, Ago 2010.

YARDLEY, J. E. et al. Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 35, n. 4, p. 669-675, Abr 2012.

YARDLEY, J. E. et al. Resistance exercise in type 1 diabetes. **Can J Diabetes**, v. 37, n. 6, p. 420-426, Dez 2013.

YARDLEY, J. E. et al. Resistance versus aerobic exercise: acute effects on glycemia in type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 36, n. 3, p. 537-542, Mar 2013.

YARDLEY, J. E. et al. Performing resistance exercise before versus after aerobic exercise influences growth hormone secretion in type 1 diabetes. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 39, n. 2, p. 262-265, Fev 2014.

YARDLEY, J. E. et al. Resistance Exercise in Already-Active Diabetic Individuals (READI): study rationale, design and methods for a randomized controlled trial of resistance and aerobic exercise in type 1 diabetes. **Contemp Clin Trials**, v. 41, p. 129-138, Mar 2015.

YOU, T. et al. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity : current evidence and potential mechanisms. **Sports Med**, v. 43, n. 4, p. 243-256, Abr 2013.

ZALDIVAR, F. et al. Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes. **J Appl Physiol (1985)**, v. 100, n. 4, p. 1124-1133, Abr 2006.

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de um estudo que avaliará os efeitos de diferentes treinamentos físicos sobre parâmetros sanguíneos inflamatórios, de estresse oxidativo e do metabolismo glicêmico. A importância deste estudo reside no fato de que, quanto mais se tiver conhecimento dos benefícios de diferentes tipos de treinamentos no tratamento do Diabetes tipo 1 (DM1), melhor será a saúde e a qualidade de vida destes pacientes, evitando-se mortes prematuras e elevado gasto público; evidenciando-se o benefício desta pesquisa.

Para participar deste estudo, você não deve ser fisicamente ativo (estar há pelo menos 3 meses sem realizar exercícios físicos de forma sistematizada), deve ter idade entre 18 e 40 anos, ser portador de DM1 e níveis de HbA_{1c} < 10%. Fumantes, pacientes com importante perda da função renal, hepática, graves lesões musculares, cardiopatias, retinopatia e/ou recentes infecções não poderão participar do estudo. Recomenda-se que você tenha uma aderência maior que 80% nas sessões dos treinamentos físicos. Todas as avaliações e as sessões de treinamento físico serão realizadas na Escola de Educação Física, Fisioterapia e Dança da UFRGS, localizada na Rua Felizardo, 750 – Jardim Botânico, Porto Alegre.

Inicialmente, todos os indivíduos participarão de um período controle com duração de quatro semanas, na qual serão orientados a manter o nível habitual de atividade física e a não alterar o padrão alimentar usual. Após, os participantes realizarão um treinamento intervalado de alta intensidade, de força, ou a combinação de ambos (de acordo com um sorteio) durante dez semanas, com uma frequência semanal de três vezes. O treinamento intervalado de alta intensidade, nesse caso, é caracterizado pela alternância de períodos de pedalada em alta intensidade com períodos de pedalada em baixa intensidade. Já o treinamento de força (popularmente conhecido como musculação) busca promover o desenvolvimento dos músculos e aumentar a força muscular.

A sessão do treinamento intervalado de alta intensidade terá duração média de 25 minutos. A sessão do treinamento de força terá duração média de 40 minutos, sendo realizados os seguintes exercícios: supino (peitoral maior, tríceps), *leg press* (quadríceps, ísquiotibiais, glúteo máximo), remada baixa (grande dorsal, rombóides, trapézio), flexão dos joelhos (ísquiotibiais), desenvolvimento (deltóides) e puxada alta pela frente (grande dorsal, bíceps) e exercícios abdominais, com intervalo de 1 minuto entre as séries. O grupo que realizar ambos os treinamentos fará musculação e após, o treinamento intervalado de alta intensidade na mesma sessão, a qual durará aproximadamente 60 minutos.

Todas as sessões dos treinamentos físicos serão supervisionadas por profissionais da Educação Física. Além disso, os sujeitos serão intensamente estimulados a não realizarem exercícios físicos sistematizados fora do contexto do estudo e a manterem o seu consumo alimentar habitual durante as intervenções.

Antes do período controle, e antes e após as intervenções, serão realizadas as análises da composição corporal, teste de repetições máximas nos aparelhos de musculação, teste cardiorrespiratório em esteira, aplicação do registro alimentar de três dias e coletas de sangue. Amostras de sangue serão coletadas da veia da região antecubital por um profissional capacitado, no Laboratório de Bioquímica da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Dança da UFRGS. Esta coleta será realizada após oito horas de jejum (sem consumo de álcool e/ou bebidas cafeinadas) e 48 horas sem realização de exercícios físicos. Logo após, os sujeitos poderão fazer uso da insulina e receberão um café da manhã no laboratório.

Os protocolos de treinamento físico podem causar algum desconforto físico como dores musculares e fadiga durante ou após sua realização. Os participantes também poderão apresentar episódios de hipoglicemia ou hiperglicemia/cetoacidose durante e após os testes progressivos no cicloergômetro e as sessões dos treinamentos físicos. Nesse sentido, serão fornecidas bebidas isotônicas e alimentos carboidratados aos participantes em caso de hipoglicemia e os mesmos farão uso de insulina de rápida ação, em caso de hiperglicemia. Ressalta-se que você deverá carregar consigo uma insulina de rápida ação durante as sessões de treinamento físico.

A glicemia capilar e a cetonemia serão monitoradas continuamente antes, durante e logo após as sessões, possibilitando interferências rápidas quando necessárias, como suspensão do exercício físico e/ou consumo de fontes carboidratadas. Além disso, é possível que os sujeitos sintam um pequeno incômodo com a picada da agulha nas coletas de sangue.

A participação no estudo é voluntária e os participantes receberão os resultados de todas as avaliações realizadas. Após a realização do estudo, os voluntários poderão optar pela realização ou não do treinamento mais eficaz, caso tenha sido sorteado para compor um dos outros dois grupos experimentais. Você é livre para realizar perguntas antes, durante e após o estudo, estando livre para desistir do mesmo em qualquer momento, sem prejuízo algum. Qualquer dúvida, dificuldade ou desconforto relacionado ao estudo, entre em contato com os pesquisadores responsáveis: Juliano Bouffleur Farinha ou Alvaro Reischak de Oliveira pelo telefone 3308-5862 ou se preferir pode tirar suas dúvidas diretamente no comitê de ética em pesquisa da UFRGS, localizado à Av. Paulo Gama, 110 - 7º andar, Porto Alegre – RS, pelo fone 3308.3738. Este termo de compromisso livre e esclarecido deverá ser preenchido em duas

vias, sendo uma mantida com o sujeito da pesquisa (você) e outra mantida arquivada pelo pesquisador.

Também que, se houverem dúvidas quanto a questões éticas, poderei entrar em contato com Daniel Demétrio Faustino da Silva, Coordenador-geral do Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospital Conceição pelo telefone 3357-2407. Endereço Av. Francisco Trein 596, 3º andar, Bloco H, sala 1, das 09h às 12h e das 14:30min às 17h;

Data: ___ / ___ / ___

Nome do voluntário: _____

Assinatura: _____

Pesquisador responsável: _____

Este documento foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e do Grupo Hospitalar Conceição.

APÊNDICE 2 – ANAMNESE**NOME:****DATA DE NASCIMENTO:****OCUPAÇÃO:****HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA**

DOSE E HORÁRIOS DAS APLICAÇÕES DE INSULINA:

FREQUÊNCIA E GRAVIDADE DAS HIPOGLICEMIAS:

DOENÇAS CRÔNICAS ALÉM DO DIABETES: () Não; () Sim. Quais?

TABAGISMO: ATUAL: () Não; () Sim. _____ Cigarros por dia. Há _____ anos.

PASSADO: () Não; () Sim. _____ Cigarros por dia. Período:

HIPERTENSÃO ARTERIAL: () Não; () Sim. Desde quando?

DOENÇA RENAL: () Não; () Sim. Desde quando?

DISLIPIDEMIA: () Não; () Sim. Desde quando?

CIRURGIA GERAL: () Não; () Sim. Qual / Quando?

CIRURGIA ORTOPÉDICA: () Não; () Sim. Qual / Quando?

FRATURA: () Não; () Sim. Qual / Quando?

RESTRICÇÕES de MOVIMENTOS ARTICULARES: () Não; () Sim. Qual articulação e desde quando?

MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO: () Não; () Sim. Quais, desde quando e frequência (doses)?

HISTÓRIA FAMILIAR

DOENÇAS CARDIOVASCULARES, AVC ou MORTE SÚBITA PRECOSES: (parentes de 1º grau com idade inferior a 50 anos): () Não; () Sim. Quais, quem e quando?

ATIVIDADES FÍSICAS REGULARES

ATUAL: () Não; () Sim. Onde, Desde Quando, Quais Atividades e com que Frequência:

NO PASSADO: () Não; () Sim. Onde, Quando, Quais Atividades e com que Frequência:

OBSERVAÇÕES:

ANEXO 1 – REGISTRO ALIMENTAR DE TRÊS DIAS



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA



REGISTRO ALIMENTAR

O objetivo deste registro é conhecer os seus hábitos alimentares. Para que eles estejam o mais próximo possível da sua realidade, é importante que você anote TUDO o que comer e beber neste dia, durante as refeições e entre elas. Anote as quantidades (raso, cheio), as medidas caseiras (copo de requeijão, xícara, colher de sopa/chá, concha média, prato raso/fundo). Detalhe o tipo de alimento consumido, se o pão é integral ou branco, se o suco é artificial ou natural, se adoçou com açúcar ou adoçante, se o leite é desnatado ou integral, se comeu alguma fruta ou salada, especificar qual (por exemplo: maçã, banana, rúcula, tomate, etc). Sempre que possível, procure anotar as marcas dos fabricantes (por exemplo, requeijão *nestlé*, pão de sanduíche *nutrella*, etc.), indicar quando o alimento for *light* ou *diet*. Seja o mais preciso e honesto possível, é melhor superestimar a quantidade de alimento consumido do que subestimar, ou não fazer nenhuma estimativa.

Preencher o registro alimentar na véspera da realização do protocolo de pesquisa.

Exemplo de preenchimento:

Hora	Lugar	Medida Caseira	Alimento	Marca
7:00	Casa	1 copo de requeijão	Leite Integral	Santa Clara
		1 colher de sopa cheia	Achocolatado	Nescau
		2 fatias	Pão de Sanduíche	Seven Boys
		1 colher de sopa rasa	Margarina	Becel
		1 fatia média	Queijo lance	
10:00	Fora	1 unidade	Barra Cereal Banana	Nutry
13:00	Fora	1 bife grande	Carne de gado magra	

		8 colheres de sopa	Arroz	
		1 concha média	Feijão	
		2 colheres sopa cheias	Vagem Cozida	
		3 folhas médias	Alface	
		1 colher sopa rasa	Azeite de Oliva	
		2 pegadores	Batata Frita	
16:00	Fora	1 unidade média	Maçã	
		1 pote 200 ml	Iogurte de Morango	Elegê
18:00	Casa	6 unidades	Bolacha Cream Craker	Nestlé
		1 lata	Coca Cola Light	
20:30	Casa	1 prato raso cheio	Macarrão Cozido	
		6 colheres de sopa	Molho de Tomate	Pomarola
		1 bife médio	Peito de Frango	
		½ unidade	Cenoura crua ralada	
		2 rodela grandes	Tomate	
		1 copo requeijão	Suco de Uva	Tang
		2 unidades	Bombom Sonho de Valsa	Lacta

Contato:

Nutricionista Rodrigo Macedo

Telefone: (51) 99656-2740

LEMBRAR DE ANOTAR TIPO, DOSE E HORÁRIO DO USO DE CADA INSULINA !

NOME:

DATA: / /

Horário/Local	Alimento	Medida Caseira
_____h		
_____h		