

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO
LABORATÓRIO DE REATIVIDADE CARDIOVASCULAR

**EFEITOS DA REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR DE
CURTO PRAZO EM MULHERES COM DIABETES
MELLITUS TIPO 2: REPERCUSSÕES SOBRE O BALANÇO
REDOX, A FUNÇÃO VASCULAR E A QUALIDADE DE
VIDA**

WERITON FERREIRA DA SILVA

MACEIÓ

2009

WERITON FERREIRA DA SILVA

**EFEITOS DA REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR DE
CURTO PRAZO EM MULHERES COM DIABETES
MELLITUS TIPO 2: REPERCUSSÕES SOBRE O BALANÇO
REDOX, A FUNÇÃO VASCULAR E A QUALIDADE DE VIDA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Nutrição.

Orientador: Profa. Dra. Luíza Antas Rabêlo

Co-Orientador: Profa. Dra. Lucy Vieira da Silva Lima

MACEIÓ

**Catalogação na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico Bibliotecária
Bibliotecária: Maria Auxiliadora G. da Cunha**

S586e Silva, Weriton Ferreira da.

Efeitos da reabilitação cardiovascular de curto prazo em mulheres com diabetes Mellitus tipo 2 : repercussões sobre o balanço redox, a função vascular e a qualidade de vida / Weriton Ferreira da Silva. - 2010.

113 f. : il.

Orientador: Luíza Antas Rabêlo.

Co-orientador: Lucy Vieira da Silva Lima.

Dissertação (mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição, Maceió, 2010.

Bibliografia: f. 90-106.

Apêndice: f. 108-111.

Anexo: f. 112-113.

1. Reabilitação cardiovascular. 2. Diabetes Mellitus tipo 2. I. Título.

CDU: 616.379-008.64

2009

Dedicatória

Poder repartir o sabor da vitória permite-me compartilhar com aquela que foi e sempre será o pilar de sustentação da minha vida, aquela que negou a vida em doação ao meu amadurecer, aquela que fez de mim algo que queria ser, aquela que com brilhantismo utilizou não os conhecimentos de física, química, biologia e matemática mais sim o conhecimento da vida, durante todo o processo de construção humana. Assim, tornou-se um ídolo imortal para pelo menos duas gerações, sinônimo de luta, garra, perseverança e sabedoria, referência que norteia minha vida, trazendo para sua prole uma inexorável fonte de boas referências e deixando para as gerações vindouras o rastro de sua maior virtude, expectadora do teatro da vida.

Com ela aprendi que a vida é breve, aprendi o quanto difícil é a arte de se viver a vida, aprendi a valorizar com intensidade cada segundo e dar as pessoas que nos rodeiam o que temos de melhor. Professora das minhas virtudes e juiza dos meus desatinos assim é essa mulher que me acompanha desde a produção de minha primeira célula e que agora, mesmo distante fisicamente, meus pensamentos a trazem para perto de mim em cada decisão que tenha que tomar.

Sou fiel aos seus ensinamentos, busco a cada dia ser fonte de orgulho de sua construção, talvez a mais trabalhosa, porém com certeza a mais prazerosa, pois hoje sei que, tudo que me ensinastes está aqui, personificado em mim.

Todos que me conhecem, sabem um pouquinho de ti, pois eis aqui a humilde tentativa de ser pelo menos parecido contigo, assim trilho os caminhos da minha vida tentando reproduzir da forma mais fiel tudo que aprendi em casa contigo, por isso te agradeço, minha mãe, pela possibilidade de tentar ser alguém como você.

AGRADECIMENTOS

- A Profa Dra Luíza Antas Rabêlo – Orientadora, responsável pelo desenvolvimento técnico científico e delineamento experimental do trabalho;
- A Profa Dra. Lucy vieira – Co-Orientadora, que promoveu o diagnóstico clínico e realizou a triagem e o encaminhamento dos pacientes para o estudo;
- Ao Prof. Marco A. Mota Gomes – Colaborador, que viabilizou a inserção da tonometria de aplanação no presente estudo;
- A Profa. Ana Lúcia de Gusmão Freire– Colaboradora (cordenadora do curso de fisioterapia do Centro de Ensino Superior de Maceió-CESMAC) que viabilizou toda a infraestrutura para a realização do programa de reabilitação.
- Ao Prof. Dr. Mauro Guilherme Barros Quirino Martins, diretor do Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde (FCBS) que proporcionou, junto ao CESMAC, o desenvolvimento do procedimento de reabilitação na clínica escola de fisioterapia do CESMAC, bem como viabilizou a liberação das minhas atividades acadêmicas, necessária para a escrita desta dissertação;
- A equipe do ambulatório de Endocrinologia do HU/UFAL, que tive participação ativa no encaminhamento dos pacientes a serem reabilitados;
- Ao Centro de Patologia e Medicina Laboratorial (CPML) na pessoa do Henrique Dartagnan que viabilizou os exames laboaratórios para realização na determinação do perfil bioquímico, dos pacientes;
- A Fisioterapeuta Camila Gomes de Vasconcelos que participou ativamente na organização durante todo o processo de seleção dos pacientes;
- Ao fisioterapeuta Glauber Schetino que auxiliou na elaboração da logística necessária para realização da tonometria de aplanação;
- A Lucas José Sá da Fonseca, Fábio José, Halina e Luíza Fernandes – alunos de Iniciação Científica do Laboratório de Reatividade Cardiovascular (LCR), que contribuiram com o desenvolvimento das

ações voltadas as discussões científicas a cerca do tema proposto, além de participarem na viabilização da logística necessária a realização dos ensaios propostos;

- A PG-FANUT, por proporcionar o programa;
- A nutricionista Glaucevane da Silva Guedes e a Farmacêutica Valéria Nunes de Souza – estudantes de doutorado e mestrado respectivamente, do LRC - que contribuiram com os ensaios bioquímicos realizados no LRC – ICBS/UFAL.

*Fale, e eu esquecerei; Ensine-me, e
eu poderei lembrar; Envolva-me, e
eu aprenderei.*

Benjamin Franklin

RESUMO GERAL

Introdução: O diabetes caracteriza-se pela produção insuficiente de insulina e/ou pela incapacidade desse hormônio em desempenhar suas funções. Tal doença prejudica a função do endotélio, tecido este capaz de regular o tônus vascular e a resposta inflamatória. Quando disfuncional, esta camada celular não mais exibe tais funções, ocorrendo, principalmente, o desbalanço redox, evidente em pacientes diabéticos. Atualmente, diversos estudos apontam para a disfunção endotelial como contribuinte para o desenvolvimento das complicações vasculares diabéticas, ao passo que a prática de atividade física, ainda que de baixa intensidade, traz benefícios no manejo do diabetes mellitus tipo 2, incluindo redução dos fatores de risco cardiovascular. Desta forma, a intervenção física como proposta terapêutica apresenta-se promissora no manejo clínico do diabetes mellitus, podendo evitar a progressão de complicações sistêmicas. **Objetivo:** Avaliar a função vascular e o balanço redox em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DMII), antes e após a reabilitação cardiovascular por seis semanas. **Método:** 43 pacientes do sexo feminino com idade média de $57,50 \pm 2,02$ foram selecionadas do ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes (Universidade Federal de Alagoas). O diagnóstico de DMII foi estabelecido de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes (2007). A avaliação inicial foi feita através de exames clínicos e laboratoriais. O programa de reabilitação cardiovascular consistiu de seis semanas de exercício aeróbico (50 a 70% da freqüência cardíaca máxima) associado a exercícios resistidos. Quatro pacientes completaram as seis semanas de reabilitação. Avaliação do perfil bioquímico (glicemia de jejum e pós-prandial, hemoglobina glicosilada, colesterol total, VLDL, LDL, HDL, triglicerídeos, ácido úrico, albumina e creatinina), balanço REDOX (atividades da SOD e catalase e peroxidação lipídica) e qualidade de vida (através da aplicação do SF-36) foram realizadas antes e após o programa de reabilitação. A avaliação indireta da função vascular foi realizada através do

Augmentation Index (AI), onda de reflexão, pressões arteriais sistólica e diastólica e pressão de pulso, obtidos por tonometria da artéria radial esquerda (com o equipamento HEM-9000 AI). A capacidade física foi avaliada através do teste de caminhada de seis minutos.

Resultados: Após a reabilitação, houve redução significativa dos níveis séricos albumina ($3,52 \pm 0,478$ vs $3,85 \pm 0,50$ mg/dL, $P=0,0159$) e aumento dos níveis de ácido úrico ($5,00 \pm 0,25$ vs $4,57 \pm 0,21$ mg/dL, $P=0,0298$), sem, entretanto, alterações dos níveis de creatinina ($p=0,3760$). Também foram reduzidas as pressões arteriais sistêmicas sistólica e diastólica ($141,50 \pm 3,67$ vs $117,00 \pm 6,01$ mmHg, $P<0,01$; $77,75 \pm 1,48$ vs $71,25 \pm 3,03$ mmHg, $P<0,05$, respectivamente) e a pressão de pulso ($63,75 \pm 2,29$ vs $45,750 \pm 3,68$ mmHg, $P<0,01$), sem redução no *Augmentation Index*, com melhora em cinco parâmetros da qualidade de vida: aspectos físicos ($25,00 \pm 17,56$ vs $93,75 \pm 6,25$ %, $P<0,05$), vitalidade ($31,250 \pm 10,48$ vs $87,50 \pm 5,20$ %, $P<0,05$), aspectos sociais ($50,00 \pm 17,68$ vs $100,00 \pm 0,00$ %, $P<0,05$), capacidade funcional ($47,50 \pm 8,53$ vs $92,50 \pm 3,22$ %, $P<0,01$) e dor ($21,62 \pm 10,68$ vs $65,75 \pm 12,49$ %, $P<0,01$). Não foram observadas variações estatisticamente significativas para o perfil glicêmico, lipídico e capacidade funcional. **Conclusão:** O programa de reabilitação cardiovascular por seis semanas em pacientes diabéticas foi capaz de promover melhora em parâmetros hemodinâmicos e na qualidade de vida, sem maiores mudanças no perfil bioquímico e capacidade funcional. Estas observações permitem considerar que em pacientes diabéticos a reabilitação cardiovascular deve ser iniciada o mais precoce possível a fim de promover redução do risco cardiovascular nestes indivíduos.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2, reabilitação cardiovascular, função vascular, desbalanço redox, tonometria de aplanação.

GENERAL ABSTRACT

Introduction: Diabetes is characterized by insufficient production of insulin and/or incapacity of this hormone in playing its functions. Such disease impairs the function of the endothelium, the latter capable of regulating the vascular tone and important in the control of inflammatory response as well. Once dysfunctional, the endothelium no longer exhibits such functions, occurring mostly redox imbalance, this one evident in diabetic patients. Nowadays, several studies point to endothelial dysfunction as a contributor in the development of diabetic vascular complications, while the practice of physical activity, although of low intensity, brings benefits in the handling of type 2 diabetes, including reduction of cardiovascular risk factors. Physical intervention as a therapeutic proposal appears to be a promising way in the clinical management of diabetes mellitus, probably avoiding the progression of systemic complications. **Aim:** To assess the vascular function and the REDOX balance in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) before and after the cardiovascular rehabilitation for six weeks. **Methods:** 43 diabetic female patients aged 57.50 ± 2.02 years were selected from the ambulatory of Endocrinology at Prof. Alberto Antunes Teaching Hospital (Federal University of Alagoas). The diagnosis for T2DM was established according to the criteria of the Brazilian Society of Diabetes (2007). Initial assessment was performed by laboratory and clinical evaluation. The cardiovascular rehabilitation program consisted of six weeks of aerobic training (50 to 70% of the maximum heart rate), associated to endurance training. Four patients have completed the six weeks rehabilitation program. Assessment of biochemical profile (fasting and postprandial glucose, glicosilated hemoglobin, total cholesterol, VLDL, LDL, HDL, triglycerides, uric acid, albumin and creatinin), REDOX balance (SOD and catalase activity and lipid peroxidation) and quality of life (through the application of the SF-36) were performed before and after the rehabilitation program period.

Indirect assessment of vascular function was performed by the *Augmentation Index* (AI), wave reflection, systolic and diastolic blood pressure and pulse pressure, which were obtained by the left radial artery tonometry (HEM-9000 AI device). Physical capacity was assessed by the six-minute walk test. **Results:** After rehabilitation, there was a significant reduction in the serum albumin levels (3.52 ± 0.478 vs 3.85 ± 0.50 mg/dL, $P=0.0159$) and an increase in the serum acid uric levels (5.00 ± 0.25 vs 4.57 ± 0.21 mg/dL, $P=0.0298$), without, however, alterations in the creatinin levels ($P=0.3760$). It was observed a reduction in the systolic and diastolic blood pressure (141.50 ± 3.67 vs 117.00 ± 6.01 mmHg, $p<0.01$; 77.75 ± 1.48 vs 71.25 ± 3.03 mmHg, $P<0.05$, respectively) and in the pulse pressure (63.75 ± 2.29 vs 45.750 ± 3.68 mmHg, $P<0.01$), without improvement in the *Augmentation Index*, with an improvement in five parameters during the assessment of the quality of life: physical functioning (25.00 ± 17.56 vs 93.75 ± 6.25 %, $P<0.05$), vitality (31.250 ± 10.48 vs 87.50 ± 5.20 %, $P<0.05$), social functioning (50.00 ± 17.68 vs 100.00 ± 0.00 %, $P<0.05$), role physical (47.50 ± 8.53 vs 92.50 ± 3.22 %, $P<0.01$) and bodily pain (21.62 ± 10.68 vs 65.75 ± 12.49 %, $P<0.01$). There were no statistically significant changes neither in the glycemic and lipid profiles nor in the functional capacity. **Conclusion:** The cardiovascular rehabilitation program during six weeks in diabetic patients was capable of promoting improvement in hemodynamic parametres and in the quality of life, without greater changes in the biochemical profile and functional capacity. These observations permit to consider that in diabetic patients the cardiovascular rehabilitation should be initiated as soon as possible to promote a reduction in the cardiovascular risk in these individuals.

Key-words: Type 2 Diabetes mellitus, cardivascular rehabilitation, vascular function, redox balance, applanation tonometry.

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 Avaliação do perfil glicêmico das pacientes submetidas à reabilitação cardiovascular por seis semanas.....	52
Figura 2 Avaliação do perfil lipídico das pacientes submetidas à reabilitação cardiovascular por seis semanas.....	53
Figura 3 Avaliação do desbalanço redox das pacientes submetidas à reabilitação cardiovascular por seis semanas.....	54
Figura 4 Distância em metros, velocidade e percentual de melhora funcional registrados antes e após a reabilitação cardiovascular nas pacientes portadores de DMII submetidas À reabilitação cardiovascular por seis semanas.....	56

LISTA DE TABELAS

	Página	
Tabela 1	Dados Antropométricos das pacientes com DMII antes e após a reabilitação cardiovascular.....	51
Tabela 2	Outros dados bioquímicos das pacientes submetidas à reabilitação cardiovascular por seis semanas.....	54
Tabela 3	Tonometria de aplanação da artéria radial esquerda das pacientes submetidas à reabilitação cardiovascular por seis semanas.....	56
Tabela 4	Avaliação da qualidade de vida das pacientes submetidas à reabilitação cardiovascular por seis semanas através do questionário de Qualidade de Vida SF-36.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

- ADM** – Amplitude de Movimento
- AI** – *Augmentation Index* (Índice de Amplificação)
- Ang II** – Angiotensina II
- ANOVA** – Análise de Variância
- BH₄** – Tetrahidobiopterina
- BRA** – Bloqueador de Receptor AT1 de Angiotensina II
- CAT** – Catalase
- CESMAC** – Centro de Estudos Superiores de Maceió
- CPEs** – Células Progenitoras Endoteliais
- CPML** – Centro de Patologia Médica Laboratorial do Estado de Alagoas
- CuCl₂** – Cloreto Cuproso
- CuSO₄** – Sulfato Cuproso
- DAN** – 2,3-Diaminonaftaleno
- DMII** – Diabetes Mellitus tipo 2
- ECA** – Enzima Conversora de Angiotensina
- EDHF** – Fator Hiperpolarizante Derivado de Endotélio
- EDRF** – Fator de Relaxamento Derivado de Endotélio
- eNOS** – Enzima Óxido Nítrico Sintase Endotelial
- ERNs** – Espécies Reativas de Nitrogênio
- EROs** – Espécies Reativas de Oxigênio
- FAD** – Flavina Dinucleotídeo
- FCmáx** – Frequência Cardíaca Máxima
- FMD** – Flavina Mononucleotídeo
- FeSO₄.7H₂O** – Sulfato Ferroso Heptahidratado
- GLUT4** – Transportador para Glicose tipo 4
- GPx** – Glutationa Peroxidase
- HbA1c** – Hemoglobina Glicosilada
- HCl** – Ácido Clorídrico
- HDL-c** – Lipoproteína de Alta Densidade Colesterol (*High Density Lipoprotein*)
- HGE** – Hospital Geral do Estado de Alagoas
- H₂O₂** – Peróxido de Hidrogênio

- H₂SO₄** – Ácido Sulfúrico
- HUPAA** – Hospital Universitário Professor Alberto Antunes
- ICBS** – Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
- IECA** – Inibidor de Enzima Conversora de Angiotensina
- IMC** – Índice de Massa Corporal
- ITB** – Índice Tornozelo-braço
- KCl** – Cloreto de Potássio
- KH₂PO₄** – Hidrogenofosfato de Potássio
- KSCN** – Tiocianeto de Potássio
- LDL-c** – Lipoproteína de Baixa Densidade Colesterol (*Low Density Lipoprotein*)
- LOO•** – Peróxidos Lipídicos
- NaCl** – Cloreto de Sódio
- NADPH** – Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato (forma reduzida)
- Na₂HPO₄** – Perfosfato de Sódio
- NaNO₂** – Nitrito de Sódio
- NO** – Óxido Nítrico
- O₂⁻** – Ânion Superóxido
- OH** – Radical Hidroxil
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- ONOO⁻** – Peroxinítrito
- PA** – Pressão Arterial
- PBS** – Tampão fosfato-salino
- PCR** – Proteína C Reativa
- PGF_{2α}** – Prostaglandina F_{2α}
- PGH₂** – Prostaglandina H₂
- PGI₂** – Prostaciclina I₂
- PI3-kinase** – Fosfoinositol-3-quinase
- PKC** – Proteína Cinase C
- PPAR-γ** – Receptor de Peroxisoma Proliferante Ativado Gama
- RCQ** – Relação Cintura-quadril
- SAMU** – Serviço de Atendimento Móvel de Urgência
- SM** – Síndrome Metabólica
- SOD** – Superóxido Dismutase
- SRA** – Sistema Renina-Angiotensina

STZ – Estreptozotocina

T3 – Triiodotironina

T4 – Tetraiodotironina

TBARS – Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico

TC6 – Teste de Caminhada de Seis Minutos

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TSH – Hormônio Estimulante da Tireóide

TXA₂ – Tromboxano A₂

UFAL – Universidade Federal de Alagoas

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS.....	<i>xi/xii</i>
LISTA DE ABREVIATURAS.....	<i>Xiii</i>
RESUMO	<i>Vii</i>
....	
ABSTRACT.....	<i>ix</i>
....	
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Problematização.....	1
1.2 Problema.....	03
1.3 Hipóteses.....	04
1.4 Objetivos.....	05
<i>1.4.1 Objetivo geral.....</i>	05
<i>1.4.2 Objetivos Específicos.....</i>	05
1.5 Justificativa.....	06
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	09
2.1 Epidemiologia.....	09
2.2 O endotélio e sua função na homeostase vascular.....	10

3.3.1	Critérios	de	45
inclusão.....			
3.3.2	Critérios	de	45
exclusão.....			
3.3.3			46
Amostragem.....			
3.3.4	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido		46
(TCLE).....			
3.4			47
Procedimentos.....			
3.5.	Análise	dos	48
dados.....			
3.5.1	Cálculo do tamanho da amostra.....		48
3.5.2		Testes	48
estatísticos.....			
4			51
RESULTADOS.....			
5			60
DISCUSSÃO.....			
6			86
CONCLUSÕES.....			
7			88
PERSPECTIVAS.....			
8			91
REFERÊNCIAS.....			
APÊNDICE: Artigo Original a ser submetido aos Arquivos Brasileiros de			
Endocrinologia e			
Metabologia.....			108
ANEXO: Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade			
Federal de Alagoas para execução do projeto.....			141



INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Problematização

O diabetes é uma doença que tem por característica a produção insuficiente de insulina e/ou a incapacidade desse hormônio em desempenhar suas funções, sendo a principal delas a de acelerar o metabolismo da glicose durante o processo de produção de energia, podendo este agravo ser classificado nas formas insulino não-dependente e dependente (CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES, 2002).

As taxas de incidência e prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (DMII) e intolerância à glicose estão em ascensão na maioria dos países do mundo, sendo estes agravos associados ao aumento do risco de doenças cardiovasculares relacionadas à macro e microangiopatia, principalmente em decorrência do aumento da expectativa de vida da população, obesidade e vida sedentária (SHORT *et al.*, 2003; KALANI, 2008).

O diabetes constitui um sério problema de saúde pública que resulta em redução na expectativa de vida e no aumento na morbidade devido, principalmente, às complicações vasculares específicas da doença, como infarto agudo do miocárdio, doença oclusiva arterial periférica, acidente vascular encefálico, retinopatia, neuropatia e nefropatia. Neste contexto observa-se que, apesar dos avanços recentes no tratamento da hiperglicemia e dos marcadores do controle glicêmico, as complicações vasculares continuam a se manifestar em pacientes diabéticos (HINK *et al.*, 2001; KALANI, 2008; CERIELLO *et al.*, 2009; ZAMPETAKI & XU, 2009).

Tanto a obesidade quanto a resistência insulínica (esta precedendo o desenvolvimento do DMII) aparecem, geralmente, associadas à hiperinsulinemia, intolerância à glicose, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, aterosclerose prematura e aumento do risco para

doença arterial coronariana (HAMDY *et al.*, 2003), fatores estes que contribuem para a manutenção dos mecanismos relacionados à disfunção endotelial. Tal disfunção é um passo precoce para o desenvolvimento da aterosclerose, sendo sua ocorrência descrita em portadores de DMII (HAMDY *et al.*, 2003). Em tais pacientes, o comprometimento da resposta vasodilatadora à acetilcolina é bem documentado (VEHKAVAARA *et al.*, 1999), configurando-se como evidência do prejuízo da função endotelial nos portadores do referido agravo.

Estudos de Maiorana e Colaboradores demonstraram que a combinação da atividade física aeróbia com o exercício de resistência melhorou a dilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial de indivíduos portadores de DMII (MAIORANA *et al.*, 2001). Corroborando com estes achados, não apenas estudos clínicos são afirmativos em destacar o comprometimento metabólico presente nos estados de resistência insulínica e DMII e os benefícios da atividade física. Além disso, estudos de Sakamoto e Colaboradores evidenciaram que, em ratos portadores de DMII, a atividade física, mas não a restrição dietética, foi capaz de prevenir a disfunção endotelial, apesar de ambas às intervenções significantemente reduzirem os níveis glicêmicos, de insulina, colesterol, bem como reduzirem o acúmulo de gordura abdominal e melhorarem a sensibilidade à insulina (SAKAMOTO *et al.*, 1998).

Além do risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, pacientes portadores de DMII apresentam também baixa sobrevida após infarto do miocárdio. Somando-se a isso, a mortalidade total por doença arterial coronariana em portadores de DMII sem infarto do miocárdio prévio é tão alta quanto em indivíduos não diabéticos com infarto prévio (NATHANSON & NYSTRÖM, 2009). Além disso, parentes de primeiro grau de pacientes portadores de DMII apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes devido à carga genética e ao estilo de vida (SONNE *et al.*, 2009), reforçando a

importância do agravo sob foco como problema de saúde pública mundial, com implicações de caráter genético capazes de repercutir negativamente no desenvolvimento da doença quando da presença dos fatores ambientais que participam da determinação das manifestações desta desordem metabólica.

Na tentativa de reverter ou retardar a progressão dos comprometimentos metabólicos decorrentes da resistência insulínica e do DMII, o exercício físico e a redução de peso aparecem como medidas úteis na melhora da sensibilidade orgânica à insulina e na prevenção do desenvolvimento do diabetes (SHORT *et al.*, 2003; HAMDY *et al.*, 2003). Tal aspecto é compreensível, uma vez que a musculatura esquelética, inclusive quando exercitada durante a atividade física, é o maior local de captação de glicose mediada pela insulina, estando implicada na patogênese da resistência insulínica e do diabetes (KENNEDY *et al.*, 1999; SHORT *et al.*, 2003).

Estudos de Sciacqua e Colaboradores (2003) demonstraram que a perda de peso atribuída tanto à restrição calórica quanto à atividade física pode melhorar a vasodilatação dependente de endotélio através da redução do desbalanço redox e da resistência insulínica, já que reconhecidamente a morbimortalidade cardiovascular aumenta com o peso corporal e com a adiposidade visceral, mesmo independente da presença de outros fatores de risco associados, tais como hipertensão arterial sistêmica, DMII e dislipidemia (SCIACQUA *et al.*, 2003).

1.2 Problema

O exercício físico, com ou sem mudanças dietéticas, é capaz de reduzir os níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c), aumentar a sensibilidade à insulina, melhorar os níveis lipídicos e reduzir a pressão arterial em ratos diabéticos, sendo ainda capaz de promover

aumento da vascularização por induzir angiogênese e alterar a reatividade vascular em diferentes leitos vasculares (GRIJALVA *et al.*, 2008), aparecendo como importante estratégia na tentativa de evitar o desenvolvimento do DMII e dos agravos a ele relacionados. Assim, a realização de estudos interventivos que envolvam atividade física em humanos aparece como alternativa ao aprofundamento da observação dos fenômenos determinantes da manutenção da homeostase cardiovascular através do estabelecimento de um paralelo entre resultados de modelos experimentais e aqueles obtidos através da intervenção em humanos.

A partir do exposto, o presente estudo indaga acerca do seguinte questionamento: qual o perfil metabólico-cardiovascular, implicado em uma possível disfunção vascular associada ao desbalanço REDOX em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, antes e após a reabilitação cardiovascular devidamente orientada por seis semanas?

1.3 Hipóteses

1.3.1. Hipótese nula

Um programa de reabilitação cardiovascular, devidamente orientado e realizado em um curto intervalo de tempo (seis semanas), não é capaz de alterar o perfil cardiovascular e metabólico de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, não exercendo quaisquer influências sobre o estado redox destes pacientes.

1.3.2. Hipótese alternativa

A reabilitação cardiovascular, por implicar dispêndio energético moderado e estimular a liberação de vasodilatadores e antioxidantes, quando prescrita a pacientes portadores de

diabetes mellitus tipo 2, pode promover melhora no perfil cardiovascular, metabólico e na função endotelial destes indivíduos, diminuindo os riscos para desenvolvimento de inúmeros agravos relacionados ao estado patológico sob foco.

1.4 Objetivos

1.4.1 – Objetivo geral

- Avaliar a função vascular e o balanço redox em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DMII) antes e após a reabilitação cardiovascular por seis semanas.

1.4.2 – Objetivos específicos

- Estudar a função vascular por tonometria de aplanação, antes e após a reabilitação cardiovascular;
- Avaliar os principais parâmetros antropométricos, dentre eles: Circunferência Abdominal (CA) e Relação Cintura Quadril (RCQ), além de serem avaliados o peso e o índice de Massa Corporal (IMC), nos pacientes com DMII antes e após a reabilitação cardiovascular;
- Analisar a peroxidação lípidica plasmática antes e após a reabilitação cardiovascular;

- Mensurar a atividade das enzimas envolvidas nos processos de oxi-redução catalase e superóxido dismutase em pacientes portadores de DMII antes e após a reabilitação cardiovascular;
- Comparar o perfil clínico-laboratorial envolvido na função vascular e no balanço REDOX em pacientes portadores de DMII, antes e após a reabilitação cardiovascular;
- Avaliar a capacidade funcional dos pacientes submetidos ao programa, antes e após a reabilitação;
- Avaliar a qualidade de vida dos pacientes submetidos ao protocolo antes e após a reabilitação cardiovascular.

1.5 Justificativa

O DMII é uma doença caracterizada pela intolerância à glicose, seja esta em consequência de uma produção insuficiente de insulina ou por alterações em receptores para esse hormônio. Tais alterações podem estar fortemente influenciadas por fatores genéticos e/ou ambientais, representando estes últimos um importante foco de intervenção, com a possibilidade de modificar a história natural da doença, já que a hiperglicemia consiste em um fator predisponente para a doença cardiovascular.

A imposição do aumento do gasto energético em pacientes diagnosticados com DMII e/ou resistência insulínica suscita o papel da intervenção fisioterapêutica como importante na qualidade de vida destes indivíduos, com o intuito de promover melhora das desordens metabólicas inerentes a este agravo. Atualmente, acredita-se que a reabilitação cardiovascular

possa desempenhar um papel relevante no tratamento não-medicamentoso destes pacientes. Corroborando com estes achados, estudos epidemiológicos e clínicos sugerem a ocorrência de melhora no perfil cardio-metabólico de tais pacientes, com redução dos índices glicêmicos quando submetidos à reabilitação cardiovascular. Somando-se a isso, a prescrição de um programa de atividade física pelo profissional fisioterapeuta poderá beneficiar tanto os pacientes portadores de DMII quanto os que apresentam resistência à insulina. Assim sendo, acredita-se ser possível promover melhora em uma possível disfunção vascular associada ao desbalanço redox, tendo-se como consequência, principalmente, o restabelecimento do fluxo sanguíneo laminar, bem como biodisponibilidade adequada de fatores de relaxamento vascular, além da diminuição dos agentes vasoconstrictores.

A partir das premissas levantadas, sugere-se que a reabilitação cardiovascular devidamente orientada pode vir a exercer um papel clínico-terapêutico relevante, visto que a maioria dos fatores de risco e/ou agravos associados ao DMII podem conduzir ao desenvolvimento da Síndrome Metabólica (SM) e da doença aterosclerótica, de modo que a intervenção aparece como uma medida provável capaz de evitar ou ao menos retardar o aparecimento das referidas complicações cárdio-metabólicas induzindo não somente a redução os índices de morbi-mortalidade de tais pacientes mas também os custos com saúde pública impostos por tais pacientes.



REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Epidemiologia

O diabetes mellitus tipo 2 (DMII) representa noventa por cento dos casos de diabetes diagnosticados no Brasil. Dados do Ministério da Saúde destacam que a taxa estimada da prevalência de diabetes mellitus, ajustada por idade, na população brasileira de 30 a 69 anos no ano de 1988 era de 7.3%. As prevalências por faixa etária aumentaram com a idade no período considerado: 30-39 anos (2.7%), 40-49 anos (5.52%), 50-59 anos (12.66%) e 60-69 anos (17.43%). Destes, 46.5% desconheciam sua condição de saúde, de modo que 22.3 % não estavam sendo submetidos a qualquer tipo de tratamento. Nos últimos anos, no Brasil, tais números assumem proporções consideráveis, com 302.980 pacientes diabéticos identificados no período de Janeiro de 1999 a Março de 2009 (DATASUS, 2009).

Mundialmente, acredita-se que cerca de trinta milhões de indivíduos apresentavam DMII em 1985, passando para cento e trinta e cinco milhões em 1995 e duzentos e quarenta milhões em 2005, com projeção de atingir trezentos e sessenta e seis milhões em 2030, dos quais dois terços habitarão países em desenvolvimento, como o Brasil (BARCELÓ *et al.*, 2003; WILDE *et al.*, 2004). Além disso, o DMII é um distúrbio endócrino associado ao processo de envelhecimento e quando este coexiste com a hipertensão arterial sistêmica, excesso de adiposidade abdominal, obesidade, dislipidemia e tabagismo, piora o prognóstico do paciente com doença cardiovascular e predispõe ao surgimento dos agravos a estes associados (KATZ, 2006; PICON *et al.*, 2006; CANGEMI, 2007), sendo considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das maiores ameaças à saúde humana no século XXI (NATHANSON & NYSTRÖM, 2009).

2.2. O endotélio e sua função na homeostase vascular

A camada endotelial vascular é um tecido capaz de regular o tônus vascular, manter o fluxo sanguíneo laminar, a fluidez da membrana plasmática e o equilíbrio entre coagulação e fibrinólise, sendo importante ainda no controle da resposta inflamatória (FURCHGOTT & ZAWADZKI, 1980; D'USCIO *et al.*, 2001, MOLNAR *et al.*, 2005; RITT *et al.*, 2009).

Para que o endotélio possa desempenhar tais funções, é imprescindível que suas células sejam mantidas em condições fisiológicas ideais. Sob este foco, Vanhoutte e Colaboradores (2009) relatam que:

“As células endoteliais formam uma monocamada resultante da inibição por contato. Após a maturação no corpo, elas permanecem quiescentes por muitos anos e antes de envelhecer uma programação apoptótica promove seu “turnover”. Entretanto, este último aparece acelerado por fatores de risco, tais como hipertensão e diabetes. As células endoteliais regeneradas são disfuncionais, fato evidenciado por culturas primárias derivadas de células endoteliais regeneradas nas quais se observavam marcadores de senescência acelerada, redução na expressão da eNOS, aumento na produção de radicais livres derivados de oxigênio, além de maior geração de LDL oxidada” (VANHOUTTE *et al.*, 2009).

Várias substâncias produzidas pelo endotélio exercem influência na tonicidade vascular, tais como: o fator de relaxamento derivado do endotélio, EDRF (FURCHGOTT & ZAWADZKI, 1980; PALMER *et al.*, 1987), posteriormente identificado como sendo o óxido nítrico (NO) (PALMER *et al.*, 1987; MONCADA *et al.*, 1991; MARÍN & RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, 1997), o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) (FÉLÉTOU & VANHOUTTE, 1988; TAYLOR & WESTON, 1988), a prostaciclina, PGI₂ (GORMAN *et al.*, 1977; MONCADA *et al.*, 1977; VANHOUTTE, 1993), a endotelina-1 (YANAGISAWA *et al.*, 1988; KALANI, 2008), a angiotensina II (KIFOR & DZAU, 1987), os produtos do

metabolismo do ácido aracídônico, como tromboxano A₂ (TXA₂), as prostaglandinas H₂ e F_{2α} (PGH₂ e PGF_{2α}) (FROLICH & FORSTERMANN, 1989; VANHOUTTE, 1993) e os ânions radicais superóxido, ·O₂· (RUBANYI & VANHOUTTE, 1986; KATUSIC *et al.*, 1993). Dentre estes agentes, o ·NO é considerado a principal substância vasodilatadora produzida pelo endotélio e sua liberação depende da atuação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), a qual utiliza L-arginina como substrato, transformando-a em ·NO e L-citrulina (ANGUS & COCKS, 1989; PALMER & MONCADA, 1989). Contudo, essa síntese depende de outros cofatores, dentre eles a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (forma reduzida – NADPH), a tetrahidrobiopterina (BH₄) (HINK *et al.*, 2001), flavina adenina dinucleotídeo (FAD) e flavina mononucleotídeo (FMN) (BREDT & SNYDER, 1990; HEVEL *et al.*, 1991; STUEHR *et al.*, 1991). Assim, a diminuição dos níveis desses cofatores reduz a produção e/ou biodisponibilidade do ·NO, comprometendo as respostas homeostáticas vasculares (CANGEMI, 2007).

A função do ·NO é bem descrita no que se refere ao seu efeito protetor na vasculatura. Vanhoutte e Colaboradores afirmam que:

“O ·NO não apenas previne o vasoespasma das artérias coronárias, como também inibe a agregação de plaquetas, a expressão de moléculas de adesão na superfície de células endoteliais e assim a adesão e penetração de células brancas (macrófagos) e a liberação e ação da endotelina-1, peptídeo vasoconstrictor e mitogênico. A liberação protetora do ·NO é desencadeada pela presença local de trombina e substâncias liberadas através da agregação plaquetária” (VANHOUTTE *et al.*, 2009).

2.3. Diabetes Mellitus e disfunção endotelial

O termo disfunção endotelial define a perda ou prejuízo de funções exercidas pelo endotélio, especialmente aquelas relacionadas à regulação do tônus do músculo liso vascular

(D'USCIO *et al.*, 2001). Nesta condição, ocorre um desequilíbrio na produção e/ou liberação de substâncias vasoativas derivadas do endotélio, que são responsáveis pelo controle endotelial do tônus vascular. Em 2002, Arcaro e Colaboradores descreveram que uma das causas para essa disfunção seria o aumento dos níveis de insulina. Os autores evidenciaram que, em condições fisiológicas, este peptídeo estimula o aumento da expressão da eNOS, implicando a liberação do 'NO via fosfoinositol-três-quinase (PI3-kinase), de modo a acarretar alterações no tônus vascular (ARCARO *et al.*, 2002; BAHIA *et al.*, 2006). Dessa forma, atualmente, acredita-se que esse possa ser um dos mecanismos envolvidos na disfunção endotelial evidenciada em pacientes portadores de DMII.

Outros estudos mostram que alguns indivíduos, ainda não são acometidos pela DMII, exibem um distúrbio caracterizado por resistência insulínica, fato decorrente, principalmente, de alterações estruturais nos receptores para insulina, ocasionando uma ação hormonal ineficiente (BAHIA *et al.*, 2006, ROBERGE *et al.*, 2007) e uma resposta vasodilatadora diminuída (BAHIA *et al.*, 2006). A resistência insulínica é caracterizada pela redução na capacidade das células responderem aos níveis fisiológicos de insulina (KIM *et al.*, 2008; NATHANSON & NYSTRÖM, 2009), estando este fenômeno associado à redução no número de mitocôndrias, bem como a anormalidades morfológicas nestes orgânulos. No músculo esquelético de pacientes portadores de resistência insulínica, obesos e portadores de DMII, as mitocôndrias encontradas aparecem em menor número e tamanho (KIM *et al.*, 2008). Sendo a resistência insulínica uma desordem multissistêmica associada a múltiplas alterações celulares e metabólicas, diversos fatores contribuem para seu desenvolvimento, tais como genética, obesidade, inatividade física e o envelhecimento (VINIK *et al.*, 2001). Estudos de Sonne e Colaboradores destacaram recentemente a importância dos determinantes genéticos nas complicações vasculares decorrentes dos estados de resistência insulínica e diabetes. De acordo com os dados obtidos pelo grupo, pacientes não diabéticos, parentes de primeiro grau

de portadores de DMII, exibiram prejuízo na resposta vasodilatadora e o aumento no fluxo sanguíneo mediado pela insulina não foi observado. Os autores propuseram que estes parentes de primeiro grau devem apresentar algum grau de prejuízo no estado de tolerância à glicose, apesar de os valores de hemoglobina glicosilada e glicemia de jejum não terem exibido diferença entre tais pacientes e aqueles integrantes do grupo controle (sem história familiar de diabetes) (SONNE *et al.*, 2009).

Estudos de Yehkavaara e Colaboradores (2000) demonstraram que, em pacientes portadores de diabetes, o tratamento com a insulina aumenta a resposta vasodilatadora endotélio-dependente. Somando-se a isso, outros autores evidenciaram que a presença da disfunção endotelial é agravada à medida que piora o estado de tolerância à glicose (CABALLERO *et al.*, 1999; YEHKAVAARA *et al.*, 2000; BAHIA *et al.*, 2006). Reforçando estes achados, estudos de Sorrentino e Colaboradores (2007) demonstraram que a capacidade de reendotelização *in vivo* está prejudicada nas células progenitoras endoteliais (CPEs) de indivíduos diabéticos, sugerindo uma profunda alteração do sistema de reparo endotelial endógeno mediado por tais células. Estas evidências permitem considerar que a função das CPEs pode ser altamente dependente do balanço redox, uma vez que a disponibilidade do 'NO é crucial para sua função *in vivo* (SORRENTINO *et al.*, 2007). Contudo a disfunção endotelial em pacientes portadores de DMII, por sua vez, parece ser multifatorial, com o envolvimento de fatores independentes, tais como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, obesidade, microalbuminúria, baixo grau de inflamação, hiperglicemia e resistência insulínica (VANHOUTTE *et al.*, 2009; NATHANSON & NYSTRÖM, 2009).

Atualmente, um número crescente de evidências sugere a participação dos processos de oxi-redução como mecanismos sinalizadores na regulação do tônus vascular (WITZTUM & STEINBERG, 1991; LUSIS, 2000; FICHTLSCHERER *et al.*, 2004). O desbalanço redox (também conhecido como *estresse oxidativo*), definido como sendo um desbalanço entre as

defesas antioxidantes endógenas e as espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs), exerce papel relevante na gênese e no desenvolvimento das doenças cardíacas (SHIMOKAWA, 1999; DHALA *et al.*, 2000; FICHTLSCHERER *et al.*, 2004). Concordando com esses achados, diversos estudos mostram que na parede de vasos ateroscleróticos, hipertensos e diabéticos há um aumento nos níveis das EROs e ERNs, incluindo ânions radicais superóxido, radical hidroxil, peróxido de hidrogênio, peroxinitrito e peróxidos lipídicos (respectivamente, $\cdot\text{O}_2^-$, $\cdot\text{OH}$, H_2O_2 , $\cdot\text{ONOO}^-$ e LOO) (WOLIN, 2000; DHALA *et al.*, 2000; D'USCIO *et al.*, 2001; ROMERO *et al.*, 2009). Dessa forma, a disfunção endotelial observada em leitos vasculares isolados de animais que desenvolvem estes distúrbios parece ser, em grande parte, mediada por $\cdot\text{O}_2^-$ e outras espécies reativas derivadas do oxigênio (WOLIN, 2000; D'USCIO *et al.*, 2001; MOLNAR *et al.*, 2005). O $\cdot\text{ONOO}^-$, produto da reação entre o $\cdot\text{NO}$ e o $\cdot\text{O}_2^-$, é uma radical com elevada citotoxicidade, decompondo-se noutra espécie de radical livre, o radical hidroxil. Este último também possui forte atividade citotóxica, tendo sido evidenciada sua participação na disfunção endotelial tanto em vasos de condutância como de resistência (OHARA *et al.*, 1993; DIEDERICH *et al.*, 1994; PAGANO *et al.*, 1995; PIEPER *et al.*, 1996; PIEPER *et al.*, 1997; MAYHAM & PATEL, 1998). Assim sendo, o agravamento do desbalanço redox tem sido proposto como um mecanismo molecular envolvido nas complicações do diabetes mellitus, em parte por reduzir a biodisponibilidade do $\cdot\text{NO}$ (SORRENTINO *et al.*, 2007).

Schulze e Colaboradores (2004) demonstraram que a tioredoxina, enzima que degrada intracelularmente o H_2O_2 , tem seus níveis bastante reduzidos em pacientes portadores de DMII, induzindo um aumento da biodisponibilidade das EROs (SCHULZE *et al.*, 2004). Muitas evidências indicam que a produção excessiva desses radicais livres contribui para o desenvolvimento e/ou manutenção de vários processos patológicos cardíacos (WEI *et al.*, 1985; PIEPER & GROSS, 1988; MINOR *et al.*, 1990; LANGENSTROER & PIEPER,

1992; OHARA *et al.*, 1993; GRUNFELD *et al.*, 1995; RAJAGOLAPALAN *et al.*, 1996; KERR *et al.*, 1999; TESFAMARIAM *et al.*, 1994). Entretanto, como exposto, não só o 'NO exerce influência sobre a tonicidade vascular, pois uma série de outras substâncias estão envolvidas nesse processo. Dessa forma, a produção e liberação equilibrada destes fatores induzem a manutenção do tônus vascular e a fluidez sangüínea em níveis normais, de modo que alterações nesse equilíbrio podem levar a um processo de disfunção endotelial. Somando-se a isso, o aumento das EROs contribui sobremaneira para a doença vascular e para o efeito pró-aterosclerótico em pacientes diabéticos, além de estar intimamente associado ao desbalanço redox (BAHIA *et al.*, 2006).

Inúmeros estudos sugerem que a disfunção endotelial observada em leitos vasculares isolados de animais diabéticos ou expostos à elevada concentração de glicose parece ser, em grande parte, mediada pelo ' O_2^- ' e outras EROs (PIEPER & GROSS, 1988; TESFAMARIAM & COHEN, 1992; DIEDERICH *et al.*, 1994; HEYGATE *et al.*, 1995; PIEPER *et al.*, 1996), dentre elas, ' $ONOO^-$ ', H_2O_2 e ' OH '. Vários estudos destacam que a enzima superóxido dismutase (SOD), um "seqüestrador" de ânion radical superóxido, bem como outras substâncias antioxidantes, como a vitamina C, vitamina E e a N-acetilcisteína, normalizaram o relaxamento dependente do endotélio induzido pela acetilcolina em vasos isolados de animais diabéticos ou expostos a elevada concentração de glicose *in vitro* (DIEDERICH *et al.*, 1994; DORIGO *et al.*, 1997; PIEPER & SIEBENEICH, 1998). Essas observações são consistentes com a afirmação de que a geração de radicais livres está fortemente envolvida na etiologia da disfunção endotelial induzida pela hiperglicemia, tanto *in vivo* como *in vitro*. Estudos de Langenstroer & Pieper (1992) demonstraram que o relaxamento induzido pela SOD em aortas de ratos diabéticos é mais acentuado, comparado com aortas de ratos normais. Somando-se a isso, a vasodilatação induzida pela SOD é atribuída, principalmente, a sua atividade antioxidante sobre os ' O_2^- ' e consequente proteção da atividade vasodilatadora do 'NO

(liberado pelo endotélio em condições basais). Esses resultados reforçam a hipótese de que, em animais diabéticos, as espécies reativas derivadas do oxigênio estão envolvidas na perda da atividade do 'NO liberado pelo endotélio vascular, seja em condições basais ou através de estímulos químicos (LANGENSTROER & PIEPER, 1992; MOLNAR *et al.*, 2005; BAHIA *et al.*, 2006).

Embora existam evidências de que a atividade basal estimulada por 'NO esteja reduzida em animais diabéticos, alguns trabalhos têm demonstrado que a produção do mesmo apresenta-se normal ou mesmo aumentada (LANGENSTROER & PIEPER, 1992; BANK & AYNEDJIAN, 1993; KOMERS *et al.*, 1994; GOOR *et al.*, 1996). No entanto, essa produção aumentada parece ser “mascarada” em virtude da inativação desse radical pelas EROS que, como já mencionado, são produzidas em quantidades elevadas em portadores de diabetes (HINK *et al.*, 2001). Hink e Colaboradores (2001), em estudo com ratos com indução do diabetes pela administração de estreptozotocina (STZ), reforçam estes achados afirmando que:

“Paradoxalmente, nós encontramos que a expressão da eNOS não estava aumentada, mas de fato aumentada cerca de três vezes em vasos diabéticos. Em contraste, tanto a biodisponibilidade quanto a produção de óxido nítrico nesses vasos estavam marcadamente reduzidos. Concomitantemente, nós encontramos que o superóxido vascular estava aumentado em vasos diabéticos, e que uma substancial quantidade deste parecia ser derivada da própria eNOS e da NADPH oxidase. A superexpressão de eNOS no diabetes mellitus pode representar esforço contraregulatório para aumentar a produção de óxido nítrico” (HINK *et al.*, 2001).

A origem de radicais livres derivados do oxigênio em vasos de animais diabéticos não é completamente conhecida. Tesfamariam (1994) sugere que o metabolismo do ácido araquidônico, através da via da ciclooxygenase, constitui importante fonte geradora dessas EROS (TESFAMARIAM, 1994). Outros estudos demonstram a existência de diferentes fontes

produtoras de radicais livres, as quais incluem: glicação não enzimática de proteínas (MULLARKEY *et al.*, 1990; KASHIWAGI *et al.*, 1996), auto-oxidação da glicose (WOLFF & DEAN, 1987), o aumento da atividade da arginase (ROMERO *et al.*, 2008) e da atividade da NADPH oxidase (ELLIS *et al.*, 1998). A disfunção endotelial relaciona-se com o aumento da atividade da NADPH oxidase, principalmente, pelo aumento da expressão e/ou atividade de suas subunidades catalíticas (TANIYAMA & GRIENDLING, 2003; STOCKER *et al.*, 2004), já que lesões ateroscleróticas em coronárias humanas mostram intensa expressão da subunidade gp91phox na região vulnerável da placa (TANIYAMA & GRIENDLING, 2003). Além disso, a subunidade Nox4 está aumentada durante a fase de formação do ateroma, aparecendo reduzida em lesões avançadas. Veias safenas magnas e artérias mamárias internas de pacientes com diabetes mellitus exibem aumento da atividade da NADPH oxidase e da eNOS desacoplada (neste estado, a enzima óxido nítrico sintase endotelial atua como produtora de $\cdot\text{O}_2^-$ ao invés de $\cdot\text{NO}$) (HINK *et al.*, 2001) quando comparadas com grupo controle, evidenciando a relação existente entre a NADPH oxidase e as lesões ateroscleróticas (TANIYAMA & GRIENDLING, 2003). Reforçando estes achados, as células progenitoras endoteliais (CPEs) de indivíduos diabéticos apresentam produção de $\cdot\text{O}_2^-$ marcadamente aumentada em comparação com as CPEs de indivíduos saudáveis. Além disso, a atividade da NADPH oxidase aparece notavelmente aumentada nas CPEs dos portadores de DMII, de modo que o silenciamento do gene responsável pela síntese da proteína p47phox (uma subunidade catalítica da NADPH oxidase) restabelece a biodisponibilidade do $\cdot\text{NO}$ nas CPEs de pacientes diabéticos. O mesmo silenciamento, entretanto, não é capaz de exercer qualquer efeito sobre as CPEs de indivíduos saudáveis (SORRENTINO *et al.*, 2007). Corroborando, Thum e Colaboradores (2007) demonstraram o envolvimento da eNOS desacoplada e a diminuição dos níveis de BH₄ na disfunção das CPEs em indivíduos diabéticos. Um aumento inicial na atividade da NADPH oxidase pode promover a oxidação intracelular da BH₄,

estimulando, assim, o desacoplamento da eNOS com subsequente aumento da produção das EROs. Entretanto, a ativação da referida oxidase, provavelmente, ocorre precocemente em diabéticos, ao passo que o desacoplamento da eNOS com maior produção de EROs ocorre predominantemente em estágios avançados do diabetes (THUM *et al.*, 2007). Além disso, tanto os métodos de citometria quanto os de cultura têm extensivamente demonstrado que pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 apresentam menor quantidade de CPEs circulantes que indivíduos não diabéticos, evidenciando o comprometimento tanto quantitativo quanto qualitativo das referidas células em pacientes diabéticos, sendo um dos possíveis mecanismos envolvidos no prejuízo da função endotelial destes indivíduos. Tais células são demasiado importantes para a manutenção da função endotelial por sua capacidade de diferenciação em células endoteliais maduras, além de participarem dos processos relacionados à angiogênese (FADINI *et al.*, 2007).

Por isso, as células progenitoras endoteliais (CPEs) têm sido relacionadas à disfunção endotelial, sugerindo que a injúria endotelial, na ausência de quantidade suficiente de CPEs circulantes, fomenta a progressão da doença vascular. Em pacientes diabéticos, um prejuízo na capacidade migratória e na formação tubular (importante na angiogênese) das CPEs tem sido observado *in vitro*, e atraso induzido pelo diabetes na reendotelização pelas CPEs foi identificado em camundongos diabéticos (SORRENTINO *et al.*, 2007), reforçando a relação existente entre as CPEs e a função endotelial normal.

Somando-se à exacerbação de vias metabólicas geradoras de radicais livres, foi observado ainda que animais diabéticos possuem uma diminuição nas defesas antioxidantes endógenas como, por exemplo, a SOD, a glutationa, o ácido ascórbico e a vitamina E. Contudo, em humanos tais mecanismos, principalmente envolvendo o prejuízo nas funções endoteliais, além de poucos investigados, não são claros (SOM *et al.*, 1981; KAMATA & KOBAYASHI, 1996, GIUGLIANO *et al.*, 1996).

Além dos radicais livres derivados do oxigênio, outros fatores podem estar envolvidos nas alterações de síntese e/ou liberação de 'NO e na disfunção endotelial característica da doença diabética insulino-independente. Dentre esses fatores, citam-se: redução da atividade da eNOS devido à falta de alguns cofatores, como a BH₄ (PIEPER, 1997), deficiência de L-arginina e/ou utilização inadequada deste aminoácido durante a síntese do 'NO (HEYGATE *et al.*, 1995; PIEPER & PELTIER, 1995; PIEPER & DONDLINGER, 1997), acúmulo de sorbitol (via metabolismo da aldose redutase) (HAWTHORNE *et al.*, 1989; TAYLOR *et al.*, 1994b), inativação do 'NO por produtos finais de glicação (BUCALA *et al.*, 1991), aumento da atividade da proteína cinase C (PKC) nas células endoteliais (LEE *et al.*, 1989; TESFAMARIAM *et al.*, 1991; PELLIGRINO *et al.*, 1994), aumento da atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA) (O'DRISCOLL *et al.*, 1997; PIEPER & SIEBENEICH, 2000), dentre outros. No que se refere à participação de cofatores na síntese de óxido nítrico e na função endotelial, estudos de Shinozaki e Colaboradores (2000) evidenciaram que:

“A administração oral de BH4 em ratos com resistência à insulina restabeleceu a vasodilatação dependente de endotélio através da ativação da eNOS. Além disso, o tratamento de ratos alimentados com dieta rica em frutose causou a redução tanto na produção de superóxido endotelial quanto na peroxidação lipídica em tecidos cardiovasculares” (SHINOZAKI *et al.*, 2000).

Dados atuais convergem indicando que a desregulação na fisiologia do tecido adiposo é um dos eventos primários no desenvolvimento da resistência à insulina, apesar de outros órgãos responsivos aos glicocorticoides e à insulina, tais como músculo esquelético e o fígado, poderem também desempenhar papel relevante. Os glicocorticoides são demasiado importantes neste mecanismo regulatório, uma vez que, em nível celular, podem reduzir a sinalização da insulina pela estimulação do desbalanço redox, com consequente produção aumentada de EROs. Além disso, níveis cronicamente elevados de glicocorticoides alteram a

distribuição de gordura corporal (os lipídeos do tecido adiposo subcutâneo tendem a ser deslocados de maneira centrípeta), aumentando a adiposidade visceral e as anormalidades metabólicas constituintes da síndrome metabólica, dentre elas a resistência insulínica. Os adipócitos, por sua vez, são capazes de secretar fatores liberadores de mineralocorticoides que, na glândula adrenal, estimulam a liberação de aldosterona. Reforçando esta associação de fatores, uma relação entre o aumento da glândula adrenal e o DMII tem sido descrita em pacientes obesos, bem como em ratos alimentados com dieta hipercalórica. Tais mecanismos hormonais acabam por fomentar uma rede de interações movida por retroalimentação positiva: excesso circulante de glicocorticoides induz à maior concentração destes hormônios nos adipócitos com aumento da resistência insulínica, o excesso de aldosterona eleva a produção local de angiotensina II e assim por diante (ROBERGE *et al.*, 2007).

O elo de ligação entre doença cardiovascular e o DMII envolvendo os estudos da microvasculatura sugere que a evolução da disfunção endotelial para o processo aterosclerótico processa-se paralelamente ao desenvolvimento da resistência insulínica e o aparecimento do DMII (HUSUEH *et al.*, 2004). A doença vascular acelerada é a principal causa de morte e incapacidade em pacientes com DMII, representando a injúria endotelial um passo importante na progressão da doença vascular aterosclerótica.

A fisiopatologia do comprometimento vascular no diabetes é complexa, relacionando-se diretamente com outros agravos que comprometem ainda mais a função vascular quando ocorrendo em concomitância. Kalani (2008) destaca que:

“Indivíduos com predisposição para o desenvolvimento de diabetes demonstram prejuízo na resposta microvascular tanto para os mecanismos endotélio-dependentes quanto para aqueles endotélio-independentes na microcirculação cutânea apesar das dimensões corporais normais, estado de tolerância à glicose preservado, bem como sensibilidade à insulina inalterada. No diabetes tipo 2 há uma interação complexa entre prejuízo na sensibilidade à insulina, disfunção

endotelial vascular e hipertensão, o que parece desempenhar importante papel no desenvolvimento dos distúrbios funcionais na microcirculação. O prejuízo na sensibilidade à insulina associa-se à modificação das artérias de resistência e aumento na resistência da microcirculação periférica, o que contribui para a prevalência excessiva de hipertensão no diabetes tipo 2” (KALANI, 2008).

Atualmente, diversos estudos apontam para o fato de que a disfunção endotelial contribui para o desenvolvimento e/ou agravamento das complicações vasculares características do diabetes (FORTES *et al.*, 1983; PIEPER & GROSS, 1988; TESFAMARIAM *et al.*, 1989; KAMATA *et al.*, 1989; DIEDERICH *et al.*, 1994; HEYGATE *et al.*, 1995; PIEPER *et al.*, 1996a; LINDSAY *et al.*, 1997; DAVEL *et al.*, 2000a; DAVEL *et al.*, 2000b). Dessa forma, em associação com o prejuízo da atividade e/ou liberação de substâncias vasodilatadoras, foi demonstrado que no diabetes há uma produção aumentada de substâncias vasoconstritoras derivadas do endotélio, as quais podem contribuir para o desenvolvimento e/ou agravamento do processo de disfunção endotelial (TESFAMARIAM *et al.*, 1989). Somando-se a isso, vários estudos têm mostrado que, no diabetes, bem com em preparações vasculares incubadas com elevada concentração de glicose, há uma produção aumentada de prostanoïdes vasoconstritores, tais como TXA₂ e PGH₂ (TESFAMARIAM *et al.*, 1989; TESFAMARIAM *et al.*, 1992). Além disso, outros potentes vasoconstritores, como a endotelina-1, também liberados pelo endotélio, foram encontrados em níveis elevados em pacientes e animais diabéticos (TAKAHASHI *et al.*, 1990; HOPFNER *et al.*, 1999), bem como ‘O₂’ (CHANG *et al.*, 1993) (que inativam o ‘NO e induzem contração dependente de endotélio sobre a musculatura lisa vascular) (RUBANYI & VANHOUTTE, 1986; MONCADA *et al.*, 1991) e a angiotensina II (Ang II) (GOYAL *et al.*, 1998).

Vários estudos têm destacado o papel da angiotensina II no desenvolvimento da resistência insulínica e do DMII. Tanto no DMII como na obesidade, muitos elementos do sistema renina-angiotensina (SRA) estão aumentados, tais como renina, angiotensinogênio e

Ang II, bem como os seus receptores AT1 e AT2. A ativação do referido sistema desempenha papel chave no dano orgânico induzido pelo DMII. Muitos dos efeitos deletérios da Ang II (desbalanço redox, processos inflamatórios, fibróticos e proteolíticos) são mediados pelo receptor AT1, o que explica os efeitos terapêuticos dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e dos bloqueadores do receptor para angiotensina II (BRA) na nefropatia diabética e nas complicações cardiovasculares. Os BRA, por exemplo, podem prevenir a resistência insulínica e o desenvolvimento de DMII através do estímulo ao recrutamento e diferenciação de adipócitos, desta forma protegendo determinados órgãos da deposição lipídica (ROBERGE *et al.*, 2007). Além dos IECA e dos BRA, a estimulação do receptor PPAR- γ aparece como medida promissora no tratamento do DMII, tendo sido recentemente demonstrado que tal estímulo é capaz de elevar a produção de óxido nítrico em células endoteliais *in vitro*. Além disso, estudos experimentais sugerem que o estímulo deste receptor pode exercer efeitos antioxidantes. Interessantemente, o tratamento das CPEs de pacientes diabéticos com a rosiglitazona (um agonista do receptor PPAR- γ) reduziu a produção *in vitro* de ânion radical superóxido e da atividade da NADPH oxidase, aumentando a biodisponibilidade do óxido nítrico (SORRENTINO *et al.*, 2007). Kim e Colaboradores (2008) afirmam ainda que:

“Os efeitos benéficos dos agonistas do receptor PPAR- γ melhoram a resistência à insulina no fígado, adipócitos e no coração, bem como promovem melhora na função das células beta pancreáticas e na disfunção endotelial em estudos usando modelos animais experimentais e modelos de intervenção em humanos, em parte pelo aumento na biogênese mitocondrial” (KIM *et al.*, 2008).

2.4. Avaliação indireta da função vascular

Além das análises bioquímicas que permitem mensurar o grau de comprometimento da função vascular e seus mecanismos moduladores, diversos métodos de avaliação indireta da função endotelial são propostos pela literatura. Sob este foco, estudos de Bortolotto (2007) destacam que:

“Determinações mais precisas das propriedades elásticas da aorta e das grandes artérias, incluindo medidas angiográficas, ecocardiografia, medidas por ultra-som da aorta abdominal e do diâmetro carotídeo, ressonância nuclear magnética, angiografia radioisotópica e velocidade de onda de pulso têm mostrado associações das alterações destas propriedades com eventos cardiovasculares e também com aterosclerose coronária em diferentes populações” (BORTOLOTTO, 2007).

A busca por medidas capazes de avaliar de maneira indireta o estado funcional vascular e assim permitir a previsão de eventos cardiovasculares em pacientes portadores de agravos diretamente relacionados aos referidos eventos é crescente, já que cada vez mais novas propostas são feitas com o intuito de validar métodos não invasivos que sejam tão fidedignos na avaliação do estado vascular quanto às medidas invasivas classicamente propostas. Recentemente, algumas destas formas de avaliação têm sido questionadas com base nas observações de novos estudos populacionais. Quanto a este aspecto, Mota-Gomes e Colaboradores (2006) destacam que:

“Os estudos que avaliam a pressão arterial como preditor de risco para o sistema cardiovascular utilizam como parâmetros convencionais a medida indireta da pressão arterial sistólica e diastólica. Sabe-se que, até aproximadamente 50 anos de idade, a pressão diastólica é o fator de risco mais importante para o dano cardiovascular. Entre 50 e 59 anos de idade, o risco aumenta em função da pressão diastólica e da pressão de pulso (e menos em função da pressão sistólica). Após os 60 anos de idade, a pressão de pulso aparece como maior determinante de risco para eventos cardiovasculares, tal como o acidente vascular cerebral. Quando se utilizam esses dois importantes parâmetros (pressão sistólica e diastólica), escolhe-se para esta finalidade os componentes fixos de uma variável extraordinária que é a

pressão arterial. Como dito acima, a partir dos 60 anos um sinalizador de risco importante é a pressão de pulso, que, se definida como simples conta de subtração entre a pressão sistólica e diastólica, estabelece outro componente fixo numérico que também não expressará totalmente a realidade desse componente pulsátil. A pressão de pulso é, na verdade, a expressão mais adequada da onda de ejeção, da velocidade com que o sangue percorre a árvore arterial e da altura (magnitude) da onda refletida” (MOTA-GOMES *et al.*, 2006).

Tais constatações permitem considerar a necessidade de proposição de novas medidas de avaliação indireta da função vascular. O desenvolvimento destas metodologias torna-se possível quando são consideradas as alterações na constituição vascular inerentes aos estágios subseqüentes do envelhecimento. McEnery e Colaboradores (2006) afirmam que fatores de risco como idade, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, hipercolesterolemia e diabetes estão associados com o aumento da rigidez das artérias elásticas, o que por si é um importante preditor de agravos em seus portadores. Para explorar a relação entre a função endotelial e a rigidez de grandes artérias e a onda refletida, os autores avaliaram a velocidade da onda de pulso (*Pulse Wave Velocity – PWV*) aórtica, que fornece uma medida fidedigna da rigidez arterial, e o *Augmentation Index (AI)*, fornecedor de medida da rigidez das artérias elásticas e musculares e a onda refletida, ambos fatores preditores independentes de risco cardiovascular. A função endotelial global foi negativamente correlacionada com a PWV e o AI. Somando-se a isso, a concentração sérica de glicose também foi associada com a PWV, sugerindo que mesmo em indivíduos normais, a tolerância à glicose pode influenciar a rigidez arterial (MCENIERY *et al.*, 2006). Além disso, em portadores de DMII observa-se associação entre resistência insulínica e aumento da rigidez arterial, nos quais a captação de glicose mediada por insulina foi positivamente associada com o coeficiente de complacência da artéria carótida. Tais alterações podem ser decorrentes do acúmulo de colágeno em decorrência da glicação não-enzimática, implicando em um aumento na rigidez de artérias centrais e periféricas (BORTOLOTTO, 2007).

Como o AI e a PWV são reconhecidos marcadores da rigidez arterial, aparecem diretamente relacionados à macroangiopatia em pacientes diabéticos. O AI, acessado através da técnica de tonometria de aplanação, é definido como a diferença entre o segundo pico sistólico (decorrente da reflexão da onda) e o primeiro pico (causado pela ejeção ventricular esquerda), sendo a PWV descrita como a velocidade com a qual a onda de pulso trafega através do comprimento de uma artéria. Em portadores de DMII, por exemplo, observa-se aumento do AI e redução no tempo de trânsito carótido-femoral, fato diretamente relacionado à PWV (OGAWA *et al.*, 2008). Estas evidências permitem constatar a viabilidade da avaliação do estado vascular de maneira não invasiva, considerando-se as alterações estruturais nos vasos de diversos leitos quando da presença de agravos metabólicos ou mesmo em indivíduos normais, uma vez que estudos recentes demonstraram que mesmo em indivíduos saudáveis, um declínio na função endotelial global está associado ao aumento na rigidez aórtica (PWV) e no AI (MCENIERY *et al.*, 2006).

Considerando-se que os pacientes portadores de diabetes apresentam comprometimentos micro e macrovasculares, outro método de avaliação do estado vascular merece destaque: o Índice tornozelo-braço (ITB), método padrão para diagnóstico de doença arterial periférica pela facilidade de execução, baixo custo e tempo de realização reduzido (CACOUB *et al.*, 2009). Esse índice consiste na razão entre a pressão arterial sistólica no tornozelo e a pressão arterial sistólica no braço, sendo os valores menores que 0.9 preditores de eventos cardiovasculares não fatais e mortes relacionadas a causas vasculares (OVBIAGELE, 2009). Além do ITB, a dilatação mediada pelo fluxo (*Flow-mediated Dilation* – FMD) da artéria braquial é capaz de avaliar a função endotelial, atuando como preditor de doença arterial coronariana, sendo definida como a porcentagem de aumento no diâmetro arterial dentro de 30 a 120 segundos após a indução de isquemia. A FMD aparece characteristicamente prejudicada em pacientes portadores de diabetes de longa data

(BEISHUIZEN *et al.*, 2005), reforçando-se desta forma a possibilidade de avaliação não-invasiva do estado vascular de pacientes diabéticos.

A padronização e validação de métodos não-invasivos de avaliação da função endotelial tem sua relevância destacada por Bortolotto (2007). O autor refere que:

“A possibilidade de detectar precocemente essas alterações através de métodos não-invasivos permite identificar os pacientes de maior risco que se beneficiarão de um tratamento mais agressivo. Além disso, abre-se uma perspectiva nova de abordagem terapêutica dos pacientes diabéticos, com a adoção de medidas não-farmacológicas ou farmacológicas que interfiram nessas modificações vasculares e consequentemente ajudem a diminuir a mortalidade cardiovascular destes pacientes” (BORTOLOTO, 2007).

2.5. Reabilitação cardiovascular em pacientes portadores de DMII

Vários estudos mostram que a disfunção endotelial e a resistência à insulina coexistem em pacientes com predisposição genética para DMII (CABALLERO, 2005). Alguns destacam que a atividade física exerce um papel relevante sobre o sistema cardiovascular, auxiliando no controle da obesidade, hipertensão arterial sistêmica e hiperglicemia (SIGAL *et al.*, 2004; SIGAL *et al.*, 2006; DE FEYTER *et al.*, 2007), melhorando o prognóstico de pacientes hiperglicêmicos. O exercício melhora a ação da insulina e a tolerância à glicose em humanos e animais experimentais com resistência insulínica. Evidências substanciais indicam que o exercício aeróbio é capaz de estimular a biogênese mitocondrial. Exercícios resistidos, por sua vez, aumentam o tamanho, o número e a capacidade oxidativa das mitocôndrias, contribuindo para a melhora no metabolismo da glicose em todo o organismo (KIM *et al.*, 2008).

As primeiras referências envolvendo a atividade física e doenças cardiovasculares datam do século XIX. Os primeiros trabalhos relacionando os efeitos da atividade física sobre

o sistema cardiovascular foram relatados pouco antes da década de 30 do século XX. Com o passar dos anos, métodos científicos foram criados para a prescrição de exercícios e surgiram numerosos programas supervisionados, a partir da constatação de que o paciente com insuficiência coronária poderia melhorar, de forma segura, a capacidade aeróbia, a função cardiovascular e a qualidade de vida quando submetido à reabilitação cardiovascular (RCV), de modo que, atualmente, a prescrição passa, necessariamente, pela determinação inicial da capacidade funcional, elemento fundamental para o treinamento físico em nível de equilíbrio individualizado (I CONSENSO DE REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR, 1997). Evidências atuais apontam para o fato de que a atividade física, ainda que de baixa intensidade, traz benefícios no manejo do DMII, incluindo melhor controle glicêmico, melhora na qualidade de vida e redução dos fatores de risco cardiovascular (KRAEMER *et al.*, 2002; GRIJALVA *et al.*, 2008).

Diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado forte relação entre inatividade física e presença de fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial, resistência à insulina, diabetes, dislipidemia e obesidade, sendo a prática de atividade física recomendada tanto para a prevenção como para o tratamento de doenças cardiovasculares, seus fatores de risco e outras doenças crônicas. A associação entre inatividade física e resistência à insulina foi sugerida pela primeira vez por Blotner em 1945. Desde então, estudos transversais e de intervenção têm demonstrado relação direta entre atividade física e sensibilidade à insulina. Estudos transversais demonstraram menores níveis de insulina e maior sensibilidade a esse hormônio em atletas, quando comparados a seus congêneres sedentários (CIOLAC & GUIMARÃES, 2004). Os efeitos metabólicos da redução da massa muscular provocados pelo próprio envelhecimento ou pela reduzida prática de atividade física também conduzem à alta prevalência de resistência insulínica, diabetes, obesidade e hipertensão (BRAITH & STEWART, 2006).

Partindo dessas evidências, inúmeros estudos visam a elucidar os efeitos do exercício físico sobre as modificações benéficas no endotélio vascular. Contudo, apesar de alguns desses trabalhos sugerirem a melhora da função endotelial de alguns grupos de pacientes, com efetiva redução dos eventos cardiovasculares frente a um programa de atividade física aeróbica de baixa intensidade (HAKIM *et al.*, 1999; JOLLIFFE *et al.*, 2001; WALSH *et al.*, 2006; GREEN *et al.*, 2004), Green e Colaboradores (2004), em um estudo com indivíduos normais, não observaram efeito vasodilatador sistêmico, embora tenha sido verificado um aumento do fluxo sanguíneo em leito coronariano. Nesse estudo, os autores sugeriram que a falta de benefício pode ter várias explicações, dentre as quais o fato de que o exercício em indivíduos saudáveis e sem disfunção endotelial não apresenta a possibilidade experimental para obtenção de uma resposta vasodilatadora máxima, sendo necessários maiores estudos capazes de elucidar os mecanismos envolvidos neste processo (GREEN *et al.*, 2004).

Estudos epidemiológicos e intervencionistas demonstraram claramente que a prática regular de atividade física é eficaz para o controle DMII. Tal prática regular tem demonstrado diminuir o risco de desenvolver diabetes, tanto em homens como em mulheres, independente da história familiar, do peso e de outros fatores de risco cardiovascular, a exemplo do hábito tabágico e da hipertensão. Muitos estudos têm recomendado a realização de exercícios aeróbios para indivíduos com DMII. Entretanto, estudos recentes demonstram que o exercício resistido também é benéfico no controle glicêmico do diabético tipo 2, podendo ser especialmente benéfico para diabéticos idosos, pois durante o envelhecimento observa-se notória diminuição da força e da massa muscular, a qual afeta o metabolismo de maneira indesejável (TUOMILEHTO *et al.*, 2001; CIOLAC & GUIMARÃES, 2004; BRAITH & STEWART, 2006). O aumento da força e da massa muscular através da prática de exercícios de resistência pode melhorar o quadro glicêmico de pacientes idosos, uma vez que a perda de massa muscular e de função contrátil relaciona-se à resistência insulínica, dislipidemia e

aumento da adiposidade (BRAITH & STEWART, 2006). Castaneda e Colaboradores (2002) conseguiram demonstrar diminuição dos níveis glicêmicos, aumento dos estoques de glicogênio muscular, redução da pressão sistólica e gordura abdominal, aumento da massa muscular e do nível de atividade diária de diabéticos idosos de ambos os sexos, após 16 semanas de exercício resistido, o que resultou em redução da medicação em 72% dos praticantes, enquanto que indivíduos que participaram do grupo controle tiveram inalterados os níveis de glicemia, pressão sistólica, gordura abdominal e realização de atividades diárias, e diminuídos os estoques de glicogênio muscular, sendo que 42% tiveram a medicação aumentada (CASTANEDA *et al.*, 2002).

Reforçando estes achados, estudos de Kennedy e Colaboradores (1999) evidenciaram que:

“A concentração de transportadores GLUT4 está aumentada no músculo esquelético de indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2 em resposta ao exercício agudo. A translocação do GLUT4 para o músculo esquelético com exercício moderado, mas não com insulina, no diabetes tipo 2 é consistente com estudos mostrando captação normal de glicose no músculo esquelético de indivíduos com diabetes tipo 2 após o exercício. Estes estudos em humanos são também compatíveis com dados obtidos de ratos Zucker (*fa/fa*) resistentes à insulina, os quais demonstraram que o estímulo da atividade física, mas não da insulina, promoviam normal translocação do GLUT4 para a membrana plasmática” (KENNEDY *et al.*, 1999).

Os efeitos fisiológicos do exercício físico podem ser classificados em agudos imediatos, agudos tardios e crônicos. Os efeitos agudos acontecem em associação direta com a sessão de exercício, e os agudos imediatos ocorrem nos períodos per e pós-imediato do exercício físico e podem ser exemplificados pelo aumento da freqüência cardíaca, ventilação pulmonar e sudorese, habitualmente associados ao esforço. Por outro lado, os efeitos agudos tardios são observados ao longo das primeiras 24 horas que se seguem a uma sessão de exercício e

podem ser identificados na discreta redução dos níveis tensionais, especialmente nos hipertensos, e no aumento do número de receptores para insulina nas membranas das células musculares. Por último, os efeitos crônicos, também denominados adaptações, são aqueles que resultam da exposição frequente e regular às sessões de exercícios, representando os aspectos morfo-funcionais que diferenciam um indivíduo fisicamente treinado de um outro sedentário (I CONSENSO DE REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR, 1997; KRAEMER *et al.*, 2002; GRIJALVA *et al.*, 2008).

A atividade física, como parte de um programa de reabilitação, é capaz de retardar a progressão ou parcialmente reduzir a severidade da aterosclerose coronariana. Múltiplos fatores direta ou indiretamente parecem contribuir para este efeito anti-aterosclerótico. O aumento do estresse de cisalhamento mediado pelo fluxo sanguíneo nas paredes arteriais durante o exercício resulta em melhora na função endotelial, fato associado ao aumento na síntese, liberação e duração da atividade do NO (LEON *et al.*, 2005). Em concordância com estes achados, a atividade física vem sendo destacada como capaz de aumentar a expressão da eNOS em diferentes tecidos (GRIJALVA *et al.*, 2008). Além do retardo na progressão da aterosclerose, a referida atividade também é capaz de melhorar a regulação autonômica cardiovascular através da melhora no controle do barorreflexo em portadores DMII (LOIMAALA *et al.*, 2003), promovendo ainda aumento na quantidade e melhoria na função das CPEs (FADINI *et al.*, 2007).

Em um estudo realizado por Maiorana e Colaboradores (2001), foi demonstrado que os exercícios aeróbios e/ou resistidos propiciam um aumento na resposta vasodilatadora mediada pela acetilcolina (ACh) em pacientes portadores de DMII (MAIORANA *et al.*, 2001). Corroborando esses achados, Filippis e Colaboradores (2006) avaliaram indivíduos diabéticos e obesos durante programa de atividade física, observando um aumento do consumo máximo de oxigênio e a vasodilatação nesses indivíduos. Os autores demonstraram

ainda que o exercício aeróbio promove um incremento da sensibilidade à insulina (FILLIPIS *et al.*, 2006). Somando-se a isso, estudos de De Feyter e Colaboradores (2007) evidenciaram que um programa de atividade física por cinco meses (com onze pacientes do sexo masculino diabéticos sob uso de insulina) foi capaz de melhorar o controle glicêmico (DE FEYTER *et al.*, 2007). Contudo, estudos anteriores, enfatizando os efeitos do treinamento físico no tratamento do DMII, concentraram-se nos efeitos sobre a ação da insulina (TROVATI *et al.*, 1984; KROTKIEWSKI *et al.*, 1985; OSHIDA *et al.*, 1989; DELA *et al.*, 1995; MOURIER *et al.*, 1997; HOLTEN *et al.*, 2004), sobretudo por haver trabalhos demonstrando um aumento da atividade deste peptídeo com o treinamento físico (REITMAN *et al.*, 1984; SEGAL *et al.*, 1991; LIGTENBERG *et al.*, 1997). Entretanto, outros estudos com pacientes portadores de DMII submetidos à atividade física demonstraram que ocorre diminuição na glicose circulante, resultado do aumento da sensibilidade à insulina em tecidos-alvo, havendo, dessa forma, diminuição na sobrecarga secretora das células-β pancreáticas. (RÖNNEMAA *et al.*, 1986; FLIER *et al.*, 2001). Além disso, tem sido demonstrado que uma única sessão de exercício físico aumenta a disposição da glicose mediada pela insulina em sujeitos normais, em indivíduos com resistência à insulina parentes de primeiro grau de diabéticos tipo 2, em obesos com resistência à insulina, bem como em diabéticos tipo 2, de modo que o exercício crônico é capaz de melhorar a sensibilidade à insulina em indivíduos saudáveis, em obesos não-diabéticos e em diabéticos do tipo 1 e 2. O efeito do exercício físico sobre a sensibilidade à insulina manifesta-se de 12 a 48 horas após a sessão de exercício, porém volta aos níveis pré-atividade em três a cinco dias após a última sessão de atividade física (ERIKSSON *et al.*, 1997), o que reforça a necessidade de praticar o exercício com frequência e regularidade (CIOLAC & GUIMARÃES, 2004).

A atividade física regular pode resultar em perda moderada de peso e da adiposidade (LEON *et al.*, 2005), aspecto este de notória relevância fisiopatológica, dada a supracitada

participação do tecido adiposo no desenvolvimento da resistência insulínica. A aptidão física também pode promover redução na pressão arterial e nos níveis séricos de triglicérides, aumentando os níveis de HDL colesterol, a sensibilidade à insulina e, por conseguinte, reduzindo os níveis glicêmicos, fatores que associados à modesta redução de peso têm sido mostrados como capazes de reduzir o risco de DMII em indivíduos com intolerância à glicose. Assim, acredita-se que o exercício aeróbico possa modificar favoravelmente todos os componentes da síndrome metabólica (condição com fenótipos variados que inclui níveis elevados de pressão arterial, dislipidemia, prejuízo no controle glicêmico e obesidade abdominal), aumentando o risco para eventos cardiovasculares e diabetes (LAMONTE *et al.*, 2005; PAULI *et al.*, 2006)) e servir como primeira linha terapêutica no combate à complexa constelação de fatores de risco para o DMII e as doenças cardiovasculares (LEON *et al.*, 2005).

Os estados de inflamação crônica, como observado nos portadores de DMII, desempenham importante papel na patogênese da doença arterial coronariana e na estabilidade plaquetária (NATHANSON & NYSTRÖM, 2009). O nível sérico de proteína C reativa, um biomarcador não específico de inflamação, está associado com o aumento do risco de doença coronariana. O exercício aeróbico e a melhora na capacidade cardiopulmonar estão associados com a redução dos níveis do referido biomarcador, sugerindo possuir a atividade física efeitos antiinflamatórios (LEON *et al.*, 2005).

Em 2006, Neil e Colaboradores sugeriram que os efeitos da atividade física eram semelhantes aos encontrados nos tratamentos farmacológicos e dietéticos utilizados em pacientes com DMII, porém tais autores enfatizaram a necessidade de mais estudos voltados à atividade física em diabéticos, sobretudo quando as duas terapias (farmacológica e fisioterapêutica) aparecem combinadas (NEIL *et al.*, 2006). Aos indivíduos com DMII que iniciarão programas de atividade física regular, além da avaliação cardiovascular, recomenda-

se pesquisar a presença de doença arterial periférica (sinais e sintomas de claudicação intermitente, diminuição ou ausência de pulsos, atrofia de tecido subcutâneo etc.), retinopatia, doença renal ou neuropatia autonômica. É importante salientar que nenhuma dessas doenças impede a participação do paciente em programas de atividade física, porém estes agravos podem influenciar na escolha da modalidade e intensidade do exercício a ser prescrito (CIOLAC & GUIMARÃES, 2004).

METODOLOGIA

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

O presente estudo respeitou todas as normas da Declaração de Helsinque (1964). Salienta-se que o projeto teve os ensaios bioquímicos aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (Protocolo 016516/2008-2). O desenho experimental caracteriza um ensaio clínico com a adoção de um grupo de pacientes a serem submetidos a um protocolo de reabilitação cardiovascular. A intervenção deu-se através de reabilitação física com análise dos dados antes e após a intervenção. O estudo foi realizado a partir da triagem dos indivíduos através de prontuários individuais, exames laboratoriais e clínicos. Antes da intervenção fisioterapêutica, foi colhida a primeira amostragem de sangue (~10 mL), a qual já é realizada periodicamente pelos pacientes inseridos no estudo, para posteriores análises bioquímicas. Ao final do período pré-determinado de reabilitação cardiovascular, uma segunda amostragem de sangue (~10 mL) foi retirada para realização das posteriores dosagens. Neste ínterim, deve-se destacar que cada um dos sujeitos da pesquisa, denominados aqui de voluntários, foram previamente esclarecidos sobre todos os procedimentos dos exames com o objetivo de assegurar a boa execução de todas as suas etapas. Além disso, todos os riscos e benefícios foram devidamente apontados antes da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecidos (TCLE) por parte dos voluntários.

3.1.1. Ensaios bioquímicos

Após a coleta das duas amostragens sanguíneas, essas foram utilizadas para a realização dos exames laboratoriais (colesterol total, triglicérides, frações lipoprotéicas, glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, ácido úrico, creatina) e dos ensaios para mensuração da peroxidação lipídica plasmática, a atividade das enzimas antioxidantes catalase e da superóxido dismutase (SOD). Todas as dosagens supracitadas foram realizadas no Laboratório de Reatividade Cardiovascular (ICBS-UFAL) sob a supervisão da Profa. Dra. Luíza Antas Rabêlo e no Centro de Patologia Médica Laboratorial do Estado de Alagoas (CPML). Salienta-se que todos os procedimentos e ensaios laboratoriais foram realizados nas pacientes participantes do estudo antes da reabilitação cardiovascular e após a mesma.

3.1.1.1. Avaliação da peroxidação lipídica plasmática pelo TBARS

A peroxidação lipídica foi avaliada pelo método TBARS (Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico). Sucintamente, a mensuração dos metabólitos peroxidativos foi realizada em microplacas segundo método descrito por Wallin e Colaboradores (1993) com adaptações realizadas por Rabêlo e Colaboradores (2008). Esta metodologia utiliza como marcadores de peroxidação lipídica as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, principalmente o malonildialdeído. Assim, após a coleta do sangue e posterior centrifugação deste, as amostras (100 µL) foram submetidas à reação com ácido tiobarbitúrico (1,3 %; p/v). Em seguida, o material foi aquecido a 90-95 °C em banho maria por 40 minutos, resfriado em gelo e a leitura da absorbância foi realizada em um leitor para microplacas a um comprimento de onda de 532 nm.

3.1.1.2. Mensuração da atividade da catalase no componente sanguíneo eritrocitário das pacientes com DM 2, antes e após intervenção física por seis semanas

A mensuração da atividade de catalase (CAT) foi realizada em microplaca (Nunc®, Dinamarca). Sucintamente, após a coleta do sangue, este foi centrifugado a 4 °C (13.000 rpm por 10 minutos) e o componente eritrocitário foi utilizado para a dosagem da atividade destas enzimas antioxidantes. Assim, 100 µL do lisado eritrocitário foi adicionado a uma microplaca. Para o início da reação, adicionou-se 20 µL de H²O² (Concentração final = 1mM). Em seguida, adicionou-se uma substância cromógena e o produto reacional foi quantificado em microplaca a 550 nm em uma leitora para microplacas (ThermoScientific®). Uma curva padrão foi preparada para calcular a concentração da enzima nas amostras de homogenato de eritrócito. Os reagentes foram preparados imediatamente antes do início da reação. A concentração de CAT foi normalizada pela concentração tecidual de proteínas medida através do método colorimétrico de Bradford (1976). Salienta-se que a metodologia utilizada foi padronizada no Laboratório de Reatividade Cardiovascular e no Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC), Berlin-Buch e, no momento, encontra-se em fase final de escrita do documento envolvendo a proteção técnico-científica. Assim, os detalhes relacionados à metodologia não estão aqui expostos.

3.1.1.3. Mensuração da atividade da superóxido dismutase (SOD) no componente sanguíneo eritrocitário das pacientes portadoras de DM 2 antes e após intervenção física por seis semanas

A Atividade da SOD foi mensurada utilizando-se um “kit” da marca Fluka® conforme instruções do fabricante, utilizando-se o comprimento de leitura de 450 nm (Leitora para microplacas ThermoScientific®). Os dados foram normalizados pelo conteúdo tecidual protéico (BRADFORD, 1976). A atividade da SOD foi expressa como U/mg proteína.

3.1.2. Avaliação Clínica, Fisioterapêutica e antropométrica no grupo experimental

Para se construir a amostra submetida à intervenção fisioterápica, todos os pacientes pertinentes à população previamente definida, no que corresponde aos pacientes atendidos pelo Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes (HUPAA) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) foram acessados. Dessa forma, após a devida autorização por parte dos sujeitos de pesquisa e respectiva assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os voluntários passaram por uma anamnese, de modo a registrar todos os dados pessoais, clínicos, bioquímicos e exames físicos, como forma de garantir uma avaliação do estado de saúde geral antes da submissão destes pacientes aos protocolos propostos. Somando-se a isso, foi realizada uma avaliação da disfunção sensório-motora e da capacidade funcional dos portadores de DMII, como: testes de sensibilidade tátil, sensibilidade vibratória, reflexos tendinosos profundos de tornozelo e joelho e o teste de caminhada de 6 minutos, descritos adiante. Os voluntários selecionados para o estudo tiveram o perfil clínico-laboratorial definido através de exames laboratoriais solicitados pela Profa. Dra. Lucy Vieira da Silva Lima, médica Angiologista e Cirurgiã Vascular do HUPAA e professora da Faculdade de Medicina – FAMED/UFAL.

Os exames laboratoriais realizados antes de após o programa de reabilitação incluíram: hemograma completo, perfil lipídico (colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides), glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, creatinina, ácido úrico e uréia sérica. Além disso, foi realizada a fundoscopia de olho por um oftalmologista competente, como forma de identificar complicações sistêmicas decorrentes do diabetes que indicassem para possíveis impedimentos à realização da reabilitação quando da observação dos critérios de inclusão. Todos estes dados clínicos e laboratoriais foram demasiado importantes para definir o perfil bioquímico prévio, além de identificar aqueles pacientes portadores de complicações sistêmicas decorrentes de

sua doença de base que pudessem implicar impossibilidade da realização do programa interventivo.

A reabilitação proposta foi aplicada em um único grupo de pacientes portadores de DMII, sendo, durante a análise, comparados de forma pareada os dados obtidos antes da reabilitação e após a mesma. Os procedimentos clínicos relacionados ao diagnóstico e acompanhamento ambulatorial foram realizados pela Profa. Dra. Lucy Vieira da Silva Lima, ao passo que os procedimentos fisioterapêuticos foram realizados pelo fisioterapeuta clínico Weriton Ferreira da Silva, do Laboratório de Reatividade Cardiovascular (Setor de Fisiologia e Farmacologia – ICBS/UFAL), tendo-se como pesquisador responsável a Profa. Dra. Luíza Antas Rabêlo (Farmacêutica; Docente da disciplina de Fisiologia e do Mestrado em Nutrição; Coordenadora do Laboratório de Reatividade Cardiovascular - Setor de Fisiologia e Farmacologia – ICBS/UFAL).

A avaliação de todos os parâmetros cardiovasculares e antropométricos foi realizada em conjunto, tanto no tocante à pressão arterial sistólica quanto diastólica, como também através da pressão de pulso, que corresponde à onda de ejeção, caracterizada pela velocidade da passagem do sangue pela árvore arterial e a altura (magnitude) que esta determina, como forma de aumentar a fidedignidade do comportamento da pressão arterial antes e após do processo interventivo.

Quando da realização do exame físico, os procedimentos como ausculta cardiopulmonar e verificação da pressão arterial foram realizados com o uso do esfigmomanômetro Solidor® e estetoscópio Littmann®, respeitando-se os focos auscultatórios mitral, tricúspide, aórtico e pulmonar, bem como os principais pontos de ausculta pulmonar; a freqüência cardíaca foi mensurada através da palpação do pulso radial num intervalo de 60 segundos; a temperatura axilar monitorada utilizando-se um termômetro Incoterm® com coluna de mercúrio; e a freqüência respiratória registrada mediante a observação das

incursões respiratórias no intervalo de 60 segundos. Salienta-se que todos os procedimentos supracitados foram realizados estando os pacientes sentados e na condição de repouso. Somando-se a isso, a saturação periférica de oxigênio foi mensurada com o uso do saturímetro Oregon®. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi obtido através de cálculo dividindo-se o valor do peso em quilos (Kg) pelo quadrado da altura, sendo os valores obtidos classificados de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (1998):

Sobrepeso: IMC $\geq 25,6 \leq 29,9$ Kg/m²

Obesidade grau I: IMC ≥ 30 e $\leq 34,9$ Kg/m²

Obesidade grau 2: IMC ≥ 35 e $\leq 39,9$ Kg/m²

Obesidade grau 3: IMC ≥ 40 Kg/m².

A medida da cintura foi realizada através do uso de fita métrica Corrente® na altura da cicatriz umbilical e a medida do quadril ao nível dos trocânteres maiores dos fêmures com o objetivo de classificar a relação cintura-quadril (RCQ), seguindo-se pela análise da circunferência abdominal com disposição da fita entre a região mais inferior dos rebordos costais e as cristas ilíacas.

Para o teste de força muscular, foi utilizada a graduação de grau 5 a 1, sendo considerada como referência de força máxima (grau 5) a realização da amplitude de movimento (ADM) completa com um halter de 1kg. O grau 4 foi considerado caso o paciente não conseguisse completar toda a ADM; o grau 3 se o paciente não conseguisse iniciar o movimento com a carga ou realizar o movimento com ADM completa, apenas contra a ação da gravidade. Caso o paciente não conseguisse completar o movimento em toda a ADM sem ação da gravidade, seria classificado como grau 2. Por fim, a classificação grau 1 foi usada para os pacientes que apresentaram apenas um esboço de contração (segundo Escala de Oxford). Para a avaliação da sensibilidade do dorso e da planta do pé, utilizou-se o

estesiômetro Sorri® (miofilamento laranja). Para tanto, o método pré-estabelecido pelo manual de instrução do equipamento foi utilizado neste procedimento.

Para a determinação da estatura, utilizou-se um estadiômetro Sanny® com escala de medida de 0,1 cm.

Objetivando-se avaliar a capacidade funcional do paciente, foi realizado ainda o teste de caminha de 6 minutos, com devido acompanhamento hemodinâmico. Os pacientes utilizavam um cardiófrequencímetro Oregon® durante o teste o qual permite a monitorização da frequência cardíaca a cada minuto. Ao final do teste, calculou-se a distância percorrida e a velocidade de cada paciente de acordo com o número de voltas realizadas neste período, de modo que todos os procedimentos foram realizados necessariamente sob supervisão de um fisioterapeuta.

Com o objetivo de avaliar a qualidade de vida dos pacientes, foi também aplicado o questionário SF-36 (*Short Form-36 General Health Survey*) em sua versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida adaptado por Ciconelli e Colaboradores antes e após os procedimentos de reabilitação (CICONELLI *et al.*, 1998). O questionário inclui a avaliação do estado geral de qualidade de vida do paciente segundo oito subescalas, das quais quatro são orientadas fisicamente (capacidade funcional, aspectos físicos, dor corporal e estado geral de saúde) e quatro psicossocialmente (vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental) (ELSENBURCH *et al.*, 2006; FRISMAN & KRISTENSON, 2009). Os escores padronizados para a avaliação variam de 0 (mínimo bem-estar) até 100 (máximo bem-estar) (LINDBERG *et al.*, 2006).

3.1.2.1. Teste de caminhada de seis minutos

O teste de caminhada de seis minutos, padronizado por Butland e Colaboradores em 1982, tem sido preconizado e utilizado na avaliação de resultados de programas de reabilitação (MOREIRA *et al.*, 2001). Sua execução foi conduzida da seguinte forma: os participantes foram instruídos a caminhar em ritmo próprio entre duas marcações com uma distância de 50 metros, tentando percorrer a máxima distância possível no intervalo de seis minutos. Durante a caminhada, utilizaram-se expressões padronizadas de incentivo à atividade, tais como “Você está indo bem” ou “Continue assim”. O grau de dificuldade (esforço subjetivo) foi avaliado através da escala de Borg no primeiro, terceiro e sexto minuto de caminhada (ENRIGHT & SHERRILL, 1998). Antes do início e ao término da caminhada foram avaliadas a saturação de oxigênio e a frequência cardíaca de cada participante. O teste de caminhada de seis minutos foi realizado antes do início da reabilitação, bem como ao seu término, para fins de comparação entre os resultados obtidos.

3.1.3. Avaliação indireta da função vascular através da tonometria de aplanação

O estudo da função vascular no grupo experimental foi realizado através da técnica de tonometria de aplanação. Sucintamente, esta consiste na avaliação do comportamento do vaso, no que se refere à dinâmica de contração-relaxamento com a variação ao fluxo normal realizada através do aparelho HEM-9000 AI (Omron®). A tonometria de aplanação foi realizada perifericamente através da artéria radial esquerda, desse modo coletando informações sobre o índice de amplificação - AI (*Augmentation Index*), definido pela razão entre a pressão determinada pela onda refletida (altura) e a onda de ejeção, que dependem da velocidade da onda de pulso (VOP) (MOTA-GOMES *et al.*, 2006). A aplicação do protocolo foi feita segundo descrição de Mota-Gomes e Colaboradores (2006). Em resumo, para análise do AI por tonometria de aplanação da artéria radial, os pacientes chegaram ao consultório

obedecendo a estado de jejum de pelo menos quatro horas (não tendo ingerido bebida alcoólica nem fumado nas horas que antecederam ao exame). Também deveriam estar com a bexiga vazia, sendo submetidos à avaliação não-invasiva em ambiente tranquilo, confortável, com repouso prévio de cinco minutos (MOTA-GOMES *et al.*, 2006).

3.2. Local

A seleção dos pacientes voluntários integrantes do grupo reabilitado foi realizada no ambulatório de Endocrinologia do HUPAA/UFAL em pacientes com diagnóstico médico para o DMII. Após a avaliação específica pelo protocolo de pesquisa, o sujeito, com comprovação da nosologia, foi designado apto ou não à intervenção fisioterapêutica através da reabilitação cardiovascular. A partir dessa avaliação primária, os pacientes foram encaminhados ao CPML para realização dos exames laboratoriais e para o LCR onde foi realizado coleta de sangue, por um técnico especializado no procedimento. Estas amostras foram utilizadas para a avaliação do estado oxidativo de tais pacientes. Após este procedimento e desjejum, seguido na antesala do Laboratório, foi aplicado o questionário de qualidade de vida, em seguida. Em um outro dia, os pacientes foram encaminhados a Clinicor Clínica de Exames Cardiológicos e Ecografia Ltda (Av. Moreira e Silva, 951, Farol, Maceió, Alagoas), para realização da avaliação vascular não-invasiva por meio da tonometria de aplanação. Após tal etapa, os pacientes tiveram seus programas prescritos para reabilitação cardiovascular e encaminhados para a Clínica de Fisioterapia do Centro de Estudos Superiores de Maceió (CESMAC), onde foi realizado todo o procedimento de reabilitação. Ressalta-se que este ambiente de pesquisa dispõe de uma infra-estrutura adequada à realização das atividades propostas, com profissionais capacitados para execução de um trabalho multidisciplinar para que, na ocorrência de qualquer eventualidade decorrente do protocolo proposto, um serviço de

emergência pudesse ser acionado, sendo o voluntário encaminhado para serviços de atendimento médico especializado (Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) e Hospital Geral do Estado Professor Osvaldo Brandão Vilela (HGE)). Após todas as etapas da reabilitação todos os pacientes, foram reencaminhados a todos os locais onde foram realizados os exames pré-reabilitação, para refazer todas as avaliações descritas anteriormente.

3.3. Amostra

Foram catalogados inicialmente 43 pacientes portadores de DMII do Serviço Ambulatorial de Endocrinologia do HUPAA/UFAL. Dentre eles, 25 eram portadores de DMII sem hipertensão arterial sistêmica associada, ao passo que 18 apresentavam, dentre outras comorbidades, hipertensão arterial sistêmica. Do grupo constituído pelos diabéticos “puros” (sem hipertensão arterial sistêmica associada), em número 25 porém, 12 não foi encontrado e 13 foram localizados através dos dados contidos nos registros do Hospital Universitário, de modo que 2 pacientes haviam falecido, restando uma amostra de 11 pacientes potencialmente capazes de participar do estudo, todos estes assinaram o TCLE, conforme recomendações do Comitê de ética em pesquisas com seres humanos. Um destes pacientes, entretanto, apresentava edema pronunciado em membros inferiores, demonstrando-se inapto à realização das atividades de reabilitação propostas; um paciente não pode ser enquadrado no estudo pelo fato de residir no interior do estado de Alagoas (sendo a dificuldade de deslocamento semanal um limitante à participação no estudo); um paciente exibiu arritmia durante a avaliação fisioterapêutica pela anamnese (após a avaliação cardiológica especializada e de posse de eletrocardiograma, a atividade de reabilitação para o mesmo foi proscrita, com o devido encaminhamento do paciente para acompanhamento especializado); um paciente não conseguiu realizar os exames pela dificuldade de coleta de amostra sanguínea por veia periférica e um paciente foi diagnosticado como portador de distúrbios hepáticos que contra-

indicavam a realização da atividade física proposta (proscrição feita pelo médico hepatologista responsável pelo acompanhamento do caso). Desta forma, restaram 6 (seis) pacientes aptos à reabilitação, dos quais 2 desistiram do programa durante a fase inicial, de modo que apenas 4 (quatro) pacientes, sexo feminino com idade média de $57,50 \pm 2,02$ concluíram todas as etapas definidas no programa. Os pacientes foram caracterizados através de critérios baseados em dados clínicos e laboratoriais, segundo da Sociedade Brasileira de Diabetes (2007). Estes voluntários encontravam-se sob controle ambulatorial (tratamento clínico regular), estando sob a supervisão da equipe de saúde do referido serviço. Salienta-se que qualquer coleta de sangue e procedimento fisioterapêutico somente foram realizados após avaliação médica, seguida da permissão, por escrito, (assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) dos pacientes envolvidos no presente estudo.

3.3.1. Critérios de Inclusão

Somente foram inclusos no programa de reabilitação cardiovascular os pacientes que, necessariamente, atendiam aos seguintes critérios:

- Pacientes diabéticos tipo 2, com idade de 55 aos 60 anos, com IMC de 18,5 a 24,9 Kg/m² (normal); 25 a 29,9 Kg/m² (sobrepeso); ou IMC de 30 a 34,9 Kg/m² (obesidade grau 1). Dentre os selecionados, foram inclusos pacientes com variado tempo de diagnóstico de DMII. Os pacientes diabéticos eram independentes para a marcha, não fazendo uso de órteses ou próteses, bem como passíveis de reabilitação fisioterápica.

Apesar de ter havido a seleção de um único grupo de pacientes para a aplicação do protocolo de reabilitação, convencionou-se chamar Grupo 1 aos pacientes no estado pré-reabilitação, sendo denominado Grupo 2 o mesmo conjunto de pacientes, porém após submissão ao programa de reabilitação cardiovascular por seis semanas.

3.3.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes portadores de qualquer descompensação orgânica ou metabólica mais grave, doença inflamatória crônica, hipertensão arterial sistêmica, obesidade mórbida, diabetes mellitus tipo 1, amputados e portadores de condições que contra indicassem a prática de exercícios físicos, como doença neurológica grave. Além disso, na ocasião da coleta de sangue, definiu-se que caso fosse observada alguma doença de caráter agudo capaz de interferir com a sua homeostase, o indivíduo deveria ser excluído do presente estudo.

3.3.3. Amostragem

A amostragem deu-se de duas formas: a primeira através da pesquisa de prontuários cadastrados como dos pacientes do ambulatório de endocrinologia do HU-UFAL e a segunda através da observação dos pacientes atendidos no ambulatório de endocrinologia do HU-UFAL, no período seis meses, contado a partir do primeiro dia de seleção dos pacientes, abrangendo todos aqueles diagnosticados no período e que estivessem aptos à execução das atividades físicas propostas e aceitassem a participação no estudo, através da assinatura do TCLE, submetendo-se, assim, aos protocolos de reabilitação.

3.3.4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

De acordo com a resolução nº 196/96 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde, faz-se necessária a aceitação do paciente em participar da pesquisa mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por se tratar de pesquisa envolvendo seres humanos. O TCLE foi entregue pelos pesquisadores, seguindo-se a

explicação dos objetivos da pesquisa em linguagem acessível, bem como o esclarecimento de dúvidas eventuais. A todos os participantes foi reservado o direito de, de posse do documento, consultar a outrem de sua confiança antes da assinatura do termo.

3.4. Procedimentos

Após a avaliação dos pacientes (Prontuário de Avaliação e Registro Primário do Paciente) e a devida identificação com quadro clínico de DMII, estes foram submetidos à reabilitação cardiovascular, seguindo-se as recomendações de imposição de gasto energético da I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (que também descreve os procedimentos para os pacientes com diagnóstico de DMII). Todos os pacientes foram acompanhados por um segundo protocolo (acompanhamento da pressão arterial do paciente durante o tratamento) a ser aplicado antes, durante e após a intervenção por todo o período de tratamento.

O protocolo interventivo teve duração de 6 semanas, com freqüência de três vezes por semana e duração de 60 minutos cada sessão. O paciente teve sua freqüência de tratamento regularmente acompanhada por meio de registros diários de atividades, assinalados na ficha do paciente, todos os dias em que ele comparecia a clínica para realização dos exercícios prescritos no protocolo.

Os sujeitos voluntários passaram durante cada sessão de reabilitação, respectivamente, pelas fases de aquecimento com duração de 10 minutos, realizado através de caminhada e exercícios calistênicos, com o uso de bastão, seqüenciado-se pelo treinamento aeróbico com duração de 30 minutos e anaeróbico por 10 minutos, finalizando com 10 minutos de alongamento, estes correspondendo à fase de resfriamento. O treino de resistência muscular foi realizado com uso de halteres e caneleiras de acordo com a capacidade de cada

paciente (esta identificada individualmente antes do início da realização das atividades de reabilitação), priorizando os principais músculos da cadeia muscular anterior (bíceps braquial, peitorais, quadríceps femoral, além da musculatura abdominal - retos, oblíquos e transverso), e tríceps braquial. A atividade aeróbica foi realizada em esteira Moviment® com intensidade moderada (50 a 70% da frequência cardíaca máxima - FCmáx) por 30 minutos. Posteriormente, o resfriamento foi realizado com o respectivo alongamento dos músculos que foram trabalhados durante a atividade aeróbica e na fase de resistência muscular. Destaca-se que, antes, durante e após cada sessão, foram mensurados os dados hemodinâmicos. Além disso, caso algum paciente apresentasse elevação pronunciada dos níveis pressóricos (PA \geq 220/110 mmHg) simultânea ou isolada, como também aumento de mais de 50% da pressão basal ao início ou em qualquer fase do tratamento, a reabilitação seria imediatamente suspensa, independentemente do estágio em que o paciente desenvolvia a atividade.

3.5. Análise dos Dados

3.5.1 Cálculo do Tamanho da Amostra

O tamanho da amostra foi definido de forma consecutiva no prazo de 6 meses de maneira a albergar os pacientes que fossem identificados pelo protocolo como tendo nosologia para o DMII e aceitassem participar do estudo. Salienta-se que, devido à inexistência de estudos populacionais com este grupo de pacientes, o número de indivíduos para esta pesquisa foi todos aqueles pacientes portadores de DMII que compareceram ao ambulatório de endocrinologia do HU-UFAL no período de seis meses, que é o tempo máximo entre consultas para esse grupo de pacientes, nesta instituição.

3.5.2. Testes Estatísticos

Os dados foram, inicialmente, tabulados em gráficos e planilhas eletrônicas por meio do programa Excel® da Microsoft® e devidamente pareados quando necessário, a fim de permitir posterior análise estatística.

Para a análise estatística dos dados foi realizado o teste de *Wilcoxon* para dados pareados. Valores de $p<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Dados antropométricos

A avaliação dos dados antropométricos após a reabilitação cardiovascular por seis semanas permitiu constatar que a intervenção baseada na combinação de exercícios físicos aeróbios e de resistência foi eficaz em reduzir os valores obtidos para a circunferência abdominal das pacientes diabéticas participantes do estudo (Tabela 1), sem alterações estatisticamente significativas quanto da observação dos parâmetros peso corporal, Índice de Massa Corporal e Relação Cintura Quadril.

Tabela 1. Dados Antropométricos dos pacientes com DMII antes e após a reabilitação cardiovascular

Parâmetro	Antes da Reabilitação	Depois da Reabilitação	P
Peso, Kg	69,20 ± 2,63	68,07 ± 2,77	NS
IMC, Kg/m ²	29,19 ± 1,12	29,12 ± 1,30	NS
CA, cm	97,25 ± 2,50	94,75 ± 2,59*	0,0305
RCQ	0,912 ± 0,02	0,917 ± 0,02	NS

IMC: Índice de Massa Corporal; CA: Circunferência Abdominal; RCQ: Relação Cintura Quadril. Para a análise estatística dos dados foi realizado o teste de Wilcoxon para dados pareados ($n=04$). Valores de $p<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4.2 Dados Bioquímicos

A referida reabilitação, entretanto, não foi capaz de promover melhora no perfil glicêmico das pacientes submetidos ao programa interventivo (Figura 1), uma vez que nenhum dos parâmetros avaliados (glicemia de jejum, glicemia pós-prandial e hemoglobina glicosilada) no que se refere a este perfil, alcançaram significância estatística quando comparados os valores obtidos pré-reabilitação e pós-reabilitação.

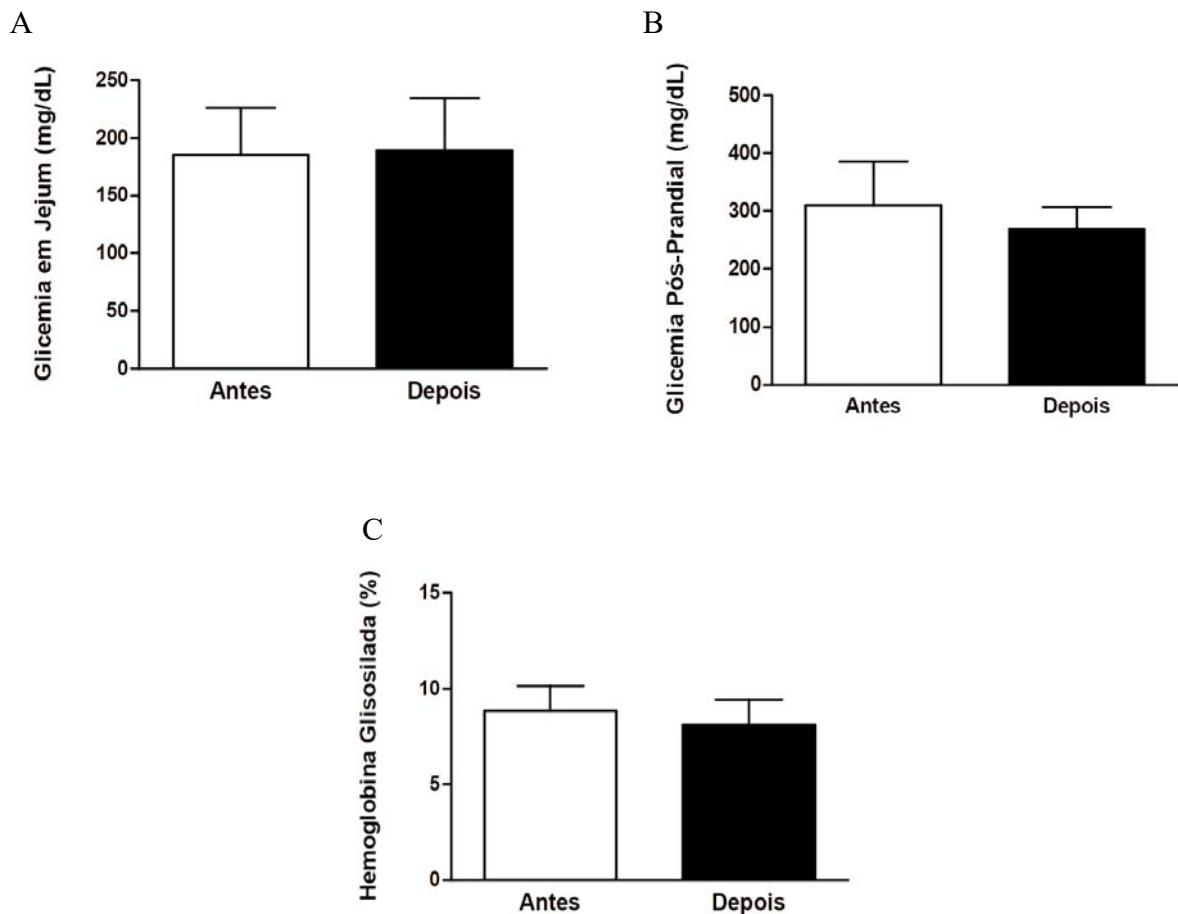


Figura 1. Avaliação do perfil glicêmico das pacientes submetidas à reabilitação cardiovascular por seis semanas (n= 4). 1A. Glicemia de Jejum (mg/dL); 1B. Glicemia Pós-Prandial; 1C. Hemoglobina Glicosilada (%). As colunas em branco correspondem aos valores obtidos antes do início da intervenção. As colunas em azul representam os valores obtidos após o término da intervenção.

Semelhantemente ao observado com o perfil glicêmico, o programa supervisionado de reabilitação não foi eficaz em modificar o perfil lipídico dos indivíduos submetidos à reabilitação cardiovascular (Figura 2), fato constatado pela observação da ausência de diferenças significativas nos níveis séricos de colesterol total e suas frações (VLDL colesterol, LDL colesterol, HDL colesterol) e triglicérides das participantes antes do processo de intervenção e após seu término.

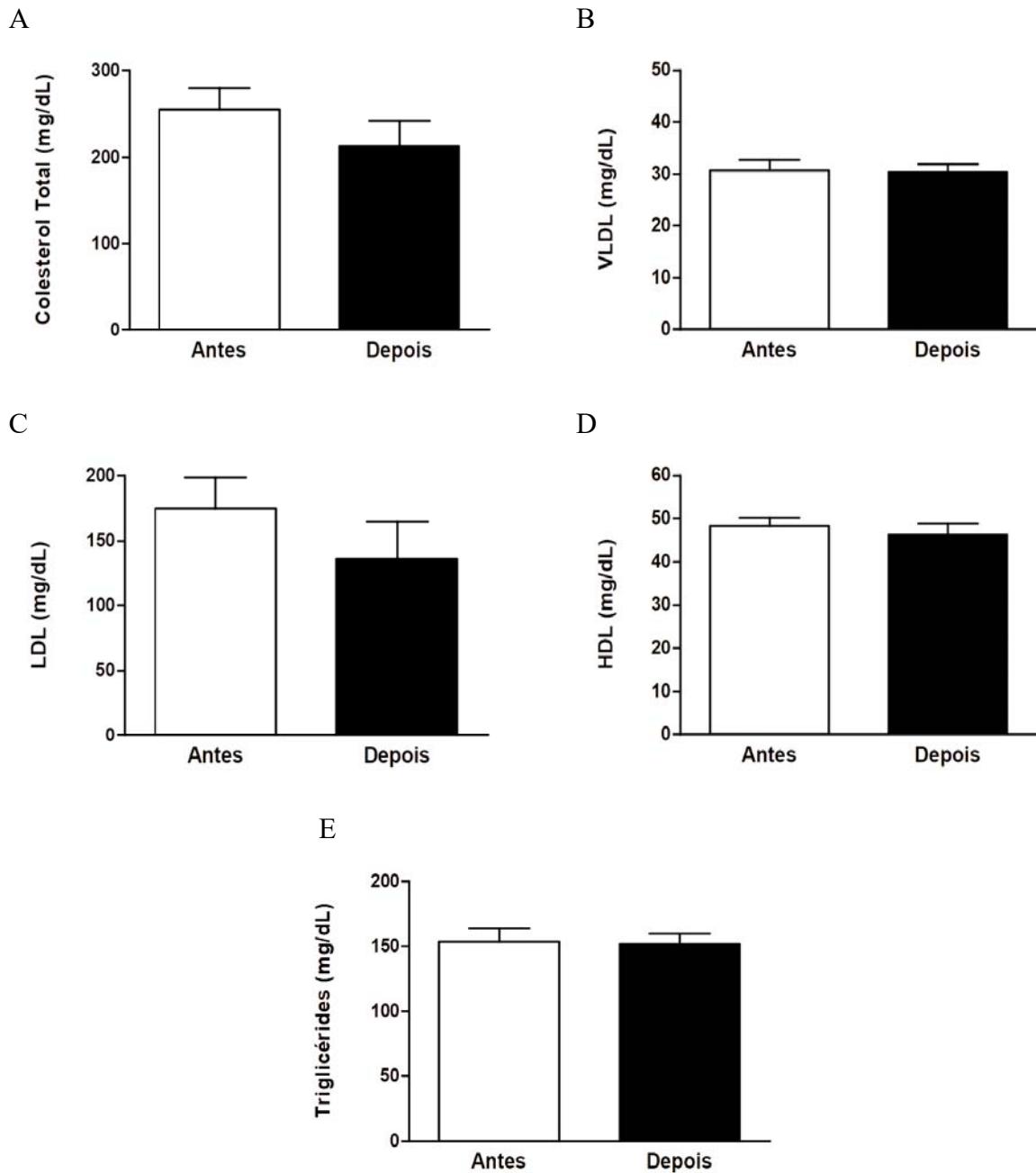


Figura 2. Avaliação do perfil lipídico das pacientes submetidas à reabilitação cardiovascular por seis semanas (n=4). 2A. Colesterol Total (mg/dL); 2B. VLDL colesterol (mg/dL); 2C. LDL colesterol (mg/dL); 2D. HDL colesterol (mg/dL); 2E. Triglicérides (mg/dL). As colunas em branco representam os valores obtidos antes do início da intervenção. As colunas em azul correspondem aos valores obtidos após o término da intervenção.

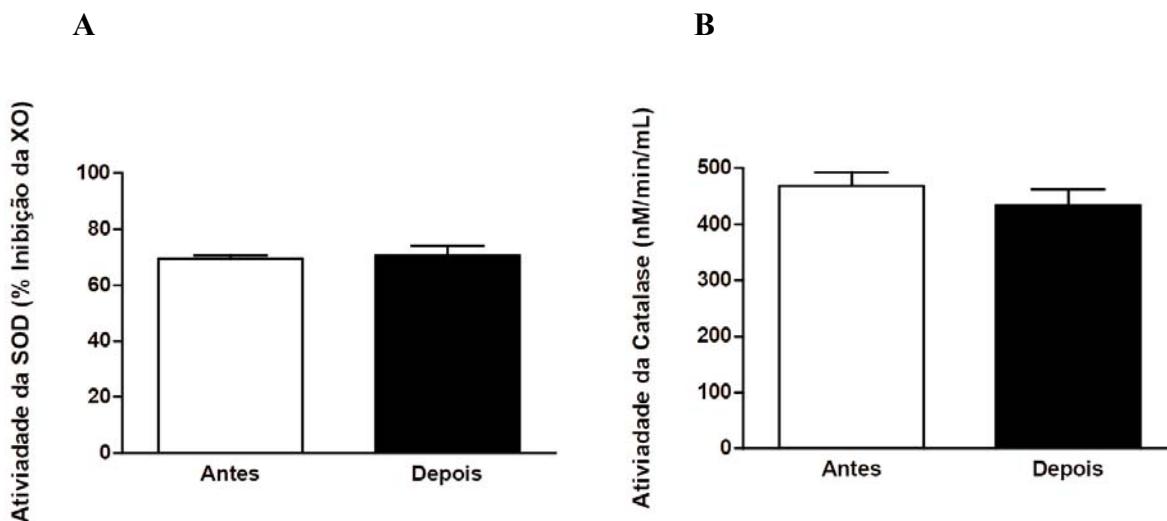
O programa de reabilitação proposto promoveu redução significativa dos níveis séricos albumina ($3,52 \pm 0,478$ vs $3,85 \pm 0,50$ mg/dL, $p=0,0159$) e aumentar os níveis séricos de ácido úrico ($5,00 \pm 0,25$ vs $4,57 \pm 0,21$ mg/dL, $p=0,0298$), sem, entretanto, alterar os níveis de creatinina sérica ($p=0,3760$; Tabela 2).

Tabela 2. Outros dados bioquímicos das pacientes submetidas à reabilitação cardiovascular por seis semanas

Parâmetro (mg/dL)	Antes da Reabilitação	Depois da Reabilitação	P
Ácido Úrico	$3,52 \pm 0,478$	$3,85 \pm 0,50^*$	0,0159
Albumina	$5,00 \pm 0,25$	$4,57 \pm 0,21^*$	0,0298
Creatinina	$0,57 \pm 0,030$	$0,58 \pm 0,040$	0,3760

Dados balanço redox

A avaliação do estado oxidativo geral das pacientes após a reabilitação cardiovascular proposta (Figura 3) permite observar que a intervenção não foi capaz de promover alteração da variável redox, uma vez que não houve reduções estatisticamente significativas na peroxidação lipídica plasmática. Tampouco foram observadas elevações significativas das atividades das enzimas antioxidantes superóxido dismutase e catalase.



C

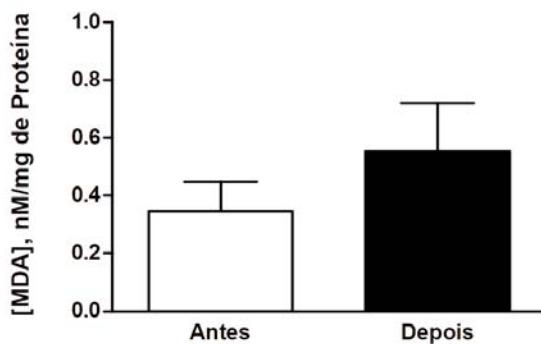


Figura 3. Avaliação do desbalanço redox das pacientes submetidas à reabilitação cardiovascular por seis semanas (n=4). 3A. Atividade da enzima superóxido dismutase (SOD), com valores expressos segundo a porcentagem de inibição da xantina oxidase (XO); 3B. Atividade da enzima antioxidante catalase; 3C. Avaliação da peroxidação lipídica pelo método do TBARS, com valores expressos segundo a formação de malonildialdeído (MDA).

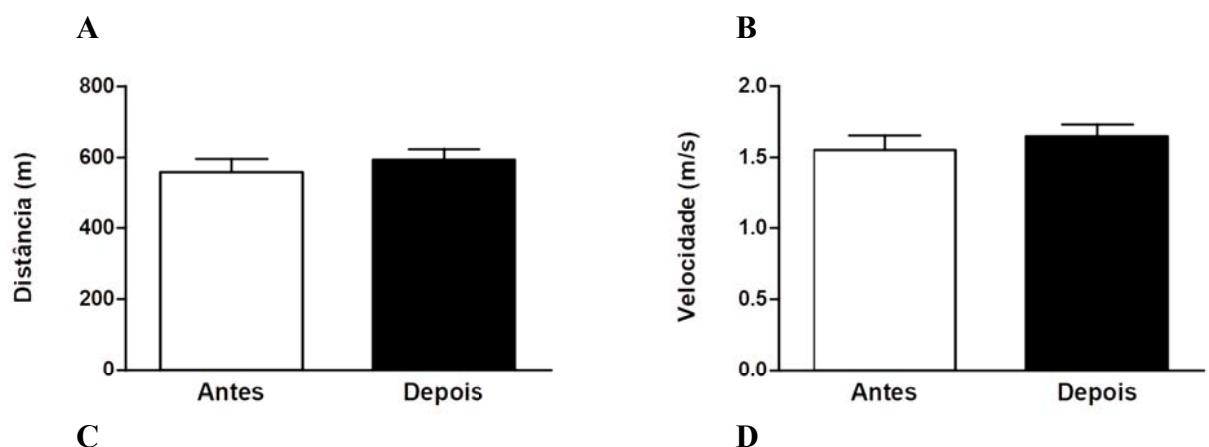
Para avaliação dos parâmetros hemodinâmicos antes e após a reabilitação cardiovascular, foi realizada a avaliação indireta da função vascular através do tonômetro HEM-9000AI, com a execução de três aferições para cada paciente, antes e após a reabilitação. Os resultados utilizados para comparação consistiram nas médias das três medidas realizadas, de modo que a reabilitação cardiovascular mostrou-se eficiente no que se refere à melhoria dos referidos parâmetros acessados através da realização da tonometria arterial, com base na avaliação da artéria radial esquerda, segundo os dados da tabela 3. A atividade física por seis semanas promoveu redução das pressões arteriais sistêmicas sistólica e diastólica ($141,50 \pm 3,67$ vs $117,00 \pm 6,01$ mmHg, $p<0,01$; $77,75 \pm 1,48$ vs $71,25 \pm 3,03$ mmHg, $p<0,05$, respectivamente), sem alterações observadas nos parâmetros *Augmentation Index* (AI), frequência de pulso (PR) e frequência de pulso quando da aplicação do sensor para o AI (PRr). A pressão de pulso (PP), por sua vez, apresentou redução significativa, variando de $63,75 \pm 2,29$ mmHg antes da reabilitação para $45,750 \pm 3,68$ mmHg após a intervenção ($p<0,01$).

Tabela 3. Tonometria de aplanação da artéria radial esquerda dos pacientes submetidos à reabilitação cardiovascular por seis semanas.

Parâmetro	Antes da Reabilitação	Depois da Reabilitação	P
AI, %	$90,58 \pm 3,56$	$85,41 \pm 1,27$	NS
SBP, mmHg	$141,50 \pm 3,67$	$117,00 \pm 6,01^{**}$	0,0035
DBP, mmHg	$77,75 \pm 1,48$	$71,25 \pm 3,03^*$	0,0174
PR, BPM	$74,25 \pm 5,19$	$77,62 \pm 4,43$	NS
PP, mmHg	$63,75 \pm 2,29$	$45,750 \pm 3,68^{**}$	0,0034
PRr, BPM	$72,99 \pm 4,95$	$75,16 \pm 4,27$	NS

AI: Augmentation Index (Índice de amplificação); SBP: Pressão arterial sistólica; DBP: Pressão arterial diastólica; PR: Frequência de pulso; PP: Pressão de pulso; PRr: frequência de pulso quando da aplicação do sensor para o AI; BPM: Batimentos por minuto. Para a análise estatística dos dados foi realizado o teste de Wilcoxon para dados pareados ($n=04$).

A observação dos dados obtidos através do teste de caminhada de seis minutos (TC6) em pacientes portadoras de DMII antes e após a reabilitação cardiovascular permitiu constatar que a intervenção proposta não foi efetiva em promover melhora do ponto de vista funcional nos grupo de pacientes submetidos à atividade. A análise da figura 4 permite constatar que não houve alterações estatisticamente significativas quando avaliados os parâmetros *distância percorrida, velocidade desenvolvida, limite inferior da normalidade (LIN) e capacidade funcional* quando da realização do teste de caminhada de seis minutos.



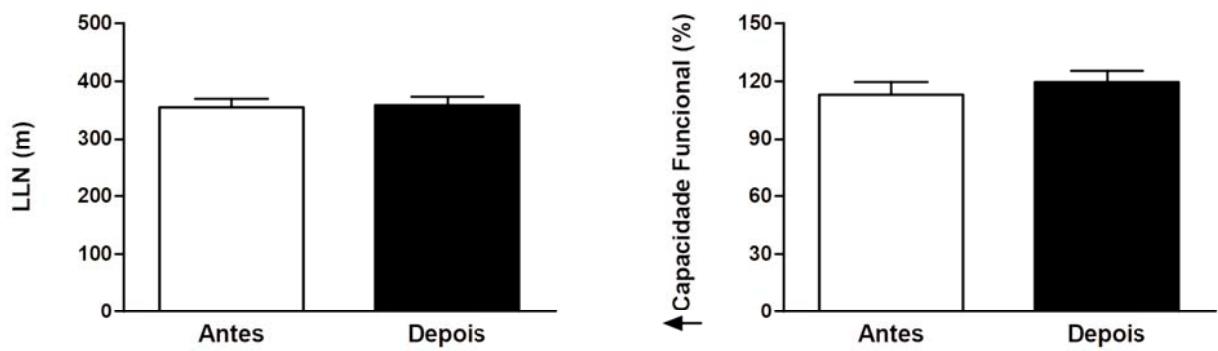


Figura 4. Distância em metros, velocidade (m/s) e percentual de melhora funcional registrados antes (colunas brancas) e após (colunas azuis) a reabilitação cardiovascular nos pacientes portadores de DMII (n=4). 4A. Distância percorrida em metros no TC6; 4B. velocidade desenvolvida pelos pacientes no TC6; 4C. percentual de melhora funcional dos pacientes no TC6 através da avaliação do Limite Inferior da Normalidade (LIN); 4D. Avaliação da capacidade funcional expressa em valores porcentuais.

Para melhor avaliar as repercussões do programa de reabilitação cardiovascular sobre a vida dos pacientes submetidos à atividade, além dos supracitados parâmetros, foram acessados ainda aspectos relacionados à qualidade de vida, através do questionário genérico de qualidade de vida SF-36 (*Short Form-36 General Health Survey*), esse baseado em oito critérios, dos quais quatro avaliam os aspectos físicos (capacidade funcional, aspectos físicos, dor e estado geral de saúde) e quatro os aspectos psicossociais (vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental), totalizando 36 questões com escores que variam entre 0 (zero) e 100 (cem) pontos, de modo que quanto menor o escore obtido, pior o resultado segundo a avaliação do próprio paciente. Quando da avaliação da influência da reabilitação cardiovascular por seis semanas através do SF-36, a atividade mostrou-se capaz de promover melhora significativa em cinco dentre os oito parâmetros avaliados, a saber: aspectos físicos ($25,00 \pm 17,56$ vs $93,75 \pm 6,25$ %, $p<0,05$), vitalidade ($31,250 \pm 10,48$ vs $87,50 \pm 5,20$ %, $p<0,05$), aspectos sociais ($50,00 \pm 17,68$ vs $100,00 \pm 0,00$ %, $p<0,05$), capacidade funcional ($47,50 \pm 8,53$ vs $92,50 \pm 3,22$ %, $p<0,01$) e dor ($21,62 \pm 10,68$ vs $65,75 \pm 12,49$ %, $p<0,01$), sem variações significativas quanto ao estado geral de saúde, aspectos emocionais e saúde mental ($p=0,0574$; $p=0,0514$ e $p=0,2198$, respectivamente; tabela 4).

Tabela 4. Avaliação da qualidade de vida das pacientes submetidas à reabilitação cardiovascular por seis semanas através do questionário de Qualidade de Vida SF-36

Parâmetro	Antes da Reabilitação	Depois da Reabilitação	P
Capacidade funcional	$47,50 \pm 8,53$	$92,50 \pm 3,22^{**}$	0,0052
Aspectos Físicos	$25,00 \pm 17,56$	$93,75 \pm 6,25^*$	0,0311
Dor	$21,62 \pm 10,68$	$65,75 \pm 12,49^{**}$	0,0056
Estado Geral de Saúde	$37,15 \pm 7,43$	$63,25 \pm 10,48$	0,0574
Vitalidade	$31,250 \pm 10,48$	$87,50 \pm 5,20^*$	0,0113
Aspectos Sociais	$50,00 \pm 17,68$	$100,00 \pm 0,00^*$	0,0331
Aspectos Emocionais	$41,66 \pm 20,97$	$91,65 \pm 8,35$	0,0514
Saúde Mental	$51,00 \pm 18,06$	$61,20 \pm 16,32$	0,2198

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Dados antropométricos

A análise dos parâmetros antropométricos das pacientes submetidas à reabilitação cardiovascular por seis semanas permitiu constatar que o programa de exercícios físicos combinados e devidamente orientados foi eficiente em reduzir a circunferência abdominal (CA), sem, entretanto, ocasionar redução representativa do peso corporal, do Índice de Massa Corporal (IMC) e Relação Cintura Quadril (RCQ). A redução da CA merece atenção especial, uma vez que altos valores deste parâmetro aparecem diretamente relacionados a um risco cardiovascular aumentado (KIM *et al.*, 2009). Considerando que a reabilitação, ainda que num curto intervalo de tempo, foi efetiva em reduzir consideravelmente os valores deste parâmetros, os dados sugerem uma possível redução do risco cardiovascular nestas pacientes.

No que se refere aos demais dados da antropometria para os quais não houve alterações significativas, é possível sugerir que tais alterações apareceriam, provavelmente, condicionadas a períodos mais longos de intervenção. Entretanto, é importante destacar que nem sempre a melhora no perfil metabólico depende estritamente de reduções nos referidos parâmetros. A atividade física, mesmo quando não acompanhada de perda de peso, é descrita como capaz de melhorar a homeostase da glicose (WANG *et al.*, 2009), de modo que a ausência de melhorias nos demais parâmetros antropométricos avaliados não implica, necessariamente, manutenção do perfil bioquímico e funcional, tampouco sua piora.

Parâmetros bioquímicos

Admite-se atualmente que um estilo de vida fisicamente ativo é um fator de grande importância na redução de problemas cardíacos e do próprio diabetes, além de alguns tipos de câncer, obesidade, osteoporose, dentre tantos outros (PAULI *et al.*, 2006), de modo que diversas são as vias que podem ser responsáveis por tais benefícios. O exercício aeróbio, por exemplo, é descrito como capaz de reduzir os níveis de hemoglobina glicosilada em homens e

mulheres diabéticas, independente da idade, fato este de extrema importância na redução das complicações macro e microvasculares decorrentes do diabetes (BRAITH & STEWART, 2006). Sendo o DMII uma doença metabólica com implicações sistêmicas múltiplas, dado o emaranhado de interações existente entre as diversas vias metabólicas orgânicas (DE VRIESE *et al.*, 2000), o estado bioquímico geral de seus portadores aparece como importante aspecto a ser melhorado como tentativa de redução do risco cardiovascular em pacientes portadores de DMII.

Com base nestas constatações, o perfil bioquímico das pacientes submetidas à reabilitação cardiovascular por seis semanas foi acessado antes do processo de intervenção e após o mesmo. A análise dos dados evidencia não ter havido alterações significativas no que se refere ao perfil glicêmico (hemoglobina glicosilada, glicemia de jejum, glicemia pós-prandial), perfil lipídico (colesterol total, VLDL colesterol, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicerídeos), creatinina sérica, com redução estatisticamente significativa dos níveis de albumina sérica ($p<0,05$) e aumento do ácido úrico ($p<0,05$).

Apesar destas observações, o exercício é referido como capaz de promover melhor controle glicêmico, com importantes efeitos sobre a redução das complicações cardiovasculares no diabetes tipo 2 (MARWICK *et al.*, 2009), aparecendo tais modificações diretamente relacionadas à modalidade de atividade física instituída.

Sob este aspecto, numerosos são os estudos que relacionam a prática de atividades físicas com os efeitos sobre o controle metabólico. Para indivíduos diabéticos, o exercício é descrito como capaz de aumentar a sensibilidade à insulina, melhorar o controle glicêmico (NOJIMA *et al.*, 2008) e perfil lipídico (GORDON *et al.*, 2009), destacando-se que apesar de o controle glicêmico rígido retardar a progressão das complicações vasculares diabéticas, esta estratégia não é bem sucedida em todos os portadores de DMII (DE VRIESE *et al.*, 2000). Estudos com animais experimentais igualmente demonstram que o exercício físico em ratos

GK diabéticos é capaz de diminuir a glicemia de jejum e os níveis séricos de HbA1c, além de aumentar a expressão da eNOS e melhorar seu estado de acoplamento, estado este no qual ocorre a produção de óxido nítrico (GRIJALVA *et al.*, 2008).

Braith e Stewart (2006), por sua vez, em revisão sistemática sobre o papel do exercício resistido na prevenção da doença cardiovascular, foram incisivos em destacar que poucos são os dados disponíveis mostrando que o exercício de resistência previne o DMII, uma vez que estes geralmente não alteram a tolerância à glicose ou o controle glicêmico (BRAITH & STEWART, 2006), inserindo a atividade de reabilitação num contexto dual onde parece ser evidente a importância da metodologia aplicada e do estado geral do paciente (e, portanto, seu tempo de diagnóstico e eficácia do tratamento instituído no controle da doença). Sob este aspecto, o presente estudo demonstra que mesmo a combinação das modalidades aeróbia e de resistência não foi capaz de promover melhorias no controle glicêmico das pacientes no intervalo de tempo proposto, reforçando a idéia de que, provavelmente, os mecanismos metabólicos regulatórios podem estar demasiado comprometidos a ponto de mesmo a combinação descrita pela literatura como mais eficiente em redirecionar o estado metabólico para os parâmetros fisiológicos não ser capaz de reorganizar as vias envolvidas, reforçando a possibilidade de prejuízo orgânico importante nos estágios mais avançados da doença.

Pauli e Colaboradores (2006), ao considerar as influências da atividade física sobre a Síndrome Metabólica, relatam estar bem estabelecido que o exercício físico (agudo e crônico) melhora a captação de glicose estimulada pela insulina, tanto em humanos como em modelos animais, destacando ainda que os níveis aumentados de fatores semelhantes à insulina induzidos pelo exercício também poderiam atuar no transporte de glicose para os músculos em atividade, contribuindo para o aumento da captação da glicose (PAULI *et al.*, 2006).

Apesar disso, a complexidade acerca da real função da atividade de reabilitação em pacientes diabéticos, principalmente no que se refere ao controle glicêmico, pode

contextualizar os diversos estudos desenvolvidos até o presente como realidades diametralmente opostas. Contrapondo-se ao estudo de Braith e Stewart (2006), Wang e Colaboradores (2009), em revisão no que concerne às adaptações fisiológicas no músculo esquelético em resposta ao exercício em portadores de DMII, destacaram que dentre as adaptações positivas merecem ser enumerados o aumento nos níveis de glicogênio e da sintase responsável por sua produção. Tal fato promoveria maior armazenamento de glicose sob sua forma de reserva energética, reduzindo os níveis de insulina circulantes. Ainda nesta publicação, os autores destacam que cinco dentre sete estudos relataram que o RNA mensageiro do transportador de glicose GLUT4 e/ou a expressão protéica aumentaram tanto nos pacientes submetidos à prática aeróbia quanto naqueles que realizaram exercícios de resistência, podendo ocorrer ainda aumento da proteína quinase B (PKB, um potencial mediador da sinalização pela insulina), de modo que ambas as modalidades de atividade seriam capazes de influir positivamente nesta sinalização (WANG *et al.*, 2009). Além disso, o aumento na produção de ATP durante o exercício seria capaz de promover a translocação de vesículas contendo GLUT4, facilitando o transporte de glicose para o músculo de maneira semelhante à insulina, sem a necessidade de participação direta deste peptídeo hormonal, uma vez que o transporte de glicose no músculo esquelético é também estimulado por mecanismos independentes da insulina, que são ativados pela própria contração muscular, hipóxia, liberação de óxido nítrico e bradicinina. A atividade física regular promove uma melhora na resposta dos eventos pós-receptores de insulina, isto é, na fosforilação de proteínas que iniciam a ação hormonal (MUSI *et al.*, 2001; ROBERTS *et al.*, 2002; PAULI *et al.*, 2006; WANG *et al.*, 2009). Sabendo-se que grande parte dos mecanismos enumerados envolvem a participação de atividade de síntese protéica aumentada, com implicações de repercussão nas etapas de transcrição e tradução gênicas, a não observação de melhorias no controle glicêmico do grupo de pacientes submetidas à reabilitação pode estar condicionada à necessidade de

intervenções de caráter crônico que possam garantir intervalo de tempo suficiente para que as referidas adaptações celulares sejam processadas e se tornem efetivamente funcionais.

Numerosos são os aspectos que podem responder pelas conclusões divergentes observadas. No período de 1988 a 2008, 26 estudos foram desenvolvidos com pacientes diabéticos com o objetivo de avaliar o impacto da prática do exercício sobre o metabolismo, dos quais 6 utilizaram a associação das modalidades aeróbia e de resistência (MARWICK *et al.*, 2009), à semelhança do presente estudo. Dentre os seis, quatro foram as intervenções capazes de melhorar o controle glicêmico dos indivíduos submetidos à prática. Entretanto, é preciso considerar que a melhora glicêmica apareceu associada a longos períodos de intervenção, diferentemente da reabilitação proposta por seis semanas. O controle glicêmico eficaz foi observado com a manutenção da atividade por um período de seis meses (SIGAL *et al.*, 2007), dezesseis semanas (TESSIER *et al.*, 2000) e oito semanas (MAIORANA *et al.*, 2001; MAIORANA *et al.*, 2002), sendo este último o intervalo de tempo mais curto no qual a combinação dos exercícios aeróbios e de resistência mostrou-se eficaz no controle glicêmico. Desta forma, a ausência de melhora no controle glicêmico no presente estudo pode ser explicada em parte pelo curto intervalo de tempo da intervenção, sugerindo não ser este suficiente para promover tais alterações no controle metabólico glicêmico no grupo avaliado.

Somando-se ao anteriormente exposto, a realização do exercício por um curto intervalo de tempo aparece associada à baixa sensibilidade à insulina, de modo que o efeito do exercício sobre a atividade insulínica ocorre entre 12 e 48 horas após a sessão de atividade física, retornando aos níveis pré-atividade em três a cinco dias após o término da prática (PAULI *et al.*, 2006). Desta forma, fica evidente a necessidade de manutenção do programa de reabilitação com regularidade e por períodos mais longos, como forma de garantir de maneira sustentada a manutenção dos mecanismos envolvidos na regulação glicêmica, uma vez que a hiperglicemia ocasiona efeitos deletérios de longa duração tanto no diabetes tipo 1

quanto no diabetes tipo 2. Tal fato merece ser destacado, uma vez que o controle glicêmico, se não iniciado em estágio precoce da doença, não seria suficiente para reduzir complicações (CERIELLO *et al.*, 2009).

Reforçando estes achados, estudos de Thomas e Colaboradores (2007) demonstraram que a atividade física com várias modalidades de exercícios instituídos entre oito semanas e doze meses são eficazes em reduzir os níveis de hemoglobina glicosilada para valores clinicamente significantes (0,6%), melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir os níveis de triglicérides séricos (THOMAS *et al.*, 2007), intervalos de tempo estes nos quais estão enquadrados a maior parte dos estudos baseados na prática de exercícios em pacientes diabéticos. No que se refere à utilização do controle glicêmico como parâmetro a ser atingido na tentativa de retardar a progressão de agravos no paciente diabético, existem evidências de que a estratégia de retardar o desenvolvimento das complicações vasculares através do controle rígido da glicemia pode não ser bem sucedida em todos os pacientes portadores de DMII (DE VRIESE *et al.*, 2000), fato que, em associação com os dados obtidos no presente estudo, reforça a necessidade de intervir precocemente no controle metabólico do paciente diabético como forma de retardar ou mesmo evitar progressão de complicações vasculares decorrentes dos estados de hiperglicemia.

Apesar da existência de notória relação entre a combinação das modalidades aeróbia e de resistência com o melhor controle glicêmico em longo prazo, estudos de Krousel-Wood e Colaboradores (2008) com indivíduos sedentários portadores de DMII submetidos aos exercícios resistidos e aeróbios 30 minutos/dia/5 dias por semana durante 3 meses não foram eficazes em demonstrar melhora no controle glicêmico, apesar do maior intervalo de tempo da atividade (KROUSEL-WOOD *et al.*, 2008). Este aspecto demonstra que tão importantes quanto o intervalo de tempo durante o qual é mantida a intervenção são os demais parâmetros considerados quando do estabelecimento de um programa de atividade física devidamente

orientada, tais como a frequência da prática e sua intensidade, além da duração, período e modalidade. Segundo as recomendações atuais, para promover redução do risco cardiovascular, os pacientes portadores de DMII devem acumular pelo menos 150 minutos por semana de exercícios aeróbios de intensidade moderada ou 90 minutos de exercícios de intensidade vigorosa, associados à prática de exercícios de resistência, com as atividades mantidas por no mínimo três dias por semana, sem que o intervalo sem práticas exceda dois dias (MARWICK *et al.*, 2009).

O programa instituído durante seis semanas procurou atender a todos estes critérios. Entretanto, o número reduzido de pacientes reabilitadas após a desistência de duas integrantes do grupo no início da aplicação dos protocolos pode ter contribuído para a ausência de observação em melhorias no perfil bioquímico, além do reduzido intervalo de tempo no qual a reabilitação foi desenvolvida em comparação aos intervalos de intervenção referidos pela literatura. Fatores externos à prática da reabilitação, que não somente a disponibilidades dos indivíduos envolvidos no processo, podem ser determinantes nos resultados obtidos. Como exemplo deste fato, estudo de Dunstan e Colaboradores (2005) demonstrou que a modalidade de exercícios de resistência em 36 pacientes idosos sedentários portadores de diabetes durante seis meses (com prática de 45 minutos de atividade por dia, três dias por semana) foi eficiente em promover melhora no controle glicêmico quando da prática supervisionada, falhando na manutenção desta melhora em longo prazo, quando da instituição de práticas realizadas na ausência de supervisão direta (DUNSTAN *et al.*, 2005). Apesar de o protocolo aplicado atender às atuais determinações para a prática de atividade física por pacientes diabéticos objetivando redução do risco cardiovascular, o estudo sugere que a melhoria nos referidos parâmetros é multifacetada, dependendo não apenas de múltiplas vias orgânicas, mas também de fatores externos geralmente de difícil controle, estes inerentes ao paciente reabilitado, uma

vez que a resposta de pacientes diabéticos ao exercício pode ser diferente (GORDON *et al.*, 2009).

A avaliação dos valores de albumina obtidos após a reabilitação cardiovascular permite observar que houve redução significativa nos níveis séricos da referida proteína, fato que merece ser destacado, considerando-se a estreita relação existente entre esta molécula e a função endotelial. A albumina é descrita pela literatura como sendo capaz de inibir a apoptose em células de cultura, tais como macrófagos, células linfocíticas, neutrófilos e células do epitélio tubular renal e de células endoteliais, tanto primariamente através da captação de radicais (IGLESIAS *et al.*, 1999; MORAN *et al.*, 2002; ZOELLNER *et al.*, 2009) como por sua capacidade de ligação com lipídios plasmáticos, já que alguns destes últimos exibem potente atividade anti-apoptótica (KOH *et al.*, 1998; KATSUMA *et al.*, 2005). Assim, considerando-se que a albumina participa do transporte de lipídios, Bolitho e Colaboradores (2007) sugerem que o efeito anti-apoptótico da albumina decorre desta atividade de transporte. Baixos níveis de albumina sérica são preditivos para aumento do risco de doença vascular, apesar de ainda serem pouco conhecidos os mecanismos envolvidos neste processo (BOLITHO *et al.*, 2007).

Considerando-se que a albumina é capaz de evitar a progressão do fenômeno de apoptose endotelial, e que sua atividade anti-apoptótica aparece reduzida quando do aumento dos produtos de glicação avançada (ZOELLNER *et al.*, 2009), a redução nos níveis séricos desta proteína após a reabilitação pode estar diretamente relacionada à vasculopatia progressiva à qual os pacientes diabéticos estão submetidos, dado o meio hiperglicêmico ao qual o endotélio encontra-se exposto. Desta forma, no grupo submetido à reabilitação, a atividade proposta não teria sido eficiente em retardar a progressão do comprometimento endotelial, já que a redução de albumina sérica reflete uma capacidade anti-apoptótica reduzida. A manutenção do estado de desbalanço redox nestas pacientes pela constante

agressão endotelial é concordante com os dados obtidos quando da avaliação do estado oxidativo geral, segundo a qual não houve melhoras no que se refere ao aumento da atividade de enzimas anti-oxidantes orgânicas nem redução da peroxidação lipídica plasmática. O laboratório de Brownlee, recentemente, sugeriu uma explicação para a relação entre o excesso de ânion radical superóxido nas mitocôndrias das células endoteliais e a formação das complicações diabéticas, estando o aumento do desbalanço redox relacionado ao dano no DNA mitocondrial e redução funcional da cadeia respiratória, promovendo assim maior geração de espécies reativas e maior dano celular (CERIELLO *et al.*, 2009).

Tais resultados, portanto, em conjunto com os dados obtidos para a avaliação bioquímica inicial e para o balanço redox reforçam a idéia de que a intervenção no paciente diabético deve ser instituída o mais precoce possível, como forma de garantir melhores resultados após a instituição de medidas de reabilitação, uma vez que, independentemente de diferenças relacionadas ao sexo, as alterações vasculares, como as de rigidez arterial presentes no diabetes tipo 2 ocorrem precocemente, mesmo na ausência de outros fatores de risco ou de manifestações clínicas de doença cardiovascular (BORTOLOTTO, 2007).

No que se refere à ausência de alterações significativas quanto aos parâmetros do perfil lipídico, vale destacar que as respostas dos lipídeos e lipoproteínas ao treinamento físico são classificadas em agudas (ocorrendo dentro de 24 a 48 horas após o exercício e são transitórias) e crônicas, essas consistindo de adaptações em resposta à longa exposição à atividade física, de modo que tais alterações passam a não mais ser significativas após 24 semanas de treino (RICE *et al.*, 2002). Estudos de Higashi e Colaboradores (1999) evidenciaram que 30 minutos de caminhada cinco a sete vezes por semana durante doze semanas foram capazes de reduzir os níveis de LDL colesterol, com aumento nos níveis do HDL colesterol sem, entretanto, alterar os níveis glicêmicos e insulinêmicos (HIGASHI *et al.*, 1999), novamente sugerindo que a modulação dos mecanismos de regulação bioquímica de

maneira sustentável pode estar condicionada ao estabelecimento de medidas interventivas mais prolongadas.

Ainda sobre a avaliação dos parâmetros bioquímicos, interessantemente, os níveis de ácido úrico sérico constatados após a reabilitação foram significativamente maiores que aqueles identificados antes do procedimento interventivo. A hiperuricemia constitui um achado comum em portadores de DMII, de modo que em indivíduos não diabéticos níveis elevados de ácido úrico têm sido descritos como um preditor independente de doença coronariana e de índices de mortalidade (LEHTO *et al.*, 1998). Desta forma, uma análise superficial dos dados poderia sugerir que a atividade física proposta promoveu aumento do ácido úrico sérico. Entretanto, o referido composto orgânico está inserido em numerosas vias metabólicas sistêmicas, com diversos sítios de produção e com funções benéficas para o sistema cardiovascular, inclusive sob forma de mecanismo compensatório.

O ácido úrico é um dos maiores antioxidantes hidrolisáveis endógenos (BECKER, 1993), havendo evidências de que o desbalanço redox aparece fortemente associado ao diabetes e às complicações vasculares relacionadas a este estado patológico. Considerando-se o ácido úrico como um composto antioxidant, portanto, o aumento em seus níveis séricos após a reabilitação pode ser tido como um reflexo da tentativa orgânica de compensar o excesso de espécies reativas deletérias que alimentam o desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, tal qual identificado pelo aumento da atividade de enzimas antioxidantes como a SOD e a catalase em modelos de desbalanço do estado oxidativo (TANIYAMA & GRIENDLING, 2003; TOUYZ & SCHIFFRIN, 2008). A ausência de modificações significativas quando da avaliação do perfil lipídico também está em concordância com achados de que a uricemia aparece relacionada à anormalidade das lipoproteínas (LEHTO *et al.*, 1998), de modo que o aumento dos níveis séricos de ácido úrico pode ter contribuído, ainda que em parte, para o impedimento à melhora do perfil lipídico.

Balanço redox

O DMII, a intolerância à glicose e a resistência à insulina aparecem como características centrais do risco cardiovascular, estando fortemente associados à dislipidemia, marcadores pró-inflamatórios, fatores trombogênicos e disfunção endotelial (BRAITH & STEWART, 2006). Esta última, por sua vez, guarda relação direta com o desbalanço redox, uma vez que o tecido endotelial disfuncional contribui para a diminuição da produção de substâncias vasorelaxantes, além de participar diretamente da produção de espécies pró-oxidantes (DE VRIESE *et al.*, 2000; WAJCHENBERG, 2002; NOJIMA *et al.*, 2008). O diabetes, caracteristicamente um estado de inflamação crônica, tem o aumento da produção de EROs mediado por citocinas, fato que reforça a relação existente entre inflamação e desbalanço redox. O aumento na produção de citocinas inflamatórias é descrito como associado com o prejuízo na atividade das enzimas antioxidantes SOD (primeira defesa orgânica contra os ânios radicais superóxidos), catalase e glutationa peroxidase, com evidências de relação inversa entre os níveis de TNF- α no músculo esquelético e a atividade da catalase, sugerindo inibição direta desta enzima pela referida citocina (LINK *et al.*, 2005). A resistência insulínica induzindo hiperglicemia acaba por perpetuar a inflamação através do aumento do desbalanço redox (NATHANSON *et al.*, 2008).

As complicações macro e microvasculares consistem atualmente nas principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes diabéticos. A perda do papel modulatório do endotélio pode constituir um fator iniciador crucial do desenvolvimento da doença vascular diabética (DE VRIESE *et al.*, 2000; GAO & MANN, 2009), razão pela qual o desbalanço redox desempenha papel chave na manutenção da função vascular por sua relação direta com o tecido endotelial. As células endoteliais de diferentes leitos vasculares exibem diferenças estruturais e metabólicas, podendo ser afetadas de diferentes formas pela hiperglicemia (SOBREVIA & MANN, 1997).

Dada a importância clínica da função endotelial na saúde cardiovascular, o exercício aeróbio regular representa uma importante estratégia terapêutica que se contrapõe aos efeitos deletérios do envelhecimento na função endotelial (DESOUZA *et al.*, 2000). A despeito destas constatações descritas pela literatura no que se refere ao prejuízo vascular quando da inexistência da prática de atividades físicas regulares, bem como a melhora no quadro descrito quando da instituição de sua prática regular e devidamente orientada, a reabilitação cardiovascular das pacientes diabéticas submetidas às atividades propostas não promoveu melhora no estado oxidativo, dada a inexistência de aumento na atividade dos sistemas enzimáticos antioxidantes avaliados (SOD e catalase). Além disso, não houve redução nos níveis de peroxidação lipídica plasmática, esta última uma forma indireta de avaliar o estado oxidativo, uma vez que os processos de formação de peróxidos lipídicos passa, necessariamente, pela disponibilidade de agentes oxidantes que possam interagir com conteúdos lipídicos orgânicos.

As espécies reativas de oxigênio geradas durante condições de hiperglicemia estão implicadas no desenvolvimento e progressão das complicações vasculares e normalmente associadas à disfunção endotelial. A resistência insulínica desempenha papel central no desenvolvimento do DMII e está associada às referidas complicações cardiovasculares. A produção excessiva de EROs pela NADPH oxidase, bem como por outros sistemas oxidantes endógenos, tem sido postulada como contribuinte na perda de responsividade à insulina via inibição da sinalização do receptor do referido hormônio (GAO *et al.*, 2009). Assim sendo, estabelece-se no paciente diabético um círculo vicioso mantenedor do estado de disfunção endotelial, segundo o qual a hiperglicemia eleva os níveis de radicais livres, fato que compromete a sinalização mediada pela insulina. A redução da responsividade ao hormônio implica manutenção dos níveis glicêmicos elevados, permanecendo o endotélio em seu estado disfuncional. A participação da insulina no estabelecimento e progressão do dano endotelial é

reforçada por estudos clínicos nos quais a administração de altas doses de insulina em portadores de DMII melhora tanto a sensibilidade à insulina quanto a função endotelial. Em contraste, a hiperinsulinemia induzida farmacologicamente em humanos saudáveis promove disfunção endotelial (NATHANSON *et al.*, 2008).

O uso da musculatura esquelética como alvo da reabilitação aparece como alternativa para os pacientes diabéticos, principalmente ao avançar da idade, já que adultos que não realizam atividade física de resistência regular perdem aproximadamente 0,46 Kg de músculo ao ano a partir da quinta década de vida em diante (BRAITH & STEWART, 2006). Sabendo-se que o músculo esquelético participa da modulação de lipídeos circulantes e de seus estoques (PAULI *et al.*, 2006), além de melhorar a sensibilidade à insulina, estes efeitos em médio e longo prazo parecem ser ainda mais importantes no paciente diabético, por permitirem a redução do comprometimento endotelial via redução da resistência insulínica, além de reduzirem o risco de progressão da aterosclerose através do estímulo à oxidação dos ácidos graxos.

Tonometria

Diversas evidências têm mostrado que a prática regular de atividade física associa-se a mudanças benéficas sobre a pressão arterial, fatores neurohormonais e tensão de cisalhamento (GOTO *et al.*, 2003), uma vez que homens e mulheres fisicamente ativos apresentam menor incidência de doenças cardiovasculares que indivíduos sedentários (TANAKA *et al.*, 2000). Com o envelhecimento, hipertensão, resistência insulínica e o diabetes, ocorre aumento da rigidez arterial pela degeneração da camada média, aumento do conteúdo de colágeno e cálcio, com hipertrofia da parede arterial. Vários estudos têm demonstrado que o exercício aeróbio associa-se à redução da rigidez arterial em indivíduos saudáveis de todas as idades. Além disso, quando o exercício aeróbio aparece combinado ao de resistência, não há

evidências de aumento na rigidez arterial com o passar do tempo (DESOUZA *et al.*, 2000; TANAKA *et al.*, 2000; BRAITH & STEWART, 2006).

Numerosos são os relatos de que o diabetes é capaz de comprometer a função vascular, de modo que a avaliação indireta desta função permite identificar o grau de comprometimento em leitos vasculares específicos, podendo esta avaliação local sugerir alterações de ordem sistêmica. A associação de resistência à insulina e rigidez arterial tem sido demonstrada em indivíduos com DMII, onde a captação de glicose mediada por insulina foi positivamente associada com o coeficiente de complacência da artéria carótida (BORTOLOTTO, 2007). A avaliação dos dados tonométricos permite constatar que a reabilitação cardiovascular durante 18 sessões foi eficaz em reduzir os níveis tensionais sistólicos e diastólicos ($p<0,01$ e $p<0,05$, respectivamente). A redução nas pressões arteriais é demasiado importante, especialmente em indivíduos diabéticos, uma vez que a manutenção de níveis pressóricos elevados aparece diretamente associada ao aumento do risco cardiovascular e lesão precoce de órgãos-alvo, de modo que a associação entre níveis tensionais normais e controle glicêmico são medidas aditivas na prevenção de complicações macro e microvasculares (SCHAAN & PORTAL, 2004). À semelhança do presente estudo, outros destacam a participação da atividade física como eficaz em reduzir de forma sustentada os níveis tensionais, sendo o exercício aeróbio capaz de reduzir a pressão arterial sistólica em até 7 mmHg e a diastólica em até 4 mmHg (HIGASHI *et al.*, 1999). A redução dos níveis tensionais promovida pela combinação das modalidades aeróbia e de resistência mostrou-se ainda mais eficiente que a atividade aeróbia isolada, reforçando a hipótese de que a prática combinada apresenta benefícios complementares na redução da pressão arterial sistêmica.

Diversos mecanismos podem estar implicados na redução pressórica observada após a reabilitação. Dentre eles, merece destaque a redução da resistência vascular periférica decorrente de maior biodisponibilidade de fatores vasorelaxantes, tais como o óxido nítrico

(‘NO), promovendo maior facilidade de fluxo e restabelecimento de seu padrão laminar. Um dos principais mecanismos pelos quais o exercício físico aumenta a liberação de ‘NO estimulado pela acetilcolina consiste no aumento da tensão de cisalhamento resultante do aumento do fluxo (HIGASHI *et al.*, 1999; GOTO *et al.*, 2003). Além disso, existe a possibilidade de que o exercício regular desempenhe um importante papel na proteção do endotélio através da redução da noradrenalina circulante, com consequente aumento da liberação de ‘NO pela acetilcolina (HIGASHI *et al.*, 1999; KINUGAWA *et al.*, 2005). Estudos de Goto e Colaboradores (2003) demonstraram que o exercício aeróbio por 12 semanas aumentou a vasodilatação dependente de endotélio pelo aumento da produção de ‘NO em indivíduos saudáveis, não sendo observada alteração na vasodilatação independente de endotélio, reforçando o fato de que o aumento no relaxamento induzido pela acetilcolina pode estar associado à melhora na função endotelial, mas não no músculo liso vascular (GOTO *et al.*, 2003). Atualmente, a relação entre atividade física e complacência arterial é bem descrita, de modo que a combinação entre a atividade aeróbia e de resistência pode aumentar a complacência arterial de 25% até 40% a depender da duração da atividade e da intensidade proposta (TANAKA *et al.*, 2000).

Condições hiperglicêmicas podem promover acúmulo de colágeno devido à glicação não enzimática, promovendo aumento da rigidez das artérias centrais e periféricas (BORTOLOTTO, 2007). A complacência arterial é primariamente determinada pelas propriedades elásticas intrínsecas das artérias. Os elementos da parede arterial que determinam a complacência são representados pela composição de elastina e colágeno (determinantes estruturais) e o tônus vasoconstritor exercido pelas células musculares lisas (determinante funcional). Como as mudanças bioquímicas na composição da parede arterial ocorrem ao longo dos anos, é improvável que a atividade física aeróbia de curto prazo altere a complacência arterial por este mecanismo. Entretanto, é possível que o aumento na pressão de

pulso e os mecanismos de distensão durante as sessões de exercício possam distender as fibras colágenas, aumentando a complacência arterial. Também é possível que o exercício regular aumente a complacência arterial pela redução da influência supressiva crônica exercida pelo tônus simpático tanto diretamente como através do aumento do efeito simpatoinibitório promovido pelo NO (TANAKA *et al.*, 2000; GOTO *et al.*, 2003).

Durante a observação dos dados tonométricos, constatou-se ainda a ausência de melhora no Índice de Amplificação (*Augmentation Index – AI*), uma vez que, apesar da tendência à redução nos valores do AI após a reabilitação, esta não atingiu significância estatística. Sabendo-se que o referido índice representa a medida indireta da rigidez arterial (por meio da observação das pressões geradas pela onda de ejeção e da onda refletida), o programa de reabilitação com base em 18 sessões não foi eficiente em reduzir a referida rigidez. Estes dados sugerem que as alterações na parede arterial ao longo de anos de agressão e comprometimento à função vascular, entretanto, precisam, necessariamente, ser consideradas.

Como descrito, as modificações estruturais nos vasos são processadas com o passar do tempo, exibindo nítido efeito cumulativo. Progressivamente, a deposição de componentes nas paredes arteriais, tais como cálcio e colágeno, comprometem a complacência vascular e sua capacidade de responder de forma eficaz à dinâmica circulatória. Tais alterações são ainda mais pronunciadas em pacientes diabéticos, nos quais a função vascular encontra-se deficitária. O prejuízo específico à função endotelial decorrente dos estados de hiperglicemia acaba por contribuir com a manutenção dos mecanismos lesivos, implicando maior redução da capacidade vasodilatadora associada ao aumento da rigidez arterial. Este binômio culmina com reduzida eficiência hemodinâmica e aparece diretamente associado aos comprometimentos vasculares sistêmicos em pacientes diabéticos. Como exemplo, podem ser citadas células endoteliais de aorta humana que, quando expostas a elevados níveis de glicose,

aumentam a produção de radicais livres, tais como os ânions radicais superóxido (VEHKAVAARA *et al.*, 1999).

Considerando-se o fomento destes mecanismos de ação sinérgica (uma vez que a disfunção endotelial contribui para o estabelecimento e a progressão do processo aterosclerótico, com aumento da rigidez arterial), os dados do presente estudo permitem constatar que o efeito da agressão crônica aos constituintes vasculares não pode ser revertido pelo período interventivo proposto, de modo que a ausência de melhora no estado de rigidez arterial tão somente reflete um comprometimento circulatório crônico cujos mecanismos não são estritamente fisiológicos, relacionados apenas à biodisponibilidade de fatores relaxantes, mas também intrinsecamente ligados aos componentes vasculares estruturais.

A avaliação tonométrica antes da reabilitação e após a mesma permitiu ainda constatar redução significativa na pressão de pulso ao término do período proposto. A pressão de pulso é descrita como a expressão mais adequada da onda de ejeção, da velocidade com que o sangue percorre a árvore arterial e da altura (magnitude) da onda refletida (MOTA-GOMES *et al.*, 2006). Apesar de não ter sido constatada alteração significativa quanto frequência de pulso quando da aplicação do sensor para o *Augmentation Index* (PRr), a redução na pressão de pulso merece ser destacada, uma vez que o risco cardiovascular aumenta em função desta variável para a idade das pacientes avaliadas (e menos em função da pressão sistólica) (MOTA-GOMES *et al.*, 2006). As reduções nestas pressões, observadas ao término da reabilitação, sugerem uma tendência à redução do risco cardiovascular nas pacientes como indicativas de melhora no estado hemodinâmico, dada a forte correlação existente entre a pressão de pulso e o estado hemodinâmico global.

Merece ainda ser destacada a correlação observada entre o *Augmentation Index* e a onda refletida, já que o AI é definido pela razão entre a pressão determinada pela onda refletida e a onda de ejeção. Sendo a pressão da onda refletida uma das variáveis

determinantes do AI, mas não a única, os dados atuais sugerem que as alterações observadas na pressão de pulso não podem ser consideradas como produto de alterações estruturais vasculares importantes, em parte pelo curto intervalo de tempo no qual foram instituídas as intervenções. Nos pacientes diabéticos de longa data, as alterações na homeostase vascular processam-se gradativamente, com caráter cumulativo, de modo que a reversão dos comprometimentos vasculares crônicos pode requerer períodos mais prolongados de intervenção no sentido de redirecionar as vias metabólicas para melhorias estruturais na função vascular que não apenas na camada endotelial, mas integralmente em suas estruturas constituintes.

Conceitualmente, quanto maior é a rigidez das paredes arteriais (e aqui, portanto, não se inclui apenas o endotélio e sua funcionalidade, mas também os constituintes subendoteliais, a musculatura lisa vascular e os constituintes da matriz extracelular), menor será a distensibilidade do vaso, com consequente dificuldade de acomodar o sangue e a pressão com a qual ele é recebido pela parede vascular, de modo que o vaso não estará bem adaptado a receber a pressão desta onda de ejeção de maneira adequada. Imediatamente após a onda de ejeção, surge uma onda de reflexão que também promove uma pressão específica e que é inversamente proporcional à distensibilidade vascular, de modo que quanto menor for a capacidade de distensão vascular para receber a pressão da onda de ejeção, maior será a onda de reflexão, com maior prejuízo ao fluxo laminar e à função endotelial. Esta agressão endotelial sustentada, expressa sob suas diversas formas (agressão mecânica pelo comprometimento ao fluxo sanguíneo laminar, aumento na produção de citocinas inflamatórias que fomentam as vias de apoptose, com prejuízo não apenas de células endoteliais, mas também de outras responsáveis pelo equilíbrio metabólico de glicose e lipídeos circulantes, como as musculares esqueléticas, aumento na produção de radicais livres que reduzem a biodisponibilidade do óxido nítrico, com prejuízo ao vasorelaxamento

dependente de endotélio), pode ser tomada como causa para a ausência de melhorias do ponto de vista de resposta vascular efetiva nestas pacientes após a reabilitação, sugerindo uma interligação de fatores potencializadores do prejuízo cardiovascular observado no diabetes.

Teste de caminhada de seis minutos

A avaliação do impacto da reabilitação cardiovascular sobre a capacidade funcional em portadoras de DMII foi avaliada objetivamente através do teste de caminhada de seis minutos, instituído antes do processo intervencivo e após o mesmo. Quando da análise dos dados, a medida proposta não foi eficiente em alterar significativamente os parâmetros considerados (distância percorrida, velocidade desenvolvida ao longo do percurso, limite inferior da normalidade e capacidade funcional), fato que reforça o grau de comprometimento crônico ao qual as pacientes estiveram submetidas. Tais achados são compatíveis com os dados obtidos acerca da avaliação indireta do estado vascular, por meio da tonometria de aplanação, uma vez que é estreita a relação existente entre o estado vascular e a resposta muscular à atividade física. O próprio envelhecimento é, por si, capaz de promover comprometimentos funcionais no que se refere ao estado aeróbio orgânico, fato que se torna ainda mais pronunciado na vigência de comorbidades como o diabetes. Estudos de McGuire e Colaboradores demonstraram que um programa de atividade física de resistência com aumento progressivo da intensidade durante seis meses (atingindo no máximo 75% da frequência cardíaca máxima) foi capaz de reverter o declínio na capacidade aeróbia decorrente do envelhecimento em pacientes do sexo masculino com idade entre 50 e 51 anos (MCGUIRE *et al.*, 2001).

É possível observar, portanto, que no referido estudo, a reversão do quadro de capacidade funcional comprometida ocorreu após uma intervenção crônica em indivíduos sem comorbidades, o que permite considerar que mesmo em pacientes sem comprometimento vascular evidente, o retorno à capacidade funcional normal é difícil e condicionado à

adaptação orgânica prolongada, tornando-se ainda mais complicado em pacientes portadores de DMII nos quais o sistema cardiovascular e mais especificamente o endotélio são constantemente agredidos, com prejuízos estrutural e funcional importantes. A ausência de melhora no desempenho das pacientes após a reabilitação também é concordante com a não alteração dos valores obtidos quando da avaliação do estado redox. Tal qual o presente estudo, dados de Kinugawa e Colaboradores (2005) evidenciaram que o ânion radical superóxido (em excesso, portanto, nos estados de desbalanço redox, como no diabetes) pode ter importante papel na redução da capacidade física em camundongos, destacando que a retirada (*scavenging*) destes radicais pode melhorar a capacidade física nas condições onde o referido ânion radical aparece aumentado (KINUGAWA *et al.*, 2005). A não observação de melhora na capacidade funcional também guarda relação direta com os mecanismos fisiológicos envolvidos nos processos de neoformação vascular, com abertura de novos leitos capilares responsáveis pelo aumento da oferta sanguínea para os tecidos musculares. Mudanças anatômicas com aumento do leito capilar e retardo na progressão da aterosclerose, como a coronariana, requerem períodos de treino mais extensos, com possível regressão de lesões coronárias e formação de colaterais em meses ou anos (GIELEN *et al.*, 2001). Reconhecidamente, a maior adaptação do exercício aeróbio é a capilarização da musculatura, de modo que oito semanas de intervenção com a referida modalidade seria capaz de aumentar os contatos capilares, a razão capilar-fibra e a densidade capilar tanto em jovens saudáveis quanto em indivíduos idosos. Os exercícios de resistência, por sua vez, podem melhorar o tamanho das fibras musculares, sem quaisquer interferências na capilarização em portadores de DMII, ao passo que a atividade aeróbica pode melhorar a capilarização sem alterar o tamanho das fibras (WANG *et al.*, 2009). Diante disso, no paciente diabético, estes processos poderiam ser ainda mais demorados, requerendo, além de intervenções mais precoces, períodos adaptativos mais longos.

No indivíduo diabético, portanto, a intervenção sob forma de reabilitação deve ser estabelecida o mais precocemente possível, como forma de evitar a progressão da agressão vascular que culmine com perda funcional, já que as intervenções em estágios mais tardios da doença pode não ser eficaz ou requerer intervalos de tempo demasiado prolongados para obtenção dos primeiros resultados positivos. Além do início precoce da intervenção, sua manutenção continuada é descrita como capaz de melhorar a vasodilatação evocada pela acetilcolina (RICE *et al.*, 2002), fato ainda mais importante para o paciente diabético, uma vez que o DMII, não sendo passível de cura, requer vias sustentáveis de tratamento eficaz que promovam melhora na qualidade de vida de seus portadores.

Qualidade de vida

O exercício é um importante componente no tratamento do diabetes tipo 2, de modo que um período agudo de atividade física aumenta o aproveitamento da glicose pelo tecido muscular, com redução nos níveis glicêmicos (MUSI *et al.*, 2001) e pressóricos (SAKAMOTO *et al.*, 2009), tendo sido ainda apontado por diversos autores como promotor de bem estar e saúde aos seus participantes, contribuindo favoravelmente com os sistemas circulatório, respiratório, imunológico, entre outros, com melhora na aptidão funcional e redução dos fatores deletérios relacionados ao sedentarismo (PAULI *et al.*, 2006). O programa de reabilitação cardiovascular por um período de seis semanas foi capaz de promover melhorias em cinco dentre os oito parâmetros avaliados pelo questionário de qualidade de vida SF-36, concordando com diversos estudos prospectivos descritos pela literatura segundo os quais a atividade física seria eficaz em alterar beneficamente tais parâmetros.

Dentre os cinco fatores que atingiram significância estatística, dois (vitalidade e aspectos sociais) são utilizados como critérios para avaliação psicossocial dos indivíduos submetidos ao questionário. Sabendo-se que notadamente são numerosos os trabalhos que concordam com o fato de estes fatores psicossociais atuarem como preditores independentes

de doenças cardiovasculares (FRISMAN & KRISTENSON, 2009), a evolução observada após a reabilitação implica não apenas melhora na qualidade de vida dos pacientes avaliados, como também é indicativa provável de risco reduzido para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e suas complicações.

Apesar da inexistência até o presente momento de trabalhos relacionando a reabilitação cardiovascular com a avaliação da qualidade de vida em pacientes diabéticos, estudos de Tsai e Colaboradores (2008) demonstraram que a Síndrome Metabólica aparece associada à baixa qualidade de vida no que se refere à capacidade física e estado de saúde geral, quando da utilização do questionário SF-36 como método avaliativo. Desta forma, considerando-se o diabetes mellitus como um dos parâmetros utilizados para o estabelecimento do diagnóstico da referida síndrome, o presente estudo sugere que as alterações metabólicas decorrentes do DMII podem implicar comprometimentos orgânicos que não apenas estão restritos aos parâmetros bioquímicos, sendo a prática de atividade física devidamente orientada, como a proposta, importante para o estabelecimento de uma melhor qualidade de vida do paciente diabético.

Evidências crescentes sugerem forte ligação entre a resistência insulínica e alterações das funções cognitivas e comportamentais. Aproximadamente 30% dos portadores de diabetes apresentam sintomatologia depressiva e mais de 10% cursam com depressão maior (SCHLOTZ *et al.*, 2007). Além disso, não apenas os fatores psíquicos, tais como depressão ou pobre saúde mental, mas também a exaustão física, são capazes de promover aumento do risco cardiovascular (TSAI *et al.*, 2008; FRISMAN & KRISTENSON, 2009). Este fato é ainda mais grave quando o paciente é portador de alguma doença metabólica de base como o diabetes, dadas as suas repercussões sistêmicas que a enquadram como uma doença cardiovascular. Desta forma, o estudo mostrou-se ainda capaz de promover melhoria em três dos quatro parâmetros utilizados quando da avaliação física (capacidade funcional, aspectos

físicos e dor), evidenciando apresentar a reabilitação cardiovascular com base em exercícios aeróbios e de resistência combinados um potencial efeito orgânico benéfico no que se refere tanto aos aspectos físicos e quanto aos psíquicos, com melhora global na qualidade de vida, uma vez que ambas as subescalas analisadas demonstraram evolução positiva em pelo menos dois dentre os quatro aspectos avaliados separadamente. Em 2007, Schlotz e Colaboradores demonstraram que a alta resistência insulínica está relacionada a baixos escores no SF-36 nos domínios *estado de saúde geral* e *aspectos físicos*, independentemente do estilo de vida, índice de massa corporal ou vigência de comorbidades. Apesar de o presente estudo não ter evidenciado melhoria significativa para o estado de saúde geral, o aumento no escore relacionado aos aspectos físicos pode ser um indicativo de melhora no estado de resistência insulínica nestes pacientes.

Pode-se ainda traçar um paralelo entre os resultados obtidos para o AI e os valores séricos de ácido úrico após a reabilitação. Estudos vasculares com ultrassom (CROUSE *et al.*, 1987) e angiografia (SCHNEIDAU *et al.*, 1989) sugerem haver uma relação linear entre a aterosclerose carotídea e hiperuricemia, de modo que a manutenção do padrão de resposta vascular no que se refere ao AI condiz com a observação de níveis elevados de ácido úrico. Além das implicações consideradas anteriormente com respeito às alterações morfológicas vasculares, tais como espessamento da parede vascular por deposição crônica de componentes da matriz extracelular, representativamente o colágeno, é preciso destacar ainda a participação de peptídeos vasoconstritores, dentre os quais as endotelinas. Tal fato merece atenção especial, uma vez que a hiperuricemia aparece associada a níveis séricos elevados destes peptídeos (STEINBERG *et al.*, 1994) responsáveis pelo aumento da resposta constritora vascular em oposição à atividade do óxido nítrico, com consequente aumento da resistência (rigidez) vascular e aumento da onda de reflexão, com implicações diretas sobre o AI.

Concordando com estes achados, a inflamação é descrita como sendo uma característica do DMII (VANHOUTTE *et al.*, 2009; NATHANSON & NYSTRÖM, 2009) e da aterosclerose. Os cristais de ácido úrico, por sua vez, são capazes de induzir respostas inflamatórias (FUSTER *et al.*, 1992), possivelmente amplificando o comprometimento da função endotelial e implicando manutenção do prejuízo da resposta vascular no paciente diabético. Além disso, Lehto e Colaboradores (1998) sugerem que a hiperuricemia pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da aterosclerose, estando ligada ainda à obesidade, hipertensão, níveis reduzidos de HDL colesterol, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia e reduzida sensibilidade à insulina (LEHTO *et al.*, 1998). A ausência de alterações significativas no perfil lipídico e glicêmico no presente estudo reforçam a associação entre a hiperuricemia e os referidos distúrbios do metabolismo.

Reconhecidamente, um dos maiores locais de produção de ácido úrico no sistema cardiovascular é a parede vascular e particularmente o endotélio (FUSTER *et al.*, 1992). Considerando-se os diversos mecanismos descritos anteriormente implicados na disfunção endotelial em pacientes diabéticos, os achados tornam-se ainda mais concordantes, podendo esta disfunção ser a causa do aumento da produção de ácido úrico, à semelhança do que se observa no endotélio disfuncional em relação ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio pela ativação de sistemas enzimáticos específicos, dentre os quais a NADPH oxidase, principal fonte de ânion radical superóxido na vasculatura (TOUYZ *et al.*, 2002; TOUYZ *et al.*, 2003; TOUYZ *et al.*, 2005). Esta associação de fatores é reforçada por estudos de Ferris e Gorden (1993) demonstrando que em indivíduos normais a estimulação do sistema nervoso simpático pela infusão de norepinefrina e angiotensina II promove aumento dos níveis séricos de ácido úrico, com reversão completa após a suspensão do estímulo (FERRIS & GORDEN, 1993). Pacientes diabéticos crônicos apresentam aumento no tônus simpático, com maior responsividade aos estímulos adrenérgicos (TANAKA *et al.*, 2000). Atualmente, a

angiotensina II (um forte estimulador simpático) é descrita como o principal ativador do complexo enzimático NADPH oxidase, aparecendo em níveis aumentados em pacientes diabéticos e contribuindo para o fomento da disfunção endotelial (GOYAL *et al.*, 1998; ROBERGE *et al.*, 2007), seja através do aumento da produção de radicais livres, seja através da elevação da uricemia.

Aqui, portanto, aventa-se a hipótese de que a disfunção endotelial seria a causa do aumento nos níveis séricos de ácido úrico, de modo que nas pacientes reabilitadas, portadoras crônicas de DMII, o dano endotelial sustentado estaria impedindo a redução da uricemia. Não se pode, entretanto, descartar a possibilidade de aumento compensatório deste composto, já que desempenha também função antioxidante, principalmente, sistêmica. Nesta situação, o ácido úrico seria produzido excessivamente como tentativa de reverter o desbalanço redox, e não como produto direto das vias metabólicas responsáveis por sua síntese num endotélio disfuncional, uma vez que ele é capaz de prevenir a modificação oxidativa de enzimas endoteliais, preservando a habilidade do endotélio em mediar a dilatação durante o desbalanço redox (BECKER, 1993).

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

A reabilitação cardiovascular em pacientes diabéticas por seis semanas mostrou-se eficiente em promover melhorias cardiovasculares, na função vascular e na qualidade de vida das referidas pacientes. Os dados do presente estudo sugerem ainda que melhorias no quadro fisiopatológico geral das pacientes podem estar relacionados à implementação precoce de medidas interventivas como forma de garantir respostas mais efetivas no que se refere ao perfil bioquímico e ao estado oxidativo geral e dessa forma, conduzir a um menor custo com despesas médicas destes indivíduos.

A partir do exposto, observa-se que a atividade física regular torna-se, no contexto abordado, viável por ser de baixo custo, uma terapia segura com mínimos efeitos adversos e capaz de trazer benefícios em amplo espectro, incluindo melhoria nos parâmetros componentes da síndrome metabólica, dentre os quais a resistência insulínica (LAMONTE *et al.*, 2005). A terapêutica sob a forma de intervenção física apresenta-se como medida promissora no manejo de portadores de DMII, podendo evitar a progressão de complicações sistêmicas que impliquem limitações funcionais e aumento da morbidade e mortalidade em pacientes diabéticos.

PERSPECTIVAS

7 PERSPECTIVAS

O diabetes tem emergido como um agravio, cujas implicações orgânicas permitem definí-lo como uma doença cardiovascular, dados os comprometimentos diversos aos quais seus portadores estão sujeitos. A compreensão de que a referida doença é capaz de prejudicar diretamente a função endotelial traz implicações de ordem sistêmica, uma vez que o dano à vasculatura traz como consequência lesão de diversos órgãos, com aumento da morbimortalidade atribuída ao diabetes. A associação com outras doenças, tais como hipertensão arterial sistêmica e obesidade, piora o prognóstico do portador e predispõe ao surgimento de agravos associados, com redução na qualidade e na expectativa de vida destes pacientes.

Exercícios de reabilitação, quando devidamente orientados, têm-se mostrado eficiente terapêutica adjuvante em pacientes portadores de DMII, além de importantes na prevenção contra o desenvolvimento de estados de resistência insulínica que possam evoluir para o estabelecimento do diabetes. Os múltiplos mecanismos orgânicos envolvidos na fisiopatologia da resistência insulínica, apesar de ainda não completamente compreendidos, são evidência de que a atividade física, atuando sob diversas frentes, é capaz de promover melhorias no estado metabólico e na função endotelial dos indivíduos submetidos a esta prática. Evidencia-se, assim, a necessidade do aprofundamento acerca do conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos determinantes da disfunção endotelial induzida pelo diabetes como forma de permitir intervenções mais especificamente direcionadas capazes de retardar ou mesmo impedir a progressão da doença e seu impacto deletério sobre a saúde da população pelo agravio acometida.

A partir dos dados obtidos no presente estudo, pode-se inferir que para obtenção dos benefícios decorrentes da prática regular, devidamente orientada e combinada de exercícios

aeróbios e de resistência em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, a mesma deve ser iniciada o mais precoce possível, como forma de garantir resultados satisfatórios, reduzindo o risco cardiovascular e melhorando a qualidade de vida destes pacientes. A instituição tardia da referida prática parece implicar em um retardo na obtenção de resultados positivos, podendo ainda estar associada a maiores taxas de morbimortalidade.

Considerando-se a complexa – e ainda incompletamente compreendida – fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2 e suas implicações na função vascular, estudos adicionais acerca da reabilitação cardiovascular em pacientes diabéticos devem ser conduzidos, como forma de elucidar os prováveis mecanismos implicados na manutenção da disfunção endotelial no diabetes, viabilizando prevenção e terapêutica eficazes contra seus agravos.



REFERENCIAS

8 REFERÊNCIAS

Angus JA & Cocks TM. Endothelium-Derived Relaxing Factor. *Pharmacology & Therapeutics* 1989; 41: 303-352.

Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E. Insulin Causes Endothelial Dysfunction in Humans: sites and mechanisms. *Circulation* 2002; 105: 576-82.

Bahia L, Agular LGK, Villela NR, Bottino D, Bouskela E. O endotélio na Síndrome Metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(2): 291-303.

Bank N & Aynedjian HS. Role of EDRF (Nitric Oxide) in Diabetic Renal Hyperfiltration. *Kidney Int* 1993; 43: 1306-1312.

Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The Cost of Diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ* 2003; 81(1): 19-27.

Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med* 1993; 14: 615-631.

Beishuizen ED, Tamsma JT, Jukema JW, van de Ree MA, van der Vijver JCM, Meinders AE et al. The Effect of Statin Therapy on Endothelial Function in Type 2 Diabetes Without Manifest Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1668-1674.

Bolitho C, Bayl P, Hou JY, Lynch G, Hassel AJ, Wall AJ et al. The Anti-Apoptotic Activity of Albumin for Endothelium Is Mediated by a Partially Cryptic Protein Domain and Reduced by Inhibitors of G-Coupled Protein and PI-3 Kinase, but Is Independent of Radical Scavenging or Bound Lipid. *J Vasc Res* 2007; 44: 313-324.

Bortolotto LA. Alterações das Propriedades Funcionais e Estruturais de Grandes Artérias no Diabetes Mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51/2: 176-183.

Braith RW & Stewart KJ. Resistance Exercise Training: Its Role in the Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2006; 113: 2642-2650.

Bredt DS & Snyder SH. Isolation Of Nitric Oxide Synthetase, A Calmodulin-Requiring Enzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1990; 87(2): 682-685.

Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced Glycosylation Products Quench Nitric Oxide and Mediate Defective Endothelium-Dependent Vasodilatation in Experimental Diabetes. *The Journal of Clinical Investigation* 1991; 87: 432-438.

Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY et al. Microvascular and Macrovascular Reactivity is Reduced in Subjects at Risk for Type 2 Diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1856-62.

Caballero AE. Metabolic and Vascular Abnormalities in Subjects at Risk for Type 2 Diabetes: The Early Start of a Dangerous Situation. *Arch Med Res* 2005; 36: 241-249.

Cacoub P, Cambou JP, Kownator S, Belliard JP, Beregi JP, Branchereau A et al. Prevalence of peripheral arterial disease in high-risk patients using ankle-brachial index in general practice: a cross-sectional study. *The International Journal of Clinical Practice* 2009; 63(1): 63-70.

Cangemi R. Oxidative stress-mediated arterial dysfunction in patients with metabolic syndrome: Effect of ascorbic acid. *Departamento de medicina experimental e patologia. Free Radical Biology & Medicine* 2007; 43: 853-859.

Castaneda C, Layne LE, Orians LM, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2335-41.

Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. The “Metabolic Memory”: Is More Than Just Tight Glucose Control Necessary to Prevent Diabetic Complications? *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2): 410-415.

Chang KSK, Chung SY, Chong WS, Suh JS, Kim SH, Noh HK et al. Possible Superoxide Radical-induced Alteration of Vascular Reactivity in Aortas from Streptozotocin-treated Rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1993; 266(2): 992-1000.

Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação da qualidade de vida da Sf-36 (Brasil Sf-36). *Rev Bras Reumatol.* 1998;39(3):143-50.

Ciolac EG & Guimarães GV. Exercício físico e síndrome metabólica. *Rev Bras Med Esporte.* 2004; 10(4): 319-324.

I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular (Fase Crônica). Departamento de Ergometria e Reabilitação Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69(4): 267-281.

Crouse JR, Toole JF, McKinney WM, Dignan MB, Howard G, Kahl FR et al. Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke* 1987; 18: 990-996.

Davel APC, Rossoni LV, Vassallo DV. Effects Of Ouabain On The Pressor Response To Phenylephrine And On The Sodium Pump Activity In Diabetic Rats. *European Journal of Pharmacology* 2000a; 419: 427.

Davel APC, Xavier FE, Rossoni LV, Vassallo DV. Time-Course Changes Of Endothelium-Dependent And – Independent Relaxation Of Diabetic Rat Tail Vascular Beds. XVI Latinamerican Congress of Pharmacology - Águas de Lindóia SP. 2000B; Resumo02.016, p.122.

De Feyter HM, Praet SF, van den Broek NM, Kuipers H, Stehouwer CD, Nicolay K, Prompers JJ, van Loon LJC. Exercise Training Improves Glycemic Control in Long-Standing Insulin-Treated Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 2511-2513.

Dela F, Mikines KJ, Larsen JJ, Ploug T, Petersen LN, Galbo H. Insulin-Stimulated Muscle Glucose Clearance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Effects of One-Legged Physical Training. *Diabetes* 1995; 44: 1010-1020.

DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinenno FA, Monahan KD, Tanaka H et al. Regular Aerobic Exercise Prevents and Restores Age-Related Declines in Endothelium-Dependent Vasodilation in Healthy Men. *Circulation* 2000; 101: 1351-1357.

De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lamiere NH, Vanhoutte PM. Endotelial dysfunction in diabetes. *British Journal of Pharmacology* 2000; 130: 963-974.

Diederich D, Skopec J, Diederich A, Fu-Xiang D. Endothelial Dysfunction In Mesenteric Resistance Arteries Of Diabetic Rats: Role Of Free Radicals. *American Journal of Physiology* 1994; 35: H1153-1161.

Dhala NS, Temash TM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *Journal of Hypertension* 2000; 18: 655-673.

Dorigo P, Fraccarollo D, Santostasi G, Maragno I. Impairment of Endothelium-Dependent But Not of Endothelium-Independent Dilatation In Guinea-Pig Aorta Incubated In The Presence of Elevated Glucose. *British Journal of Pharmacology* 1997; 121: 972-976.

D'Uscio LV, Baker TA, Smith L, Weiler D, Katusic ZS. Mechanism of endothelial dysfunction in apolipoprotein E-deficient mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2001;21:1017-1022.

Dustan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, Vulikh E, Shaw J et al. Home-based resistance training is not sufficient to maintain improved glycemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 28: 3-9.

Ellis EA, Grant MB, Murray FT. Increased NADH Oxidase Activity in The Retina of The BBZ/Wor Diabetic Rats. *Free Radical Biology & Medicine* 1998; 24: 111-120.

Elsenbruch S, Benson S, Hahn S, Tan S, Mann K, Pleger K et al. Determinants of emotional distress in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2006; 21(4): 1092-1099.

Enright PL & Sherrill DL. Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1384-1387.

Eriksson J, Taimela S, Koivisto VA. Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia* 1997; 40: 125-135.

Fadini GP, Sartore S, Agostini C, Avogaro A. Significance of Endothelial Progenitor Cells in Subjects With Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(5): 1305-1313.

Féletalou M & Vanhoutte PM. Endothelium-Dependent Hyperpolarization Of Canine Coronary Smooth Muscle. British Journal of Pharmacology 1988; 93: 515-524.

Ferris TF & Gorden P. Effect of angiotensin and norepinephrine upon urate clearance in man. Am J Med 1993; 1968: 359-365.

Fichtlscherer S, Dimmeler S, Breuer S, Busse R, Zeiher AM, Fleming I. Inhibition of cytochrome P450 2C9 improves endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilatation in patients with coronary artery disease. Circulation 2004; 109(2): 178-183.

Filippis ED, Cusi K, Ocampo G, Berria R, Buck S, Consoli A et al. Exercise-Induced Improvement in Vasodilatory Function Accompanies Increased Insulin Sensitivity in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(12): 4903-4910.

Flier SN, Kulkarni RN, Kahn CR. Evidence for a Circulating Islet Cell Growth Factor in Insulin-Resistant States. Proc Natl Acad Sci 2001; 98: 7475-7480.

Fortes ZB, Garcia JL, Scivoletto R. Vascular Reactivity In Diabetes Mellitus: Role Of The Endothelial Cells. British Journal of Pharmacology 1983; 79: 771-781.

Fisman GH & Kristenson M. Psychosocial status and health related quality of life in relation to the metabolic syndrome in a Swedish middle-aged population. Eur J Cardiovasc Nurs 2009; doi:10.1016/j.ejcnurse.2009.01.004.

Frolich JC & Forstermann U. Role Of Eicosanoids In Regulation Of Vascular Resistance. Advanced Prostaglandin Thromboxane and Leukotriene Research 1989; 19: 211-215.

Furchtgott RF & Zawadzki JV. The Obligatory Role of Endothelial Cells in the Relaxation of Arterial Smooth Muscle by Acetylcholine. Nature 1980; 6: 288-373.

Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992; 326: 310-318.

Gao L & Mann GE. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signalling. Cardiovascular Research 2009; 82: 9-20.

Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative Stress and Diabetic Vascular Complications. Diabetes Care 1996; 19: 257-267.

Goor Y, Peer G, Iaina A, Blum M, Wollman Y, Chernihovsky et al. Nitric Oxide in Ischaemic Acute Renal Failure of Streptozotocin Diabetic Rats. Diabetologia. 1996; 39(9): 1036-1040.

Gordon BA, Benson AC, Bird SR, Fraser SF. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: A systematic review. Diabetes Research and Clinical Practice 2009; doi:10.1016/j.diabres.2008.11.024.

Gorman RR, Bunting S, Miller OV. Modulation Of Human Platelet Adenylate Cyclase By Prostacyclin (PGX). Prostaglandins 1977; 33: 377-388.

Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K et al. Effect of Different Intensities of Exercise on Endothelium-Dependent Vasodilation in Humans: Role of Endothelium-Dependent Nitric Oxide and Oxidative Stress. *Circulation* 2003; 108: 530-535.

Goyal RK, Satia MC, Bangaru RA, Gandhi TP. Effect of Long-Term Treatment with Enalapril in Streptozotocin Diabetic and DOCA Hypertensive Rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1998; 32: 317-322.

Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of Exercise Training on Endothelium-Derived Nitric Oxide Function in Humans. *J Physiol* 2004; 561: 1-25.

Grijalva J, Hicks S, Zhao X, Medikayala S, Kaminski PM, Wolin MS et al. Exercise training enhanced myocardial endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function in diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Cardiovascular Diabetology* 2008, doi:10.1186/1475-2840-7-34.

Grunfeld S, Hamilton CA, Mesaros S, McClain SW, Dominiczac AF, Bohr DF et al. Role Of Superoxide In The Depressed Nitric Oxide Production By The Endothelium Of Genetically Hypertensive Rats. *Hypertension* 1995; 26: 854-857.

Hakim AA, Curb JD, Petrovitch H, Rodriguez BL, Yano K, Ross GW et al. Effects of walking on coronary heart disease in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation* 1999; 100: 9-13.

Hamdy O, Lendbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K et al. Lifestyle Modification Improves Endothelial Function in Obese Subjects With the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2003; 26: 2119-2125.

Hawthorne GC, Bartlett K, Hetherington CS, Alberti KG. The Effect of High Glucose on Polyol Pathway Activity and Myoinositol Metabolism in Cultured Human Endothelial Cells. *Diabetologia* 1989; 32(3): 163-166.

Hevel JM, White KA, Marletta MA. Purification Of The Inducible Murine Macrophage Nitric Oxide Synthase. Identification As A Flavoprotein. *Journal of Biological Chemistry* 1991; 266(34): 22789-22791.

Heygate KM, Lawrence IG, Bennett MA, Thurston H. Impaired Endothelium-dependent Relaxation in Isolated Resistance Arteries of Spontaneously Diabetic Rats. *British Journal of Pharmacology* 1995; 116: 3251-3259.

Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H et al. Regular Aerobic Exercise Augments Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Normotensive as well as Hypertensive Subjects: Role of Endothelium-Derived Nitric Oxide. *Circulation* 1999; 100: 1194-1202.

Hink U, Li H, Mollnau H, Oelze M, Matheis E, Hartmann M et al. Mechanisms Underlying Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Circ Res* 2001; 88: e14-e22.

Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JFP, Dela F. Strength Training Increases Insulin-Mediated Glucose Uptake, GLUT4 Content and Insulin Signaling in Skeletal Muscle in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 294-305.

Hopfner RL, McNeill JR, Gopalakrishnan V. Plasma Endothelin Levels and Vascular Responses at Different Temporal Stages of Streptozotocin Diabetes. European Journal of Pharmacology 1999; 374: 221-227.

Husueh WA, Christopher JL, Quiñones MJ. Insulin Resistance and The Endothelium. Am J Med 2004; 117: 109-17.

Iglesias J, Abernethy VE, Wang Z, Lieberthal W, Koh JS, Levine JS. Albumin is a major serum survival factor for renal tubular cells and macrophages through scavenging of ROS. Am J Physiol 1999; 277: F711-F722.

Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-Based Rehabilitation for Coronary Heart Disease. Cochrane Database Syst Rev 2001;1:CD001800.

Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes. Vascular Health and Risk Management 2008; 4(5): 1061-1068.

Kamata K & Kobayashi T. Changes in Superoxide Dismutase mRNA Expression By Streptozotocin-Induced Diabetic. British Journal of Pharmacology 1996; 119: 583-589.

Kamata K, Miyata N, Kasuya Y. Impairment Of Endothelium-Dependent Relaxation And Changes In Levels Of Cyclic GMP In Aorta From Streptozotocin Induced Diabetic Rats. British Journal of Pharmacology 1989; 97: 614-618.

Kashiwagi A, Asahina T, Nishio Y, Ikebuchi M, Tanaka Y, Kikkawa R et al. Glycation, Oxidative Stress, and Scavenger Activity. Glucose Metabolism and Radical Scavenger Dysfunction in Endothelial Cells. Diabetes 1996; 45(Suppl 3): S84-86.

Katsuma S, Hatae N, Yano T, Ruike Y, Kimura M, Hirasawa A et al. Free fatty acids inhibit serum deprivation-induced apoptosis through GPR120 in a murine enteroendocrine cell line STC-1. J Biol Chem 2005; 280: 19507-19515.

Katusic ZS, Schugel J, Cosentino F, Vanhoutte PM. Endothelium-Dependent Contractions To Oxygen-Derived Free Radicals In The Canine Basilar Artery. American Journal of Physiology 1993; 264(3 Pt 2): H859-864.

Katz R. Features of the Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus as Predictors of Aortic Valve Calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Circulation 2006; 113: 2113-2119.

Kennedy JW, Hirshman MF, Gervino EV, Ocel JV, Forse RA, Hoenig SJ et al. Acute Exercise Induces GLUT4 Translocation in Skeletal Muscle of Normal Human Subjects and Subjects With Type 2 Diabetes. Diabetes 1999; 48: 1-6.

Kerr S, Brosnan MJ, McIntyre M, Reid JL, Dominiczak AF, Hamilton CA. Superoxide Anion Production Is Increased in a Model of Genetic Hypertension: The Role of The Endothelium. Hypertension 1999; 33: 1353-1358.

Kifor I & Dzau VJ. Endothelial Renin-Angiotensin Pathway: Evidence For Intracellular Synthesis And Secretion Of Angiotensin. *Circulation Research* 1987; 60: 422-428.

Kim J, Wei Y, Sowers JR. Role of Mitochondrial Dysfunction in Insulin Resistance. *Circ Res* 2008; 102: 401-414.

Kinugawa S, Wang Z, Kaminski PM, Wolin MS, Edwards JG, Kaley G et al. Limited Exercise Capacity in Heterozygous Manganese Superoxide Dismutase Gene-Knockout Mice: Roles of Superoxide Anion and Nitric Oxide. *Circulation* 2005; 111:1480-1486.

Koh JS, Lieberthal W, Heydrick S, Levine JS. Lysophosphatidic acid is a major serum non-cytokine survival factor for murine macrophages which acts via the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway. *J Clin Invest* 1998; 102: 716-727.

Komers R, Allen TJ, Cooper ME. Role of Endothelium-Derived Nitric Oxide in The Pathogenesis of The Renal Hemodynamic Changes of Experimental Diabetes. *Diabetes* 1994; 43(10): 1190-1197.

Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, Dooley C, Feigenbaum MS et al. Progression Models in resistance training for Healthy Adults. *Med Sci Sports Exer* 2002; 34(2): 364-380.

Krousel-Wood MA, Berger L, Jiang X, Blonde L, Myers L, Webber L. Does home-based exercise improve body mass index in patients with type 2 diabetes? Results of a feasibility trial. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008; 79: 230-236.

Krotkiewski M, Lönnroth P, Mandroukas K, Wroblewski Z, Rebuffe-Scrive M. The Effects of Physical Training on Insulin Secretion and Effectiveness and on Glucose Metabolism in Obesity and Type 2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus. *Diabetologia* 1985; 28: 881-890.

LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory Fitness Is Inversely Associated With the Incidence of Metabolic Syndrome: A Prospective Study of Men and Women. *Circulation* 2005; 112: 505-512.

Langenstroer P & Pieper GM. Regulation of Spontaneous EDRF Release in Diabetic Rat Aorta by Oxygen Free Radicals. *American Journal of Physiology* 1992; 263: H257-265.

Lee TS, MacGregor LC, Fluhart SJ, King GL. Differential Regulation of Protein Kinase and (Na,K)-Adenosine Triphosphatase Activities By Elevated Glucose Levels In Retinal Capillary Endothelial Cells. *The Journal of Clinical Investigation* 1989; 81(3): 90-94.

Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, Laakso M. Serum Uric Acid Is a Strong Predictor of Stroke in Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635-639.

Leon AS, Chair MS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA et al. Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiac (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and

Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in Collaboration With the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2005; 111: 369-376.

Ligtenberg PC, Hoekstra JB, Bol E, Zonderland ML, Erkelens DW. Effects of Physical Training on Metabolic Control in Elderly Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Clin Sci Lond* 1997; 93: 127-135.

Lindberg E, Berne C, Elmasry A, Hedner J, Janson C. CPAP treatment of a population based sample – What are the benefits and the treatment compliance? *Sleep Medicine* 2006; 7: 553-560.

Lindsay RM, Peet RS, Wilke GS, Rossiter SP, Smith W, Baird JD et al. *In Vivo And In Vitro Evidence Of Altered Nitric Oxide Metabolism In The Spontaneously Diabetic, Insulin-Dependent BB/Edinburg Rat*. *British Journal of Pharmacology* 1997; 120: 1-6.

Link A, Adams V, Schulze PA, Erbs S, Gielen S, Fiehn E et al. Antioxidative Effects of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure: Increase in Radical Scavenger Enzyme Activity in Skeletal Muscle. *Circulation* 2005; 111: 1763-1770.

Loimaala A, Huikuri HV, Kööbi T, Rinne M, Nenonen A, Vuori I. Exercise Training Improves Baroreflex Sensitivity in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1837-1842.

Lusis AJ. *Atherosclerosis*. *Nature Reviews* 2000; 497: 233-241.

Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Dembo L, Stanton K, Goodman C et al. The Effect of Combined Aerobic and Resistance Exercise Training on Vascular Function in Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(3): 860-6.

Maiorana A, O'Driscoll G, Goodman C, Taylor R, Green D. Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2002; 56: 115-123.

Marin J & Rodriguez-Martinez MA. Role Of Vascular Nitric Oxide In Physiological And Pathological Conditions. *Pharmacology & Therapeutics* 1997; 75(2): 111-134.

Marwick TH, Horden MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, et al.; on the behalf of the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119: 3244-3262.

Mayham WG & Patel KP. Treatment with dimethylthiourea prevents impaired dilatation of the basilar artery during diabetes mellitus. *American Journal of Physiology* 1998; 274: H1895-1901.

McEnery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yasmin, Newby DE et al. Endothelial Function Is Associated With Pulse Pressure, Pulse Wave Velocity, And Augmentation Index in Healthy Humans. *Hypertension* 2006; 48: 602-608.

McGuire DK, Levine BD, Williamson JW, Snell PG, Blomqvist CG, Saltin B et al. A 30-year Follow-up on the Dallas Bed Rest and Training Study II. Effect of age on Cardiovascular Adaptation to Exercise Training. *Circulation* 2001; 104: 1358-1366.

Minor RL, Myers PR, Guerra RJ, Bates JN, Harrison DG. Diet-Induced Atherosclerosis Increases The Release Of Nitrogen Oxides From Rabbit Aorta. *The Journal of Clinical Investigation* 1990; 86: 2109-2116.

Molnar J, Yu S, Mzhavia N, Pau C, Chereshnev I, Dansky HM. Diabetes induces endothelial dysfunction but does not increase neointimal formation in high-fat diet fed C57BL/6J mice. *Circ. Res* 2005; 96: 1178-1184.

Moncada S, Herman AG, Higgs EA, Vane JR. Differential Formation Of Prostacyclin (PGX or PGI₂) By Layers Of The Arterial Wall. An explanation for the antithrombotic properties of vascular endothelium. *Thrombosis Research* 1977; 11: 323-344.

Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric Oxide: Physiology, Pathophysiology and Pharmacology. *Pharmacological Reviews* 1991; 43: 109-142.

Moran EC, Kamiguti AS, Cawley JC, Pettitt AR. Cytoprotective antioxidant activity of serum albumin and autocrine catalase in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; 116: 316-328.

Moreira MAC, Moraes MR, Tannus R. Teste de caminhada de seis minutos em pacientes com DPOC durante programa de reabilitação. *J Pneumol* 2001; 27(6): 295-300.

Mota-Gomes MA, Feitosa AM, Brandão MCB, Chaves H. Augmentation Index – novo preditor de risco cardiovascular. *Rev Bras Hipertens* 2006; 13(1): 63-64.

Mourier A, Gautier JF, De Kerviler E, Bigard AX, Villette JM, Garnier JP et al. Mobilization of Visceral Adipose Tissue Related to the Improvement in Insulin Sensitivity in Response to Physical Training in NIDDM. Effects of Branchedchain Amino Acid Supplements. *Diabetes Care* 1997; 20: 385-391.

Mullarkey CJ, Edelstein D, Brownlee L. Free Radical Generation by Early Glycation Products: A Mechanism for Accelerated Atherogenesis in Diabetes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1990; 173: 932-939.

Musi N, Fujii N, Hirshman MF, Ekberg I, Fröberg S, Ljungqvist O et al. AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Is Activated in Muscle of Subjects With Type 2 Diabetes During Exercise. *Diabetes* 2001; 50: 921-927.

Nathanson D & Nyström T. Hypoglycemic pharmacological treatment of type 2 diabetes: Targeting the endothelium. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2009; 297: 112-126.

Neil J, Snowling W, Hopkins G. Effects of Different Modes of Exercise Training on Glucose Control and Risk Factors for Complications in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 2518-2527.

Nojima H, Watanabe H, Yamane K, Kitahara Y, Kiyokazu S, Yamamoto H et al. Effect of aerobic exercise training on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus – the Hiroshima University Health Promotion Study Group. *Metabolism Clinical and Experimental* 2008; 57: 170-176.

Ovbiagele B. Association of ankle-brachial index level with stroke. *Journal of the Neurological Sciences* 2009; 276: 14-17.

Ogawa O, Hiraoka K, Watanabe T, Kinoshita J, Kawasumi M, Yoshii H et al. Diabetic retinopathy is associated with pulse wave velocity, not with the augmentation index of pulse waveform. *Cardiovascular Diabetology* 2008; doi:10.1186/1475-2840-7-11.

Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG.. Hypercholesterolemia Increases Endothelial Superoxide Anion Production. *The Journal of Clinical Investigation* 1993; 91: 2546-2551.

O'Driscoll G, Green D, Rankin J, Stanton K, Taylor R. Improvement In Endothelial Function By Angiotensin Converting Enzyme Inhibition In Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Investigation* 1997; 100: 678-684.

Oshida Y, Yamanouchi K, Hayamizu S, Sato Y. Long-Term Mild Jogging Increases Insulin Action Despite no Influence on Body Mass Index or VO₂ max. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2206-2210.

Pagano PJ, Ito Y, Tornheim K. An NADPH oxidase superoxide-generating system in the rabbit aorta. *American Journal of Physiology* 1995; 268: H2274-2280.

Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric Oxide Release Accounts For The Biological Activity Of Endothelium-Derived Relaxing Factor. *Nature* 1987; 327(6122): 524-526.

Palmer RM & Moncada SA. Novel Citrulline-Forming Enzyme Implicated In The Formation Of Nitric Oxide By Vascular Endothelial Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1989; 158(1): 348-352.

Pauli JR, Souza L, Rogatto G, Gomes R, Luciano E. Glicocorticoides e síndrome metabólica: aspectos favoráveis do exercício nesta fisiopatologia. *Rev Port Cien Desp* 2006; 6(2): 217-228.

Pellino DA, Koenig HM, Wang Q, Albrecht RF. Protein Kinase C Suppresses Receptor-Mediated Pial Arteriolar Relaxation In The Diabetic Rat. *Neuroreport* 1994; 5(4): 417-420.

Pieper GM & Dondlinger LA. Plasma and Vascular Tissue Arginine are Decreased in Diabetes: Acute Arginine Supplementation Restores Endothelium-Dependent Relaxation By Augmenting cGMP Production. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1997; 283: 684-691.

Pieper GM & Gross GJP. Oxygen-derived Free Radicals Abolish Endothelium-Dependent Relaxation In Diabetic Rat Aorta. *American Journal of Physiology* 1988; 255: H825-833.

Pieper GM, Langenstroer P, Siebeneich W. Diabetic-induced endothelial dysfunction in rat aorta: role of hydroxyl radicals. *Cardiovascular Research* 1997; 34: 145-156.

Pieper GM, Moore-Hilton G, Roza AM. Evaluation Of the Mechanism Of Endothelial Dysfunction In The Genetically-Diabetic BB Rat. *Life Sciences* 1996A; 58(9): 147-152.

Pieper GM & Peltier BA. Amelioration By L-arginine of a Dysfunctional Arginine/Nitric Oxide Pathway In Diabetes Endothelium. *Journal of cardiovascular Pharmacology* 1995; 25: 397-403.

Pieper GM & Siebeneich W. Oral Administration of The Antioxidant, N-Acetylcysteine, Abrogates Diabetes Induced Endothelial Dysfunction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1998; 32: 101-105.

Pieper GM & Siebeneich W. Temocapril, na Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, Protects Against Diabetes-Induced Endothelial Dysfunction. *European Journal of Pharmacology* 2000; 403: 129-132.

Picon PX, Zanatta C, Gerchaman F, Zelmanovitz T, Gross JL, Canani LH. Análise dos Critérios de Definição da Síndrome Metabólica em Pacientes com Diabetes Melito Tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(2): 264-270.

Rabelo, LA, Xu P, Todiras M, Sampaio WO, Buttgereit J, Bader M, Santos RAS, Alenina N. Ablation of angiotensin (1-7) receptor Mas in C57Bl/6 mice causes endothelial dysfunction. *Journal of the American Society of Hypertension* 2008; 2: 418-424.

Rajagopalan S, Kurz S, Muzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK et al. Angiotensin II-mediated Hypertension In The Rat Increases Vascular Superoxide Production Via Membrane NADH/NADPH Oxidase Activation: Contribution To Alterations of Vasomotor Tone. *The Journal of Clinical Investigation* 1996; 97: 1916-1923.

Reitman JS, Vasquez B, Klimes I, Nagulesparan M. Improvement of Glucose Homeostasis After Exercise Training in Non-Insulin-Dependent Diabetes. *Diabetes Care* 1984; 7: 434-441.

Rice T, Després J, Pérusse L, Hong Y, Province MA, Bergeron J et al. Familial Aggregation of Blood Lipid Response to Exercise Training in the Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Circulation* 2002; 105: 1904-1908.

Ritt M, Ott C, Raff U, Schneider MP, Schuter I, Hilgers KF et al. Renal Vascular Endothelial Function in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 281-289.

Roberge C, Carpentier AC, Langlois M, Baillargeon J, Ardilouze J, Maheaux P et al. Adrenocortical dysregulation as a major player in insulin resistance and onset of obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 2007; 293: E1465-E1478.

Roberts CK, Vaziri ND, Barnard RJ. Effect of Diet and Exercise Intervention on Blood Pressure, Insulin, Oxidative Stress, and Nitric Oxide Availability. *Circulation* 2002; 106: 2530-2532.

Romero MJ, Platt DH, Tawfik HE, Labazi M, El-Remessy AB, Bartoli M et al. Diabetes-induced Coronary Vascular Dysfunction Involves Increased Arginase Activity. *Circ Res* 2008; 102: 95-102.

Rönnemaa T, Mattila K, Lehtonen A, Kallio V. A Controlled Randomized Study on the Effect of Long-Term Physical Exercise on the Metabolic Control in Type 2 Diabetic Patients. *Acta Med Scand* 1986; 220: 219-224.

Rubanyi GM & Vanhoutte PM. Oxygen-derived Free Radical, Endothelium, and Responsiveness of Vascular Smooth Muscle. *American Journal of Physiology* 1986; 250: H815-821.

Sakamoto S, Minami K, Niwa Y, Ohnaka M, Nakaya Y, Mizuno A et al. Effect of exercise training and food restriction on endothelium-dependent relaxation in the Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat, a model of spontaneous NIDDM. *Diabetes* 1998; 47: 82-86.

Sakamoto S, Yokoyama N, Tamori Y, Akutsu K, Hashimoto H, Takeshita S. Patients With Peripheral artery Disease Who Complete 12-Week Supervised Exercise Training Program Show Reduced Cardiovascular Mortality and Morbidity. *Circ J* 2009; 73: 167-173.

Sciacqua A, Candigliota M, Ceravolo R, Scozzafava A, Sinopoli F, Corsonello A et al. Weight Loss in Combination With Physical Activity Improves Endothelial Dysfunction in Human Obesity. *Diabetes Care* 2003; 26: 1673-1678.

Schaan BD & Portal VL. Fisiopatologia da Doença Cardiovascular no Diabetes. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul* 2004; 3: 1-5.

Schlotz W, Ambrey P, Sydadall HE, Crozier SR, Sayer AA, Cooper C et al. Specific associations of insulin resistance with impaired health-related quality of life in the Hertfordshire Cohort Study. *Quality of Life Research* 2007; 16: 429-436.

Schneidau A, Harrison M, Hurst C, Wilks HC, Maede TW. Arterial disease risk factors and angiographic evidence of atheroma of the carotid artery. *Stroke* 1989; 20: 1466-1471.

Schulze PC, Yoshioka J, Takahashi T, He Z, King GL, Lee RT. Hyperglycemia Promotes Oxidative Stress Through Inhibition of Thioredoxin Function by Thioredoxin-interacting Protein. *J Biol Chem* 2004; 279(29): 30369-74.

Segal KR, Edano A, Abalos A, Albu J, Blando L, Tomas MB et al. Effect of Exercise Training on Insulin Sensitivity and Glucose Metabolism in Lean, Obese, and Diabetic Men. *J Appl Physiol* 1991; 71: 2402-2411.

Shinozaki K, Nishio Y, Okamura T, Yoshida Y, Maegawa H, Kojima H et al. Oral Administration of Tetrahydrobiopterin Prevents Endothelial Dysfunction and Vascular Oxidative Stress in the Aortas of Insulin-Resistant Rats. *Cir Res* 2000; 87: 566-573.

Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, Proctor DN, Rizza RA, Coenen-Schimke JM et al. Impact of Aerobic Exercise Training on Age-Related Changes in Insulin Sensitivity and Muscle Oxidative Capacity. *Diabetes* 2003; 52: 1888-1896.

Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 1999; 31: 23-37.

Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Inter Med* 2007; 147: 357-369.

Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical Activity/Exercise and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2518-2539.

Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical Activity/Exercise and Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from The American Diabetes Association (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2006; 29: 1433-1438.

Sobrevia L & Mann GE. Dysfunction of the endothelial nitric oxide signaling pathway in diabetes and hyperglycaemia. *Exp Physiol* 1997; 82: 423-452.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso Brasileiro sobre Diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2. Rio de Janeiro, ed. Diagraphic, 2003.

Som S, Basu D, Mukherjee S, Deb S, Choudary PR, Mukherjee SN et al. Ascorbic Acid Metabolism in Diabetes Mellitus. *Metabolism* 1981; 30: 572-577.

Sonne MP, Højbjørre L, Alibegovic AC, Vaag A, Stalkecht B, Dela F. Impaired endothelial function and insulin action in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism Clinical and Experimental* 2009; 58: 93-101.

Sorrentino SA, Bahlmann FH, Besler C, Müller M, Schulz S, Kirchhoff N et al. Oxidant Stress Impairs In Vivo Reendothelialization Capacity of Endothelial Progenitor Cells From Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Restoration by the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Agonist Rosiglitazone. *Circulation* 2007; 116: 163-173.

Steinberg HO, Brechtel G, Jonhson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilatation in nitric oxide dependent. *J Clin Invest* 1994; 14: 1172-1179.

Stocker R, Huang A, Jeranian E, Hou JY, Wu TT, Thomas SR et al. Hypochlorous Acid Impairs Endothelium-Derived Nitric Oxide Bioactivity Through a Superoxide-Dependent Mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 2028-2033.

Stuehr DJ, Cho HJ, Kwon NS, Weise MF, Nathan CF. Purification And Characterization Of The Cytokine-Induced Macrophage Nitric Oxide Synthase: An FAD- And FMN-Containing Flavoprotein. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1991; 88(17): 7773-7777.

Takahashi K, Ghatei MA, Lam HC, O'Hallaran DJ, Bloom SR. Elevated Plasma Endothelin in Patients with Diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33: 306-310.

Tanaka H, Dinemo FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, Habitual Exercise, and Dynamic Arterial Compliance. *Irculation* 2000; 102: 1270-1275.

Taniyama Y & Griendling KK. Reactive Oxygen Species in the Vasculature: Molecular and Cellular Mechanisms. *Hypertension* 2003; 42: 1075-1081.

Taylor SG & Weston AH. Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor: A New Endogenous Inhibitor From The Vascular Endothelium. *Trends In Pharmacological Sciences* 1988; 9: 272-274.

Taylor PD, Wickenden AD, Mirrlees PL. Endothelial Function in The Isolated Mesentery and Aortae of Rats With Streptozotocin-Induced Diabetes. Effect of Treatment With the Aldose Reductase Inhibitor, Ponalrestat. *British Journal of Pharmacology* 1994b; 111: 42-48.

Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated Glucose Impairs Endothelium-Dependent Relaxation By Activating Protein Kinase C. *The Journal of Clinical Investigation* 1991; 87: 1647-1648.

Tesfamariam B & Cohen R. Free Radicals Mediated Endothelial Cell Dysfunction Caused By Elevated Glucose. *American Journal of Physiology* 1992; 32: H321-326.

Tesfamariam B. Free Radical In Diabetic Endothelial Cell Dysfunction. *Free Radical Biology and Medicine* 1994; 16(3): 383-391.

Tesfamariam B, Jakubowski JA, Cohen RA. Contraction of diabetic rabbit aorta due to endothelium-derived PGH₂/TXA₂. *American Journal of Physiology* 1989; 257: H1327-1333.

Tessier D, Ménard J, Fülöp T, Ardilouze J, Roy M, Dubuc N et al. Effects of aerobic physical exercise in the elderly with type 2 diabetes mellitus. *Arch Gerontol Geriatr* 2000; 31: 121-132.

Thomas DE, Elliot EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4.

Thum T, Fraccarollo D, Schultheiss M, Froese S, Gallupo P, Widder JD et al. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling impairs endothelial progenitor cell mobilization and function in diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 666-674.

Trovati M, Carta Q, Cavalot F, Vitali S, Banaudi C, Lucchina PG et al. Influence of Physical Training on Blood Glucose Control, Glucose Tolerance, Insulin Secretion, and Insulin Action in Non-Insulin-Dependent Diabetic Patients. *Diabetes Care* 1984; 7: 416-420.

Touyz RM, Yao G, Schiffrin EL. c-Src Induces Phosphorylation and Translocation of p47phox: Role of Superoxide Generation by Angiotensin II in Human Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1-9.

Touyz RM, Chen X, Tabet F, Yao G, He G, Quinn MT, et al. Expression of a Functionally Active gp91phox-Containing Neutrophil-Type NAD(P)H Oxidase in Smooth Muscle Cells From Human Resistance Arteries: Regulation by Angiotensin II. *Circ Res* 2002;90:1205-1213.

Touyz RM, Mercure C, He Y, Javeshghani D, Yao G, Callera GE, et al. Angiotensin II-Dependent Chronic Hypertension And Cardiac Hypertrophy Are Unaffected By gp91phox-Containing NADPH Oxidase. *Hypertension* 2005;45:530-537.

Touyz RM, Schiffrin EL. Reactive Oxygen Species And Hypertension: A Complex Association. *Antioxidants & Redox Signaling* 2008;10:1041-1044.

Tsai AG, Wadden TA, Sarwer DB, Berkowitz RI, Wonble LG, Hesson LA et al. Metabolic Syndrome and Health-related Quality of Life in Obese Individuals Seeking Weight Reduction. *Obesity* 2008; 16: 59-63.

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle T, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life-style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.

Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EHC, Feletou M. Endothelial Dysfunction and Vascular Disease. *Acta Physiologica*. "Accepted Article"; doi: 10.1111/j.1748-1716.2009.01964.x.

Vanhoutte PM. Other Endothelium-Derived Vasoactive Factors. *Circulation*. 1993; 87(Suppl V): V9-17.

Vehkavaara S, Seppälä-Lindroos A, Westerbacka J, Groop P, Yki-Järvinen H. In Vivo Endothelial Dysfunction Characterizes Patients With Impaired Fasting Glucose. *Diabetes Care* 1999; 22: 2055-2060.

Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1476-1485.

Wajchenberg BL. Disfunção Endotelial no Diabetes do Tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46(5): 514-519.

Wallin R, Stanton C, Hutson SM. Intracellular maturation of the γ -carboxyglutamis acid (Gla) region in prothrombin coincides with release of the peptide. *Biochem J* 1993; 291: 723-727.

Walsh JH, Bilsborough W, Maiorana A, Best M, O'Driscoll GJ, Taylor RR et al. Exercise, Insulin Action, and Vasodilation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12): 4903-4910.

Wang Y, Simar D, Singh MAF. Adaptations to exercise training within skeletal muscle in adults with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 13-40.

Wei EP, Kontos HA, Christman CW, Dewitt DS, Povlishock JT. Superoxide Generation And Reversal Of Acetylcholine-Induced Cerebral Arteriolar Dilation After Acute Hypertension. *Circulation Research* 1985; 57(5): 781-787.

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the Year 2000 and Projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-53.

Witztum JL & Steinberg D. Role of oxidized low protein in atherosclerosis. *The Journal of Clinical Investigation* 1991; 88: 1785-1792.

Wolff SP & Dean RT. Glucose Autoxidation and Protein Modification. The Potential Role of Oxidative Glycosylation in Diabetes. *Biochemical Journal* 1987; 245: 243-250.

Wolin M. Interaction of oxidants with vascular signaling systems. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2000; 20: 1430-1442.

Xu P, Costa-Gonçalves AC, Todiras M, Rabelo LA, Sampaio WO, Moura MM et al. Endothelial Dysfunction and Elevated Blood Pressure in Mas Gene-Deleted Mice. *Hypertension* 2008; 51[part2]: 574-580.

Yanagisawa M, Kurihara S, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y et al. A Novel Potent Vasoconstrictor Peptide Produced By Vascular Cells. *Nature* 1988; 322: 411-415.

Yehkavaara S, Makimattila S, Shelenzkaa J, Yki-Jarvimen H. Insulin Therapy Improves Endothelial Function In Type 2 Diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 545-50.

Zampetaki A & Xu Q. Vascular Remodeling in Diabetes: Don't Leave Without Your STAT5. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 10-11.

Zoellner H, Siddiqui S, Kelly E, Medbury H. The anti-apoptotic activity of albumin for endothelium is inhibited by advanced glycation end products restricting intramolecular movement. *Cellular & Molecular Biology letters* 2009;DOI:10.2478/s11658-009-0021-5.

A PÊNDICE

F. Referências

1. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso Brasileiro sobre Diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2. Rio de Janeiro, ed. Diagraphic, 2003.
2. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 1999; 31: 23-37.
3. Fichtlscherer S, Dimmeler S, Breuer S, Busse R, Zeiher AM, Fleming I. Inhibition of cytochrome P450 2C9 improves endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilatation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109(2): 178-183.
4. Wolin M. Interaction of oxidants with vascular signaling systems. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2000; 20: 1430-1442.
5. D'Uscio LV, Baker TA, Smith L, Weiler D, Katusic ZS. Mechanism of endothelial dysfunction in apolipoprotein E-deficient mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2001;21:1017-1022.
6. Romero MJ, Platt DH, Tawfik HE, Labazi M, El-Remessy AB, Bartoli M et al. Diabetes-induced Coronary Vascular Dysfunction Involves Increased Arginase Activity. *Circ Res* 2008; 102: 95-102.
7. Molnar J, Yu S, Mzhavia N, Pau C, Chereshnev I, Dansky HM. Diabetes induces endothelial dysfunction but does not increase neointimal formation in high-fat diet fed C57BL/6J mice. *Circ. Res* 2005; 96: 1178-1184.
8. Sorrentino SA, Bahlmann FH, Besler C, Müller M, Schulz S, Kirchhoff N et al. Oxidant Stress Impairs In Vivo Reendothelialization Capacity of Endothelial Progenitor Cells From Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Restoration by the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Agonist Rosiglitazone. *Circulation* 2007; 116: 163-173.
9. Som S, Basu D, Mukherjee S, Deb S, Choudary PR, Mukherjee SN et al. Ascorbic Acid Metabolism in Diabetes Mellitus. *Metabolism* 1981; 30: 572-577.
10. Kamata K & Kobayashi T. Changes in Superoxide Dismutase mRNA Expression By Streptozotocin-Induced Diabetic. *British Journal of Pharmacology* 1996; 119: 583-589.
11. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative Stress and Diabetic Vascular Complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-267.
12. Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, Proctor DN, Rizza RA, Coenen-Schimke JM et al. Impact of Aerobic Exercise Training on Age-Related Changes in Insulin Sensitivity and Muscle Oxidative Capacity. *Diabetes* 2003; 52: 1888-1896.

13. Hamdy O, Lendbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K et al. Lifestyle Modification Improves Endothelial Function in Obese Subjects With the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2003; 26: 2119-2125.
14. Kennedy JW, Hirshman MF, Gervino EV, Ocel JV, Forse RA, Hoenig SJ et al. Acute Exercise Induces GLUT4 Translocation in Skeletal Muscle of Normal Human Subjects and Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1-6.
15. Wallin R, Stanton C, Hutson SM. Intracellular maturation of the γ -carboxyglutamyl acid (Gla) region in prothrombin coincides with release of the peptide. *Biochem J* 1993; 291: 723-727.
16. Rabelo, LA, Xu P, Todiras M, Sampaio WO, Buttgereit J, Bader M, Santos RAS, Alenina N. Ablation of angiotensin (1-7) receptor Mas in C57Bl/6 mice causes endothelial dysfunction. *Journal of the American Society of Hypertension* 2008; 2: 418-424.
17. Mota-Gomes MA, Feitosa AM, Brandão MCB, Chaves H. Augmentation Index – novo preditor de risco cardiovascular. *Rev Bras Hipertens* 2006; 13(1): 63-64.
18. Moreira MAC, Moraes MR, Tannus R. Teste de caminhada de seis minutos em pacientes com DPOC durante programa de reabilitação. *J Pneumol* 2001; 27(6): 295-300.
19. Enright PL & Sherrill DL. Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1384-1387.
20. Kim J, Wei Y, Sowers JR. Role of Mitochondrial Dysfunction in Insulin Resistance. *Circ Res* 2008; 102: 401-414.
21. Marwick TH, Horden MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, et al.; on the behalf of the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119: 3244-3262.
22. Wang Y, Simar D, Singh MAF. Adaptations to exercise training within skeletal muscle in adults with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 13-40.
23. Musi N, Fujii N, Hirshman MF, Ekberg I, Fröberg S, Ljungqvist O et al. AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Is Activated in Muscle of Subjects With Type 2 Diabetes During Exercise. *Diabetes* 2001; 50: 921-927.
24. Roberts CK, Vaziri ND, Barnard RJ. Effect of Diet and Exercise Intervention on Blood Pressure, Insulin, Oxidative Stress, and Nitric Oxide Availability. *Circulation* 2002; 106: 2530-2532.

25. Pauli JR, Souza L, Rogatto G, Gomes R, Luciano E. Glicocorticoides e síndrome metabólica: aspectos favoráveis do exercício nesta fisiopatologia. *Rev Port Cien Desp* 2006; 6(2): 217-228.
26. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Inter Med* 2007; 147: 357-369.
27. Tessier D, Ménard J, Fülöp T, Ardilouze J, Roy M, Dubuc N et al. Effects of aerobic physical exercise in the elderly with type 2 diabetes mellitus. *Arch Gerontol Geriatr* 2000; 31: 121-132.
28. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Dembo L, Stanton K, Goodman C et al. The Effect of Combined Aerobic and Resistance Exercise Training on Vascular Function in Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(3): 860-6.
29. Maiorana A, O'Driscoll G, Goodman C, Taylor R, Green D. Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2002; 56: 115-123.
30. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. The "Metabolic Memory": Is More Than Just Tight Glucose Control Necessary to Prevent Diabetic Complications? *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2): 410-415.
31. Iglesias J, Abernethy VE, Wang Z, Lieberthal W, Koh JS, Levine JS. Albumin is a major serum survival factor for renal tubular cells and macrophages through scavenging of ROS. *Am J Physiol* 1999; 277: F711-F722.
32. Moran EC, Kamiguti AS, Cawley JC, Pettitt AR. Cytoprotective antioxidant activity of serum albumin and autocrine catalase in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; 116: 316-328.
33. Zoellner H, Siddiqui S, Kelly E, Medbury H. The anti-apoptotic activity of albumin for endothelium is inhibited by advanced glycation end products restricting intramolecular movement. *Cellular & Molecular Biology letters* 2009; DOI:10.2478/s 11658-009-0021-5.
34. Koh JS, Lieberthal W, Heydrick S, Levine JS. Lysophosphatidic acid is a major serum non-cytokine survival factor for murine macrophages which acts via the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway. *J Clin Invest* 1998; 102: 716-727.
35. Katsuma S, Hatae N, Yano T, Ruike Y, Kimura M, Hirasawa A et al. Free fatty acids inhibit serum deprivation-induced apoptosis through GPR120 in a murine enteroendocrine cell line STC-1. *J Biol Chem* 2005; 280: 19507-19515.
36. Bolitho C, Bayl P, Hou JY, Lynch G, Hassel AJ, Wall AJ et al. The Anti-Apoptotic Activity of Albumin for Endothelium Is Mediated by a Partially Cryptic Protein Domain and Reduced by Inhibitors of G-Coupled Protein and PI-3 Kinase, but Is Independent of Radical Scavenging or Bound Lipid. *J Vasc Res* 2007; 44: 313-324.

37. Bortolotto LA. Alterações das Propriedades Funcionais e Estruturais de Grandes Artérias no Diabetes Mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51/2: 176-183.
38. Rice T, Després J, Pérusse L, Hong Y, Province MA, Bergeron J et al. Familial Aggregation of Blood Lipid Response to Exercise Training in the Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Circulation* 2002; 105: 1904-1908.
39. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H et al. Regular Aerobic Exercise Augments Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Normotensive as well as Hypertensive Subjects: Role of Endothelium-Derived Nitric Oxide. *Circulation* 1999; 100: 1194-1202.
40. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, Laakso M. Serum Uric Acid Is a Strong Predictor of Stroke in Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635-639.
41. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med* 1993; 14: 615-631.
42. Taniyama Y & Griendling KK. Reactive Oxygen Species in the Vasculature: Molecular and Cellular Mechanisms. *Hypertension* 2003; 42: 1075-1081.
43. Touyz RM, Schiffrin EL. Reactive Oxygen Species And Hypertension: A Complex Association. *Antioxidants & Redox Signaling* 2008;10:1041-1044.
44. Schaan BD & Portal VL. Fisiopatologia da Doença Cardiovascular no Diabetes. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul* 2004; 3: 1-5.
45. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K et al. Effect of Different Intensities of Exercise on Endothelium-Dependent Vasodilation in Humans: Role of Endothelium-Dependent Nitric Oxide and Oxidative Stress. *Circulation* 2003; 108: 530-535.
46. Kinugawa S, Wang Z, Kaminski PM, Wolin MS, Edwards JG, Kaley G et al. Limited Exercise Capacity in Heterozygous Manganese Superoxide Dismutase Gene-Knockout Mice: Roles of Superoxide Anion and Nitric Oxide. *Circulation* 2005; 111:1480-1486.
47. Frisman GH & Kristenson M. Psychosocial status and health related quality of life in relation to the metabolic syndrome in a Swedish middle-aged population. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2009;doi:10.1016/j.ejcnurse.2009.01.004.

ANEXOS

9 ANEXOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Maceió – AL, 03/12/2008

Senhor (a) Pesquisador (a), Luiza Antas Rabêlo
Weriton Ferreira da Silva

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em 28/11/2008 e com base no parecer emitido pelo (a) relator (a) do processo nº 016516/2008-82 sob o título **Perfil da função endotelial e do balanço REDOX em indivíduos portadores de Diabete mellitus tipo II antes e após a reabilitação cardio-metabólica**, de sua autoria, vem por meio deste instrumento comunicar sua aprovação *ad Referendum*, com base no item VIII.13, b, da Resolução nº 196/96.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 196/96, item V.4).

É papel do(a) pesquisador(a) assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e sua justificativa. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o(a) pesquisador(a) ou patrocinador(a) deve enviá-los à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem incluídas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item IV. 2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos no Cronograma do Protocolo e na Res. CNS, 196/96.

Na eventualidade de esclarecimentos adicionais, este Comitê coloca-se a disposição dos interessados para o acompanhamento da pesquisa em seus dilemas éticos e exigências contidas nas Resoluções supra - referidas.

(*) Áreas temáticas especiais