

# UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
STRICTO-SENSU EM EDUCAÇÃO FÍSICA

*Mestrado*

**EFEITOS DOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS SOBRE A  
RESPOSTA DA GLICEMIA DURANTE O EXERCÍCIO  
FÍSICO AERÓBIO EM INDIVÍDUOS COM DIABETES  
MELLITUS TIPO 2**

Autor: Valter Abrantes Pereira da Silva  
Orientador: Francisco José Gondim Pitanga

BRASÍLIA

2008

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**VALTER ABRANTES PEREIRA DA SILVA**

**EFEITOS DOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS SOBRE A  
RESPOSTA DA GLICEMIA DURANTE O EXERCÍCIO  
FÍSICO AERÓBIO EM INDIVÍDUOS COM DIABETES  
MELLITUS TIPO 2**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação  
“*Stricto sensu*” em Educação Física da Universidade  
Católica de Brasília, como requisito para obtenção do  
título de Mestre em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Gondim Pitanga

**Brasília**

**2008**

**ii**

**Dissertação de autoria de Valter Abrantes Pereira da Silva, intitulada “Efeitos dos antidiabéticos orais sobre a resposta da glicemia durante o exercício físico aeróbio em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2”, requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Educação Física, defendida e aprovada, em 12 de junho de 2008, pela banca examinadora constituída por:**

---

**Professor Doutor Francisco José Gondim Pitanga**  
**Orientador**

---

**Professor Doutora Carmen Sílvia Grubet Campbell**

---

**Professor Doutora Jane Dullius**

**Brasília**

**2008**

**iii**

Aos meus pais, Walter e Artemis, que, pelo amor dedicado, tornaram possível este momento.

Aos meus filhos Breno e Giovana e a minha esposa Léa - agentes motivadores desta conquista, pela compreensão da minha ausência em muitos momentos de sua vida, para que esta etapa da minha formação se concretizasse.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por mais esta conquista e por iluminar meus caminhos.

Agradeço ao professor Oscar Osella que acreditou e confiou na minha pessoa no primeiro projeto apresentado, possibilitando, a partir daí, o ingresso no mestrado.

Aos alunos, coordenadores e colegas professores dos cursos de graduação em que leciono, pela compreensão e apoio nesta trajetória.

Ao amigo de adolescência Daniel, distante por um período de aproximadamente dez anos, mas que o Mestrado possibilitou o nosso reencontro. Apesar do tempo e da distância, me recepcionou em Brasília da primeira até a última etapa do curso de forma indescritível, acolhendo-me na sua residência e na sua família. Aproveito para agradecer também a sua esposa Adriana.

Ao amigo Ricardo Moreno, pela convivência prazerosa nesta etapa de nossas vidas, tantas transformações num curto espaço de tempo, a sua esposa Manuela, pela confiança e permissão de convivência com a sua família. A Marquinhos, pelos momentos de descontração em Brasília.

Ao professor Ricardo Jacó, na condição de coordenador do curso, pela sua tolerância e consideração frente às dificuldades para cursar o Mestrado, permitindo, inclusive, a aproximação de nossas famílias e a criação de um elo que possivelmente não terminará junto com a concretização desta etapa acadêmica.

Ao orientador Francisco Pitanga, agradeço-lhe por ter aceitado este desafio.

Ao Professor Francisco Assis, por dividir a responsabilidade do projeto de extensão “Exercício e Diabetes” e, principalmente, pelo apoio na seleção da amostra do estudo e condução das atividades.

Aos diabéticos, estagiários e monitores da pesquisa, por tornar a coleta um momento prazeroso, em que a tônica não eram os valores de glicemia obtidos e sim, as relações pessoais.

À instituição UNIME, pelo espaço e apoio ao projeto de extensão que possibilitou a realização desta pesquisa.

À UNEB, pela concessão da bolsa PAC, importante auxílio para a realização deste projeto.

Ao amigo Maurício Maltez, pelo companheirismo e apoio na análise estatística dos dados.

## RESUMO

O Exercício Físico (EF) tem sido considerado um dos pilares do tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2, associado ao controle nutricional e utilização de antidiabéticos orais. Apesar do benefício da redução aguda da glicemia com o EF, tem sido atribuído a algumas medicações, especialmente as sulfoniluréias, um maior risco de hipoglicemia nos diabéticos durante a realização de exercícios físicos, pelo seu efeito de aumentar as concentrações basais de insulina e inibir a produção endógena de glicose. Por esta razão, o objetivo do estudo foi comparar os efeitos da metformina versus sulfoniluréias e metformina, combinadas sobre a resposta da glicose sanguínea, durante o exercício físico aeróbio de intensidade moderada em indivíduos com diabetes tipo 2, no estado pós-prandial, assim como, avaliar a ocorrência de episódios de hipoglicemia. A amostra foi composta por doze indivíduos diabéticos do tipo 2, utilizando medicação antidiabética (sulfoniluréia e/ou metformina), não tratados com insulina. Os indivíduos foram subdivididos em dois grupos: sete em uso apenas de metformina (GM), e cinco com uso de sulfonilureia mais metformina (GSM). Todos realizaram dez sessões de exercício físico aeróbio com intensidade entre 50 a 70% do consumo máximo de oxigênio e tiveram a glicemia mensurada no início e no final de 45 minutos. A redução da glicemia após o EF no grupo GM foi significativa, quando considerados os valores de glicemia inicial e final ( $p=0,0002$ ). O mesmo comportamento foi observado no grupo GSM ( $p=0,0000$ ). Quando comparados os valores de delta absoluto (mg/dl) entre os grupos, o grupo GSM apresentou uma redução significativamente maior da glicemia que o grupo GM ( $p=0,001$ ), contudo, quando foi comparada a redução glicêmica através dos valores de delta percentual (%), foi observado que a redução não foi significativamente diferente entre os grupos ( $p=0,07$ ). Apesar de o estudo evidenciar que a combinação das sulfoniluréias com a metformina proporcionou uma maior redução em valores absolutos da glicose sanguínea, quando comparada aos efeitos da metformina, não é possível atribuir às sulfoniluréias, a partir deste resultado, um maior risco de hipoglicemia, pois não foi observada diferença nas reduções da glicemia entre os grupos em proporção aos valores iniciais. Desta forma, concluímos que, no exercício físico realizado no estado pós-prandial e fora do pico de ação da medicação, as diferentes medicações avaliadas promoveram efeitos similares sobre a redução da glicose sanguínea, e que o risco das sulfoniluréias em combinação com a metformina de potencializar a hipoglicemia foi equivalente ao da metformina.

**PALAVRAS-CHAVE:** Diabetes Mellitus tipo 2, Glicose sanguínea, Antidiabéticos orais, Exercício Físico, Sulfoniluréias e Metformina.



## ABSTRACT

The Physical Exercise (EF) has been considered one of them pillars of the treatment of the Diabetes Mellitus type 2, associated to the diet control and use of antidiabetic therapy. Despite the benefit of the acute reduction of the glicemia with the EF, he has been attributed to the some drugs, especially the sulfonylureas a bigger risk of hypoglycemia in the diabetic ones during and accomplishment of physical exercises. Justified for the effect of these drugs in increasing the basal concentrations of insulin and inhibiting the endogenous glucose production. For this reason the objective of the study was to compare the effect of the metformin versus sulfonylureas and metiformin combined on the reply of the sanguineous glucose during the aerobic physical exercise of moderate intensity in individuals with diabetes type 2 in the state postprandial, as well as, to evaluate the occurrence of hypoglycemia episodes. The sample was composed for twelve diabetic individuals of type 2, using antidiabetic medication (sulfonylurea and/or metformin) not treated with insulin. The individuals had been subdivided in two groups: seven in metformin use only (GM), and five with use of metformin and sulfonylurea (GSM). All had carried through ten sessions of aerobic physical exercise with intensity enter 50 to 70% of the maximum consumption of oxygen and had had the blood glucose measured in the beginning and to the end of 45 minutes. The reduction of the blood glucose levels after the EF in group GM was significant when considered the values of initial and final ( $p=0,0002$ ), the same behavior was observed in group GSM ( $p=0,0000$ ). When compared values absolute (mg/dl) between groups, group GSM presented reduction significantly big of blood glucose that group GM ( $p=0,001$ ), however, when the reduction through the values of percentile was compared (%), it was observed that the reduction was not significantly different between the groups ( $p=0,07$ ). Despite the study evidencing that the combination of the sulfonylureas with the metformin provided a bigger reduction in absolute values of the blood glucose when compared with the effect of the metformin, it is not possible to attribute to the sulfonylureas from this result a larger risk of hipoglicemia, therefore difference in the reductions of the blood glucose was not observed enters the groups in ratio to the initial values. Of this form, we conclude that in the carried through physical exercise in the state postprandial and it are of the peak of action of the medication, the different evaluated medications had promoted similar effect on the reduction of the blood glucose, and that the risk of the sulfonylureas in combination with the metformin of increase the hypoglycemic was equivalent to the one of the metformin.

Keywords: Type 2 Diabetes, Blood glucose, Antidiabetic therapy, Exercise, Sulfonylureas e Metformin.

## ABREVIATURAS

AF – Atividade Física

ATP – Adenosina trifosfato

BPM – Batimento por minuto

CHO – Carboidratos

DM2 – Diabetes Mellitus Tipo 2

DM1 – Diabetes Mellitus Tipo 1

EF – Exercício Físico

ER – Exercícios Resistidos

FCmax – Frequência Cardíaca Máxima

FCrep – Frequência Cardíaca de Repouso

FCT – Frequência Cardíaca Treino

Gc – Glicemia

IMC – Índice de massa corporal

LGI – Limiar glicêmico individual

MPH – Milhas por hora

PA – Pressão Arterial

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

TE – Teste de esforço

VO<sub>2</sub>máx – Consumo máximo de oxigênio

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA/RELEVÂNCIA.....</b>	<b>5</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>7</b>
<b>3.1 Objetivo Geral.....</b>	<b>9</b>
<b>3.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>9</b>
<b>4. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>10</b>
<b>4.1 Caracterização do Diabetes Mellitus tipo 2.....</b>	<b>10</b>
<b>4.2 Agentes antidiabéticos orais.....</b>	<b>11</b>
<b>4.3 Hipoglicemia.....</b>	<b>13</b>
<b>4.4 Resposta da glicose sanguínea ao Exercício Físico.....</b>	<b>13</b>
<b>4.5 Resposta da glicose sanguínea no DM2 ao Exercício Físico sem análise dos antidiabéticos.....</b>	<b>16</b>
<b>4.6 Resposta da glicose sanguínea ao Exercício Físico no DM2 associado ao uso de metformina .....</b>	<b>18</b>
<b>4.7 Resposta da glicose sanguínea ao Exercício Físico no DM2 associado ao uso de Sulfoniluréias.....</b>	<b>20</b>
<b>4.8 Resposta da Glicose sanguínea ao Exercício Físico Resistido em diabéticos tipo 2.....</b>	<b>26</b>
<b>4.9 Avaliação da glicemia capilar.....</b>	<b>27</b>
<b>4.10 Episódios de hipoglicemia associados ao Exercício Físico no DM2.....</b>	<b>28</b>
<b>5. METODOLOGIA.....</b>	<b>30</b>
<b>5.1 Tipo do estudo.....</b>	<b>30</b>

5.2 Amostra.....	30
5.3 Critérios de inclusão.....	30
5.4 Critérios de exclusão.....	31
5.5 Medicação utilizada.....	31
5.6 Desenho do estudo.....	32
5.7 Procedimentos Estatísticos.....	33
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>34</b>
<b>7. DISCUSSÃO.....</b>	<b>40</b>
7.1 Diferenças nas terapias medicamentosas.....	40
7.2 Valores iniciais entre os grupos.....	40
7.3 Redução da glicemia nos grupos.....	41
7.4 Comparação do delta absoluto e relativo.....	44
7.5 Utilização das dez sessões em contraposição a uma apenas.....	45
7.6 Controle da alimentação prévia à realização do EF.....	45
7.7 Demonstração de redução da glicemia individualmente.....	46
7.8 Demonstração de redução da glicemia individualmente, delta absoluto e relativo.....	46
7.9 Episódios de hipoglicemia.....	47
7.10 Avaliação da glicemia capilar.....	48
7.11 Diferentes sulfoniluréias.....	48
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>49</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>50</b>

## INTRODUÇÃO

Atualmente, há uma grande preocupação com o crescimento na prevalência de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) em todo o mundo, atingindo 173 milhões de adultos em 2002, com projeção de 300 milhões no ano de 2030 (WILD et al., 2004). No Brasil, estima-se uma prevalência de aproximadamente 7,6% da população adulta (YOUNG et al., 2001). Esse crescimento no número de indivíduos diabéticos está associado a fatores, tais como: crescimento e envelhecimento populacional, maior urbanização, crescente prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como, à maior sobrevida do paciente com DM2 (SBD, 2007). Esse crescimento significativo no número de indivíduos com DM2 no futuro, associado à informação de que mais de 80% desses desenvolvem doenças cardiovasculares, além do grande custo que representam à sociedade, resultará na diminuição da expectativa e qualidade de vida (HOGAN et al., 2003), tanto pelo grande número de pessoas afetadas, quanto pelas incapacitações geradas, pela mortalidade prematura, e pelos custos envolvidos no seu tratamento. Assim, o DM2 constitui-se em um dos mais importantes problemas de saúde mundial (SILVA & LIMA, 2002).

O tratamento do DM2, para ser completo e efetivo, deve contemplar pilares essenciais: modificações nutricionais, medicações quando necessário, e exercícios físicos regulares (CANCHÉ & GONZALÉS, 2005). Além dos aspectos educacionais para o auto cuidado em diabetes. O Exercício Físico (EF) vem sendo descrito, de maneira geral, como uma conduta importante para a promoção da saúde, com conseqüente contribuição para a melhoria da qualidade de vida (CDC, 1996; FORJAZ et al., 1998). Com isso, o EF tem sido recomendado para a prevenção e tratamento de algumas doenças (LARRY & KENNEY, 2003), inclusive do DM2 (ADA 2006; HELMRICH et al., 1991). No entanto, essa prática deve ser bem orientada e conduzida, para que, em diferentes condições, sejam minimizados os riscos de intercorrências como a hipoglicemia e potencializados os seus benefícios (PASSOS et al., 2002).

A inserção do EF como parte do tratamento nessa população decorre das evidências sobre seus benefícios, tais como: redução dos valores de glicose sanguínea na situação aguda e crônica, diminuição dos valores de hemoglobina glicada, aumento da tolerância à glicose, melhor resposta da insulina ao estímulo de glicose oral, melhor sensibilidade periférica e hepática à insulina, redução da necessidade de antidiabéticos orais, redução do peso e melhoria da auto-estima do indivíduo (ALBRIGHT, 2000; SBD, 2007). Estes benefícios estão

associados à diminuição do risco desta população desenvolver doenças cardiovasculares (BUSE et al., 2007), e são acompanhados da melhoria da percepção do diabético para com a sua saúde, em destaque à melhoria da qualidade de vida, confiança no tratamento, autocuidados (DULLIUS et al., 2007).

Embora o EF seja um importante componente de tratamento no DM2, as respostas metabólicas do DM2 ao EF não estão completamente compreendidas (GIACCA et al., 1998). Segundo Minuk et al (1981) as respostas glicorregulatórias durante o EF podem ser afetadas pela intensidade, duração, tipo do exercício, capacidade física, estado nutricional e ingestão de drogas.

Alguns estudos têm avaliado as respostas da glicemia ao EF no DM2, e, na maioria deles, os valores de glicose plasmática decrescem com o EF aeróbio (GIACCA et al., 1998; SILVA & LIMA, 2002; MARTINS & DUARTE, 1998), assim como, após uma sessão de exercícios resistidos (CAMBRI & SANTOS, 2005).

Levando em consideração que, quando o satisfatório controle glicêmico não é conseguido com “dieta” e EF apenas, os antidiabéticos orais são indicados, destacando-se, entre eles, o uso da Metformina. Os derivados das sulfoniluréias são também usados extensamente no tratamento do DM2, embora outras opções terapêuticas sejam também utilizadas, por exemplo, a metformina (SZEWIECZEK et al, 2007).

Segundo Sigal et al (2004), as concentrações de glicose diminuem com o EF aeróbio de intensidade moderada no DM2, podendo alcançar valores próximos aos valores basais desejáveis. Apesar desse esperado e comum decréscimo nos valores de glicose sanguínea, a hipoglicemia, apesar de ser possível, raramente ocorre nestes pacientes, quando da realização de EF. O autor citado ressalta ainda a possibilidade de que tal evento possa ocorrer nos pacientes tratados com sulfoniluréia e insulina, devido aos seus efeitos de inibir a produção endógena de glicose e aumentar a permeabilidade da célula à glicose.

Seguindo esta tendência, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2007) orienta que, se o paciente usa insulina ou segretagogo de insulina, deve repor CHO, caso a glicemia antes do EF for < 100 mg/dl. De outro modo, caso seja tratado com dieta, metformina, inibidores da alfa-glicosidase ou tiazolidinediona sem insulina ou segretagogo, não é necessária a suplementação de CHO.

Tem sido atribuída às sulfoniluréias uma maior possibilidade de hipoglicemia nos diabéticos, pelo seu efeito de aumentar as concentrações basais de insulina e inibir a produção endógena de glicose (KEMMER et al 1987), somado a uma maior utilização de glicose pela musculatura esquelética durante o EF (FORJAZ et al., 1998). Essas combinações de fatores

subsidiar a hipótese de que as sulfoniluréias, combinadas com o exercício físico, possam aumentar o risco de hipoglicemia em diabéticos.

Esta preocupação, em avaliar o risco de hipoglicemia, em decorrência da associação do EF com as sulfoniluréias, não é algo novo. Minuk et al (1981), avaliando pacientes com DM2 com EF aeróbio a 60% do consumo máximo de oxigênio ( $VO_2max$ ) por 45 minutos, evidenciou que a glicemia foi reduzida com o EF, similarmente, tanto no grupo que utilizava sulfoniluréia, quanto naquele tratado apenas com dieta. Em consonância com esses resultados, Riddle et al (1997) compararam a glipizida com o placebo nos DM2, que se exercitaram em jejum, durante 90 minutos de caminhada a 2,5 milhas por hora (MPH), evidenciando que as reduções observadas na glicemia não foram diferentes no grupo placebo, em comparação ao grupo que utilizava sulfoniluréia.

Mais recentemente, Cunha et al. (2007) não encontraram modificação na glicemia nos indivíduos com uso de glibenclamida. E, no sentido contrário, Kemmer et al (1987), avaliando o efeito da glibenclamida em associação com o EF, em indivíduos não diabéticos, que realizaram EF aeróbio, com intensidade entre 50 a 60% do  $VO_2max$ , demonstraram que esta droga potencializou o efeito hipoglicêmico do EF. Resultado semelhante também foi observado por Larsen et al (1999), avaliando no DM2 a glibenclamida, no EF a 60%  $VO_2max$ , com o grupo controle utilizando placebo, em que o EF com a glibenclamida potencializava a diminuição da glicemia.

Foi possível observar, desse modo, que não existe um consenso entre os estudos sobre o aumento do risco de hipoglicemia em decorrência da combinação do EF com as sulfoniluréias, e que a diferença entre os resultados pode estar nas diferentes condições metodológicas.

Os estudos que realizaram o EF no pico da ação da droga, entre 30 e 120 minutos após ingestão da medicação, demonstraram que a soma do EF com a sulfoniluréia potencializa significativamente a diminuição da glicemia (KEMMER et al., 1987; LARSEN et al., 1999), com exceção do estudo de Cunha (2007) que, apesar de ter sido realizado no pico de ação da medicação, não demonstrou redução significativa da glicemia.

Apesar de esses estudos não evidenciarem a influência das sulfoniluréias, em um deles, a última dose na medicação foi utilizada 24 horas antes do experimento (MINUK et al., 1981) e um outro utilizou glipizida – GITS (gastro intestinal therapeutic system), que é uma forma de glipizida a qual diminui os picos e valores séricos de glipizida, ou seja, utilizou uma forma de sulfoniluréia que promove menores picos da droga.

Para essas variações nos estudos feitos, pode ser sugerida a hipótese de que as sulfoniluréias, concomitantemente com o EF, potencializam o efeito hipoglicêmico, quando realizado sobre o pico de ação da droga e que este mesmo efeito não se reproduza fora do pico de ação da droga.

Ao contrário das sulfoniluréias, não tem sido atribuído à metformina a possibilidade de riscos de hipoglicemia, quando da associação com o EF (SIGAL et al.,2004). Queiroga et al (2006), avaliando o efeito da metformina em associação com a natação por 30 minutos em ratos com DM1, evidenciou que as reduções glicêmicas observadas não foram diferentes do grupo controle. Cunha et al (2007) também não encontraram redução significativa da glicemia no DM2, em uso de metformina, durante o EF aeróbio de intensidade moderada. Apesar da hipótese de que a metformina pode não potencializar o efeito hipoglicêmico do EF, fica evidenciado que no uso dessa substância, a glicemia também diminui, como esperado pelo próprio efeito do EF.

É cada vez mais freqüente, durante o tratamento do DM2, a utilização de drogas para um tratamento mais efetivo, e, entre elas, a combinação de sulfoniluréia e metformina é muito comum. Nessa perspectiva, dos estudos citados anteriormente, apenas o de Cunha et al (2007) se dispôs a comparar os efeitos de diferentes medicações e, além disso, nenhum estudo foi identificado com a avaliação da resposta da glicemia, quando da soma de duas drogas antidiabéticas.

Sendo assim, a comparação dos efeitos da metformina versus sulfoniluréias e metformina, sobre a resposta da glicose sanguínea, do ponto de vista delta absoluto e relativo decorrente do exercício físico aeróbio de intensidade moderada em indivíduos com diabetes tipo 2, necessita ser mais estudada para tornar-se conhecida.



## 2 JUSTIFICATIVA/ RELEVÂNCIA

Desde o século VI a.C. já se conhecia o efeito hipoglicêmico do exercício físico sobre os valores de glicose nos diabéticos (DULLIUS, 2007), o que justificaria sua inclusão como parte do tratamento desses indivíduos (MARTINS & SILVA, 1998), sendo inegáveis os benefícios obtidos pela prática de exercícios e atividades físicas por diabéticos (DULLIUS & BORGES, 2004)

Os efeitos do exercício físico regular sobre o controle glicêmico e os parâmetros fisiológicos relacionados ao tratamento do DM2 têm sido extensivamente pesquisados (SNOWLING & HOPKINS, 2006), sendo testadas diferentes metodologias para avaliar a influência de sua intensidade, duração, exercícios resistidos versus aeróbios e combinados (CUFF et al., 2003).

É consensual a informação de que o EF reduz os valores de glicemia em diabéticos tipo 2 na situação aguda e crônica (HENRIKSEN, 2002). Este fato foi evidenciado por Silva & Lima (2002) quando observaram que um programa de EF regular, de intensidade moderada, auxilia no controle glicêmico do indivíduo com DM2, tratado ou não com insulina, e seu efeito já é observado em uma única sessão de exercício.

Os valores de glicemia elevados determina o surgimento do fenômeno de glicação de proteínas, com liberação de fatores inflamatórios e de estresse oxidativo, causando degeneração e di

Existem evidências de que o tratamento da hiperglicemia minimiza complicações diabéticas, porém muitos pacientes ainda têm um controle glicêmico inadequado, e uma das razões é o medo de experimentar a situação de hipoglicemia (RIDDLE et al.,1997), caracterizada pela manifestações de sinais e sintomas (palidez, tontura etc.) reversíveis após a alimentação, normalmente quando a glicemia é menor que 50 mg/dl (SBD, 2007) situação esta que pode representar riscos na vida diária do diabético. A prevenção da hipoglicemia do DM2 é importante, pois ela está ligada ao desenvolvimento de isquemia cardíaca e de maiores eventos cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca aguda, arritmias ventriculares e derrame (HAYES, 2007).

Na busca por um melhor controle glicêmico, demonstrado quando a glicemia permanece abaixo de 100 mg/dl no jejum e menor que 140 mg/dl no pós prandial, os indivíduos acabam sendo orientados a restringir a ingesta de CHO, aumentar o nível de atividade física e utilizar medicação. Qualquer uma das situações descritas é isoladamente

capaz de reduzir os valores glicêmicos e, teoricamente, a combinação destas, poderia resultar numa maior redução da glicose sanguínea e, por conseguinte, provocar maior risco de hipoglicemias.

Em um posicionamento recente a American Heart Association e a American Diabetes Association, faz referência a modelos adequados de EF para indivíduos com DM2 de forma muito simplista e generalista, apenas discriminam e sugerem que 150 minutos de EF aeróbio de moderada intensidade ou 90 minutos de EF de intensidade vigorosa por semana são suficientes para tais benefícios (BUSE et al., 2007), sem levar em consideração, por exemplo, a terapia medicamentosa utilizada, as condições do sujeito etc.

Aceitando a idéia de que os pacientes com DM2, com o passar dos anos, inevitavelmente, terão que utilizar antidiabéticos orais, seja em decorrência do declínio progressivo da secreção insulínica pelas células Beta ao longo dos anos, ou pela não adoção de modificações dietéticas, é cada vez mais comum encontrar pacientes com DM2 em uso contínuo de antidiabéticos.

Entre os antidiabéticos mais utilizados, estão metformina, que age como sensibilizador de insulina nos tecidos, sem efeito sobre a secreção de insulina pelo pâncreas, e, por esta razão, teriam menor possibilidade de provocar a hipoglicemia. Outras drogas bastante utilizadas são as sulfoniluréias, que, por estimular secreção de insulina, são denominadas secretagogos de insulina e promovem a elevação dos valores de insulina circulante após sua administração, sendo atribuído a elas um aumento das concentrações de insulina no sangue que, por sua vez, levam à diminuição da glicemia em função da sua ação sobre a permeabilidade da célula à glicose e pela inibição da produção endógena de glicose pelo fígado. Esta situação contribui para o entendimento de que as sulfoniluréias apresentam uma maior possibilidade de gerar hipoglicemia que a metformina. Surge, então, a hipótese de que, quando o EF é executado em combinação com o uso das sulfoniluréias, o efeito estimulatório das sulfoniluréias sobre a secreção de insulina pode não ser superado pelo efeito inibitório do EF sobre a secreção de insulina, prevalecendo a hiperinsulinemia, que, por sua vez, evita um adequado aumento da produção hepática de glicose, o que pode gerar hipoglicemia. (KEMMER et al, 1987)

Segundo ADA (2006), em indivíduos utilizando insulina ou secretagogos de insulina, o EF pode causar hipoglicemia, se a dose da medicação ou consumo de CHO não forem alterados. Segundo Sigal et al (2004), essa ocorrência é, particularmente, observada quando os indivíduos realizam EF quando os valores de insulina exógena está em seu pico e quando o EF for prolongado. Nesta mesma perspectiva, Passos et al (2002), após observar a redução da

glicemia na atividade aeróbia de moderada intensidade, conclui que o estado hipoglicêmico é uma possibilidade real para o indivíduo DM2. Seguindo esta linha, Larsen et al (1999) sugere que as sulfoniluréias, em combinação com o EF, apresentam uma maior possibilidade de causar hipoglicemia em DM2. Vale destacar que segundo Dullius & Borges (2004), a maioria dos diabéticos em uso de medicação antidiabética desconhece os mecanismos de ação de tais medicações.

A partir de novas evidências, poderá ser possível, no futuro, estabelecer os reais riscos de hipoglicemia nos indivíduos com DM2 tratados com antidiabéticos, especialmente as sulfoniluréias, permitindo prever em que situações isso poderia acontecer, e que medidas poderiam ser adotadas para diminuir esses riscos. Entre os fatores que podem influenciar a interpretação da resposta da glicemia em função do EF, em combinação com as sulfoniluréias, está a realização desse exercício no pico ou não da ação da droga. Alguns estudos evidenciam que a combinação do EF com sulfoniluréia potencializa o efeito hipoglicêmico, porém esses estudos foram realizados no momento de pico de ação da droga (KEMMER et al., 1987; LARSEN et al., 1999) e que outro estudo, mesmo o EF tendo sido realizado no pico da droga, não demonstraram diminuição dos valores glicêmicos (CUNHA et al., 2007). Além disso, quando o EF foi realizado fora do pico da ação da droga, apesar do uso regular de sulfoniluréia por parte dos voluntários, a sulfoniluréia não adicionou efeito hipoglicêmico (MINUK et al., 1981). Por essa razão, se faz necessário conhecer as respostas glicêmicas, quando da combinação do EF com sulfoniluréia e metformina, fora do pico de ação principal da droga.

Em relação à combinação do EF com o uso de insulina em diabéticos, algumas recomendações já são consensuais: reduzir a dose de insulina, tanto de ação rápida, quanto de ação lenta, no dia do exercício; evitar a realização do EF no pico de ação da droga. A partir das evidências sobre a influência das sulfoniluréias sobre a glicemia, quando associada com o EF, será possível chegar a consensos sobre as recomendações aos diabéticos que usam sulfoniluréia e se exercitam regularmente, como por exemplo: necessidade em reduzir a dose das sulfoniluréias no dia do EF e estabelecer quanto tempo após o uso das sulfoniluréias o EF é seguro.

Partindo do pressuposto de que existe uma grande flutuação da glicemia do diabético, em função das diferentes refeições realizadas diariamente, dos fatores emocionais, de aspectos endógenos e que a resposta da glicemia ao exercício é dependente dos valores iniciais (SZEWIECZEK et al., 2007), avaliar apenas uma sessão de cada indivíduo poderia não representar a resposta real dos mesmos sobre diferentes valores de glicemia antes do EF. Por

esta razão, entende-se que avaliar a glicemia em dez sessões de EF de cada indivíduo representará melhor a resposta da glicemia, quando da combinação do EF com sulfoniluréia e metformina do que uma sessão isolada

Além de permitir comparar o efeito de uma droga e outra sobre a glicemia durante o EF, conforme foi realizado no estudo de Cunha et al (2007), faz-se necessário conhecer a resposta da glicemia ao EF, quando da utilização de drogas combinadas. Novas evidências poderão contribuir para a elaboração de recomendações mais objetivas, quando o EF for realizado em combinação com antidiabéticos. Além dos critérios normais utilizados pelo médico para determinar o melhor horário de utilização dos medicamentos, talvez ele tenha que levar em consideração o horário em que o indivíduo pretende se exercitar, para, conseqüentemente, minimizar a possibilidade de episódios de hipoglicemia.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

O propósito deste estudo é, portanto, comparar os efeitos da metformina versus sulfoniluréias em adição ao uso de metformina sobre a resposta da glicose sanguínea durante o exercício físico aeróbio de intensidade moderada, em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 sem uso de insulina exógena.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

A partir desse objetivo maior, pretende-se, primeiro comparar a magnitude absoluta e relativa (delta,  $\Delta$ ) da redução da glicemia durante o exercício físico aeróbio de intensidade moderada, em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, em uso de metformina versus sulfoniluréias em adição ao uso de metformina.

Em segundo lugar, conseqüentemente, avaliar a ocorrência de episódios de hipoglicemia durante o exercício físico aeróbio de intensidade moderada, nos indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, em uso de metformina e sulfoniluréias em adição ao uso de metformina.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 Caracterização do Diabetes mellitus tipo 2

A SBD (2007) classifica os tipos de diabetes em quatro classes clínicas: Diabetes Mellitus Tipo 1, Diabetes Mellitus Tipo 2, Diabetes Mellitus gestacional e outros, sendo o DM2 o de maior prevalência, representando em torno de 90 – 95% dos casos (ZILLO et al., 2007).

O DM2 é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia, resultante da deficiência da secreção de insulina, ou de uma maior resistência à ação da insulina nos tecidos, ou, ainda, a ambas (SNOWLING & HOPKINS, 2006). O DM2 pode acontecer em qualquer idade, porém é mais diagnosticado após os 40 anos. Os pacientes com DM2 não são dependentes de insulina exógena para sobrevivência, no entanto podem necessitar de tratamento com insulina para obtenção de um controle metabólico adequado. Atualmente, são três os critérios aceitos para o diagnóstico do DM2: glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dl; glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75 mg de glicose, acima de 200mg/dl e sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal associada à glicemia casual acima de 200 mg/dl (SBD, 2007). As anormalidades apresentadas na glicemia de jejum e pós-prandial estão frequentemente associadas a complicações nos olhos, rins, sistema nervoso e sistema cardiovascular (BUSE et al., 2007) e, conforme o UKPDS (*United Kindom Prospective Diabetes Study*), as complicações microvasculares do diabetes podem ter sua ocorrência diminuída com o melhor controle da glicemia (ADA, 1999). Em decorrência de um elevado número de complicações que acometem os diabéticos, estratégias para reduzir os valores glicêmicos são utilizadas na perspectiva de diminuir tais complicações, que são atribuídas à exposição prolongada da condição de hiperglicemia.

Assim, a glicemia é uma variável contínua de risco, da mesma forma que outros fatores de risco cardiovasculares o são (SBD, 2007). Um posicionamento recente da *American Heart Association* e da *American Diabetes Association* sobre prevenção primária de doenças cardiovasculares em pessoas com DM2 faz referência à inatividade física como fator contributivo para o diabético desenvolver doença arterial coronariana (BUSE et al., 2007).

Por esta razão, é preeminente afirmar que não existem mais dúvidas da indicação do exercício físico (EF) como um dos pilares do tratamento do DM2.

## 4.2 Agentes antidiabéticos orais

Os agentes antidiabéticos são substâncias que, quando ingeridas, têm a finalidade de reduzir a glicemia e mantê-la próxima aos valores de normalidade e ainda pode evitar que se eleve (SBD, 2007). Segundo ADA (2006), as medicações classificadas como antidiabéticas podem atuar, tanto para tratar, quanto para prevenir, sendo possível uma diminuição na incidência de DM2 em uso de metformina e acarbose em pacientes de alto risco. Apesar destes resultados, a associação de redução de peso com a prática de EF, também atrasam o surgimento do diabetes e, devem, preferencialmente, ser utilizados (ADA, 2006) destacando ainda o fato de não provocar efeitos colaterais, presente nos tratamentos medicamentosos.

Os antidiabéticos são medicações capazes de reduzir os valores glicêmicos e devem ser empregados quando não forem atingidos os valores glicêmicos e de hemoglobina glicada desejáveis, apesar do uso de medidas dietéticas e do exercício físico (YOUNG et al., 2001). Segundo a SBD (2007), essas drogas são separadas em quatro tipos: aquelas que incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfoniluréias e glinidas); as que reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores da alfa-glicosidase); as que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas); e aquelas que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas). Muitos autores utilizam a terminologia “hipoglicemiantes orais” para todas as classes de medicamentos orais, mas somente os secretagogos de insulina (sulfoniluréias e glinidas) são verdadeiramente hipoglicemiantes (YOUNG et al., 2001). Os não secretagogos são denominados anti-hiperglicemiantes orais.

Os agentes antidiabéticos atuam por diferentes mecanismos de ação: as sulfoniluréia e glinidas (secretagogos de insulina) atuam aumentando a biodisponibilidade de insulina; os inibidores da alfa-glicosidase atuam reduzindo a velocidade de absorção de glicídios; as biguanidas atuam diminuindo a produção hepática de glicose; e outros que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas). A estes antidiabéticos orais, recentemente, foi adicionada uma nova classe de substâncias capazes de aumentar a secreção de insulina apenas no estado de hiperglicemia (inibidores da enzima dipeptidil peptidase IV) que são as gliptinas (sitagliptina e vidalgliptina), as quais agem estimulando a síntese e secreção de insulina dependente da glicemia, inibindo, desse modo, a secreção de glucagon e retardando, por sua vez, o esvaziamento gástrico (SBD, 2007).

As sulfoniluréias aumentam a ação insulínica nos tecidos muscular, adiposo e no fígado, além de diminuir a produção hepática de glicose (YOUNG et al., 2001). São drogas

indicadas, particularmente, no DM2 não obesos, com doença de aproximadamente dez anos. Nesses casos, a hipoglicemia e o ganho de peso são os principais efeitos colaterais, devido ao hiperinsulinismo que elas induzem (YOUNG et al., 2001). Esta classe promove uma ação hipoglicemiante mais prolongada durante todo o dia (SBD, 2007). A clorpropamida e a glibenclamida, devido à maior meia vida de ação, são os que causam mais hipoglicemia e o ganho ponderal, sendo que estes efeitos são menos frequentes com o uso da glimepirida (YOUNG et al., 2001).

As sulfoniluréias, normalmente, são utilizadas antes do jejum ou da primeira refeição da manhã. Sua indicação, como monoterapia ou em terapia associada a sensibilizadores insulínicos, depende de alguns fatores, tais como: glicemia de jejum acima de 270 mg/dl; perda de peso, sinalizando a deficiência de insulina; e, via de regra, um estágio mais avançado ou mais descompensado da doença (SBD, 2007).

Outra classe de antidiabéticos orais são as Biguanidas (Cloridrato de Metformina), as quais, ao contrário das sulfoniluréias, não estimulam a secreção de insulina, não tendo, por isso, ação hipoglicemiante em não diabéticos. Em diabéticos, contudo, reduzem a hiperglicemia sem risco de hipoglicemia (SBD, 2007). A redução da glicemia ocorre, principalmente, por redução da gliconeogênese, e glicogenólise, resultando em menor produção hepática de glicose e, também, por aumento na sensibilidade à insulina nos tecidos hepáticos e periféricos (QUEIROGA et al., 2006). Atua estimulando diretamente os receptores nucleares PPAR-gama (“peroxisome proliferator activated receptor”) das células sensíveis à insulina, que atuam regulando a expressão de genes que, por sua vez, afetam o metabolismo glicídico e lipídico (transportadores de membrana de glicose – GLUT 1 e 4), conseqüentemente, aumentam a permeabilidade de glicose no músculo esquelético e adipócitos e diminuem a produção hepática de glicose (YOUNG et al., 2001).

Para a escolha do antidiabético oral a ser utilizado, deve-se levar em consideração alguns fatores: valores de glicemia de jejum e pós-prandial e da hemoglobina glicada; o peso e a idade do paciente; a presença de complicações, doenças associadas; e as possíveis interações com outros medicamentos (SBD, 2007).

A terapia combinada também é comum, em virtude da natureza progressiva do DM2, caracterizada pela piora gradual da glicemia de jejum ao longo do tempo, fazendo com que haja a necessidade de aumentar a dose dos medicamentos antidiabéticos e acrescentar outros, o que é comprovadamente eficaz (SBD, 2007).

Se os valores glicêmicos foram moderadamente elevados (> 140 mg/dl e < 270mg/dl) o tratamento com metformina ou sulfoniluréias deve ser indicado, levando-se em



consideração o peso do paciente. Para aqueles com sobrepeso ou obesidade, a droga inicial de escolha será a metformina e, para pacientes não obesos, as sulfoniluréias. Se a monoterapia não atingir o controle glicêmico, indica-se, então, a associação medicamentosa e a associação da sulfoniluréia com a metformina é a mais estudada e bastante eficaz (YOUNG et al., 2001). Quando a associação das drogas não consegue proporcionar um eficiente controle glicêmico a tendência natural é a inserção de insulina exógena ao tratamento.

### **4.3 Hipoglicemia**

Um dos prováveis riscos agudos do exercício físico no DM2 é a hipoglicemia, por esta razão faz-se necessário um entendimento sobre o diagnóstico, classificação e tratamento da mesma. O diagnóstico clínico é realizado a partir de sinais e sintomas sugestivos de hipoglicemia reversíveis após alimentação ou administração de glicose, normalmente quando a glicemia de jejum for  $<50$  mg/dl. Se a glicemia até cinco horas após a refeição for  $> 50$  mg/dl, na vigência de sintomas, considerar esses sintomas, independente da glicemia. A hipoglicemia pode ser caracterizada também por níveis de glicemia  $< 45$ mg/dl no soro ou no plasma (SBD, 2007). Além da hipoglicemia, decorrente de alimentação inadequada, ela pode decorrer, também, de hiperinsulinemia, denominada endógena, estando associada à insulinoma, hiperplasia de células beta e da administração de sulfoniluréia (hipoglicemia factícia); e a outra, denominada exógena, é decorrente da administração de insulina (SBD, 2007). Outro fator que pode precipitar o quadro de hipoglicemia é o esforço físico, principalmente quando existe uma restrição de carboidrato associada.

### **4.4 Resposta da Glicose sanguínea ao Exercício Físico**

O Exercício Físico aumenta, sobremaneira, a necessidade de substratos energéticos para a musculatura esquelética, e as maiores fontes de energia para a musculatura são a glicose e os ácidos graxos livres. Apesar do aumento da captação de glicose plasmática, a glicemia não diminui durante o EF, sugerindo que a produção hepática de glicose também esteja aumentada (FORJAZ et al., 1998). Seguindo esta teoria, foi observado, em indivíduos

jovens não diabéticos, sob influência de diferentes condições de alimentação, uma manutenção, aumento e queda glicêmica, sem registrar valores de glicemia  $< 70\text{mg/dl}$ , ou seja, os autores concluíram que não ocorre hipoglicemia, mesmo em indivíduos que se exercitaram em jejum (COCATE & MARINS, 2007).

Conforme Sigal et al (2004), a origem da glicose do sangue, para compensar a maior utilização, em decorrência do EF, vem do fígado através da glicogenólise e gliconeogênese e a mobilização dos combustíveis, durante o exercício, é regulada pelo sistema neuroendócrino. Quanto ao comportamento endócrino, durante o exercício moderado ou intenso, tem sido verificada uma diminuição da concentração plasmática de insulina e um aumento dos hormônios contra-reguladores (glucagon, cortisol, hormônio do crescimento e catecolaminas) que explicaria o aumento da produção hepática de glicose (FORJAZ et al., 1998).

Com o aumento da utilização de glicose durante o exercício, se não ocorressem ajustes na produção endógena, aconteceria hipoglicemia. Mesmo em intensidades elevadas, em que a utilização da glicose é maior, não ocorre hipoglicemia, pois, nos exercícios de alta intensidade (aeróbio  $> 80\%$  do  $\text{VO}_2$  máximo), as concentrações de catecolaminas podem aumentar em até 15 vezes os valores de repouso (SIGAL et al., 2004), o que resulta, em um indivíduo sadio e jovem, um aumento de 7 vezes na produção hepática de glicose, resultando uma ligeira hiperglicemia (ZILLO et al., 2007).

Sigal et al (2004) afirmam que no DM2, com leve e moderada elevação dos valores da glicose, esses indivíduos podem experimentar uma diminuição da glicose durante o exercício devido a uma não equivalente produção de glicose endógena.

O exercício físico é considerado um agente hipoglicêmico em diabéticos tipo 2, pois melhora a sensibilidade à insulina, além de proporcionar uma maior permeabilidade da célula à glicose não mediada pela insulina. Com a diminuição das concentrações plasmáticas de insulina, o aumento da captação de glicose durante o EF é explicado pelo aumento da sensibilidade do organismo à ação da insulina e pelo aumento da captação de glicose independente de insulina (WASSERMAN et al., 1991).

A base fisiológica para esta maior permeabilidade da célula à glicose durante o EF não está completamente elucidada. Alguns mecanismos são propostos para tentar explicar tal fenômeno. Zillo et al (2007) explicam que a glicose penetra no músculo através de um transporte ativo gerado pela contração muscular. Segundo Wojtaszewski et al (2002), a contração muscular estimula AMPK, que sinaliza a translocação do GLUTs 4 (glucose transporters) para a membrana plasmática, contribuindo para uma maior captação de glicose celular. Esta situação possibilita a existência de uma maior utilização da glicose sanguínea

durante o EF, contribuindo, possivelmente, para a redução da glicemia em exercícios aeróbios de intensidade leve e moderada (50 a 70% do  $VO_2$  max)

Contudo, durante o EF leve e moderado, as elevadas concentrações de glicose são reduzidas a valores “normais”, não alcançando valores de hipoglicemia, o que, apesar de ser possível, porém, raramente ocorre no DM2. Essa ocorrência é verificada, principalmente, nos tratados com segretagogos de insulina e com insulina (SIGAL et al., 2004).

No DM2, sem uso de medicação, a regulação de glicose durante o exercício não é diferente dos não diabéticos (SIGAL et al., 2004). Por ser rara a hipoglicemia no DM2 não tratado com insulina e sulfoniluréia, são desnecessárias preocupações adicionais em relação à suplementação alimentar antes, durante ou após o EF, principalmente se considerar que esses exercícios são realizados, na maioria das vezes, no período pós-prandial (LARSEN et al., 1997).

A partir da análise da cinética da glicemia ao exercício progressivo, verifica-se uma tendência à diminuição até intensidades correspondentes ao limiar anaeróbio e um aumento da glicemia em intensidades acima do limiar anaeróbio. Justifica-se este aumento devido a maiores valores de catacolaminas e glucagon, resultando em uma produção de glicose hepática superior a sua captação (MOREIRA et al., 2007). Tendo em vista este fenômeno, tem sido estudada a possibilidade de existir o limiar glicêmico individual, ou “individual glucose threshold (LGI), que poderia ser utilizado para delimitar uma intensidade de exercício que representa um equilíbrio entre a captação tecidual e a liberação da glicose para a corrente sanguínea, e, ainda, da possibilidade deste limiar ocorrer na mesma intensidade de exercício imediatamente anterior ao aumento do lactato e da ventilação, hipótese esta evidenciada no experimento em diabéticos tipo 2 (MOREIRA et al., 2007). Nesta mesma perspectiva Hiyane et al (2008) evidenciaram que tanto os exercícios realizados à 90% quanto a 110% do limiar anaeróbio (sendo este determinado pela média do limiar de lactato, limiar glicêmico e limiar ventilatório), induzem a uma diminuição significativa na glicose sanguínea, quando comparada com uma sessão controle, ressaltando que o EF realizado na maior intensidade, resultou numa redução mais significativa. Os autores sugerem que, assim como o EF de menor intensidade, o mais intenso pode beneficiar o controle glicêmico do diabético, sendo uma alternativa para pacientes que não apresentem complicações cardiovasculares nas intensidades acima do limiar anaeróbio.

Apesar de rara, a hipoglicemia no DM2 pode gerar situações em que a utilização da glicose é superior à capacidade de produção endógena, favorecendo o surgimento de tal

quadro, ou, ainda, a utilização de drogas podem sensibilizar demais as células à insulina, além inibir a gliconeogênese.

Em suma, O EF moderado é capaz de proporcionar redução nos valores glicêmicos, acompanhado do aumento na sensibilidade à insulina (LARSEN et al.,1997). A magnitude da diminuição glicêmica está relacionada à duração e intensidade, sendo influenciada pelos valores de glicose pré-exercício e, neste caso, estaria associada a uma maior utilização de glicose pelo músculo e também a uma redução na produção hepática de glicose. (SIGAL et al. 2004).

#### **4.5 Resposta da Glicose sanguínea no DM2 ao Exercício Físico sem análise dos antidiabéticos**

Considerando que o EF contribui com a redução da glicemia em diabéticos tipo 2, Silva & Lima (2002) avaliaram a glicemia capilar de 33 indivíduos sedentários com DM2. Cada sessão consistia de exercício aeróbio (caminhada, corrida e bicicleta) de leve a moderada intensidade (50 a 80% da FC max), durante 40 minutos e mais 10 minutos de resistência muscular localizada com pesos e os autores, diante disso, observaram uma diminuição da glicemia capilar avaliada antes a após cada sessão e concluíram que o indivíduos com DM2 tem sua glicemia diminuída pelo efeito agudo do EF.

Resultado semelhante foi evidenciado por Passos et al (2002) que observaram dois indivíduos com DM2 não insulino dependente. Um deles realizou EF aeróbio na esteira com intensidade entre 70 e 80% da FCmax, durante 60 minutos e o outro utilizou bicicleta estacionária com intensidade entre 50 e 60% da FCmax, durante 45 minutos. Ambos apresentaram redução significativa da glicemia em todas as sessões.

Giacca et al (1998), justificando que a maioria dos estudos que demonstraram reduções da glicemia agudamente no DM2 foram realizados com valores de glicose plasmática elevados, sugerem a possibilidade de que a própria hiperglicemia promova modificações secundárias na resposta glicoregulatória ao EF. Por essa razão, examinaram a resposta glicoregulatória e hormonal ao EF no DM2 com pequena hiperglicemia. O estudo foi realizado no estado pós-absortivo em sujeitos obesos com DM2, com média de 2 a 5 anos de diagnóstico, e comparados a dois grupos controle não diabéticos: um de indivíduos obesos e outro de magros, sendo cada grupo composto por sete voluntários. A glicemia inicial no grupo

de obesos com DM2 foi de 135mg/dl, nos magros (86,4mg/dl), e nos obesos controle, 93,6mg/dl. O protocolo estabelecia um período basal de 160 min, 45 min de EF a 50% do  $VO_2$  max e 150 min no período de recuperação. Durante o período de EF e recuperação, a glicose sanguínea não se modificou dos valores basais nos indivíduos magros e obesos controle; já nos DM2, os valores de glicose declinaram gradualmente, alcançando uma redução média de 1 mmol (18mg/dl) em decorrência do EF. Os valores basais de insulina foram maiores nos obesos controle e diabéticos quando comparados com os magros. Nesses, a insulina não se alterou durante o EF e diminuiu não significativamente nos obesos com e sem DM2.

Não houve diferença significativa no turnover de glicose basal entre os grupos, ou seja, na relação entre a produção e utilização; já o clearance basal de glicose, que refere a relação entre a utilização e concentração, foi menor no obeso DM2 em relação aos dois outros grupos controle. A produção de glicose aumentou aproximadamente duas vezes durante o EF, e a situação foi similar em todos os grupos, contudo a utilização de glicose no obeso DM2 foi maior que no grupo controle de magros e com tendência a ser maior que em obesos não diabéticos. O clearance de glicose durante o EF não foi significativamente diferente entre os grupos. A partir da interpretação dos resultados, os autores atribuem a diminuição da glicose no DM2 a uma maior utilização da glicose, considerando que a produção não foi diferente dos grupos controle, e que essa maior utilização parece ser devido a uma moderada hiperglicemia residual (efeito de massa), porque o clearance aumentou similarmente no grupo controle.

Larsen et al (1997) foram estudar os efeitos de um período de EF prolongado submáximo sobre a glicemia pós-prandial. O protocolo foi realizado após café da manhã padronizado. Optaram pelo estado pós-prandial por justificar que o EF é mais realizado nesta condição que no estado pós-absortivo. Em adição a isso, foi estudada a possibilidade de algum efeito do EF poder ser imitado pela redução da ingesta calórica durante o café da manhã, com uma quantidade equivalente de calorias despendidas durante o EF. Essa população constituiu-se de nove homens sedentários com glicemia média de jejum 8.8 mmol (158 mg/dl), média de 60 anos, índice de massa corporal (IMC) de 29 kg/m<sup>2</sup>, todos DM2, tratados apenas com dieta, intensidade da carga de trabalho equivalente a 50% do  $VO_2$ max por 45 minutos. As avaliações foram realizadas em três diferentes dias: dia controle (CD), dia exercício (ED) e dia dieta (DD). Eles entravam no laboratório às 6h45, após jejum noturno, sendo o EF realizado duas horas após o café da manhã. No dia controle e no dia exercício foram oferecidos 29 kj/kg de peso corporal e no dia dieta apenas foi reduzida a quantidade de

calorias equivalentes ao gasto calórico do EF de 45 min, reduzindo, assim, as calorias para 18,8 kJ/kg de peso corporal. Os pesquisadores evidenciaram que, comparado ao experimento controle, o dia com EF interrompeu o aumento visto em decorrência do café da manhã em todas as três variáveis (glicemia, insulina e C-peptídeo). Confirmaram que, após o café da manhã, a glicemia e secreção de insulina foram reduzidas, tanto pelo exercício, quanto pela diminuição calórica. Ao analisarem a cinética da glicose, observaram que a frequência de chegada de glicose no plasma aumentou similarmente no dia controle e no dia exercício em resposta ao café da manhã e esse aumento não foi afetado pelo exercício. Em resposta ao café da manhã, a frequência de desaparecimento de glicose aumentou identicamente no dia controle e dia exercício, até o momento em que o exercício foi iniciado. Durante o período do exercício, o desaparecimento aumentou significativamente e também a média do cálculo do clearance de glicose foi aumentado, comparado com o dia controle.

O resultado foi que os 45 min de EF de moderada intensidade, realizado após café da manhã, atenuaram a hiperglicemia pós-prandial e hiperinsulinemia em pacientes DM2. A frequência do aparecimento de glicose foi aumentado em resposta à refeição, e este aumento não foi afetado pelo EF. O fato de não haver mudança na produção de glicose em resposta ao exercício no estado pós-prandial sugere que não ocorre aumento na produção de glicose hepática, quando os níveis de insulina estiverem elevados. Outro resultado verificado foi a equivalência, no dia da redução da ingesta calórica no café da manhã, entre os efeitos sobre a insulina e a glicose, no momento do exercício. Comparado com o dia controle, o total de secreção de insulina foi reduzido identicamente na dieta e no EF. A implicação terapêutica é que o paciente diabético pode escolher entre comer abundantemente e, subseqüentemente, queimar o excesso de calorias ou, simplesmente, diminuir refeição.

#### **4.6 Resposta da Glicose sanguínea ao Exercício Físico no DM2 associado ao uso de metformina**

Quanto à resposta do EF, concomitantemente ao uso da metformina, Cunha et al. (2007) avaliaram e compararam os efeitos da metformina e glibenclamida na resposta cardiovascular, metabólica e hormonal, durante o EF de moderada intensidade, realizado no estado pós-prandial em pacientes com DM2. A amostra foi constituída por dez mulheres com DM2, tratadas com metformina (grupo M), dez mulheres, tratadas com glibenclamida (grupo

G) e dez outras mulheres com teste de tolerância à glicose normal (grupo C). Todos os indivíduos faziam monoterapia da droga por quatro meses e respondiam satisfatoriamente ao controle glicêmico. A glibenclamida (5 ou 10 mg) era administrada duas vezes ao dia, 30 min antes do café da manhã e jantar ( $18 \pm 4.2$  mg/dia); a metformina (500 ou 850 mg) duas ou três vezes ao dia ( $1965 \pm 537$  mg/dia). O protocolo estabelecia que, após 12 horas em jejum, seria oferecido um café da manhã padrão com 300 kcal, 30 minutos antes do exercício aeróbio com intensidade entre 50 % e 60% do  $VO_2$ max por 45 min. Os pacientes com DM2 ingeriram metformina, ou glibenclamida 30 min antes da refeição. Os autores observaram que as concentrações de glicose no sangue não se modificaram durante o EF nos três grupos e as concentrações de insulina foram similares no DM2 e no controle.

De acordo com o estudo feito, a justificativa para a não diminuição da glicemia, em contraposição com outros estudos, devia-se, talvez, ao fato do CHO ter sido ingerido trinta minutos antes do EF, sendo este suficiente para compensar inteiramente o aumento na utilização de glicose periférica e prevenir, ou atrasar, a queda da glicemia em pacientes tratados com drogas antidiabéticas e nos indivíduos controle. Além deste fator, o satisfatório controle glicêmico destes pacientes com DM2 pode ter contribuído para os resultados encontrados. A comparável modificação na glicose em pacientes tratados com glibenclamida ou metformina também sugere pequeno efeito desses antidiabéticos na resposta glicêmica durante o EF no estado pós-prandial. Apesar de os autores não apresentarem os valores em tabelas, foi possível observar no gráfico que os valores médios de glicemia, antes do exercício, foram em torno de 100mg/dl em todos os grupos, talvez por isso não tenha ocorrido diminuição significativa da glicemia em nenhum dos grupos.

Outro aspecto a salientar nesse estudo foram os valores similares das concentrações de insulina entre os grupos, sugerindo que a glibenclamida e metformina não interferiram sobre a inibição fisiológica da secreção de insulina esperada durante o exercício, como também não influenciaram na resposta dos hormônios contra-reguladores no EF. Os autores concluíram que a dose usual de glibenclamida e metformina podem ser utilizadas de forma segura no estado pós-prandial, antes do exercício de moderada intensidade, sem afetar a resposta cardiovascular, metabólica e hormonal.

Queiroga et al (2006), avaliando ratos diabéticos tipo 1, em uma sessão aguda de trinta minutos de natação sem carga adicional, observaram que as concentrações de glicose inicial apresentaram tendência a ser menores para o grupo metformina do que para o grupo controle, contudo houve redução na linha-base de glicose, mas essa redução foi relativamente maior para o grupo controle (16,4%), comparado com 3,8% do grupo metformina.

#### **4.7 Resposta da Glicose sanguínea ao Exercício Físico no DM2 associado ao uso de Sulfoniluréias**

Estudos foram realizados para elucidar a influência das sulfoniluréias sobre a glicoregulação, durante o EF. Foram avaliados os efeitos em indivíduos diabéticos tipo 2 e em não diabéticos. Alguns deles evidenciaram que as sulfoniluréias potencializam o efeito hipoglicêmico do EF e outros não. Um dos trabalhos mais antigos nessa perspectiva é o de Minuk et al (1981) em que se propuseram examinar a glicoregulação e outras respostas hormonais e metabólicas em obesos diabéticos, tratados com dieta ou dieta e sulfoniluréia, com um grupo controle de não diabéticos obesos. A população foi separada em três grupos: os controles não diabéticos (grupo I), os DM2 tratados com sulfoniluréia (grupo II) e os diabéticos tratados com apenas dieta (grupo III). O experimento foi realizado após o jejum noturno, utilizando sulfoniluréia (clorpropamida e gliburida). Apesar do uso da medicação regular, os voluntários foram avaliados após 24 horas da última dose, ou seja, o EF não foi realizado sob efeito agudo da medicação. Foi utilizado o EF aeróbio com intensidade de 60% do  $VO_2$  max. O protocolo consistia em 100 minutos em repouso, 45 minutos de EF e 60 minutos de recuperação. No grupo controle de não diabéticos, durante o EF e recuperação, nenhuma modificação na glicemia foi observada. A glicemia estava similarmente elevada no repouso no DM2 tratado com apenas dieta e nos que utilizavam sulfonilureia ( $226 \pm 36$  e  $192 \pm 24$  mg/dl respectivamente). Durante o EF, os decréscimos na glicemia foram equivalentes nos diabéticos sem sulfoniluréia e com sulfoniluréia.

Analisou-se, nessa perspectiva, a diferença entre os três grupos em cada ponto mensurado, sendo que os efeitos do EF foram os mesmos no grupo II (sulfoniluréia) e no grupo III (dieta apenas). O decréscimo na glicose plasmática em ambos grupos com DM2 foi o mesmo de  $37 \pm 5$  e  $35 \pm 12$  mg/dl respectivamente. Foi avaliado, também, o turnover de glicose, que representa a relação entre a produção e utilização da glicose. Durante o exercício, a utilização de glicose aumentou para  $159,6 \pm 20,7$  mg/min, um aumento similar ao observado no grupo controle  $120,8 \pm 18,8$  mg/min. O restante das respostas hormonais e metabólicas observadas nos DM2 tratados com dieta e sulfoniluréia foi também idêntico ao grupo anterior. Quanto ao comportamento da insulina, foi evidenciada uma diminuição no grupo controle com o EF, fato que não ocorreu no grupo DM2 em que não foram observadas mudanças na insulina com o EF. O grupo controle apresentou uma taxa equivalente entre a produção e utilização de glicose durante o EF, em contraposição, o grupo DM2 demonstrou que a



produção falhou em aumentar na mesma proporção a glicose que estava sendo utilizada e, por isso, a glicemia diminuiu.

Assim, o declínio na glicose plasmática com o EF foi inteiramente atribuído a uma inadequada resposta na produção hepática de glicose. Os autores sugerem que vários fatores podem estar implicados nessa resposta, incluindo hiperglicemia própria, produção de glicose inicialmente elevada, e uma sustentada insulina durante o EF. Acrescentam, também, que, apesar do espaço de 24 horas sem medicação, é possível que seu efeito de longa e média duração (36h) de clorpropamida, ainda estivessem presentes no período do estudo. Somando a este fator, os autores ressaltam que dois indivíduos foram avaliados em cada uma das condições- com e sem clorpropamida - e demonstraram a mesma resposta glicêmica e efeitos metabólicos iguais, apesar de a glicemia de repouso ter sido menor com clopropamida.

Kemmer et al (1987) partiram da hipótese de que a redução da glicemia que ocorre durante o EF em diabéticos é decorrente de uma insuficiente produção hepática de glicose para equilibrar o consumo de glicose pelos músculos. A principal razão para este defeito na glicoregulação durante o EF é a hiperinsulinemia, usualmente prevalecendo em pacientes tratados com insulina. Contudo, em pacientes tratados com sulfoniluréia, tem sido constatada uma diminuição aguda da glicose sanguínea, existindo a possibilidade de esta redução estar associada ao hiperinsulinismo decorrente da sulfoniluréia, e, em função disso, a hipoglicemia pode acontecer. Por essa razão, os autores foram avaliaram se a administração oral de glibenclamida realça os efeitos hipoglicêmicos do EF.

Nesse estudo, os sujeitos avaliados eram “normais” (não diabéticos). Foram estudados nove homens saudáveis com média de 27 anos, IMC 22,8 kg/m<sup>2</sup>. O experimento foi realizado pela manhã, após jejum noturno, sendo o tempo total de análise de 180 min, em 3 diferentes protocolos: primeiro, em uso de 1,75 mg glibenclamida; segundo, realizando exercício no cicloergometro por 60 minutos a 50-60% do VO<sub>2</sub>max; e terceiro, com associação das duas situações anteriores. Após a administração, as concentrações de glibenclamida foram elevadas e permaneceram elevadas por todo o experimento, com máxima concentração obtida entre 120-135 min, após a administração e foi observada uma equivalência em relação ao dia de exercício e sem o exercício. A glicemia permaneceu inalterada, quando o exercício foi realizado sem medicação. Com a administração de glibenclamida, a glicemia diminuiu significativamente, independentemente, de os indivíduos terem se exercitado, sendo que o decréscimo da glicemia foi acelerado quando o EF foi realizado, ou seja, durante os primeiros 20 minutos, a glicemia diminuiu mais no grupo com glibenclamida e exercício, do que no grupo com glibenclamida apenas. Além de uma diminuição mais rápida no grupo exercitado,

foi alcançado o menor valor de glicemia aos 80 min após a administração de glibenclamida (20 min de EF), enquanto no protocolo de apenas glibenclamida, os valores médios de glicose alcançaram a menor concentração somente após 110 min. Em relação à insulina, o EF sozinho provocou uma rápida e significativa diminuição na secreção de insulina, sendo que, no grupo com uso de glibenclamida, ocorreu o oposto, isto é, ao invés da diminuição da secreção de insulina, foi observado um aumento da secreção de insulina, 20 minutos após a ingestão de glibenclamida. O efeito da glibenclamida na secreção de insulina não foi influenciado pela realização de EF, pois os valores de insulina foram semelhantes em ambas as condições de experimento em uso de glibenclamida, em todo tempo de experimentação.

O fato do EF não ter modificado as concentrações séricas de glibenclamida indicou que o EF não influenciou a farmacocinética da droga. A resposta esperada com o EF em indivíduos sem uso de glibenclamida, seria a diminuição da insulina e manutenção da glicemia, porém ocorreu uma resposta diferente com a administração de glibenclamida, o que resultou no aumento da insulina e decréscimo da glicose, próximo a valores hipoglicêmicos. Apesar dos efeitos opostos do EF e da glibenclamida sobre a secreção de insulina, quando combinados, ficou evidenciado que o EF não foi capaz de anular a resposta das células beta à glibenclamida, prevalecendo a habilidade da glibenclamida em estimular secreção de insulina. Em função desses resultados, os autores sugerem que a hipoglicemia possa acontecer, pois o inadequado aumento na produção de glicose hepática, provocado pelo aumento da insulina decorrente da glibenclamida, foi provavelmente a maior razão para o realçado decréscimo nos valores de glicose durante o EF. A partir desses dados, os autores sugerem que pacientes DM2 sejam recomendados a reduzir a dose da droga, ou omiti-la completamente antes do exercício endurance.

Ainda na perspectiva de identificar o risco de hipoglicemia do EF no DM2, em uso de sulfoniluréia, Riddle et al (1997) avaliaram a influência de um tipo de sulfoniluréia - a glipizida – GITS (gastro intestinal therapeutic system). É uma forma de glipizida que diminui os picos e valores séricos de glipizida. O estudo foi realizado para avaliar a segurança do EF quanto à hipoglicemia, na situação de jejum, com o uso da sulfoniluréia. A amostra foi constituída por um grupo de indivíduos com DM2, há pelo menos três meses de tratamento com sulfoniluréia, e por outro grupo, utilizando placebo pelo mesmo período de tempo. Foi utilizado placebo ou G-GITS por nove semanas, sendo que dezessete indivíduos utilizaram a medicação e oito, o placebo. No dia do experimento, eles não tomaram café da manhã e utilizaram a medicação ou placebo às 8 horas. Realizaram, então, o exercício aeróbio na esteira das 8h às 9h, com intensidade de 2,5 MPH. Foram avaliados a glicose sérica, insulina e

C-peptídeo. Quanto à dose, dez tomavam 20 mg, três tomavam 15 mg, dois, 10 mg, e os outros dois, 5 mg. A glicose declinou gradativamente em ambos os grupos, alcançando significância em relação ao repouso aos 30 minutos no grupo G-GITS, e 90 min no grupo placebo.

Contudo, os declínios, a partir do repouso, não foram diferentes entre os grupos: 17 mg/dl no grupo G-GITS e 21 mg/dl no placebo no final do exercício, e 28,5 mg/dl vs 27,0, no final do experimento, ou seja, após 60 min de recuperação. Nem a insulina, nem o C-peptídeo modificaram-se significativamente com o início do exercício. Dos dezessete indivíduos, sete iniciaram com a glicemia < 140 mg/dl e demonstraram menor declínio da glicose com o exercício, sendo maiores os declínios naqueles que iniciaram com a glicemia mais elevada. Os resultados sugerem baixo risco de hipoglicemia com a glipizida, em combinação com o exercício moderado, até porque não foram modificados os valores de insulina e o modesto declínio da glicose foi o mesmo com e sem G-GITS. Provavelmente, isso refletiu o consumo de glicose pelo músculo. Esses resultados sugerem que, embora a hipoglicemia possa ocorrer durante o tratamento com sulfoniluréia, pacientes que apresentam aceitável controle glicêmico com G-GITS podem restringir calorias e realizar EF moderado sem risco excessivo.

Larsen et al (1999) estudaram, em detalhes, a interação entre sulfoniluréia e EF no DM2. Utilizaram a glibenclamida, justificando ser a mais utilizada no tratamento do DM2. Foram avaliados oito indivíduos sedentários, com média de glicemia de jejum de 10.2 mmol (~183 mg/dl), hemoglobina glicada (Hb A1C) de 7,4%, com média de 56 anos, IMC 28,7 kg/m<sup>2</sup> e tempo médio do diabetes de 6,8 anos. Antes de entrar no experimento, dois eram tratados apenas com dieta; um com dieta e metformina; outro com dieta e sulfoniluréia (tolbutamida); mais um com glibenclamida; outro com dieta metformina e sulfonilureia (glibenclamida); outro com metformina e glipizida; e um último com metformina e tolbutamida. Quatorze dias antes do experimento, foi retirada sua medicação usual e eles passaram a utilizar glibenclamida, que foi administrada duas vezes ao dia, exceto um indivíduo que só a utilizava pela manhã, em média de 7,0 mg (1,75 – 10,5). O protocolo foi realizado em três diferentes dias; no primeiro dia, com administração de 7 mg de glibenclamida de manhã e permanecendo em repouso (Dia S); no segundo dia, o placebo foi utilizado (Dia E); e, no terceiro dia, o exercício foi realizado com administração de 7 mg de glibenclamida (Dia S + E). A dose de 7 mg foi utilizada para provocar máxima secreção de insulina. Os indivíduos chegavam ao laboratório às 7h30 e, após um jejum noturno, e sem a dose de glibenclamida da manhã. Após duas horas de um equilíbrio, 7 mg de glibenclamida ou placebo e de uma espera de 70 min em repouso, o exercício foi realizado por 60 minutos a

intensidade de 60% do  $VO_2$ max e o período de recuperação foi acompanhado por mais 60 min.

Quando analisados separadamente, tanto a glibenclamida, quanto o EF alteraram a frequência de declínio da glicose. Quando glibenclamida e EF foram combinados, a frequência de decréscimo na glicose foi novamente aumentado, sendo significativamente mais elevado que a glibenclamida ou o EF sozinho. Durante o período -60 repouso e 70 minutos - momento da tomada da medicação - tanto o aparecimento de glicose, quanto o desaparecimento foram similares nos três dias, sendo a diminuição da glicemia neste período fruto de um maior desaparecimento que o aparecimento de glicose. A diminuição na glicemia, no dia de apenas sulfoniluréia, foi causada pela diminuição no aparecimento, pois todo o tempo o clearance de glicose permaneceu inalterado, em contraste com a modificação ocorrida no dia de apenas EF, em que a diminuição foi causada por um elevado aumento no desaparecimento de glicose. Quando a Sulfoniluréia foi somada ao EF, a diferença foi aumentada porque o aparecimento foi significativamente menor que o dia apenas de EF, sugerindo que níveis elevados de insulina diminuem o aparecimento, pois o desaparecimento foi similar em ambos os dias. O fato sugeria que a utilização é a mesma, ou seja, com apenas EF, a glicemia cai menos que o dia de sulf + EF (por uma maior produção endógena), conseqüentemente, a glicemia decresce mais rapidamente, justificando os menores valores após tratamento combinados, que o resultado após cada tratamento sozinho.

O estudo demonstra que, no estado pós-absortivo, em pacientes com DM2, a ação hipoglicêmica da glibenclamida e exercício, respectivamente, foi aumentada quando os tratamentos foram combinados. Além disso, a interação provavelmente refletiu uma aumentada inibição pela glibenclamida, modificando os valores de insulina e produção hepática de glicose. O risco de hipoglicemia pode variar diretamente com o aumento nos valores de insulina plasmática durante o EF induzido pela sulfoniluréia. Isso pode ser dependente da farmacocinética e farmacodinâmica de uma particular utilização de sulfoniluréia pelo paciente. Segundo os autores, o mesmo conselho utilizado em pacientes com DM1, pode ser utilizado nos diabéticos tipo 2, recomendando reduzir ou omitir a dose de sulfoniluréia, ou levar uma refeição rica em CHO antes do EF, ou ainda, comer CHO com intervalos de 30 – 60 minutos durante o EF.

Massi et al (1996) levantaram a hipótese de que a magnitude da interação do EF com sulfoniluréia pode variar com diferentes drogas. Existe evidencia de que equivalentes doses terapêuticas de glimepirida e glibenclamida resultam numa menor liberação de insulina pela glimepirida, comparada com glibenclamida. Os autores afirmam que a supressão da liberação

de insulina endógena, diminuição na insulina sérica e C-peptídeo, em resposta ao EF agudo, estão bem demonstradas com glimepirida. Assim, foram examinados os efeitos agudos do EF na resposta metabólica em DM2, tratados com glimepirida e glibenclamida. A amostra foi constituída por pacientes tratados com sulfoniluréia a, pelo menos, três meses, com glicemia de jejum entre 100 e 180 mg/dl. Cento e sessenta e sete indivíduos terminaram o experimento (117 homens e 50 mulheres), com média de 52,7 anos, IMC de 26,3 kg/m<sup>2</sup>, e 4,8 anos de DM2. Foram randomizados quanto à utilização de 3 mg de glimepirida, ou 10 mg de glibenclamida, uma vez ao dia, por 14-28 dias, para estabilizar a glicemia de jejum entre 100 e 150 mg/dl. A medicação foi tomada imediatamente após o café da manhã. O protocolo estabelecia um tempo total de 3 horas, sendo 60 min pré EF, com alimentação no ponto zero, 60 min de exercício e 60 min de recuperação. A intensidade do exercício aeróbio foi determinada pela frequência cardíaca de 120 batimentos por minuto (BPM). Foi observada, então, uma redução similar da glicemia em ambas as drogas durante o EF (média de -1,7 mmol, equivalente a 30,6 mg/dl, com variação entre -2,6 e 0,9 mmol, equivalente a 46,8 e 16,2 mg/dl para glimepirida e média de -1,5 mmol, equivalente a 27 mg/dl com variação de -2,4 a -0,6 mmol, ou equivalente a 43,2 e 10,8 mg/dl para glibenclamida).

A diferença entre as drogas não foi significativa. Foi confirmado que o EF afeta a diminuição da glicose sanguínea, sendo os efeitos do EF na glicose significativo quando comparado com os que não se exercitaram. Entretanto, apesar de não haver diferença na resposta glicêmica entre as duas drogas, os autores ressaltaram que não havia efeito do EF na secreção de insulina endógena durante o tratamento com glibenclamida, e o EF durante o tratamento da glimepirida conduziu para uma significativa queda na insulina e C-peptídeo, indicando a supressão na secreção de insulina endógena. Foi evidenciado que, durante o tratamento com glimepirida em pacientes DM2 bem controlados, o EF produz uma significativa diminuição de glicose sanguínea e secreção de insulina, restaurando uma resposta quase normal do padrão do EF e que, sob o tratamento de glibenclamida, a mesma resposta fisiológica ao EF não foi presente, ou seja, a supressão significativa na secreção de insulina endógena, entretanto, foi observada apenas para glimepirida. Isso pode resultar numa diminuição do risco de hipoglicemia durante e após EF no DM2 tratado com glimepirida.

Entre os trabalhos que avaliaram os efeitos das sulfoniluréias, o de Cunha et al. (2007) foi o único a comparar dois antidiabéticos, avaliando os efeitos da metformina e glibenclamida na resposta cardiovascular, metabólica e hormonal durante o EF de moderada intensidade, realizado no estado pós-prandial em pacientes com DM2. Este trabalho, citado anteriormente (Capítulo 4.6) discute a influência da glibenclamida, evidenciando que as

concentrações de glicose no sangue não se modificaram durante o EF, em combinação com a glibenclamida. Mostra, ainda, que concentrações de insulina foram similares no uso das sulfoniluréias e no controle. A comparável modificação na glicose em pacientes tratados com glibenclamida ou metformina também sugere pequeno efeito desses antidiabéticos na resposta glicêmica, durante o EF no estado pós-prandial. As similares concentrações de insulina entre DM2 e controle sugerem que glibenclamida e metformina não interferem na inibição fisiológica na secreção de insulina, normalmente observada durante o EF.

Szewieczec et al (2007) avaliaram o efeito de um EF intenso por um período curto, no estado pós-prandial em diabéticos tipo 2, tratados com glicazida, pelo período de 120 minutos de recuperação sobre a resposta da glicemia. Os valores médios da glicemia de jejum eram de 149,4 mg/dl no DM2 e 84,6 mg/dl para o controle. Para evitar a influência dos valores iniciais sobre a magnitude da resposta glicêmica, dividiram-se os indivíduos em dois grupos, estabelecendo um ponto de corte sobre os valores glicêmicos: menor que 10.0 mmol/l (180mg/dl) e maior que 10.0 mmol/l. Os voluntários eram orientados a utilizar suas doses usuais prescritas de glicazida após café da manhã. O EF foi realizado duas hora após o café a uma intensidade de 70% da FCmax. A glicemia inicial, que era de 203,4mg/dl no DM2, sofreu um decréscimo significativo para 144,0 mg/dl, após 120 minutos de recuperação e, no grupo controle, que era de 93,6 mg/dl , antes do esforço, decresceu para 84,6, 120 minutos pós esforço. Dessa forma, uma significativa redução nas concentrações de glicose foi observada em ambos os grupos com DM2 (glicemia maior e menor que 180). Os indivíduos, com valores elevados no pré-exercício, apresentaram um pronunciado declínio após 120 minutos, sendo a redução de 104,4 mg/dl versus 34,2 mg/dl no grupo com menor glicemia pré-exercício. Os valores de glicose pré-exercício foram os únicos preditores primários das modificações na glicemia durante o esforço, sendo, portanto, a glicemia pré-exercício um preditor primário na mudança da glicemia sob EF.

#### **4.8 Resposta da Glicose sanguínea ao Exercício Físico Resistido em diabéticos tipo 2**

Cambri & Santos (2005) verificaram o efeito agudo dos exercícios resistidos (ER) sobre a glicemia capilar em diabéticos tipo 2. Para tanto, avaliaram oito indivíduos diabéticos sedentários de ambos os sexos. Dos oito, três eram tratados com insulina e os demais com antidiabéticos orais. Eles realizaram três aulas semanais durante doze semanas, totalizando

vinte e quatro sessões para cada indivíduo. Dos cinco indivíduos que não utilizavam insulina e que faziam uso de antidiabéticos, apenas um não apresentou redução significativa após a análise das sessões. Os resultados de redução verificados foram delta % de -7,81; -8,79; -2,0% (sem significância) e -47,47 e -32,56, sendo que as maiores reduções percentuais foram naqueles que tiveram uma média inicial de 175,50 e 235,58 mg/dl respectivamente. No grupo tratado com insulina, também ocorreram reduções significativas na glicemia com o ER. A redução ocorreu em 82,25% das sessões e variaram entre 0,35 até 64,36% em relação à glicemia pré-exercício. Atribui-se a queda a uma maior utilização de glicose e a maior permeabilidade das fibras musculares durante o exercício.

Cambri & Santos (2006), avaliando o efeito agudo dos ER sobre a glicemia capilar, evidenciaram uma redução em valores médios absolutos no DM2 tratados e não tratados com insulina 191,79 no pré e 153,70mg/dl no pós-exercício. Quando analisados separadamente, aqueles tratados com insulina apresentam uma redução média de 248,94 para 210,50mg/dl. Isso representa uma redução média relativa de 15,44% e, separadamente, naqueles não tratados com insulina e com uso de antidiabéticos, de 157,50 para 119,62 mg/dl, representando, desse modo, uma redução relativa de 24,50% em média, sendo todos resultados significativos.

#### **4.9 Avaliação da glicemia capilar**

A auto-monitoração da glicemia tem sido mais utilizada nos últimos anos, em função da maior disponibilidade de acesso à mensuração da glicemia capilar. Para o diagnóstico, esta metodologia não tem sido recomendada, porém, para o controle diário, é bem aceita.

Segundo Chmielewski et al (1996), o auto-monitoramento da glicose sanguínea é uma importante ferramenta para avaliar condições glicêmicas em pessoas com DM. Segundo Peel et al (2007) a eficácia do tratamento do diabetes depende da auto-monitoração. Este procedimento pode ser usado para prevenir hipoglicemia, ajustar medicação e terapia nutricional e monitorar a atividade física (ADA, 2006).

Glaner & Lima (2006) realizaram um estudo para verificar se um monitor portátil apresenta validade concorrente perante o método enzimático para a quantificação das concentrações sanguíneas de glicose. O autor conclui que as concentrações de glicose estimadas pelo monitor portátil diferem, significativamente, da glicose mensurada pelo

método enzimático. Vale ressaltar que a preocupação dos autores se referia ao fato de estes aparelhos estarem sendo utilizados com o intuito de diagnosticar a relevância de um indivíduo estar ou não dentro do grupo de risco para o desenvolvimento do diabetes. Apesar dos resultados, os autores citam algumas vantagens da monitoração da glicemia capilar: praticidade, permitindo o indivíduo realizar a auto-monitoração sem sair de casa; o baixo custo e o acompanhamento das variações da glicemia durante todo o dia.

Os resultados obtidos nos aparelhos de glicemia capilar têm sido útil para o melhor controle do diabetes, porém o desempenho do aparelho pode ser influenciado por alguns fatores ambientais, incluindo a altitude. Mesmo diante desta hipótese, Chmielewski et al (1996) encontraram uma diferença entre, aproximadamente, 1-3% nesse método e concluíram que o Accu-Check Advantage demonstrou aceitabilidade clínica de desempenho em altitudes elevadas.

#### **4.10 Episódios de hipoglicemia associados ao Exercício Físico no DM2**

Silva & Lima (2002), avaliando trinta e três indivíduos sedentários com DM2, citam que não houve nenhum episódio de hipoglicemia durante o programa com o exercício de leve a moderada intensidade (50 a 80% da FC max), pelo período de dez semanas com quatro sessões por semana de 60 minutos, sendo 40 minutos de aeróbio (caminhada, corrida e bicicleta), 10 minutos de resistência muscular localizada com pesos, e o restante entre aquecimento e resfriamento.

Riddle et al (1997), utilizando sulfoniluréia (glipizida – GITS (gastro intestinal therapeutic system) avaliaram a segurança quanto à hipoglicemia em omissão do café da manhã (jejum), com a hipótese de maior declínio da glicose plasmática com o uso do G-GITS, o que, sem o tratamento das sulfoniluréia, contudo, nenhum indivíduo experimentou ou relatou sintomas sugestivos de hipoglicemia. Da mesma forma, Larsen et al (1999) demonstraram que nenhum dos indivíduos no estudo desenvolveram hipoglicemia durante o EF, após administração de glibenclamida. Já no estudo de Massi et al (1996), o número de pacientes com episódios de hipoglicemia, considerando a presença de sintomas ou sem sintomas clínicos, quando os valores de glicose no sangue foram  $< 3,3$  mmol/l ( $< 59,4$  mg/dl), observaram que, no grupo não exercitado, não ocorreram hipoglicemia, já em pacientes que se



exercitaram, a incidência de hipoglicemia foi similar entre sulfonilureias: três de quarenta e cinco pacientes com glibemipirida, e dois de quarenta e três com glibenclamida.

Szewieczec et al (2007) avaliaram o efeito sobre a glicemia, de um EF intenso, por um período curto no estado pós-prandial, em diabéticos tipo 2, tratados com glicazida. Neste caso, não foi evidenciado nenhum episódio de hipoglicemia.

Hayes et al (2007) apresentam o caso de um homem de 58 anos, que teria apresentado hipoglicemia quando realizou EF, em sessões iniciais do seu processo de reabilitação cardíaca. As características do indivíduo eram: IMC de 27,6 kg/m<sup>2</sup>, 6 anos de diabetes, hipertensão e doença arterial coronariana (DAC). Dois episódios de hipoglicemia ocorreram durante a realização do EF e mais dois ocorreram até 1 hora após os exercícios. O EF era realizado das 7h às 8h da manhã, com caminhada de 30 a 45 min, 3 vezes por semana. O voluntário utilizava glibenclamida, 7,5 mg/dl no café da manhã e 5,0 mg/dl no jantar, e metformina, 1000mg duas vezes - no café e no jantar. Utilizava também 10 mg de enalapril, 2 vezes ao dia e aspirina de 325 mg. A partir da ocorrência dos episódios de hipoglicemia, o médico resolveu modificar algumas condutas, com intensão de evitar que o evento voltasse a ocorrer. A estratégia adotada foi interromper o uso de glibenclamida e iniciar a glibemipirida o que estaria associado ao menor risco de hipoglicemia. O indivíduo foi orientado a monitorar a glicemia antes, durante e após o exercício. Uma semana depois, os valores permaneceram dentro do esperado e apenas três medidas foram entre 78-80 mg/dl. Mesmo assim, foi-lhe recomendado diminuir a dose em 3 mg pela manhã, continuar monitorando. Após esses, ajustes todos os valores, durante e após EF, estavam dentro da sua escala alvo que era de 80 a 140 mg/dl. A mensagem do estudo é que os ajustes da dose, assim como, talvez, o tipo de sulfoniluréia pode aumentar o risco de hipoglicemia, pois o próprio autor interpreta que o fato de ter apresentado hipoglicemia poderia estar associado com a medicação e não necessariamente ao exercício. Justifica-se o fato, considerando que as doses precisam estar ajustadas e o médico precisa, provavelmente, de um tempo para fazê-lo. Outra explicação é o fato de esta pessoa estar sendo submetida a uma restrição calórica para redução do peso corporal.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 Tipo de estudo**

O presente estudo caracteriza-se por ser de caráter experimental, de corte transversal, tendo, como variáveis independentes, a medicação antidiabética utilizada e, como variável dependente, a resposta da glicemia durante o exercício físico .

### **5.2 Amostra**

A amostra foi composta de doze indivíduos, sendo sete mulheres e cinco homens diabéticos do tipo 2, selecionados no núcleo de atendimento a portadores de diabetes de um hospital particular na cidade de Salvador-Bahia. O critério de seleção foi um convite, realizado junto às sessões de orientação sobre os benefícios da atividade física para diabéticos, caracterizando uma amostra de conveniência. Um número grande de indivíduos foi convidado a participar, mas, por razões diversas, como tempo, deslocamento, restringiu-se o número de participantes em doze indivíduos. Outros optaram por não participar.

Os indivíduos elegíveis foram subdivididos em dois grupos: sete em uso apenas de metformina (GM), e cinco com uso de sulfonilureia mais metformina (GSM). Todos foram informados sobre os procedimentos e objetivos do experimento, e, em seguida, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido informando sobre o objetivo do estudo, metodologia, e possíveis riscos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do Centro de Endocrinologia do Estado da Bahia – CEDEBA, sob o Registro nº 46/05, com data de aprovação em 30 de Junho de 2006, conforme resolução n 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

### **5.3 Critérios de inclusão**

Os critérios de inclusão foram: ser diabético tipo 2; não estar realizando exercícios físicos regularmente há, pelo menos, 6 meses, estar utilizando medicação antidiabética (sulfoniluréia e/ou metformina), ambos os sexos; não serem tratados com insulina; terem idade variando entre 35 e 65 anos. Os critérios aceitos para o diagnóstico de DM2 estavam de acordo com a SBD (2007) ADA (2006), que estabelecem a glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dl; ou glicemia de 2 horas pós-sobrecarga, 75 mg de glicose acima de 200mg/dl e sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal associada à glicemia casual, acima de 200 mg/dl.

### **5.4 Critérios de Exclusão**

Foram utilizados, como critérios de exclusão: uso de beta-bloqueador ou bloqueadores do canal de cálcio; uso de insulina exógena; sinais e sintomas de cetonúria antes das sessões; episódios de hipoglicemia há pelo menos três meses antes do experimento; teste de esforço cardiológico interrompido devido a sintomas limitantes (arritmias, isquemia); estilo de vida ativo ( $> 20$  minutos de moderada ou vigorosa atividade, três vezes por semana nos últimos três meses); presença de complicações do diabetes: retinopatia, nefropatia, neuropatia autonômica e periférica; sintomas de diabetes não controlado; creatinina sérica  $< 1.3$  mg/dl; Hipertensão não controlada (PA  $> 170/110$  mmHg); acidente vascular encefálico; fumo ou ter modificado a dose ou terapia medicamentosa há menos de três meses.

### **5.5 Medicação utilizada**

No grupo GSM, dos cinco voluntários, três utilizavam glimepirida, um deles 2mg duas vezes ao dia, outros dois, 4mg duas vezes ao dia, e os outros dois utilizavam glibenclamida, 5mg duas vezes ao dia, todos com metformina de 850 mg/dia associada.

Quanto à medicação utilizada no grupo GM observou-se o seguinte quadro: um indivíduo utilizava metformina, 1000 mg duas vezes ao dia, três deles usavam 850 mg duas

vezes ao dia e os três restantes, 500mg duas vezes ao dia. Todas as medicações eram tomadas pela manhã e pela noite e nenhum utilizava no horário do almoço. Assim foi garantido um tempo médio entre seis e oitos horas entre a última medicação e o exercício físico, que foi sempre realizado à tarde.

## 5.6 Desenho do Estudo

Os voluntários foram submetidos a uma avaliação clínica e exames laboratoriais: glicemia de jejum e hemoglobina glicada. Antes de realizar o experimento, todos os participantes foram submetidos a um teste de esforço cardiológico (TE) para avaliar suas respostas ao exercício físico e para identificar a frequência cardíaca máxima (FCmax), sendo considerado como máximo os testes com frequências cardíacas superiores à 85% da frequência cardíaca máxima prevista para idade. Todos eles foram orientados a não modificar hábitos diários, quanto à dose e horário da medicação e aos aspectos nutricionais nos dias do experimento. Foram orientados a não realizarem esforço físico nas 48 horas antes dos dias de experimento. O protocolo foi sempre realizado no mesmo horário, pela tarde, após um intervalo mínimo de duas horas e máximo de três horas após a última refeição (almoço), correspondendo a, aproximadamente, 6 a 8 horas após a utilização da medicação. Foram realizadas dez sessões de exercício físico com cada voluntário, no período máximo de doze semanas.

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação da massa corporal numa balança com precisão de 100 gramas (WELMY - BRASIL) e estatura avaliada no estadiômetro com precisão de 0,1 centímetro, estando o avaliado no plano de Frankfurt e em inspiração forçada (SANNY – BRASIL). Em seguida, após 10 minutos de repouso na posição sentada, foi mensurada sua Pressão Arterial (PA) pelo método auscultatório, utilizando-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (UNITEC - BRASIL), e a frequência cardíaca de repouso utilizando um frequencímetro (POLAR FS1 - FINLÂNDIA).

A glicemia foi avaliada antes e no quadragésimo quinto minuto de exercício físico, utilizando a medida capilar. A amostra de sangue foi colhida por professores do programa, sempre no dedo indicador e médio, observando sempre o preenchimento total da fita reativa, sendo excluída a mensuração quando o sangue não era suficiente para desaparecer a área amarela da fita. O sangue foi analisado pelo sistema de monitoramento de glicose sanguínea -

glicosímetro (ACCUCHEK<sup>®</sup> - ADVANTAGE<sup>®</sup> - BOEHRINGER MANNHEIM CORP., INDIANAPOLIS, IN). Foi utilizada uma lanceta (ACCU-CHEK SOFTCLIX) para perfurar o dedo e coletar uma gota de sangue que foi colocada em contato com a fita reativa (ACCU-CHEK ADVANTAGE).

O local de realização do experimento foi a sala de condicionamento físico do complexo esportivo de uma instituição de ensino superior, a União Metropolitana de Ensino (UNIME –LAURO DE FREITAS BAHIA). A temperatura ambiente média variou entre 26 e 30<sup>0</sup> C e a umidade relativa do ar, entre 50 e 60%. A coleta de dados foi realizada entre o mês de março de 2007 e março de 2008. O exercício escolhido foi a caminhada e corrida em esteira ergométrica (MOVIMENT 160 - BRASIL). A intensidade do exercício inicialmente foi de 50 sendo possível uma progressão para até 70% do VO<sub>2</sub> max (FORJAZ et al., 1998), prescrita pelo método de Frequência Cardíaca de Reserva (FCR) (KARVONEN, 1957), calculando a frequência cardíaca de treino (FCT) e utilizando a seguinte equação:  $FCT = (FC \text{ máxima} - FC \text{ repouso}) \% \text{ do } VO_2 \text{ máximo} + FC \text{ repouso}$ , sendo a FC máxima (FCmax) obtida no teste de esforço (TE). O tempo total de exercício foi de 45 minutos, sendo três minutos de aquecimento que consistiu em aumentar, gradativamente, a velocidade da esteira até alcançar aquela que corresponda à intensidade proposta, e três minutos para “volta à calma”, caracterizado por uma diminuição gradativa da velocidade da esteira até a interrupção completa, caracterizando 39 minutos na FCT determinada.

## 5.7 Procedimentos Estatísticos

Foi utilizada a estatística descritiva para todas as variáveis e os dados foram apresentados como médias e desvios padrão, utilizando as principais medidas de tendência central e de variabilidade. Para verificar as diferenças entre os grupos nos valores de glicemia capilar inicial e final, ao exercício físico, foi utilizada a análise de variância de dois fatores para amostras repetidas (TWO-WAY ANOVA). Em caso de diferença significativa, foram realizadas comparações múltiplas pelo método de Scheffè. Foi considerado como nível de significância o valor  $p \leq 0,001$ . A magnitude relativa e absoluta da resposta da glicemia ao exercício físico foi determinada através da diferença (delta,  $\Delta$ ) entre as condições de glicemia inicial e final. A média do delta relativo e absoluto de cada um dos grupos (GM e GSM), as médias individuais e as características da amostra foram comparadas através do teste-t para

amostras independentes, considerado significativo ( $p < 0,05$ ). O tratamento estatístico foi realizado através do software Estatistics for Windows, versão 6.0 e Microsoft Excel.

## 6 RESULTADOS

Observou-se que os grupos não apresentaram diferenças significativas quanto à idade, massa corporal, estatura, Índice de Massa Corpórea (IMC) e hemoglobina glicada. A única diferença significativa nas características da amostra foi no tempo do diabetes. (Tabela 1).

**Tabela 1. Características da amostra**

Variáveis	Metformina (n=7)	Sulfoniluréia e Metformina (n=5)	<i>p</i>
Idade (anos)	54,9 ± 7,5	55,8 ± 4,4	0,809
Peso (kg)	77,7 ± 17,3	73,4 ± 11,6	0,675
Estatura (cm)	165,7 ± 9,8	161,5 ± 7,4	0,439
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,9 ± 3,4	28,8 ± 4,1	0,678
Tempo DM2 (anos)	1,7 ± 0,7	8,4 ± 4,3*	0,002
Hemoglobina Glicada (%)	6,3 ± 0,3	7,5 ± 1,6	0,073

\***P < 0,05 em relação a comparação entre os grupos nas respectivas variáveis**

Os valores basais da glicose sanguínea eram significativamente menores nos indivíduos em uso apenas de metformina (GM), quando comparados ao grupo de sulfoniluréia e metformina (GSM), tanto na glicemia inicial pré-exercício ( $p=0,0000$ ), quanto na final pós-exercício ( $p=0,0001$ ) (tabela 2). A redução da glicemia após o EF, no grupo GM foi significativa quando considerados os valores de glicemia inicial e final ( $p=0,0002$ ) (tabela 2). O mesmo comportamento foi observado no grupo GSM ( $p=0,0000$ ) (tabela 2).

**Tabela 2. Comparação dos valores de glicose sanguínea inicial pré-exercício e final pós-exercício entre o GM e o GSM**

	<b>Metformina</b>	<b>sulfo + metformina</b>
Glicemia inicial (mg/dl)	130,8 ± 26,2	199,1 ± 40,7*
Glicemia final (mg/dl)	99,9 ± 14,9 <sup>#</sup>	138,0 ± 40,2 <sup>#*</sup>

\*P< 0,001 para comparação da glicemia inicial e final entre os grupos  
 # P<0,001 para comparação dos valores inicial e final no mesmo grupo

Após a evidência de que ambos os grupos apresentaram reduções significativas da glicemia média das dez sessões com o EF, foi realizada a comparação entre os valores de delta absoluto (mg/dl) entre os grupos (tabela 3), sendo a redução significativamente maior da glicemia no grupo GSM que no grupo GM (p=0,001).

Quando da comparação da redução glicêmica, através dos valores de delta percentual (%), foi observado que a redução percentual não foi significativamente diferente (tabela 3), apesar de uma tendência a ser maior a redução percentual no grupo GSM que no GM (p=0,07).

**Tabela 3. Comportamento do delta absoluto e relativo de redução da glicose sanguínea entre o grupo GM e o grupo GSM**

<b>SITUAÇÃO</b>	<b>Metformina</b>	<b>Sulfo + metformina</b>
Delta absoluto (mg/dl)	30,9 ± 14,4	61,1 ± 4,4*
Delta percentual (%)	-22,7 ± 7,9	-32,1 ± 8,0

\*P< 0,001 para comparação entre os grupos

A tabela 4 apresenta a média, delta absoluto e relativo de dez sessões de cada um dos indivíduos do grupo GM, demonstrando uma redução significativa em todos os indivíduos, quando comparados os valores de glicemia inicial pré-exercício físico e final pós-exercício físico realizado durante 45 minutos entre 50 a 70% do VO<sub>2</sub> max. Na figura 1, estão representados o comportamento pré e pós-exercício de cada um dos voluntários. Vale ressaltar que no grupo GM, seis indivíduos experimentaram redução da glicemia em 100% das sessões, e apenas um em 80% das sessões.

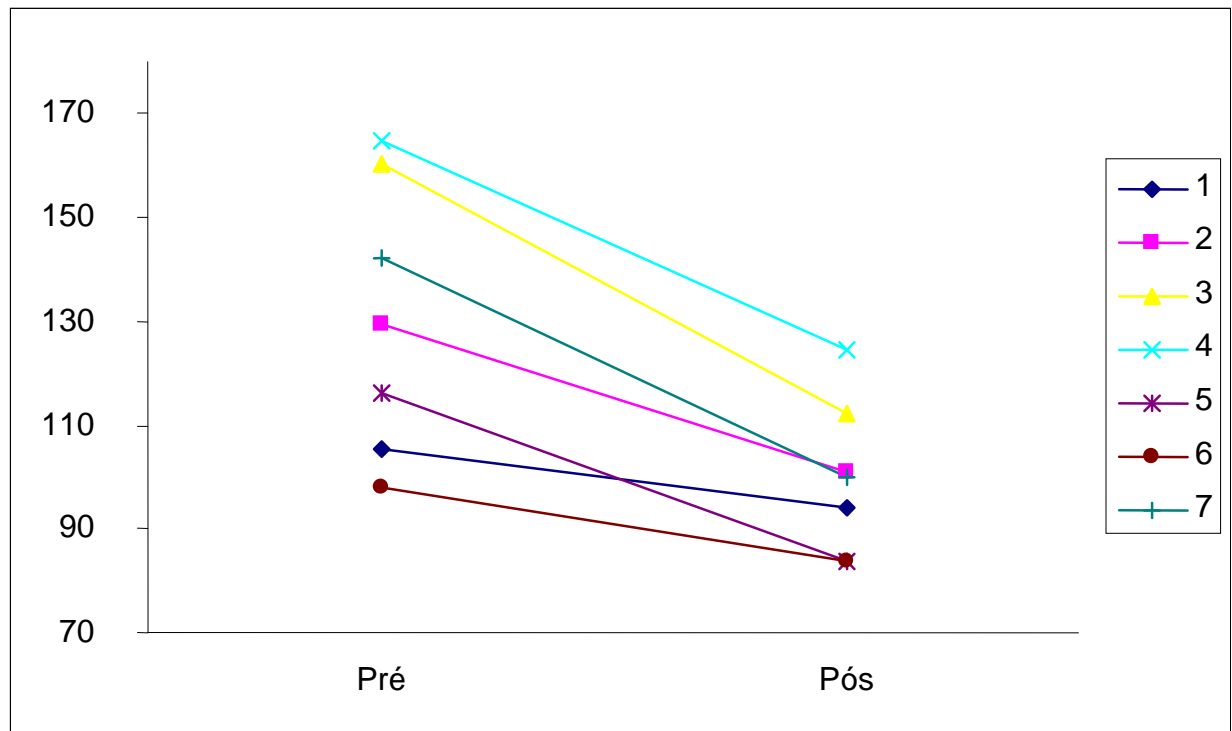


**Tabela 4. Média, delta absoluto e relativo individual de glicemia de dez sessões inicial pré-exercício e final pós-exercício físico do GM .**

INDIVÍDUOS	Média Inicial mg/dl	Média Final mg/dl	Delta Absoluto mg/dl	Delta Relativo %
<b>1</b>	105,3 ± 15,4	94,1 ± 6,9*	11,2 ± 16,8	- 8,9 ± 14,0
<b>2</b>	129,4 ± 18,6	100,9 ± 11,9*	28,5 ± 11,6	- 21,5 ± 7,3
<b>3</b>	164,0 ± 12,3	112,4 ± 7,0*	51,6 ± 8,5	- 31,3 ± 3,4
<b>4</b>	164,9 ± 19,0	134,7 ± 14,4*	40,1 ± 14,2	- 24,0 ± 7,8
<b>5</b>	116,3 ± 9,2	83,8 ± 8,2*	32,5 ± 9,0	- 27,8 ± 6,5
<b>6</b>	97,9 ± 7,9	81,8 ± 8,9*	16,2 ± 10,6	- 16,2 ± 9,5
<b>7</b>	142,0 ± 18,0	100,1 ± 12,2*	41,9 ± 15,1	- 29,1 ± 7,7
<b>Média</b>	130,8 ± 26,2	99,9 ± 14,9	- 30,9 ± 14,4	- 22,7 ± 7,9

\*  $p < 0,05$  para comparação dos valores inicial e final no mesmo indivíduo e da comparação da média entre os grupos

**Figura 1. Média individual de glicemia de dez sessões inicial pré-exercício e final pós-exercício físico do grupo com uso de Metformina**



A tabela 5 apresenta a média de dez sessões, o delta relativo e absoluto de cada um dos indivíduos do grupo GSM, demonstrando uma redução significativa em todos os indivíduos,

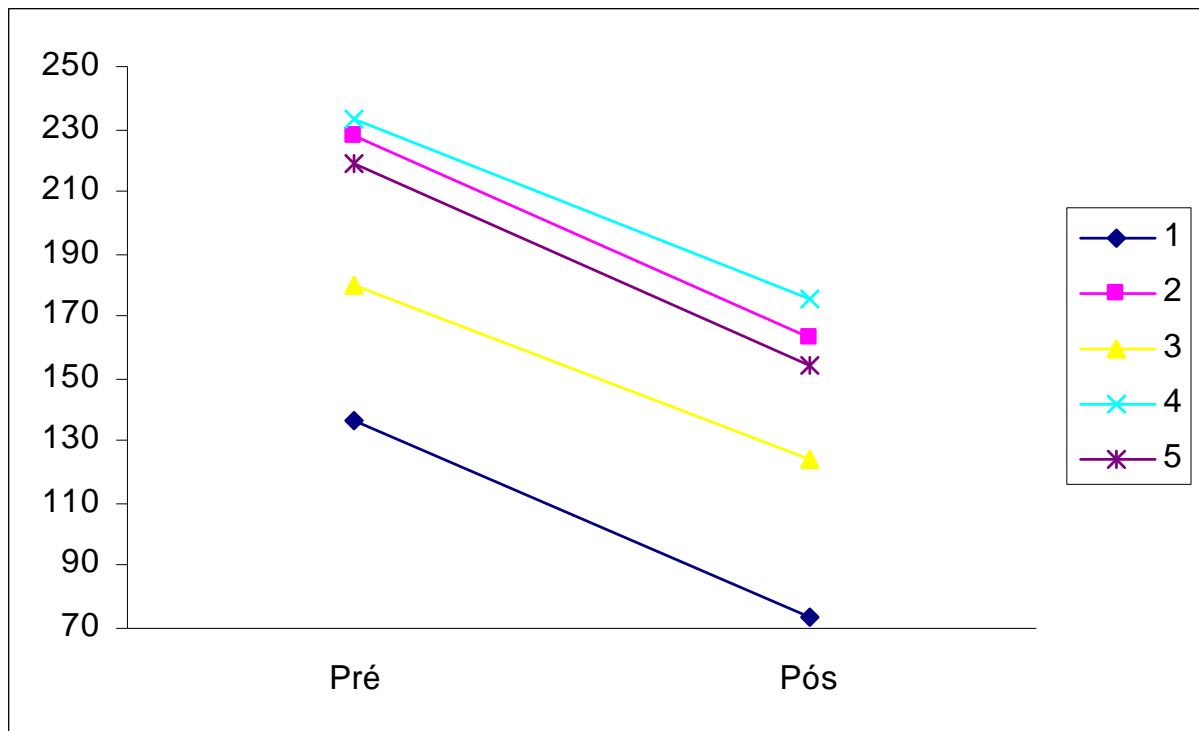
quando comparados os valores de glicemia inicial e final ao exercício físico. Na figura 2, está representado o comportamento pré e pós-exercício de cada um dos voluntários. No grupo GSM, todos os indivíduos experimentaram redução da glicemia em 100% das sessões.

**Tabela 5. Média, delta absoluto e relativo individual de glicemia de dez sessões inicial pré-exercício e final pós-exercício físico do GSM.**

INDIVÍDUOS	Média Inicial mg/dl	Média Final Mg/dl	Delta Absoluto mg/dl	Delta Relativo %
<b>1</b>	136,4 ± 19,2	73,5 ± 15,2*	62,9 ± 17,1	- 45,8 ± 9,3
<b>2</b>	227,8 ± 51,0	162,7 ± 56,2*	65,1 ± 12,3	-30,0 ± 8,5
<b>3</b>	180,1 ± 43,6	124,4 ± 25,3*	55,7 ± 22,6	- 30,3 ± 6,1
<b>4</b>	232,8 ± 47,8	175,6 ± 42,1*	57,2 ± 28,5	- 24,4 ± 10,5
<b>5</b>	218,7 ± 31,3	153,9 ± 34,0*	64,8 ± 20,9	- 29,9 ± 9,5
<b>Média</b>	199,1 ± 40,7	138,0 ± 40,2*	- 61,1 ± 4,4	- 32,1 ± 8,0

\*  $p < 0,05$  para comparação dos valores inicial e final no mesmo indivíduo e da comparação da média entre os grupos

**Figura 2. Média individual de glicemia de dez sessões inicial pré-exercício e final pós-exercício físico do grupo com uso de Sulfoniluréia mais Metformina**



## **7 DISCUSSÃO**

### **7.1 Diferenças nas terapias medicamentosas**

O estudo teve o propósito de comparar a resposta da glicose sanguínea ao exercício físico em um grupo utilizando apenas metformina (GM) e outro com sulfoniluréia em combinação com metformina (GSM). O fato de um dos grupos estar associando sulfoniluréia e metformina e não apenas sulfoniluréia decorreu da dificuldade de encontrar indivíduos utilizando sulfoniluréia em monoterapia. Segundo Young et al (2001), a associação da sulfoniluréia com a metformina é bastante eficaz e trata-se da associação mais estudada. Outro fato que explica tal situação é o de ser comum a terapia combinada, a qual, em virtude da natureza progressiva do DM2, faz surgir a necessidade de aumentar a dose dos medicamentos antidiabéticos e acrescentar outros (SBD, 2007).

### **7.2 Valores iniciais entre os grupos**

A comparação dos valores da glicose sanguínea inicial entre os grupos evidenciou que o grupo GSM apresentava valores de glicose sanguínea mais elevados que o grupo GM, fato que pode ser explicado pela própria razão da indicação da inserção da sulfoniluréia ao tratamento. Segundo a SBD (2007), sua indicação como monoterapia, ou em terapia associada, depende de alguns fatores: glicemia de jejum acima de 270 mg/dl; perda de peso; sinal de deficiência de insulina; e, via de regra, um estágio mais avançado ou mais descompensado da doença. A sulfoniluréia foi acrescentada, supostamente para levar as glicemias a valores o mais próximo do normal. Situação esta que não ocorre no grupo GSM, pois o valor de hemoglobina glicada é significativamente maior neste grupo que no grupo GM, indicando que o grupo GSM apesar de estar utilizando sulfoniluréia não está tão bem compensado quando parece estar o GM, sendo, portanto a justificativa para os diferentes valores iniciais de glicose entre os grupos.

### 7.3 Redução da glicemia nos grupos

Outro resultado encontrado foi o de que ambos os grupos - GM e GSM - apresentaram redução significativa da glicemia com o exercício físico (tabela 2). Este comportamento foi demonstrado em outros estudos em diabéticos tipo 2 (SILVA & LIMA., 2002; GIACCA et al., 1998). O estudo de Larsen et al (1997) demonstrou que, além de reduzir a glicemia, o EF aeróbio por 45 minutos a 50% do  $VO_2$ max, realizado após café da manhã, atenuou a hiperglicemia pós-prandial e hiperinsulinemia em pacientes DM2.

As reduções significativas de glicemia neste estudo foram em média de  $130,8 \pm 26,2$  mg/dl para  $99,9 \pm 14,9$  mg/dl no GM e  $199,1 \pm 40,7$  mg/dl para  $138,0 \pm 40,2$  mg/dl no grupo GSM (tabela 2), verificando-se uma diminuição média de 30,9 mg/dl no grupo GM e 61,1 mg/dl no grupo GSM (tabela 3). Giacca et al (1998) também verificaram redução da glicemia, porém com valores aparentemente inferiores aos do estudo em questão, analisando um grupo com DM2 obesos, sem utilizar medicação. De acordo com seus resultados, os indivíduos apresentaram uma redução média de 1 mmol (18,0 mg/dl), com o EF aeróbio realizado por 45 minutos a 50% do  $VO_2$ max. Os autores atribuíram a redução da glicemia a uma frequência maior que o normal na utilização de glicose, promovida pela hiperglicemia, destacando a possibilidade de existir um efeito de massa da hiperglicemia. Outro fator interessante deste estudo foi que a secreção de insulina foi regulada normalmente durante o EF no DM2. A interpretação desses resultados possibilita inferir que a justificativa para uma maior redução da glicemia em valores absolutos no grupo com sulfoniluréia, no presente trabalho, pode ser explicada, pelo menos em parte, pelos valores significativamente mais elevados da glicemia inicial para o grupo GSM.

Na pesquisa de Minuk et al (1981), os valores da glicemia foram similarmente elevados no repouso no DM2, tratados apenas com dieta e naqueles que utilizavam sulfoniluréia ( $192 \pm 24$  e  $226 \pm 36$  mg/dl respectivamente). No final do EF, os decréscimos na glicemia foram semelhantes, o que possibilita extrapolar que, em função dos valores elevados da glicemia inicial em ambos os grupos, o possível efeito de massa explique o fato de não haver diferença entre os grupos,  $35 \pm 12$  e  $37 \pm 5$  mg/dl, no grupo tratado apenas com dieta e no grupo tratado com sulfoniluréia respectivamente. Do ponto de vista percentual a redução foi da ordem de 20,8% no grupo tratado com dieta e 16,0 %. Confrontando estes valores médios absolutos de redução da glicemia, percebe-se uma semelhança com a média obtida com o grupo GM do nosso estudo ( $-30,9$  mg/dl), sendo os valores aparentemente

menores que o valor obtido no grupo com GSM (- 61,1 mg/dl). Da mesma forma quando analisamos do ponto de vista relativo sendo a redução do GM de - 22,7% e de -32,1 no GSM. Estes autores concluíram que o declínio na glicose plasmática com o EF foi inteiramente atribuído a uma inadequada resposta na produção hepática de glicose durante o EF.

Riddle et al (1997) observaram, ao final de 90 minutos de caminhada a 2,5 MPH, uma modesta, porém semelhante, redução dos valores de glicose sanguínea entre o grupo que utilizava sulfoniluréia e o grupo que utilizava placebo, sendo os valores médios de queda de 17 mg/dl e 21 mg/dl respectivamente. A interpretação dada a esses resultados é a de que, apesar do EF ter sido realizado no pico de ação da droga, a sulfoniluréia utilizada é caracterizada por uma menor elevação das concentrações desta droga. Estes mesmos autores sugerem que os maiores declínios na glicemia foram naqueles indivíduos que iniciaram o EF com a glicemia mais elevada, pois, dos dezessete, sete iniciaram com a glicemia < 140 mg/dl e demonstraram menor declínio da glicose com o exercício, enfatizando os autores que a diminuição da glicemia é fortemente influenciada pelos valores iniciais de glicose sanguínea e que o risco de hipoglicemia, quando da combinação da glipizida com o exercício moderado, é baixo.

Entre os estudos que demonstram que as sulfoniluréias podem provocar um maior risco de hipoglicemia quando associadas com o EF, encontra-se o estudo de Larsen et al (1999). Destacando-se alguns pontos importantes desse estudo, tem-se: a medicação experimentada foi ajustada a todos apenas 14 dias antes do experimento, ou seja, foi modificada em cada voluntário a sua medicação usual e substituída pela glibenclamida; além disso, no dia do experimento, foi padronizado a todos 7 mg da medicação, com a intenção de provocar uma resposta máxima da droga. Assim, é possível interpretar que a metodologia pode ter contribuído para os seus resultados, e que, talvez, o risco de hipoglicemia esteja associado ao pico de ação da droga (das doses elevadas prescritas), e ao pouco tempo de utilização da sulfoniluréia glibenclamida. Em concordância indireta com essa possibilidade, os próprios autores sugerem que o risco pode variar diretamente com o aumento nos valores de insulina plasmática durante o EF, induzido pela sulfoniluréia. Isso pode ser dependente da farmacocinética e farmacodinâmica particular da sulfoniluréia utilizada pelo paciente. Estes autores fazem uma analogia com a recomendação utilizada em pacientes com DM1, sugerindo que diabéticos tipo 2 podem ter que reduzir ou omitir a dose de sulfoniluréia, ou realizar uma refeição rica em CHO, antes do EF, ou comer CHO com intervalos de 30 – 60 min durante o EF. Nossa interpretação deste estudo é que talvez quatorze dias não tenha sido tempo suficiente para ajustar as doses das sulfoniluréias e que 7 mg pode ser muito para uns e

normal para outros. Por essa razão, no presente estudo, os indivíduos foram avaliados sob uso de seu medicamento usual, ajustado, pelo menos, há três meses antes do início do estudo.

Diferentemente dos nossos achados, Cunha et al (2007) não evidenciaram reduções significativas da glicemia, tanto no grupo metformina, quanto no sulfoniluréia. Vale ressaltar que, assim como neste estudo, o objetivo dos autores foi comparar efeitos de diferentes antidiabéticos. Apesar de eles não apresentarem os valores da glicemia em tabelas, foi possível observar, no gráfico, que os valores médios de glicemia antes do exercício eram em torno de 100mg/dl em todos os grupos, e, talvez por isso, não tenha ocorrido diminuição significativa da glicemia em nenhum dos grupos. Em contrapartida, os estudos citados anteriormente (MINUK et al., 1981; KEMMER et al., 1987; LARSEN et al., 1999) apenas descreveram o efeito do EF com e sem uso de sulfoniluréia, utilizando, como referência, grupos controle e não comparando com efeitos de outras drogas.

Minuk et al (1981), avaliando diabéticos em uso de sulfoniluréia, evidenciaram que a droga não aumentou o efeito hipoglicêmico do EF, contudo, no experimento, a última dose da medicação foi ingerida vinte e quatro horas antes do experimento ser realizado, sendo, portanto, menor a influência aguda da medicação.

Kemmer et al (1987) demonstraram que a sulfoniluréia glibenclamida, quando associada com o EF, provocou uma maior redução da glicemia, quando comparada com a droga apenas, atribuindo que, apesar dos efeitos opostos do EF e da glibenclamida, sobre a secreção de insulina, quando combinados, prevaleceu o efeito da glibenclamida, e que o EF não foi capaz de anular a resposta das células beta a glibenclamida, prevalecendo a habilidade da glibenclamida em estimular secreção de insulina. Neste caso, o efeito foi muito mais forte que o efeito supressivo da secreção de insulina endógena pelo EF. Em outras palavras, o EF não foi capaz de neutralizar, ou mesmo superar, os efeitos da glibenclamida. Em função destes resultados, os autores sugerem que a hipoglicemia pode acontecer e que os pacientes com DM2 sejam recomendados a reduzir a dose ou omiti-la completamente antes do exercício endurance.

Uma diferença básica entre o estudo de Kemmer et al (1987) que demonstraram que as sulfoniluréias potencializaram o efeito hipoglicêmico, foi o fato de que, o EF ter sido realizado no pico máximo de ação da droga e no estudo de Minuk et al (1981), que não evidenciou o mesmo resultado, a realização do EF foi 24 horas após a utilização da medicação, estando fora do pico de ação da droga. No presente estudo, a medicação foi utilizada sempre pela manhã e o EF, realizado no período da tarde, com uma média de seis a oito horas da utilização da medicação, não foi realizado, portanto, imediatamente a utilização

da droga, como no estudo de Kemmer et al (1987), nem foi tão tardio, como no estudo de Minuk et al (1981).

#### **7.4 Comparação do delta absoluto e relativo**

A referência para atribuir ou não às sulfoniluréias uma maior possibilidade de hipoglicemia com a realização do EF foi, de forma geral, obtida através da análise das modificações sobre os valores absolutos de glicose sanguínea (mg/dl), a partir da comparação das respostas de um determinado grupo a um grupo controle. Se levarmos em consideração essa forma de análise, e denominarmos o grupo GM de controle, este estudo corrobora com os que atribuem às sulfoniluréias uma maior redução glicêmica (tabela 3), pois a magnitude da redução da glicemia foi diferente entre os grupos, sendo maior no grupo GSM ( $61,1 \pm 4,4$  mg/dl), quando comparada ao grupo GM ( $30,9 \pm 14,4$  mg/dl). Estes mesmos resultados, quando analisados sobre a ótica do delta relativo (%) (tabela 3), pode permitir uma outra interpretação. Com a demonstração de que as reduções, do ponto de vista relativo, foram semelhantes, ou melhor, não foram significativamente diferentes, é possível sugerir que as sulfoniluréias não potencializaram os efeitos do EF em relação à metformina, pois a queda, em proporção aos valores iniciais, foram semelhantes, e que a redução maior no grupo GSM pode ser explicada pelo fato de estes indivíduos já partirem de valores de glicose sanguínea mais elevados.

Giacca et al (1998), ao comparar a resposta glicêmica de indivíduos obesos com DM2 (135mg/dl), magros (86,4mg/dl) e indivíduos obesos não diabéticos (93,6mg/dl), sugerem que a maior redução nos DM2 parece ser devido a uma moderada hiperglicemia residual. Dullius (2007 p 244) explica que as quedas glicêmicas são mais acentuadas em sujeitos diabéticos quanto mais altas estiverem suas glicemias, mesmo sob as mesmas condições de exercícios, por causa da maior abundância e disposição da glicose.

Minuk et al (1981), ao avaliar obesos diabéticos, tratados com dieta ou dieta e sulfoniluréia, e não diabéticos obesos controle, encontrou a glicemia similarmente elevada no repouso no DM2, com apenas dieta, e nos com sulfoniluréia e dieta ( $226 \pm 36$  e  $192 \pm 24$  mg/dl respectivamente), apresentaram decréscimos equivalentes de  $37 \pm 5$  e  $35 \pm 12$  mg/dl respectivamente, evidenciando que, independentemente da sulfoniluréia, quando os valores iniciais são semelhantes as respostas podem ser as mesmas quando se usa apenas dieta e dieta

mais sulfoniluréias. Fica a sugestão de que, se no estudo apresentado, os valores de glicemia inicial fossem os mesmos, os resultados não seriam diferentes, assim como no estudo de Minuk et al (1981).

Riddle et al (1997) demonstraram que os declínios da glicemia não eram diferentes entre os grupos sulfoniluréia e placebo (17 mg/dl e 21 mg/dl respectivamente), acrescentam ainda que dos dezessete indivíduos, sete iniciaram com a glicemia < 140 mg/dl e demonstraram menor declínio da glicose com o exercício, sendo maiores os declínios naqueles que iniciaram com a glicemia mais elevada.

Nesta mesma perspectiva, Szewieczec et al (2007), ao avaliarem o efeito de um EF intenso por um período curto no estado pós-prandial em diabéticos tipo 2 tratados com glicazida, por entenderem que os valores iniciais da glicose sanguínea poderiam influenciar a magnitude da resposta glicêmica, dividiram em dois grupos os DM2, estabelecendo um ponto de corte sobre os valores glicêmicos: menor que 10.0 mmol/l e maior que 10.0 mmol/l (180mg/dl). Observaram, então, uma significativa redução nas concentrações de glicose em ambos os grupos. Contudo, os indivíduos com valores elevados no pré-exercício apresentaram um maior declínio, sendo a redução de 104,4 mg/dl versus 34,2 mg/dl no grupo com menor glicemia pré-exercício.

### **7.5 Utilização das dez sessões em contraposição à uma apenas**

Neste trabalho, a opção foi por não utilizar, como parâmetro de avaliação, apenas um dia de cada voluntário. Segundo Forjaz et al (1998), é possível observar, no indivíduo diabético, diferentes estados de insulinemia e glicemia, dependendo do tipo de diabetes, do controle glicêmico, da alimentação ingerida e do tipo e da dose diária de insulina. Conforme observado na tabela 6 e 7, os valores da glicemia pré-exercício, foram bem diferentes entre os indivíduos, e isso poderia ter interferido diretamente nos resultados, pois, segundo Sigal et al (2004), a magnitude da diminuição glicêmica está relacionada à duração e intensidade, sendo influenciado pelos valores de glicose pré-exercício. Além das diferenças entre os indivíduos, observa-se também um elevado desvio padrão, representando as variações intra-indivíduo. Por essa razão, acreditamos que a interpretação de um fenômeno e suas possíveis inferências, a partir de um único dia, pode não expressar a resposta da glicemia sobre a influência dos



antidiabéticos em combinação com o EF, sugerindo que a resposta da glicemia avaliada em dez sessões poderia melhor representar o fenômeno ocorrido.

## **7.6 Controle da alimentação prévia à realização do EF**

A intenção aqui não foi elucidar os mecanismos possivelmente envolvidos na redução da glicose sanguínea com o EF, em associação com os antidiabéticos; a preocupação era, antes, reproduzir situações da vida diária em diabéticos tipo 2, que fazem uso de tais substâncias. O fato de não utilizar uma refeição padrão antes do experimento, pode ser vista como uma limitação à interpretação dos resultados obtidos, possivelmente diminuindo a validade interna dos resultados. Em contrapartida, com uma refeição “livre” sempre realizada no prazo mínimo de 2 horas e, no máximo, 3 horas antes do horário do experimento, poderia melhor reproduzir situações cotidianas, principalmente se considerarmos que os exercícios são realizados, na maioria das vezes, no período pós-prandial (LARSEN et al., 1997) e que é difícil a reprodução diária do padrão alimentar.

## **7.7 Demonstração de redução da glicemia individualmente**

Além da demonstração da redução da glicemia, quando analisada a média do grupo como um todo (tabela 2), as tabelas 4 e 5 apresentam a média individual das dez sessões dos valores inicial e final do exercício, sendo a redução significativa em todos os indivíduos. Ao todo, foram avaliadas 70 sessões no grupo GM, sendo que, em 68 sessões, a glicemia reduziu. Em apenas um dos indivíduos, a glicemia aumentou levemente em duas sessões de EF. No grupo GSM, das 50 sessões analisadas, 100% apresentaram redução. Se for levado em consideração um possível erro de até 10% atribuído ao aparelho utilizado nas mensurações da glicose sanguínea, pode ser interpretado que apesar da diferença significativa quando

analisados os valores pré e pós exercício, a redução percentual da glicemia no indivíduo 1 do GM pode ser considerada como mantida.

### **7.8 Demonstração de redução da glicemia individualmente, delta absoluto e relativo**

Assim como foi visto em valores médios do pré e pós EF do grupo como um todo (tabela 3), a análise individual da média de dez sessões evidencia que, tanto em valores de delta absoluto quanto relativo (tabela 4 e 5), todos os indivíduos apresentaram redução significativa da glicose sanguínea.

### **7.9 Episódios de hipoglicemia**

Levando em consideração que a hipoglicemia pode ser caracterizada por valores de glicemia  $< 45\text{mg/dl}$  no soro ou no plasma (SBD, 2007), ou através da manifestação de sintomas, neste estudo não foi vivenciado, em nenhuma das sessões, episódios de hipoglicemia, levando em consideração a presença de sinais e sintomas, apesar de um dos voluntários terminar a sessão de EF algumas vezes com a glicemia próxima de  $55\text{ mg/dl}$ . Assim, também, outros autores, como Silva & Lima (2002), fazem referência à não existência de episódios de hipoglicemia durante o programa, com o exercício de leve a moderada intensidade (50 a 80% da FC max), pelo período de dez semanas, com quatro sessões por semana de sessenta minutos.

Riddle et al (1997), utilizando sulfoniluréia, avaliaram o risco de hipoglicemia do EF realizado em jejum, contudo nenhum indivíduo experimentou ou relatou sintomas sugestivos de hipoglicemia. Da mesma forma, Larsen et al (1999) demonstraram que nenhum dos

indivíduos desenvolveu hipoglicemia durante o EF, após administração de glibenclamida e Szewieczec et al (2007) também não experimentaram, em seu estudo, episódios de hipoglicemia apesar da realização de EF intenso por um período curto no estado pós-prandial em diabéticos tipo 2, tratados com glicazida.

Já no estudo de Massi et al (1996), o número de pacientes com episódios de hipoglicemia, considerando a presença de sintomas ou independente deles, porém com os valores de glicose no sangue  $< 3,3$  mmol/l ou  $< 59,4$  mg/dl, constataram, nos pacientes que se exercitaram, uma incidência de hipoglicemia similar entre sulfoniluréias: três de quarenta e cinco pacientes com glimepirida, e dois de quarenta e três com glibenclamida. Baseado nos critérios atuais de valores, para caracterizar a hipoglicemia  $< 45$  mg/dl (SBD,2007), ou maiores valores com presença de sintomas, considera-se que pode não ter havido todos esses casos mencionados, pois os autores consideraram os valores  $<$  de  $59,4$  mg/dl como hipoglicemia, independente de sintomas.

Hayes et al (2007) apresentaram o caso de um homem de 58 anos, que teria apresentado hipoglicemia quando realizou EF, em sessões iniciais do seu processo de reabilitação cardíaca e, a partir da ocorrência dos episódios de hipoglicemia, o médico resolveu modificar algumas condutas. Entre elas, foi recomendado diminuir a dose da sulfoniluréia em três mg pela manhã, pois esta hipoglicemia poderia estar associada ao ajustamento da medicação e, não necessariamente, aos efeitos da medicação, pois episódios como este são comuns em fases de ajustes iniciais da medicação, independentemente do exercício físico.

### **7.10 Avaliação da glicemia capilar**

Uma provável limitação do estudo foi o fato de não ter sido utilizada a mensuração por espectrofotometria enzimática para avaliar a glicemia, contudo a mensuração capilar pode ser usada para prevenir hipoglicemia, ajustar medicação e terapia nutricional e monitorar a atividade física (ADA,2006). Apesar do entendimento de que a avaliação capilar não tem a mesma validade que os métodos de glicemia sérica, entende-se que o possível erro nos valores obtidos não compromete os resultados, acreditando na reprodutibilidade, pois foi sempre utilizado o mesmo aparelho. Isso favorece o entendimento do fenômeno que estava sendo analisado, através da comparação de duas drogas sobre as mesmas condições de mensuração.

Assim como neste estudo, outros autores, com a intenção de avaliar a resposta da glicose sanguínea durante uma atividade aeróbia de leve a moderada intensidade, também utilizaram a mensuração capilar (COCATE & MARINS, 2007; SILVA & LIMA, 2002; PASSOS et al, 2002; CAMBRI & SANTOS,2005)

### **7.11 Diferentes sulfoniluréias**

Apesar de alguns indivíduos do grupo GSM terem utilizado a glimepirida e outros a glibenclamida, observa-se nas tabela 6 e 8 um comportamento aparentemente homogêneo entre todos, tanto do ponto de vista absoluto, quanto relativo, que coincide com o estudo de Massi et al (1996) que, ao comparar os efeitos de diferentes sulfoniluréias, observaram uma redução similar da glicemia após uso de ambas as drogas durante o EF (média de -1,7 mmol equivalente à 30,6 mg/dl para glimepirida e média de -1,5 mmol equivalente à 27 mg/dl para a glibenclamida).

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de o estudo evidenciar que a combinação do exercício físico com o uso de sulfoniluréias com a metformina proporcionou uma maior redução em valores absolutos da glicose sanguínea, quando comparada aos efeitos da metformina, não sendo possível atribuir às sulfoniluréias, a partir deste resultado, um maior risco de hipoglicemia, pois não foi observada diferença nas reduções relativas da glicemia entre os grupos em proporção aos valores iniciais. Desta forma, conclui-se que, durante o exercício físico aeróbio com intensidade entre 50 e 70% do consumo máximo de oxigênio realizado no estado pós-prandial e fora do pico de ação da medicação, as diferentes medicações avaliadas promoveram efeitos similares sobre a redução da glicose sanguínea, e que o risco das sulfoniluréias, em combinação com a metformina de potencializar a hipoglicemia, foi semelhante ao uso da metformina, tendo em vista ter ocorrido a mesma redução percentual nos valores de glicose sanguínea. Levando em consideração, ainda, que, em cento e vinte sessões de exercícios físicos realizadas, nenhuma hipoglicemia foi evidenciada, considera-se que o indivíduo diabético tipo 2 com medicação estável, há pelo menos três meses, sem episódios de hipoglicemia neste período, no estado pós-prandial e fora do pico de ação das sulfoniluréias, apresentará um risco mínimo de hipoglicemia, decorrente da realização de exercícios aeróbios de intensidade moderada.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. ADA: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**; 29:43-48, 2006.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. ADA: Standards of medical care in diabetes: position statement. **Diabetes Care**; 29(S1):4-42, 2006.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. ADA: Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. **Diabetes Care**; 22:27-31, 1999.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Diabetes mellitus and exercise (position statement). **Diabetes Care** 25 (suppl.1):S64, 2002.

ALBRIGHT A, FRANZ M, HORNSBY G, KRISKA A, MARRERO D, ULLRICH I, VERITY LS. American College Sports Medicine Position Stand: exercise and type 2 diabetes. **Med Sci Sports Exerc**; 32:1345-1360, 2000.

BORG GA. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine & Science in Sports & Exercise**; 14(5), 377-81, 1982.

BUSE JB, GINSBERG HN, BAKRIS GL, CLARK NG, COSTA F, ECKEL R, FONSECA V, GERSTEIN HC, GRUNDY S, NESTO RW, PIGNONE MP, PLUTZKY J, PORTE D, REDBERG R, STITIZEL KF AND STONE NJ. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with Diabetes Mellitus. A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. **Circulation**; 115: 114-126, 2007.

CAMBRI LT, SANTOS DL. Efecto agudo de un programa de ejercicios resistidos con pesas en la glucemia capilar de diabéticos tipo 2. **Revista Digital** – Buenos Aires – Año 10 – n 90, 2005 disponível <http://www.efdeportes.com> Acesso em: 22 mar. 2008.

CAMBRI LT, SANTOS DL. Influencia dos exercícios resistidos com pesos em diabéticos tipo 2. **Motriz**, 12: 33-41, 2006.

CANCHÉ KAM, GONZALÉS BCS. Ejercicio de resistencia muscular en adultos con diabetes mellitus tipo 2. **Rev. Latino Am. Enfermeagem**; 13(1): 21-26, 2005.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL E PREVENTION. CDC: Surgeon General's report on physical activity and health. **JAMA**; 276:522, 1996.

CHMIELEWSKI SA, KURTOCK DK, JENNINGS SA, BOHANNON JA, TAYLOR KA, MCMANNIS JL, MILLER EE. Precision and accuracy of the Accu-Chek<sup>®</sup> Advantage<sup>®</sup> Blood glucose monitoring system at high altitude. **Clin Chem** 42(1):115-117, 1996.

COCATE PG, MARINS JCB. Efeito de tres ações de “café da manhã” sobre a glicose sanguínea durante um exercício de baixa intensidade realizado em esteira rolante. **Rev. Brás. de Cineantropom. Desempenho Hum.** 9(1):67-75, 2007.

CUNHA MR, DA SILVA MER, MACHADO HA, FUKUI RT, CORREA MRS, SANTOS RF, WAJCHENBERG BL, RONDON MUPB, NEGRÃO CE, URSICH JM. The effect of metformin and glibenclamide on glucose metabolism, counter-regulatory hormones and cardiovascular responses in women with type 2 diabetes during exercise of moderate intensity. Journal compilation, **Diabet Med**; 24(6): 592-9, 2007.

CUFF DJ, MENEILLY GS, MARTIN A, IGNASZEWSKI A, TILDESLEY HD, FROHLICH JJ. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. **Diabetes Care**; 26:2977-82, 2003.

DULLIUS J, ANDRADE FB, LEMOS SS, NOGUEIRA L, RADICCHI MR, COSTA WF, ALLATTA R, SANTOS WN, ABREU MCF. O programa Doce Desafio/ PROAFIDI e seus resultados: uma breve apresentação (Diabetes, Educação em saúde, atividades físicas orientadas). **Diabetes Clínica.** 03:258-264, 2007.

DULLIUS J, BORGES ED. PROAFIDI/UnB: Educação em Diabetes por meio do programa orientado de atividades físicas. **Diabetes Clínica.** 05:355-364, 2004.

DULLIUS J. Diabetes Mellitus: Saúde, Educação Atividades Físicas. Editora Universidade de Brasília: Finatec, 2007.

FORJAZ CLM, TINUCCI T, ALONSO DO, NEGRÃO CE. Exercício e Diabete. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo** 8:981-990, 1998.

GIACCA A, GROENEWOUD Y, TSUI E, McCLEAN P, ZINMAN B. Glucose production, utilization, and cycling in responses to moderate exercise in obese subjects with type 2 diabetes and mild hyperglycemia. **Diabetes** 47:1763-1770, 1998.

GLANER MF, LIMA WA, Validade concorrente de um monitor portátil de glicemia capilar em relação ao método de espectrofotometria enzimática. **Rev. Bras. de Cineantropom. Desempenho Hum.** 8(3):30-35, 2006.

HAYES C. Case Study: Exercise-Related hypoglycemia in Type 2 Diabetes treated with oral glucose-Lowering Medications. **Clinical Diabetes**, 25(4):150-151, 2007.

HENRIKSEN EJ. Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. **J Appl Physiol** 93:788-796, 2002.

HELMRICH SP, RAGLAND DR, LEUNG RW, PAFFENBARGER RS. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med** 325:147-152,1991.

HIYANE WC, SOUSA MV, MOREIRA SR, VALLE G, OLIVEIRA RJ, ARSA G, FERREIRA CES, CAMPBELL CSG, SIMÕES HG. Blood glucose responses of type-2 biabetics during and after exercise performed at intensities above and below anaerobic threshold. **Rev. Bras.Cineantropom. Desempenho Hum.** 10(1): 8-11, 2008.

HOGAN P, DALL T, NICOLOV P; American Diabetes Association. Economic cost of diabetes in the us in 2002. **Diabetes Care**, 26:917-932, 2003

KARVONEN MJ. The Effects of Training on Heart Rate. **Annales medicinae Experimentalis et Biologiae Fenniae.** 35:307-315, 1957.

KEMMER FW, TACKEN M, BERGER M. Mechanism of Exercise-Induced Hypoglycemia During Sulfonylurea treatment. **Diabetes**; 36:1178-1182, 1987.

LARRY, KENNEY. W. **Manual do ACSM para Teste de esforço e Prescrição de exercício.** 5º edição, Ed. Revinter, Rio de Janeiro, 2003.

LARSEN JJS, DELA F, KJAER M, GALBO H. The effect of moderate exercise on postprandial glucose homeostasis in NIDDM patients. **Diabetologia**; 40: 447-453, 1997.

LARSEN JJS, DELA F, MADSBAD S, VIBE-PETERSEN J, GALBO H. Interaction of Sulfonylureas and Exercise on Glucose Homeostasis in type 2 Diabetic Patients. **Diabetes Care**; 22:1647-1657, 1999.

MARTINS DM, DUARTE MFS. Efeito do exercício físico sobre o comportamento da glicemia em indivíduos diabéticos. **Revista Brasileira Atividade Física e Saúde**; 3:32-44, 1998.



MASSI BM, HERZ M, PFEIFFER C. The effects of acute exercise on metabolic control in type II diabetic patients treated with glimepiride or glibenclamida. **Horm Metab Res** 28:451-455, 1996.

MINUK HL, VRANIC M, MARLISS EB, HANNA AK, ALBISSER, ZINMAN. Glucoregulatory end metabolic response to exercise in obese noninsulin-dependent diabetes. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 240: E548-E464, 1981.

MOREIRA SR, SIMÕES GC, HIYANE WC, CAMPBELL CSG, SIMÕES HG. Identificação do limiar anaeróbio em indivíduos com diabetes tipo 2 sedentários e fisicamente ativos. **Rev. Brás. Fisiot.**,11:289-296, 2007.

PASSOS NA, DULLIUS J, PORTO LG, LOFRANO A. Diabetes Mellitus tipo 2 e exercício físico aeróbico. **Diabetes Clínica** 05:375-380, 2002.

QUEIROGA MR, SILVEIRA RF, OLIVEIRA MFM, CRESPILO D, KOKUBUN E, LUCIANO E. Efeito do exercício físico agudo sobre a glicemia e lipemia de ratos diabéticos tratados com metformina. **R. da Educação Física/UEM.** 17:169-175, 2006.

RIDDLE MC, McDANIEL PA, TIVE LA. Glipizide-GITS Does Not Increase The Hypoglycemic Effect of Mild Exercise During Fasting in NIDDM. **Diabetes Care**; 20:992-995, 1997.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES: SBD. Diretrizes: Tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus. 2007

SNOWLING NJ; HOPKINS WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients. A meta-analysis. **Diabetes Care**; 29: 2518-2527, 2006.

SIGAL RJ, KENNY GP, WASSERMAN DH, CASTANEDA-SCEPPA C. Physical Activity/Exercise and type 2 Diabetes. **Diabetes Care** 27:2518-2539, 2004.

SILVA CA, LIMA WC. Efeito benéfico do exercício físico no controle metabólico do diabetes mellitus tipo 2 à curto prazo. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 46:550-556, 2002.

SZEWIECZEK J, DULAWA J, STRZALKOWSKA D, HORNIAK B, KAWECKJ G. Impacto f the short-term, intense exercise on postprandial glycemia in type 2 diabetic

patients treated with gliclazide. **Journal of Diabetes and Its Complications** 21:101-107, 2007.

WASSERMAN DH, GEER RJ, RICE DE, BRACY D, FLAKOLL PJ, BROWN LL, HILL JO, ABUMRAD NN. Interaction of exercise and insulin action in humans. **Am J Physiol** 260: E37-E45, 1991.

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** 27:1047-1053, 2004.

WOJTASZEWSKI JF, NIELSEN JN, AND RICHTER EA. Exercise effects on Muscle Insulin Signaling and Action: Invited Review: Effect of acute exercise on insulin signaling and action in humans. **J Appl Physiol** 93:384-392,2002.

YOUNG EC, ELIAS ML, LIMA MBC. Abordagem terapêutica no Diabetes mellitus tipo 2. **Cadernos Brasileiros de Medicina** XIV:N 1,2,3 e 4, 2001

ZAMMITT NN, FRIER BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes, Pathophysiology, Frequency, and effects of different treatment modalities. **Diabetes Care** 28:2948-2961, 2005.

ZILLO FC, SIGNORE FL, SHIMIZU FYL, HALLAGE T, KRAUSE MP. Diabetes e Exercícios Físicos. **Endocrinol Diabetes Clin Exp** VII :688-693, 2007.

ZINMAN B; RUDERMAN N; CAMPAIGNE BN; DEVLIN JT, SCHNEIDER SH. THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Physical activity; exercise and type 2 diabetes. **Diabetes Care**; 27:558-562, 2004.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)