Thiago Aguiar Andrade

O IMPACTO DE DIFERENTES INTENSIDADES DE EXERCÍCIO SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO EM DIABÉTICOS TIPO 1

Belo Horizonte
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG
2013

Thiago Aguiar Andrade

O IMPACTO DE DIFERENTES INTENSIDADES DE EXERCÍCIO SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO EM DIABÉTICOS TIPO 1

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Educação Física da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Educação Física.

Orientadora: Prof[a]. Dr[a]. Danusa Dias Soares
Co-Orientador: Ms. Gustavo Sena Sousa

Belo Horizonte
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG
2013

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por oportunizar esta excepcional experiência de vida e por me iluminar nos momentos mais difíceis.

Agradeço ao meu Pai, Airton, por acreditar e me ajudar sem medir nenhum esforço em todas as circunstancias desta realização. Juntamente, agradeço minha Mãe, Eliane, pelo seu amor, carinho e cuidado que sempre teve.

Aos meus irmãos Paulo e Luciana que sempre me incentivaram e me apoiaram nas minhas realizações.

À Profa. Danusa, por ser minha orientadora, pela confiança no meu trabalho.

Ao meu co-orientador, Prof. Gustavo, pela dedicação e dicas fundamentais na elaboração deste estudo. Sem dúvida, seu auxilio foi fundamental não só para este trabalho, mas também para minha formação.

Aos estagiários do Laboratório do Movimento do HRTN, por sempre entender os momentos difíceis e por me substituir em alguns momentos de forma brilhante.

À bibliotecária Maria do Rosário, por me ajudar na busca bibliográfica e estruturar a metodologia deste trabalho.

Aos meus amigos, pela descontração e por entender esta época de estudos.

À Jessica, pelo companheirismo carinhoso e por sempre me passar palavras de incentivos visando sempre o crescimento. Agradeço pelo amor e por proporcionar momentos inesquecíveis ao longo da minha graduação.

RESUMO

O Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) é um distúrbio múltimetabólico de etiologia múltipla, caracterizado por hiperglicemia, glicosúria e disfunção endotelial (ADA, 2013). A hiperglicemia crônica aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) (DEVARAJ *et al*., 2007) e altera a capacidade antioxidante (BONNEFONT-ROUSSELOT *et al*., 2000), resultando o quadro de estresse oxidativo elevado. O exercício faz parte do tratamento do DM1, assim como a insulinoterapia e controle alimentar. Dentre os benefícios do exercício físico no DM1 encontram-se a melhora no controle glicêmico, redução de marcadores inflamatórios e redução do estresse oxidativo (WOO *et al.,* 2010). Os efeitos do exercício dependem do tipo, da duração e da intensidade, sendo que a respostas ao estresse oxidativo está diretamente relacionada às mudanças da carga de treinamento. Portanto, o presente estudo tem como objetivo investigar os efeitos do exercício físico em diferentes intensidades no sobre o estresse oxidativo em DM1.

Foi elaborada uma estratégia de busca para o levantamento bibliográfico limitada nos idiomas inglês, português e espanhol na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed.

Concluímos que durante uma sessão de exercício físico de alta intensidade e intensidade moderada ocorre o aumento na produção de EROs e o comprometimento na capacidade antioxidante em DM1. O efeito do exercício físico crônico de intensidade moderado e baixa pode aumentar a defesa antioxidante e diminuir biomarcadores de estresse oxidativo.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Estresse Oxidativo. Exercício Físico.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGEP ï Produtos de glicação avançada

AMP ï Adenosina Monofosfato

DM1 ï Diabetes *Mellitus* tipo 1

CAT ï Catalase

DNA ï Ácido Desoxirribonucleico

ERO´s ï Espécies Reativas de Oxigênio

GPX ï Glutationa Peroxidase

GR ï Glutationa Redutase

GSH ï Glutationa Reduzida

GSSG ï Glutationa Oxidada

HOCl ï Ácido Hipocloroso

HOÅï Radical Hidroxila

H_2O ï Água

H_2O_2 ï Peróxido de Hidrogênio

MDA ï malondinaldeído

MPO ï Mieloperoxidase

NADPH/NADP+ ï Formas reduzida e oxidada da Nicotinamida Adenina-dinucleótido

NO ï Óxido Nítrico

O_2 ï Oxigênio

O_2Åï Radical Superóxido

OMS ï Organização Mundial da Saúde

RLs ï Radicais Livres

RNA ï Ácido Ribonucleico

SOD ï Superóxido-dismutase

VO2máx ï Volume de Oxigênio Máximo

VO2pico ï Volume de Oxigênio Pico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 6

2. JUSTIFICATIVA 9

3. OBJETIVOS 10

3.1 Objetivo Geral 10

3.2 Objetivos Específicos 10

4. METODOLOGIA 11

5. REVISÃO DE LITERATURA 14

5.1 Diabetes *Mellitus* 14

5.1.1 Diabetes *Mellitus* Tipo 1 15

5.2 O estresse oxidativo em indivíduos DM1 17

5.2.1 Estado de Estresse Oxidativo 17

5.2.2 Espécies reativas de oxigênio 18

5.2.3 Antioxidantes 20

5.3 Exercício físico e estresse oxidativo em DM1 25

5.3.1 Exercícios de alta intensidade 26

5.3.2 Exercício de moderada e baixa intensidade 316

6. CONCLUSÃO 34

REFERÊNCIAS 35

1 INTRODUÇÃO

De acordo com os indicadores da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2013), o mundo já vive uma epidemia de diabetes. Já são 347 milhões de pessoas com diabetes. Destacam-se como a principal causa desta epidemia o sedentarismo e os maus hábitos alimentares. Segundo a OMS, a diabetes será a sétima principal causa de morte no mundo em 2030. Em 2025, segundo a Federação internacional de Diabetes (IDF), o Brasil deverá ocupar a quarta posição mundial, chegando a 17,6 milhões de indivíduos portadores de diabetes.

A Diabetes *Mellitus* pode se manifestar na forma de doença auto-imune (DM1) ou ser adquirida ao longo da vida por causas múltiplas, como o sedentarismo e/ou à alimentação inadequada, que acarretam um aumento da resistência à insulina e podem, até mesmo, conduzir a um defeito na secreção desse hormônio pelo pâncreas (DM2) (CARTERI, 2010).

O DM1 é um distúrbio metabólico, caracterizado por hiperglicemia, glicosúria, disfunção endotelial (ADA, 2013; DE ANGELIS *et al.,* 2010) e estresse oxidativo elevado (EO) (DöHOOGE *et al*., 2011). O controle metabólico de pacientes com DM1 é difícil e baseia-se no equilíbrio entre a insulinoterapia, alimentação adequada e atividade ou exercício físico. A intensidade e a duração desse exercício físico podem ter implicações diretas sobre o controle glicêmico do paciente, mas frequentemente, para o tratamento, não tem sido dada atenção especial à especificidade e o controle do exercício.

A hiperglicemia frequentes nos diabéticos, devido ao descontrole no tratamento, aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), podendo ocasionar EO elevado (DAVISON *et al*., 2002). Além disso, o diabético possui uma defesa antioxidante comprometida (BONNEFONT-ROUSSELOT *et al*., 2000).

O EO é caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante do organismo em eliminar ou

neutralizar esses agentes redutores (SCHNEIDER *et al.*, 2004; ATALAY *et al*., 2009; MARTÍN-GALLÁN *et al*., 2007; BONNEFONT-ROUSEELOT *et al.*, 2000; BLOOMER *et al*., 2004). As EROs são átomos ou moléculas com acentuada reatividade química (BLOOMER *et al*, 2004) que estão relacionadas a lesões teciduais, danos a proteínas, lipídeos (lipoperoxidação) e, até mesmo, ao DNA (ATALAY M; 2009 ; BONNEFONT-ROUSEELOT *et al.,* 2000; BLOOMER *et al.,* 2004). Já as defesas antioxidantes incluem o sistema enzimático e o sistema não-enzimático. O sistema enzimático é composto principalmente pela Superóxido Desmutase, Catalase e Glutationa Peroxidase, e o sistema não enzimático pela Glutationa, ácido ascórbico, Ŭ-tocoferol e ɓ-caroteno (SCHNEIDER *et al*; BLOOMER *et al.*, 2004). Logo, já foi confirmado que a concentração elevada de produtos de oxidação proteica e o baixo nível do status antioxidante do corpo são indicadores de EO em indivíduos DM1 (KRZYSTEK-KORPACKA *et al.,* 2008).

O indivíduo DM1 pode potencializar o EO durante a prática de exercício, uma vez que, o próprio exercício aumenta o consumo de oxigênio elevando a formação das EROs. Contudo, este mesmo exercício realizado cronicamente estimula o potencial antioxidante do plasma (DAVISON *et al*., 2002).

Esta dicotomia de alterações metálicas associadas ao impacto do EO nos indivíduos DM1 será diferente dependendo da intensidade, da duração, da frequência e tipo do exercício, além do nível de treinamento do indivíduo (DAVISON *et al*., 2002; COOPER *et al.*, 2002).

O efeito induzido pela prática de exercício físico provoca adaptações importantes no corpo, assim como, aumento da massa muscular, redução da incidência de doenças infecciosas, melhora no sistema cardiorrespiratório, dentre outros. E que estas adaptações sobre os diversos sistemas corporais ocorrem também no sistema antioxidante endógeno (CRUZAT *et al*., 2007).

Parece então que os efeitos no sistema antioxidante endógeno e a produção de EROs ocorrem de maneiras diferentes dependendo de qual será a intensidade do exercício.

Sendo assim, o presente estudo se propõe identificar quais seriam estes diferentes efeitos no exercício físico para a população DM1. De maneira que possibilite oferecer informações relevantes para a prescrição de exercício, assim como para o tratamento destes indivíduos.

2 JUSTIFICATIVA

É consenso na literatura à importância do exercício físico como parte do tratamento do diabetes juntamente com o controle alimentar e a insulinoterapia. Sabe-se também que existem adaptações provocadas pelo exercício físico, assim como a melhora no controle glicêmico tanto cronicamente e agudamente em indivíduos diabéticos tipo 1 (ADA, 2013). Entretanto, o exercício físico agudo causa EO, devido ao aumento de EROs, principalmente em exercícios físico de alta intensidade e extenuantes (CRUZAT, 2007). Já o efeito crônico do exercício irá proporcionar melhoras no potencial antioxidantes endógenos, além de alterações metabólicas positivas (JAIME, 2010).

Contudo, este estudo se faz necessário na busca de informações acerca desta temática sobre as diferentes respostas metabólicas e no EO, ocasionadas devido à exposição de indivíduos DM1 submetidas a exercício físico em diferentes intensidades.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Verificar quais são os impactos de diferentes intensidades de exercício físico sobre o EO em diabéticos tipo1.

3.2 Objetivos Específicos

- Investigar os efeitos agudos e crônicos do exercício físico de alta intensidade no EO em diabéticos tipo 1
- Investigar os efeitos agudos e crônicos do exercício físico de moderada e baixa intensidade no EO em diabéticos tipo 1

4 METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados do Portal de Pesquisa da BVS - Biblioteca Virtual em Saúde, foi pesquisado os descritores na base de dados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Em seguida, foi elaborada uma estratégia de busca para o Portal de Pesquisa da BVS e PubMed. Os descritores em português utilizados foram: Exercício Aeróbico; Consumo de Oxigênio; Corrida Moderada; Caminhada; Limiar Anaeróbio; Equivalente Metabólico; Estresse Oxidativo; Carbonilação Protéica; Produtos Finais de Glicosilação; Radicais Livres; Espécies de Oxigênio Reativas; Radical Hidroxila; Ácido Hipocloroso; Peróxidos; Malondialdeido; Substâncias Reativas com Ácido Tiobarbitúrico; Oxigênio Singleto; Superóxidos Antioxidantes; Depuradores de Radicais Livres; Peroxidação de Lipídeos; Diabetes Mellitus Tipo 1; Hemoglobina A Glicosilada. A busca foi limitada nos idiomas: inglês, português e espanhol e limite de data de publicação nos últimos 10 anos. Os critérios de exclusão dos artigos não selecionados foram: quando presentes nas duas bases de dados; e quando não abordasse os temas desse estudo ï estresse oxidativo, diabetes *mellitus* tipo 1 e exercício físico ï simultaneamente.

Foi elaborado a seguinte estratégia de busca no MEDLINE/PubMed: ("Walking"[Mesh:NoExp] OR "Exercise"[Mesh:NoExp] OR "Oxygen Consumption"[Mesh:NoExp] OR "Jogging"[Mesh] OR "Oxygen Consumption" OR Exercise OR "aerobic exercise" OR Walking OR Jogging) AND ("Oxidative Stress"[Mesh] OR "Thiobarbituric Acid Reactive Substances"[Mesh] OR "Reactive Oxygen Species"[Mesh] OR "Glycosylation End Products, Advanced"[Mesh] OR "Free Radical Scavengers"[Mesh] OR "Lipid Peroxidation"[Mesh] OR "Malondialdehyde"[Mesh] OR "Free Radicals"[Mesh] OR "Antioxidants"[Mesh] OR "Oxidative Stress" OR "Free Radicals" OR "Reactive Oxygen Species" OR Antioxidant OR "Lipid Peroxidation" OR Malondialdehyde OR "Thiobarbituric Acid Reactive Substances") AND ("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh:NoExp] OR "Hemoglobin A, Glycosylated"[Mesh] OR "Hb A1c" OR "Glycosylated Hemoglobin"

OR "Glycated Hemoglobins" OR "Diabetes control" OR "type 1 diabetes mellitus" OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR IDDM OR "Juvenile-Onset Diabetes Mellitus" OR "Sudden-Onset Diabetes Mellitus" OR "Ketosis-Prone Diabetes Mellitus" OR "Autoimmune Diabete") AND "published last 10 years"[Filter] AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang]). Esta estratégia recuperou 45 referências.

Para a BVS foi utilizado a seguinte estratégia: (Exercício OR Exercise OR Ejercicio OR "Exercício Aeróbico" OR "aerobic exercise" OR aerobic OR Caminhada OR Walking OR Caminata OR Jogging OR ñCorrida Moderadaò OR Trote OR "Consumo de Oxigênio" OR "Oxygen Consumption" OR "Consumo de Oxígeno" OR "Limiar Anaeróbio" OR "Equivalente Metabólico" OR "Exercício Aeróbico" OR "aerobic exercise") AND ("Oxidative Stress" OR "Estrés Oxidativo" OR "Estresse Oxidativo" OR "Carbonilação Proteica" OR "Free Radicals" OR "Radicales Libres" OR "Radicais Livres" OR "Reactive Oxygen Species" OR "Especies de Oxígeno Reactivo" OR "Espécies de Oxigênio Reativas" OR "Radical Hidroxila" OR "Ácido Hipocloroso" OR Peróxidos OR "Oxigênio Singleto" OR Superóxidos OR "Radicais de Oxigênio" OR "Espécies Reativas de Oxigênio" OR mh:D27.505.519.217$ OR Antioxidants OR Antioxidantes OR Antioxidante OR "Antioxidant enzyme" OR "oxidative stress" OR "Peroxidação de Lipido" OR "Lipid Peroxidation" OR "Peroxidacion de Lipido" OR "Depuradores de Radicais Livres" OR "Free Radical Scavengers" OR "Depuradores de Radicales Libres" OR "Produtos Finais de Glicosilação" OR "Productos Finales de Glicosilación Avanzada" OR "Advanced Glycosylation End Products" OR Malondialdeído OR Malondialdehído OR Malondialdehyde OR "Substâncias Reativas com Ácido Tiobarbitúrico" OR "Sustancias Reactivas al Ácido Tiobarbitúrico" OR "Thiobarbituric Acid Reactive Substances") AND ("Hemoglobina A Glicosilada" OR "Hb A1c" OR "hemoglobina glicosilada" OR (Diabetes Mellitus Tipo 1) OR "Diabetes Mellitus Instável" OR "Diabetes Mellitus Insulino-Dependente" OR "Diabetes Mellitus Dependente de Insulina" OR "Diabetes Mellitus de Início na Juventude" OR "Diabetes Mellitus com Tendência à Cetose" OR Dmid OR "Diabetes Auto-Imune" OR "Diabetes Mellitus de Início Súbito" OR "Glycosylated Hemoglobin" OR "Glycated Hemoglobins" OR "Diabetes control" OR "type 1 diabetes mellitus" OR "Insulin-

Dependent Diabetes Mellitus" OR IDDM OR "Juvenile-Onset Diabetes Mellitus" OR "Sudden-Onset Diabetes Mellitus" OR "Ketosis-Prone Diabetes Mellitus"). Nesta estrategia obteve 2 referências na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); 64 referências no Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE); e 11 referências na Biblioteca Cochrane. Entretanto, foram selecionadas 15 referências sendo 7 de revisão e 8 experimentais.

5 REVISÃO DE LITERATURA

5.1 Diabetes *Mellitus*

Segundo o *American College of Sports Medicine* (2007), o DM1 é um grupo de doenças metabólicas que resultam de defeitos na secreção de insulina e/ou na ação da insulina. Desde 1997, os tipos de diabetes foram classificados pelas origens etiológicas múltiplas, associadas a complicações agudas e crônicas (DE ANDELIS 2010). O DM1 é causado pela destruição autoimune das células ϐ-pancreáticas produtoras de insulina. A deficiência absoluta de insulina e uma alta propensão para a cetoacidose são as características comuns dos pacientes diabéticos do tipo 1 (ADA 2013). O DM2 é causado pela resistência à insulina ou pela deficiência em sua secreção. Aproximadamente 90% a 95% de todos os diabéticos são do tipo 2 (CDCP 2007). O DM2 está associado com um excesso de gordura corporal, porém a característica primária é uma distribuição da gordura nos segmentos corporais superiores, independentemente da quantidade de gordura corporal total. Ao contrário do DM1, o DM2 está associado frequentemente às concentrações elevadas de insulina.

Existem outros tipos de diabetes que são relacionados aos defeitos genéticos da função da célula beta e da ação da insulina; a doenças pancreáticas; a doenças endócrinas; a indução por fármacos ou agentes químicos; as infecções; formas raras de diabetes autoimune; e a diabetes gestacional (DE ANGELIS *et al*., 2010). Contudo, segundo a ADA, percebe-se que esta classificação destes tipos da diabetes baseia-se no processo patogênico.

O objetivo do tratamento do diabetes é o controle da glicemia, que inclui dieta, medicações e exercício físico. Foi documentado que o tratamento intensivo destinado a controlar a glicose sanguínea reduz o risco de progressão das complicações diabéticas em 50% a 75% nos adultos DM1 (DCCT Research Group 1993) .

5.1.1 Diabetes *Mellitus* Tipo 1

Antes denominada de diabetes insulinodependente ou diabetes juvenil, o diabetes tipo 1 ocorre em 10% dos diabéticos, e essa ocorrência acomete preferencialmente crianças e adolescentes (DE ANGELIS *et al*., 2010).

No DM1, há destruição das células ϐ-pancreáticas pode ser por causa de doenças autoimune ou idiopáticas. O grau de destruição celular e variável, sendo rápido e intenso em crianças e adolescentes, levando a necessidade precoce e permanente do tratamento com insulina e risco de cetoacidose, ou de instalação mais lenta em adultos, que podem reter a função residual das células ϐ por até alguns anos após o diagnostico (SILVA *et al*., 2008). Devido esta disfunção pancreática o DM1 pode encontra-se em hiperglicemia ou hipoglicemia.

O quadro de hiperglicemia aguda, ou cetoacidose diabética é manifestado quando os níveis de glicose estão maiores que 400 mg/dL (DE ANGELIS,2010). Os hormônios do estresse, tal como, catecolaminas, hormônio do crescimento, cortisol e glucagon, atuam de forma contrária a insulina, aumentando o aporte energético para a célula, ou seja, disponibilizando mais carboidratos para a produção de energia. Além disso, ocorre o catabolismo de lipídeos, proteínas e aminoácidos, para produzir ainda mais carboidratos e também corpos cetônicos (Mc ARDLE *et al*., 2003)

Outra complicação aguda do DM1 é a hipoglicemia, que é caracterizado quando os valores de glicemia estão abaixo de 70 mg/dL. Apesar de não estar envolvida diretamente com as complicações crônicas, ela desencadeia forte reação de alarme, devido à privação de glicose no cérebro (POORTMANS *et al.*, 1986). Nesta complicação, o indivíduo DM1 busca na alimentação o carboidrato, que em quantidades elevadas, pode levar ao descontrole glicêmico.

As complicações mais danosas no DM1 se dão basicamente como consequência da hiperglicemia crônica. De acordo com Lehto *et al.* (1999), um dos principais preditores de doença arterial coronariana em diabéticos é o descontrole glicêmico.

A hiperglicemia crônica no indivíduo DM1 está associada a uma série de doenças, como, por exemplo, disfunção endotelial, aterosclerose, retinopatia,

nefropatia, neuropatia periférica, neuropatia autonômica, doenças cardíacas, hipertensão, oxidação lipoprotéica e EO. Além disso, indivíduos diabéticos podem apresentar resistência à insulina (YKI-JARVINEN E KOIVISTO, 1986; DIB, 2006) e desenvolver um quadro de síndrome metabólica (DIB, 2006). Dentre estas complicações crônicas do diabetes podem ser divididas em: doenças microvasculares (retinopatia diabética e nefropatia), doenças macrovasculares e neuropatia diabética. A doença cardiovascular é bem conhecida em DM1 (KANNEL W.B., 1979) e tem sido atribuída à associação entre disfunção endotelial (DE) e inflamação crônica (SCHRAM *et al.*,2003, YKI-JARVINEN E KOIVISTO, 1986; DIB, 2006).

No estudo realizado por DEVARAJ *et al*. (2007), foi analisado biomarcadores sistêmicos e celulares do processo inflamatório e de EO, comparando pacientes DM1 com e sem complicações microvasculares em relação a indivíduos controle (sem DM1). Neste estudo, encontram uma maior concentração de proteína C-reativa, nitrotirosina, seletina E, superóxido de monócitos e citocinas nos DM1 com e sem complicação. Além disso, houve um significativo aumento de liberação de ânions superóxido e de interleucina 1 (IL-1) em DM1 com complicações. Com isso, indicando o aumento do processo inflamatório e da situação de EO. Este estudo corrobora com os achados de Erciyas *et al.* (2003), onde crianças DM1 mau controladas apresentaram aumento dos níveis de MDA (malondinaldeído - biomarcador de peroxidação lipídica) , índice de MDA / LDL, e dislipoproteinemia, apresentando alto risco de aterosclerose e complicações vasculares.

Alguns mecanismos, como: aumento da atividade da via dos polióis, a glicação não-enzimática das proteínas com a produção dos produtos finais da glicação avançada (AGEs), aumento dos radicais livres (RL), alterações da proteína kinase C e biomarcadores de EO são mencionados na literatura como os principais mecanismos envolvidos nas disfunções endoteliais e na arterogênese, que precedem as graves complicações vasculares presentes DM1 (SCHALKWIJK, 2005 BONNEFONT-ROUSEELOT *et al*., 2000; ATALAY *et al.,* 2002).

Contudo, parece que estas complicações crônicas ocasionadas pela hiperglicemia em DM1, estão envolvidas com alguns mecanismos da elevação do

EO (LO, LIN E WANG, 2004; MARTÍN-GALLÁN, 2005; ATALAY M., 2002; BONNEFONT-ROUSSELOT *et al*. 2000; ERCIYAS 2004, DEVARAJ *et al*., 2007).

5.2 O estresse oxidativo em indivíduos DM1

5.2.1 Estado de Estresse Oxidativo

A molécula de oxigênio (O_2) vive um paradoxo nos seres biológicos, uma vez que, mesmo sendo fundamental para a produção de energia intracelular, atuando como aceptor final de elétrons na cadeia respiratória mitocondrial, é diretamente responsável pela produção de EROs (PEREIRA, 2002). Estima-se que, 95 a 98% do oxigênio total utilizado pela mitocôndria irá produzir energia e água como produto final. Entretanto, uma pequena fração desse oxigênio (2 a 5%) é reduzido univalentemente, dando início à formação de EROs (HALLIWELL *et al.*, 1999).

O quadro de EO é caracterizado pelo desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, de forma que o primeiro esteja predominante (DRÖDGE, 2002). Um dos principais mecanismos de lesão do EO é a peroxidação lipídica, ou seja, a oxidação da camada lipídica da membrana celular. Além disso, o EO pode gerar danos a proteínas, ao DNA, e também participando na formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), sendo este responsável por provocar diversas alterações na função celular e, portanto, dano tecidual (BONNEFONT-ROUSSELOT *et al.*, 2000). Para avaliação do EO são utilizados 3 tipos de marcadores clássicos: marcadores de peroxidação lipídica, a capacidade antioxidante total no plasma, e os sistemas de defesa antioxidantes específicos (BONNEFONT-ROUSSELOT *et al.*, 2000). Alguns desses marcadores comumente usados são, por exemplo, ácido tiobarbitúrico (TBARS) que quantifica malondialdeído (MDA), hidroperóxidos (LH), nitrotirosina, F2-isoprostanos, sendo o ultimo considerado o biomarcador sistémico padrão ouro de peroxidação lipídica das medidas indiretas (MILNE, 2008).

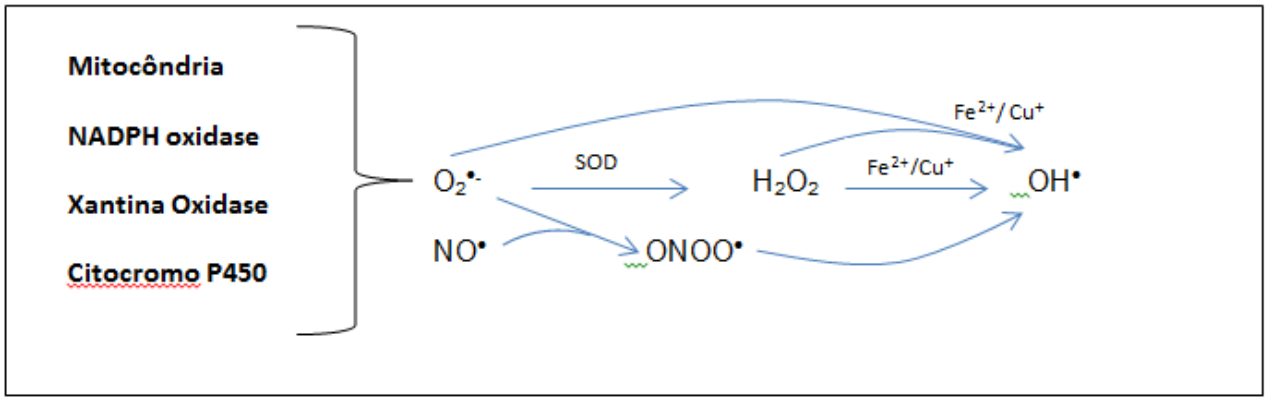
5.2.2 Espécies reativas de oxigênio

Os oxidantes são substancia presentes no organismo participando nos processos regulatórios de sinalização celular e efeitos oxidativos (POWERS e JACKSON, 2008; DRÖDGE, 2002). As EROs são oxidantes que possui alta reatividade, contemplando as espécies químicas radicais livres (RLs) que são os átomos ou moléculas que possuem um ou mais elétrons desemparelhados na camada de valência, quanto as não radicais livres, uma definição para os átomos e moléculas que geram alta radioatividade sem apresentarem o desemparelhamento de elétrons (DRÖDGE, 2002).

Os radicais livres mais relevantes na regulação biológica são superóxido (O2Å$^-$) e oxido nítrico (ONÅ) (DRÖDGE, 2002; POWERS e JACKSON, 2008), Mas alguns efeitos reguladores são mediadas também pelo peróxido de hidrogénio (H_2O_2) (não radical livre) e outros EROs que são quimicamente derivado de superóxido (POWERS E JACKON, 2008; DRÖDGE, 2002). O ânion superóxido é formado como intermediário em reações bioquímicas pela redução univalente do oxigênio molecular (tripleto) ($^3O_2$). Esse processo é mediado por enzimas como a citocromo P450 oxidase, a NAD(P)H oxidase, a xantina oxidase e, não enzimaticamente, na mitocôndria, por componentes da cadeia transportadora de elétrons, como a semi-ubiquinona (DRÖDGE, 2002; POWERS e JACKSON, 2008). Em um processo chamado dismutação, catalisado pela enzima superóxido dismutase (SOD) (antioxidante) é responsável por acelerar a formação de peróxido de hidrogênio que, por sua vez, e formado quando o radical superóxido recebe mais um elétron e dois íons de hidrogênio (SCHNEIDER, 2004) . O radical hidroxila (OHÅ) é um dos EROs mais reativos, pois pode reagir e alterar qualquer estrutura celular que esteja próxima e assim influenciar enzimas, membranas ou ácidos nucléicos. Este radical pode ser formado quando o peróxido de hidrogênio reage com metais de transição ferro ou cobre (Fe^{2+}/Cu^{+}) (reação Feton) e também quando o peróxido de hidrogênio reage com o superóxido (reação Haber-Weiss), sendo esta reação catalisada pelos mesmo íons da reação anterior (HALLIWELL *et al*., 1999; SCHNEIDER, 2004; PREREIRA, 2002) (FIG. 1). O oxido nítrico é conhecido por ter

várias funções de sinalização e pode facilmente reagir com o superóxido, formando um não radical livre altamente reativo, peroxinitrito ($ONOO^-$), que conduz à depleção de grupos tiol nas células (POWERS & JACKON, 2008). Além disso, o peróxinitrito também pode levar à formação de um oxidante com características do radical hidroxil (SCHNEIDER, 2004).

FIGURA 1.Via para a produção de EROs



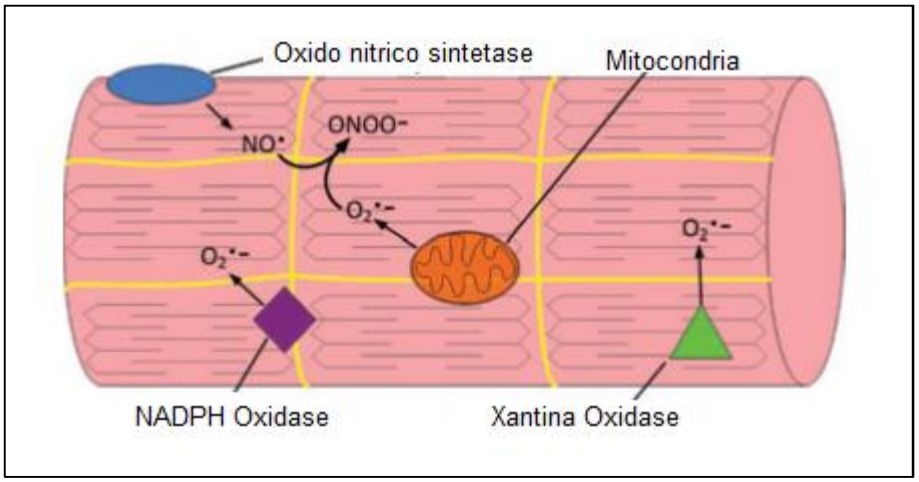
Via para a produção de EROs ï $O_2^{\cdot -}$ (Radical ânion superóxido); $OH^{\cdot}$ (radical hidroxila); H_2O_2 (peróxido de hidrogênio); $NO^{\cdot}$ (óxido nítrico); $ONOO^{\cdot}$ (ânion peroxinitrito).

Dentre as diversas fontes de produção do EROs na célula muscular, destaca-se a cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, reticulo sarcoplasmático, túbulos transversos, sarcolema e no citosol (POWERS & JACKSON, 2008) (FIG. 2). Mas, em outras células podem ser produzidas no citoplasma ou em membranas, e seu alvo celular tem relação com seu sítio de formação. (YU; ANDERSON, 1997 citado por SAMPAIO 2010)

Vários estudos têm mostrado que a diabetes mellitus (tipo I e II) é acompanhada por um aumento da formação de radicais livres e a diminuição da capacidade antioxidante, levando a danos oxidativos de componentes celulares (BASHAN *et al.*, 2009; BONNEFONT-ROUSSELOT *et al.*, 2000) . Existem várias fontes de EROs na diabetes, incluindo aqueles de origem mitocondrial e não

mitocondrial. As EROs são produzidos por quatro importantes mecanismos molecular envolvidos em danos oxidativos. Mecanismos como: a ativação da proteína quinase C (PKC), aumento da via de fluxo hexosamina, o aumento do produto final de glicação avançada (AGE) e aumentou na via de fluxo de poliol (ROLO, 2006). Além destas vias, as EROs podem ser produzidas pela DM1 por auto-oxidação de glicose e metabolismo de prostaglandina (LAAKSONEN e SEN, 2000; TESFAMARIAM,1994).

FIGURA 2.Produção de EROs no musculo esquelético



Note-se que o radical superóxido (O2 Å-), pode ser produzido em vários locais no interior das fibras musculares, incluindo o NADPH oxidase, xantina oxidase e mitocôndrias.
Fonte ï Powers *et al* 2010, 2.

5.2.3 Antioxidantes

A contenção da produção e dos efeitos deletérios causados pelas EROs é realizado por antioxidantes, que por sua vez, podem será adquiridos de forma exógena, ou podem ser produzido pelo organismo. Existem antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos. As enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase

(CAT) e glutationa peroxidase (GPx) atuam com a prevenção da produção das EROs (JI, 1995; MASTALOUDIS *et al*., 2001; DRÖGE, 2002; URSO; CLARKSON, 2003). Estas são substancia antioxidantes com maior presença intracelular a atuam de forma conjunta diminuindo a reatividade dos radicais superóxido, hidroxila e do não radical livre, peróxido de hidrogênio. Dentre os antioxidantes não enzimáticos ou químicos, destacam-se ácido ascórbico (Vitamina C), ácido tocoferol (Vitamina E), carotenoides (Vitamina A), glutationa (GSH), ubiquinona (Coenzima Q10) e cisteína (DRÖDGE, 2002; SILVEIRA, 2004). Existem também compostos que tem baixa atividade antioxidante, porém quando presentes em altas concentrações podem contribuir significativamente para a remoção dos radicais livres, como, por exemplo, os aminoácidos, os peptídeos e as proteínas (DRÖGE, 2002).

Cada antioxidante possui uma função específica para a contenção das EROs. Mas, também atuam de forma conjunta para reduzir a reatividade das EROs. Além disso, os antioxidantes participam de sinalizações para a produção de mais antioxidantes (FERREIRA *et al*., 2009; DRÖDGE, 2002) (Tabela1).

A superóxido dismutase (SOD) constitui a primeira linha de defesa contra o excesso de oxidantes (GATÉ *et al*., 1999) e foi a primeira enzima antioxidante descoberta que metabolizava EROs (DRÖGE, 2002). Nas células eucarióticas, o ánion superóxido (O2Å) pode ser metabolizado pelo peróxido de hidrogênio através de duas isoenzimas da SOD contendo metais, uma SOD dependente de manganês (Mn-SOD) presente na mitocôndria, e a SOD dependente dos íons zinco e cobre (Zn/ Cu-SOD), citosólica. Nos dois casos, a reação catalisada pela enzima SOD, envolve a formação de peróxido de hidrogênio. Uma das funções mais importantes da enzima SOD é impedir a formação do superóxido, já que este último pode reagir com o óxido nítrico, resultando na formação do peroxinitrito (FIG.1) (GATÉ *et al*., 1999).

A catalase (CAT) é a segunda enzima que atua na desintoxicação celular (DRÖGE, 2002). Essa enzima reduz o peróxido nítrico em moléculas de água e oxigênio (GATÉ *et al*., 1999). A enzima CAT compartilha essa função com a glutationa peroxidase (GPx), embora a especificidade e afinidade com o substrato

sejam diferentes (DRÖGE, 2002). A enzima CAT está amplamente distribuída na célula, sendo encontrada em alta concentração principalmente nos peroxissomos e vesículas ligadas à membrana plasmática. Na mitocôndria e outras organelas celulares também apresentam considerável atividade de CAT (DRÖGE, 2002).

A glutationa peroxidase (GPx) é uma enzima que catalisa a redução de peróxido de hidrogênio e hidroperóxidos orgânicos (ROOH) em água e álcool, respectivamente, usando a glutationa reduzida (GSH) como doadora de elétrons que se transforma em glutationa oxidada (GSSG). A GPx é encontrada tanto no citoplasma como na matriz mitocondrial da célula (DRÖGE, 2002). Glutationa redutase é outra enzima associada à membrana e está envolvida no metabolismo da glutationa, pois permite a conversão de GSSG para GSH via oxidação de NADPH a NADP+ (carreadores de elétrons). Esta reação é essencial para a viabilidade de GSH in vivo (GATÉ *et al*., 1999).

Entre as substâncias antioxidantes não enzimáticas, temos a glutationa (GSH), que representa a maior fonte não proteica de grupos tiois (-SH) no corpo. É considerada o antioxidante fisiológico chave devido sua alta capacidade de doar elétrons, juntamente com a sua elevada concentração intracelular.Com isso, a GSH é uma molécula de grande poder redutor (AGUILAR-SILVA *et al*., 2002). A GSH é encontrada em grandes quantidades em órgãos expostos a toxinas como os rins, o fígado, os pulmões e os intestinos (concentrações milimolares) e em pequenas quantidades nos fluidos corporais (concentrações micromolares).

QUADRO 1

Localização e ação dos principais antioxidantes		
Enzimáticos	**Localização celular**	**Ação**
Mn-SOD	Mitocôndria	Dismutação dos radicais superóxidos
Cu,Zn-SOD	Citosol	Dismutação dos radicais superóxidos
GSH peroxidase	Citosol e mitocôndria	Remoção do H_2O_2 e hidroperóxidos orgânico
Catalase	Citosol e mitocôndria	Remoção do H_2O_2
Não-		

enzimáticos		
Vitamina E	Membranas celulares	Antioxidante mais atuante contra a peroxidação lipídica
Vitamina C	Citosol	Elimina uma longa variedade de EROs de fase aquosa
GSH	Citosol e mitocôndria	Remoção do H_2O_2

Mn-SOD: enzima superóxido dismutase dependente de manganês; Cu,Zn-SOD: enzima superóxido dismutase dependente de cobre e zinco; GSH peroxidase: enzima glutationa peroxidase; H2O2: peróxido de hidrogênio; GSH: glutationa; EROs: espécies reativas de oxigênio.
Fonte ï VANCINI , 2002, 49

Na célula, a GSH está envolvida na síntese de proteínas, no transporte de aminoácidos, na síntese de DNA e geralmente, na desintoxicação celular. Além disso, a GSH participa da conversão de peróxido em água, e na redução de hidroperóxidos lipídicos, diminuindo a formação de EROs (GATÉ *et al*., 1999), também pode remover os radicais de oxigénio diretamente selecionados e auxiliar na reciclagem de vitaminas C e E (GOLBIDI, 2011). A partir disso, os níveis de GSH trazem importantes informações sobre o balanço oxidante/antioxidante no organismo.

A eficiência do sistema de defesa antioxidante depende também da alimentação, pois apenas antioxidantes endógenos podem não serem capazes de diminuir os efeitos nocivos das EROs (HALLIWELL *et al*., 1996). A ingestão de vitaminas e nutriente é de fundamental importância para aumentar o aporte antioxidante não enzimático, além de melhor a capacidade de antioxidantes endógenos. Pois, esta capacidade podem sofrer modificações, devido ao exercício físico, envelhecimento, nutrição e doenças, como câncer e diabetes (DRÖDGE, 2002; FERREIRA *et al*., 2009; POWERS E JACKSON, 2008; DAVISON *et al. 2*008).

Dos antioxidantes exógenos destacam-se os de características lipofílicas (Vitamina E , Vitamina A e ubiquinona) e os hidrofílicos (Vitamina C) . Todos estes atuam diretamente nas EROs, podendo minimizar ou impedir as lesões provocadas por estes agentes danosos(SAMPAIO 2010, DAVISON *et al. 2*008).

No estudo realizado por Davison *et al.* (2008) verificou se a suplementação com Vitamina C atenua a peroxidação lipídica e a formação de radicais livres em indivíduos DM1, submetidos a análise em repouso e exercício. O autor concluiu que a suplementação oral de 1g com Vitamina E atenuou o EO, que, por sua vez, foi confirmado em uma menor formação de EROs através de uma análise direta (espectroscopia), e menores concentrações de biomarcadores de peroxidação lipídica, tanto no grupo DM1 com e sem exercício.

Já é consenso na literatura que o treinamento promove uma regulação positiva nos mecanismos de defesa antioxidante em vários tecidos, provavelmente devido ao aumento dos níveis de EO durante a sessão de exercício. Valores baixos ou moderados de EROs, produzidas durante o treinamento, podem ocasionar o fenômeno denominado *hormesis*. Este fenômeno descreve que as respostas biológicas são geralmente favoráveis quando há a exposições de baixas concentrações de toxinas e outros estressores (GOLBIDI, 2011; STOPPA *et al*., 2006). Isso quer dizer que as EROs produzidas durante o exercício físico agudo pode ser benéfico, evocando adaptações específicas, tais como o aumento de antioxidante, reparação de danos oxidativos, o aumento da resistência ao EO e menores níveis de danos oxidativos. Por outro lado, a produção excessiva de EROs encontrada em exercícios extenuantes é geralmente associada com efeitos prejudiciais (STOPPA *et al*, 2006).

Em um estudo realizado por Moien-Afshari (2008), ratos db/db submetidos a exercício de baixa intensidade aumentaram a produção das enzimas Cu / Zn-SOD, enquanto exercício de intensidade moderada aumentou Mn-SOD. Entretanto não se sabe o motivo dos mecanismos fisiológicos do aumento preferencial para estes antioxidantes superóxidos (SODs) em exercício nos indivíduos DM1 (GOLBIDI, 2011). Outros estudos alegam também que o exercício aumenta a atividade da glutamina peroxidase no fígado, rins e coração (REDDY-AVULA, 1999), bem como no músculo esquelético (KARANTH, 2005).

Nos diabético a capacidade antioxidante e reduzida (GOLBIDI, 2011; STOPPA *et al*., 2006). A hiperglicemia induz a diminuição desta capacidade

provocando a suscetibilidade dos indivíduos DM1 ao EO em repouso (DAVISON *et al. 2*008). A associação de hiperglicemia com o exercício físico extenuante pode induzir dano celular ao alterar o sistema de defesa antioxidante (STOPPA *et al*, 2006). Com isso, o indivíduos DM1 pode potencialmente ser mais suscetível ao EO induzido pelo exercício (DAVISON *et al*., 2002; LAAKSONEN *et al*., 1996).

5.3 Exercício físico e estresse oxidativo em DM1

O exercício físico é considerado parte do tratamento do Diabetes Mellitus, juntamente com a alimentação adequada e medicamentos, objetivando manter as condições metabólicas do indivíduo próximas ao normal, evitando as complicações crônicas provenientes do descontrole desta síndrome (ADA, 2013; GUYTON e HALL, 2006; DE ANGELIS *et al*., 2005; HEYMAN *et al.,* 2007; RAMALHO e SOARES, 2008).

Algumas adaptações ao exercício são encontradas com maior frequência na literatura (DE ANGELIS *et al.,* 2007; MCARDLE, KATCH e KATCH, 2008).O aumento da densidade capilar e do tamanho das fibras musculares, potencialização da atividade da glicogênio sintetase e da atividade de enzimas glicolíticas e oxidativas, bem como a ajuda na expressão e translocação do GLUT4 na membrana da célula. Todas essas adaptações irão contribuir para o melhor controle glicêmico tanto agudo quanto cronicamente.

Entretanto, vários estudos confirmam que indivíduos diabéticos possui um maior potencial para agravar EO em comparação a indivíduos saudáveis tanto em repouso e também em exercício (LAAKSONEN e*t al.,*1996; ATALAY *et al.,* 1997; ROSA *et al.*, 2009; BELOTTO *et al.,* 2010; STOPPA. *et al,* 2005).

Resultados de estudos indicam que a associação de hiperglicemia com o exercício físico extenuante pode induzir dano celular ao alterar o sistema de defesa antioxidante (STOPPA *et al.,* 2006)

Existem evidências que a intensidade do treino de resistência e a duração das sessões influenciam a capacidade de adaptação do sistema antioxidante. Além disso, estudos realizados indicam que há um aumento na peroxidação lipídica tanto em exercícios aeróbicos quanto anaeróbicos em indivíduos saudáveis. Leaf *et al.* (1997) sugerem que em indivíduos saudáveis o exercício físico induz a peroxidação lipídica transitoriamente e que existe remoção dos produtos da lipoperoxidação durante a fase de recuperação. Powers *et al.* (1993) verificaram que a combinação de diferentes intensidades (baixa, moderada e elevada) e durações diárias (30, 60 e 90 minutos/dia) do treino promoveu efeitos diferenciados na regulação das enzimas antioxidantes SOD, CAT e GPX no ventrículo esquerdo em ratos. Nenhuma das combinações referidas induziu incrementos na atividade da CAT e GPX em ambos os ventrículos, sendo que a da SOD aumentou após treino de intensidade elevada para todas as durações diárias (ventrículo direito e esquerdo) e após treino de intensidade moderada de 90 minutos/dia (ventrículo direito).

De forma geral, os danos celulares casados pelo EO são mais acentuados em indivíduos destreinados que realizam intensidade elevadas ou acima dos níveis de suas condições físicas. Por outro lado, as adaptações ao treinamento pode gerar adaptações e diminuir os efeitos deletérios dos EROs (MC ARDLE *et al.,* 2001).

Existem poucos estudos com o controle da intensidade avaliando o EO em indivíduos DM1. Nos estudos encontrados, o EO nem sempre foi avaliado com os mesmos biomarcadores. Além disso, foram realizados diferentes protocolos de exercício físico, analisando em animais e humanos.

5.3.1 Exercícios de alta intensidade

Dentre os exercício de alta intensidade podemos destacar os exercícios de explosão (sprint), os exercícios de força (concêntrico, excêntrico e isométrico, corridas de velocidade), testes máximo ou sub-máximos e quando a intensidade for maior que Ó70% do consumo de oxigênio máximo $VO_{2máx}$ (CRUZAT *et al.,* 2007).

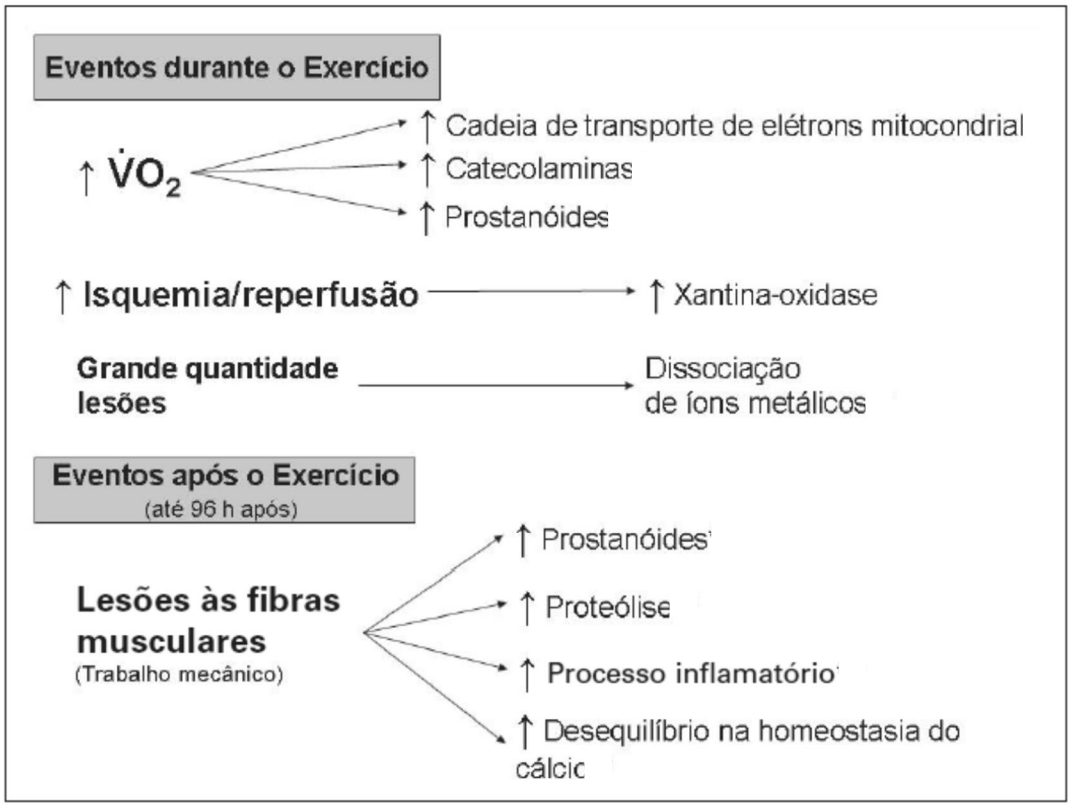
Na maioria dos estudos analisando o EO e exercício, verifica-se que quanto maior é a intensidade do exercício, maior é a síntese de EROs. Indivíduos que se submetem a exercícios intensos e prolongados ou treinos exaustivos, ou ainda, que possuem frequência de treinamento muito elevada, podem suplantar a capacidade do sistema antioxidante endógeno em decorrência, promover graves lesões musculares com consequente processo inflamatório local e EO elevado (CRUZAT *et al.,* 2007).

Nesse contexto, o exercício físico intenso aumenta de 10 a 20 vezes o consumo total de oxigênio do organismo, elevando também de 100 a 200 vezes a captação de oxigênio, induzindo à formação excessiva de EROs associada ao metabolismo energético acelerado (ZANELLA *et al.,* 2007). Durante o exercício físico intenso de curta duração, na cadeia de transporte de elétrons, há a perda de atividade enzimática da citocromo oxidase (enzimas responsáveis por proteger a célula da produção de EROs nas mitocôndrias) e aumentando a pressão de elétrons na cadeia respiratória, com formação concomitante de semi-ubiquinona, ocasionado maior aporte de radical superóxido (PEREIRA, 2002). Além deste fator, mecanismo como: isquemia-reperfusão muscular; auto-oxidação de catecolaminas; neutrófilos ativados no sítio inflamatório de músculos lesados; aumento da síntese de ácido lático e catecolaminas; elevado processo inflamatório após exercício; também contribuem significativamente para a produção de EROs (FIG. 3).

Na produção citoplasmática de EROs, o exercício físico intenso faz com que ocorra elevação da atividade do ciclo de degradação das purinas (FIG. 4). Nesse ciclo, a adenosina monofosfato é desaminada pela enzima adenilato desaminase à inosina monofosfato, que se acumula no músculo esquelético durante o exercício. Além disso, pode ocorrer uma via secundária de sua metabolização, ocasionando a formação de hipoxantina, xantina, ácido úrico, oxi-radicais, peróxido de hidrogênio e produtos finais da degradação de adeninas. Nesse caso, na presença de oxigênio molecular, a enzima xantina oxidase catalisa a oxidação da hipoxantina a xantina e esta a ácido úrico. Em repouso, essa enzima está na forma de xantina desidrogenassem (pouco ativa). Quando há isquemia provocada pelo exercício

intenso agudo, a xantina desidrogenase é convertida à forma oxidase usando o oxigênio molecular como aceptor de elétrons, gerando com isso íon superóxido e peróxido de hidrogênio (FERREIRA *et al*., 2008). No momento em que o tecido é reperfundido, ou seja, durante o relaxa mento muscular, o processo de redução do oxigênio torna-se elevado, formando também radical hidroxila (ÅOH-).

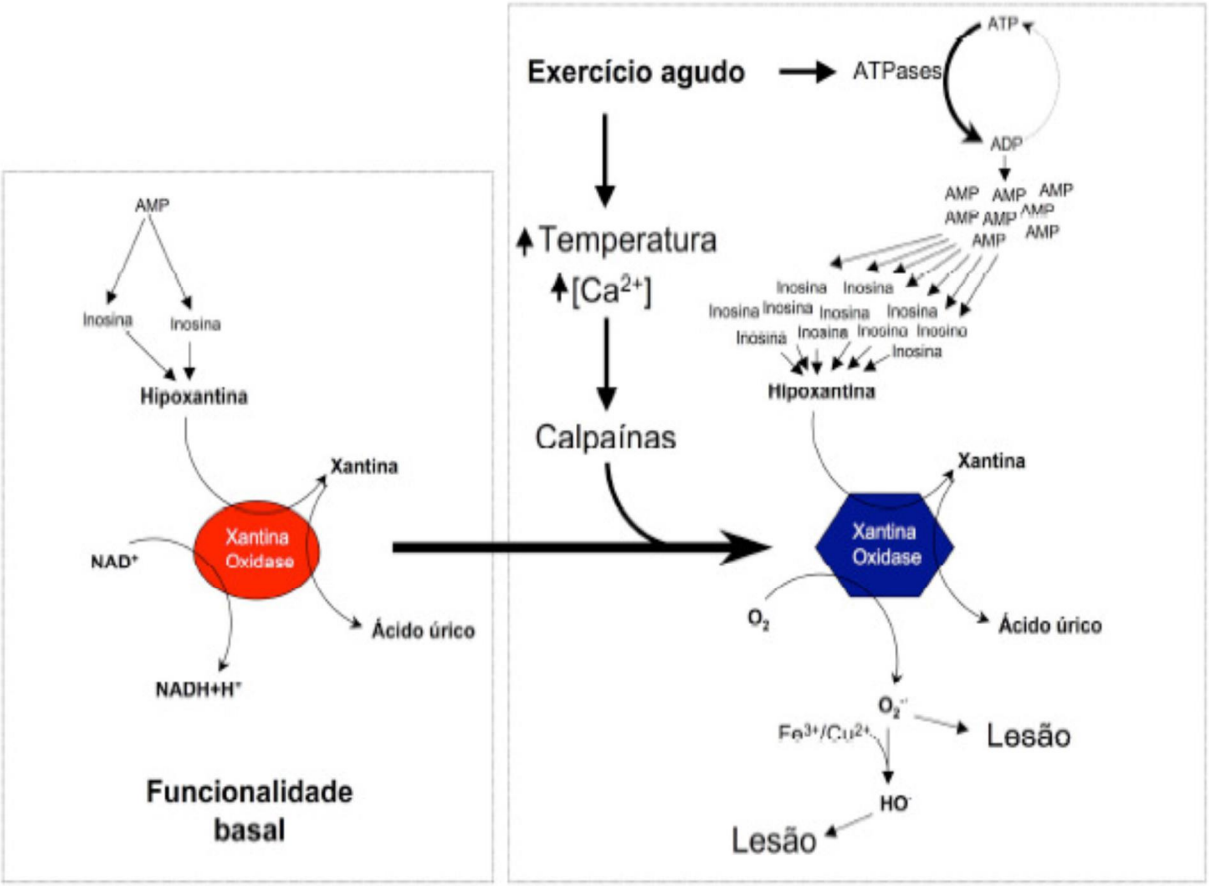
FIGURA 3 - Mecanismos da síntese de EROs durante e após exercícios anaeróbios



Fonte: CRUZAT V. F., 2007,338.

Também tem sido proposto que a conversão da enzima xantina-desidrogenase à sua forma oxidada, xantina-oxidase, mediante proteases intracelulares ativadas por Ca^{2+}, utiliza oxigênio, que aceita elétrons e torna-se instável.

FIGURA 4 - Produção de EROs pela Xantina Oxidase durante o exercício agudo



NADPH/NADP+ Formas reduzida e oxidada da Nicotinamida Adenina-dinucleótido; ATP ï Adenosina Trifosfato; ADP ï Adenosina Difosfato; AMP ï Adenosina Monofosfato).
Fonte ï Ferreira *et al*., 2008, 263.

Dos estudos utilizados nesta revisão, foi encontrado apenas a respostas aguda do impacto causado por exercício físico de alta intensidade em indivíduos DM1. Davison *et al.* (2002) verificou o efeito de um teste até a exaustão em indivíduos DM1 utilizando técnicas diretas para avaliar a produção de radicais livres, espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (EPR) em conjunto com a técnica de ñ*trapping*ò (aprisionamento e detecção de radicais livres) sendo o PBN (Ŭ-fenil-tert-butil nitrona) o complexo químico final. Além disso, o estudo contou com medidas de peroxidação lipídica. Foi medido pré e pós-exercício as concentrações

de radicais livres no sangue venoso de pacientes jovens do sexo masculino com DM1 pareados com controles saudáveis . O teste consistiu em obter o VO_{2pico}, mantendo uma cadencia em 60 rpm (rotações por minuto) enquanto a carga de trabalho foi aumentada em 0,5kg a cada 3 min até a fadiga voluntária. O estudo confirmou que indivíduos DM1 em repouso e submetidos a exercício exaustivo, quando comparado com indivíduos saudáveis, possui maiores concentrações de EROs e EO, confirmado através de EPR e um aumento de marcadores indiretos de peroxidação lipídica (hidroperóxido lipídico - LH).

No outro estudo utilizando exercício de alta intensidade no seu protocolo de testes, Rosa *et al.* (2010) realizou 10 episódios de 2 minutos de bicicleta há 80% VO_{2max}, separados por intervalos de descanso de 1 minuto. Os sujeitos avaliados foram crianças DM1, obesos (Ob) e controles saudáveis. Segundo o autor, indivíduos DM1 apresentaram maiores valores intra-individual de IL-6 do que outros grupos, devido diferentes padrões de variação hiperglicêmica. Além disso, ainda segundo autor, a IL-6 esta ligada ao metabolismo de substrato, como a DM1 esta relacionado à perturbação metabólica, pode ocorrem então a secreção inadequada de IL-6. O mesmo estudo contou com analise de MPO (mieloperoxidase ï biomarcador de risco cardiovascular e enzima catalisadora de oxidante). Indivíduos DM1 apresentaram maiores concentrações de MPO em repouso, apesar de maiores quantidades de neutrófilos em crianças ob. Isso pode refletir hiper-ativação de neutrófilos em DM1 com exagerada secreção de MPO, possivelmente desencadeada por recorrente hiperglicemia. Contudo, a MPO em exercício extenuante em crianças DM1 foi inalterada. O autor justifica pelo fato das concentrações de MPO já ter sido maximizada ao ponto de serem insensíveis em um teste de exercício extenuante. Outros biomarcadores de EO, como 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG), glutatina (GSH) e nitrotirosina não tiveram aumento significativo em crianças DM1 neste estudo. Logo, crianças DM1 podem diferir significativamente de indivíduos obesos ou diabéticos adultos, quando, por exemplo, comparamos os resultado deste estudo com o de Davison *et al.* (2002). E que, as alterações relacionadas aos processos inflamatórios e de EO em DM1 esta

envolvidas com a condição da patologia (por exemplo, controle glicêmico), idade dos indivíduos e protocolo realizado para o teste.

Os efeitos de longo prazo, apesar de serem opostos ao exercício agudo, durante o qual os marcadores pró-inflamatórios (OSTROWSKI *et al.* 1990; NEMET *et al.,* 2002) e oxidativos (URSO *et al*., 2003) aumentam transitoriamente, e antioxidantes estão esgotados, podem ser responsáveis pelos efeitos cardioprotetores (URSO *et a*l., 2003). Esta dicotomia paradoxal de efeitos agudos e crônicos do exercício ressalta a complexidade desses processos, no qual a progressão do treinamento deve ser respeitada. O exercício físico regular deve ser encorajado como parte integrante do tratamento do DM1, mas não foi encontrado na literatura o impacto de várias sessões de exercício físico intenso sobre o EO em DM1.

5.3.2 Exercício de moderada e baixa intensidade

O exercício físico de intensidade moderada e baixa pode prevenir doenças cardiovasculares em DM1 (ROBERTSON *et al.,* 2009) . Embora os mecanismos moleculares subjacentes a este efeito não estão claros, modulação imunológica, processos inflamatórios, moléculas oxidantes e antioxidantes estão envolvidas. Semanas a meses de treinamento físico pode reduzir no plasma a proteína C-reativa, IL-6 (KASAPIS *et al.,* 2005), F2-isoprostane (DAVISON *et al.,* 2002) , melhorar o perfil lipídico e glicêmico (ADA, 2013), e antioxidantes endógenos (MOIEN-AFSHARI, 2008). Também de mesma importância é a duração do exercício. No exercício crônico de intensidade moderada ou baixa é menos provável a indução de uma resposta inflamatória em comparação com um teste de exercício intenso (MURTAGH *et al.,* 2005).

Entretanto, o efeito agudo de intensidade moderada pode também proporcionar o EO. No estudo realizado por Laaksonen *et al.* (1996), foram encontrados aumento do TBARS no plasma em repouso e induzido pelo exercício moderado em homens jovens com DM1. Neste estudo foi realizado uma sessão de bicicleta ergométrica durante 40 min a 60% do VO_{2max}. Contudo, o autor também

concluiu que os níveis de TBARS no plasma tinha uma forte correlação negativa com o $VO_{2máx}$ em homens diabéticos. Dessa forma, embora o exercício possa induzir o EO agudamente, este pode ter um efeito protetor contra peroxidação lipídica em diabéticos. Corroborando com essa conclusão, Margaritis *et al*.(1997) demonstraram ainda que quanto mais alto o $VO_{2máx}$ de triatletas, mais alta a atividade da enzima antioxidante GPx nos eritrócitos, protegendo o organismo do dano à membrana celular. Em outro estudo utilizando os mesmo dados de Laaksonen *et al.* (1996), Atalay *et al.* (1997) identificou que o exercício moderado em indivíduos jovens DM1 não tiveram uma respostas esperada de ñ*upragulation*ò da atividade da glutationa peroxidase (GPx), logo aumentando a possibilidade de EO elevado.

Woo *et al.* (2010) avaliou o efeito de 12 semana de exercício aeróbico de baixa intensidade em crianças DM1 sobre as atividades de enzimas antioxidantes. A intensidade e duração tiveram uma progressão, sendo: da 1ª a 3ª semana a intensidade era 45% da frequência cardíaca de reserva (FCR) e da 4ª a 12ª semana 55% da FCR. Os indivíduos realizaram três sessões por semana com a duração da sessão não definida pelo autor. No resultado pós-treinamento houve aumento significativo das enzimas endógenas SOD e GPx, representado uma regulação positiva compensatória da homeostase antioxidante em resposta ao aumento do EO induzido pela exercício agudo. Entretanto, neste mesmo estudo, o biomarcador de lesão no DNA 8-OHdG de crianças DM1 foi maior pré e pós treinamento quando comparados com crianças saudáveis.

Nos estudos realizados com modelo animal, Chakraphan *et al.* (2004) verificou que treinamento de baixa intensidade realizados em ratos, submetidos a injeção de estreptozotocina (STZ), durante 12 e 24 semana, é suficiente para induzir níveis mais baixos de malondialdeído (MDA) e prevenção da dislipidemia. Em outro estudo avaliando o impacto do exercício crônico de intensidade moderada, Stoppa *et al* (2005) identificou que as atividades enzimáticas da CAT (catalase), GPx (glutationa peroxidase), GR (glutationa redutase) e GSH (glutationa reduzida) foram aumentados no sangue de ratos saudáveis submetidos a treinamento de resistência na natação durante de 21 dias consecutivos, enquanto que, em ratos diabéticos

(STZ) as atividades da CAT, GPx e GR foram inalterado com treinamento similar. Já Belotto *et al*. (2010) submeteu ratos a um treinamento de 3 semanas, realizados 6 vezes por semana, com duração de 30 minutos por dia, a 60% do $VO_{2máx}$. Este treinamento foi capaz de diminuir EROs liberados por neutrófilos em 21% e macrófagos em 28%.

Esta divergência de resultados demostra a complexidade que existem em submeter indivíduos hiperglicêmicos ao exercício físico sendo de intensidade baixa ou moderada. Aparentemente, o treinamento moderado e leve podem proporcionar a diminuição na produção de EROs e melhorar a capacidade antioxidante em indivíduos DM1. Mas, estes resultados parecem depender das características do protocolo de treinamento (frequência, intensidade, tempo de recuperação, tipo de exercício e duração do treinamento), dos indivíduos utilizados para o teste, do controle glicêmico, da capacidade antioxidante e da capacidade física dos indivíduos.

E relevante ressaltar que não foi encontrado na literatura estudos que avaliassem os impactos do exercício físico agudo de baixa intensidade sobre o EO em DM1.

6 CONCLUSÃO

A escolha da intensidade adequada é um ponto de fundamental importância na prescrição de exercício físico para diabéticos. O exercício físico crônico de intensidade moderada e baixa pode promover aumento de agentes antioxidante, assim como diminuir biomarcadores de EO. O exercício agudo de alta intensidade produz aumento exacerbado na geração de EROs, seja via cadeia respiratória ou via processo inflamatório. Contudo, o aumento compensatório do aparato antioxidante é insuficiente para impedir suas repercussões deletérias. Entretanto, mais estudos são necessários para que uma conclusão consistente seja possível.

Por fim, a plena compreensão destas alterações torna-se necessária para que o desenvolvimento de regimes de exercício que visam maximizar os benefícios de saúde possa ser alcançado.

REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição**. 7. ed. Traduzido por Giuseppe Taranto. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care.**; v.36, n.1 s, p.11-66, 2013.

ATALAY, M.; LAAKSONEN, D.E. Diabetes, Oxidative Stress and Physical Exercise. **Journal of Sports Science and Medicine**. v.1, p.1-14, 2002.

BASHAN, N. J.; *et al*. Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species. **Physiological Reviews**, v. 89, n. 1, p. 27ï 71, 2009.

BELOTTO, M. F.; *et al*. Moderate exercise improves leucocyte function and decreases inflammation in diabetes. **Clinical and Experimental Immunology**. v. 162 p. 237ï 243, 2010.

BLOOMER, R. J.; GOLDFARB, A. H. Anaerobic Exercise and Oxidative Stress: A Review. Anaerobic exercise and oxidative stress: A review. **Can. J. Appl**. **Physiol**. v.29, n.3, p.245-263.2004.

BONNEFONT-ROUSEELOT, D.; *et al*. Consequences of the Diabetic Status on the Oxidant/Antioxidant Balance. **Diabetes & Metabolism**.v.26, p.163-176, 2000.

CARTERI, R. B. K. **Efeitos de diferentes protocolos de exercício de força sobre a resposta aguda de estresse oxidativo.** 2010. F. 39. Monografia (Trabalho de conclusão de curso de educação física) ï Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, nov. 2010.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **National Diabetes Fact Sheet: National Estimates and General Information on Diabetes in the United States**, 1999. In: American College of Sports Medicine. Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição. 7. ed. Traduzido por Giuseppe Taranto. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

CHAKRAPHAN, D.; *et al*. Attenuation of endothelial dysfunction by exercise training in STZ-induced diabetic rats. **Clinical Hemorheology and Microcirculation**, v. 32 p. 217ï 226, 2005.

COOPER, C.E.; *et al*. Exercise, free radicals and oxidative stress. **Biochemical Society Transactions**, v.30, p. 280-5, 2002.

CRUZAT, V. F.; ROGERO, M. M.; BORGES, M. C. Aspectos atuais sobre EO, exercícios físicos e suplementação**. Rev Bras Med Esporte** [online], v.13, n.5, p. 336-342, 2007.

DAVISON, G. W.; *et al*. Molecular detection of exercise-induced free radicals following ascorbate prophylaxis in type 1 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. **Diabetologia**, v. 51, p. 2049ï 2059, 2008.

DAVISON, G. W.; *et al*. Exercise, free radicals, and lipid peroxidation in type 1 diabetes mellitus. **Free Radical Biology and Medicine,** v.33, n.11, p.1543ï 1551, 2002.

DCCT RESEARCH GROUP. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **N Engl J Med**. V. 329, n.14, p. 977-86,1993.

DE ANGELIS, K.; *et al*. Exercício Físico e Diabetes Melito do Tipo1. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**. v.6, p.7-20, 2005.

DE ANGELIS, K; ALONSO D. O. Diabetes e exercício físico. In: NEGRÃO C. E.; BARRETO A. C. P. **Cardiologia do Exercício:** do atleta ao cardiopata. 3. ed. Rio de Janeiro: Manole, 2010, cap.21, p.470 - 516.

DEVARAJ, S.; *et al*. Evidence of increased inflammation and microcirculatory abnormalities in patients with type 1 diabetes and their role in microvascular complications. **Diabetes**, v. 56 p.2790- 2796, 2007.

DIB, S. A. Resistência à Insulina e Síndrome Metabólica no Diabetes Melito do Tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 50, n. 2, p. 250-263, 2006.

DRÖDGE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiological Reviews***,* v.82, p.47-95, 2002.

ERCIYAS, F.; *et al*. Glycemic Control, Oxidative Stress, and Lipid Profile in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. **Archives of Medical Research**, Published by Elsevier Inc, v.35, p.134ï 140, 2004.

FERREIRA, F; FERREIRA, R; DUARTE, J. A .Exercício agudo e stress oxidativo muscular esquelético**. Revista Portuguesa de Ciencias do Desporto,** v.7, n.2, p.257ï 275, 2008.

GOLBIDI, S.; BADRAN, M.; LAHER, I. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Exercise in Diabetic Patients**. Experimental Diabetes Research**, v.8, p. 1-16, 2011.

HALLIWELL, B.; CROSS, C. E. Antioxidants in human health and disease. **Annu Rev Nutr,** v.16, p. 33ï 50, 1996.

HALLIWELL, B; GUTTERIDGE, J. M. C. Free radicals in biology and medicine. 3. ed. New York: Oxford, 1999.

Internacional Diabetes Federation. **Diabetes Atlas**. 3. ed. 2006

KANNEL, W. B.; MCGEE, D. L. Diabetes and cardiovascular disease. The framingham study. **JAMA**, v. 241, p. 2035-2038.1979.

KARANTH, J.; JEEVARATNAM, K. Oxidative stress and antioxidant status in rat blood, liver and muscle: effect of dietary lipid, carnitine and exercise, **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 75, n. 5, p. 333ï 339, 2005.

KASAPIS, C.; THOMPSON, P.D. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review**. J Am Coll Cardiol**, v.45, n.10, p.1563ï 1569, 2005.

KRZYSTEK-KORPACKA, M.; *et al*. Diagnostic potential of oxidative stress markers in children and adolescents with type 1 diabetes. **Clinical Biochemistry**.v.41, p.48ï 55, 2008.

LAAKSONEN, D. E.; *et al*. Increased resting and exercise-induced oxidative stress in young IDDM men**. Diabetes Care**, v.19, n.6, p.569-574,1996.

LAAKSONEN, D. E; *et al*. Increased resting and exercise-induced oxidative stress in young IDDM men**. Diabetes Care**, v.19, n.6, p.569-574,1996.

LEAF, D. A.; *et al*. The effect of exercise intensity on lipid peroxidation. **Medicine Science Sports Exercice**, v.29, p.1036-1039, 1997.

LEHTO, S.; *et al*. Poor glycemic control predicts coronary heart disease events in patients with type 1 diabetes without nephropathy. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.,** v.19, p.1014-9, 1999.

LO, H.; LIN, S.; WANG, Y. The relationship among serum cytokines, chemokine, nitric oxide, and leptin in children with type 1 diabetes mellitus. **Clinical Biochemistry**, v. 37, p. 666ï 672, 2004.

MARGARITIS, I.; *et al*. No evidence of oxidative stress after a triathlon race in highly trained competitors. **Int J Sports Med**,v.18, p.186-90, 1997.

MARTÍN-GALLÁN, P.; *et al*. Oxidative stress in childhood type 1 diabetes: Results from a study covering the first 20 years of evolution. **Free Radical Research**. v.41, n.8, p.919ï 928, 2007.

MCARDLE, A.; *et al*. Contractile activity-induced oxidative stress: cellular origin and adaptative responses**. Am J Physiol cell Physiol,** v.280, p.621-27, 2001.

MILNE, G. L.; YIN, H.; MORROW, J. D. Human biochemistry of the isoprostane pathway. **J Biol Chem**, v. 283, n.23, p.15533ï 15537, 2008.

MOIEN-AFSHARI, F.; *et al*. Exercise restores endothelial function independently of weight loss or hyperglycaemic status in db/db mice, **Diabetologia**, v. 51, n. 7, p. 1327ï 1337, 2008.

MURTAGH, E.; BOREHAM, C.; NEVILL, A. M. Acute Responses of Inflammatory Markers ofCardiovascular Disease Risk to a Single Walking Session. **J Physical Activity and Health,** v.2, n.3, p.324ï 332, 2005.

NEMET, D.; *et al*. Effect of intense exercise on inflammatory cytokines and growth mediators in adolescent boys. **Pediatrics,** v.110, n.4, p.681ï 689, 2002.

NIESS, A.M.; *et al*. Free radicals and oxidative stress in exercise ï imunological aspects. **Exercise Immunology Review**, v. 5, p. 22-56, 1999.

OSTROWSKI, K.; *et al*. Pro- and anti-inflammatory cytokinebalance in strenuous exercise in humans. **J Physiol**, v. 515, n.1, p.287ï 291, 1999.

PEREIRA, B.; SOUZA JUNIOR, T. P. Exercício Físico e Estresse Oxidativo. In: _____. **Dimensões Biológicas do Treinamento Físico**. São Paulo: Phorte Editora, 2002. v.1, cap. 12, p. 98 ï 129.

POWERS, S. K.; *et al*.Rigorous exercise training increases superoxide dismutase activity in ventricular myocardium. **Am J Physiol**, v.265, p.2094-2098, 1993.

POWERS, S. K.; *et al*. Reactive oxygen species are signaling molecules for skeletal muscle adaption. **Experimental Physiology**, v.95, n.1, p.1-9, 2010.

REDDY-AVULA, C. P.; FERNANDES, G. Modulation of antioxidant enzymes and lipid peroxidation in salivary gland and other tissues in mice by moderate treadmill exercise, **Aging**, v. 11, n. 4, p. 246ï 252, 1999.

ROBERTSON, K.; *et al*. Exercise in children and adolescents with diabetes. **Pediatr Diabetes**, v.10, n.12, p.154ï 68, 2009.

ROLO, A. P.; PALMEIRA, C. M. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 212, n. 2, p. 167ï 178,2006.

ROSA J. S.; *et al*. Altered Inflammatory, Oxidative, and Metabolic Responses toExercise in Pediatric Obesity and Type 1 Diabetes. **Pediatric Diabetes**, v.10, n.3, p. 213ï 226, 2010.

SAMPAIO, R. C.; MORAES, C. Estresse oxidativo e envelhecimento: papel do exercício físico. **Motriz**, Rio claro, v.16 n.2 p.506-515, 2010.

SCHALKWIJK, C. G.; STEHOUWER, C. D. A. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. **Clinical Science**,v.109, suppl, p.143-159, 2005.

SCHNEIDER, C. D.; OLIVEIRA, A. R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Rev Bras Med Esporte**, v. 10, n. 4, p. 308- 313, 2004.

SCHNEIDER, C.D.; OLIVEIRA, A.R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Rev Bras Med Esporte**.v.10, n.4, p.308-13, 2004.

SCHRAM M. T.; *et al*. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes, Prospective Complications Study**. Diabetes Care**, v.26, p.2165-73, 2003.

SILVA, M. E. R.; MORY, D.; DAVINI, E. Marcadores Geneticos e Auto-Imunes do Diabetes Melito Tipo 1: da Teoria para a Pratica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo,** v. 52, n. 2, p. 166-180, 2008.

STOPPA, G. R. *et al*. Aminoguanidine prevented impairment of blood antioxidant system in insulin-dependent diabetic rats. **Life Sciences**, v. 8 p.1352ï 1361, 2005.

URSO, M. L.; CLARKSON, P. M. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. **Toxicology**, v.189, p.41ï 54, 2003.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diabetes. Fact sheet, no 312. Disponível em: from: http://apps.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html. Acesso em: 11 mar. 2013.

YKI-JARVINEN, H.; KOIVISTO, V.A. Natural course of insulin resistance in type I diabetes. **New England J. Med.**, v. 315, n. 4, p. 224ï 230, 1986.

ZANELLA, A. M.; SOUZA, D. R. S.; GODOY, M.F. Influência do exercício físico no perfil lipídico e estresse oxidativo. **Arq Ciências da Saúde**. v.14, n.2. p.107-12, 2007.