

## EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE DIABETES *MELLITUS* TIPO 1: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS E RANDOMIZADOS

### EFFECTS OF PHYSICAL EXERCISE ON TYPE 1 DIABETES *MELLITUS*: A SYSTEMATIC REVIEW OF CLINICAL AND RANDOMIZED TESTS

Danilo Francisco da Silva Marçal<sup>1</sup>, Eduardo Gauze Alexandrino<sup>1</sup>, Lucia Elaine Ranieri Cortez<sup>1</sup> e Rose Mari Bennemann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário de Maringá - UNICESUMAR, Maringá-PR, Brasil.

#### RESUMO

Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) caracteriza-se como patologia crônica autoimune. Exercício físico (EF) é considerado estratégia positiva no processo terapêutico do DM1. O objetivo do estudo foi avaliar evidências científicas sobre os efeitos do EF em indivíduos com DM1. Trata-se de revisão sistemática de literatura, de estudos clínicos e randomizados. Realizou-se levantamento em periódicos indexados nas bases de dados PUBMED, SCOPUS, COCHRANE, LILACS e SCIELO. Os Descritores em Ciências da Saúde utilizados foram: *diabetes mellitus, type 1 AND exercise* e seus correspondentes em português e espanhol. Foram incluídos 28 artigos publicados entre os anos de 2012 e 2016. Todos os estudos abordaram a relação entre o gerenciamento da patologia e diferentes tipos, frequência, volume, duração e intensidade de exercícios. Diferentes assuntos foram abordados, como: pâncreas artificiais, dieta, suplementação, insulina e hipoglicemia. Um dos grandes desafios para assegurar boa gestão do DM1 com prática de EF são relacionados ao controle da glicemia e à hipoglicemia durante, logo depois ou tardiamente após a intervenção. Os EF aeróbicos, resistidos, pilates e intermitentes, em conjunto com dieta adequada, horários de refeições e suplementação mostraram-se eficazes no gerenciamento de diversas variáveis metabólicas e clínicas dos pacientes com DM1.

**Palavras-chave:** Diabetes *mellitus* tipo 1. Exercício. Glicemia. Insulina.

#### ABSTRACT

Type 1 Diabetes *mellitus* (DM1) is characterized as chronic autoimmune pathology. Physical exercise (PE) is considered a positive strategy in DM1 therapy. The aim of the study was to systematize scientific evidence linking EF interventions in individuals with DM1. This is a systematic review of the literature, from clinical and randomized studies. A survey was carried out in indexed journals in the PUBMED, SCOPUS, COCHRANE, LILACS and SCIELO databases. The Descriptors Health Sciences used were: *diabetes mellitus, type 1 AND exercise* and their correspondents in portuguese and spanish. We included 28 articles published between the years 2012 and 2016. All studies addressed the relationship between pathology management and different types, frequency, volume, duration and intensity of exercises. Different subjects were approached, such as: artificial pancreas, diet, supplementation, insulin and hypoglycemia. One of the great challenges to ensure good management of DM1 with EF practice is related to glycemic control and hypoglycemia during, shortly after or after intervention. The aerobic, resisted, pilates and intermittent PE, along with adequate diet, meal times and supplementation were effective in managing the various metabolic and clinical variables of patients with DM1.

**Keywords:** Diabetes *mellitus, type 1*. Exercise. Glycemia. Insulin.

#### Introdução

O Diabetes *Mellitus* Tipo 1 (DM1) caracteriza-se como uma patologia autoimune causada pela destruição das células beta-pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina, esse quadro resulta na dependência, ao longo da vida, da administração do hormônio via exógena para a redução da hiperglicemia. Embora há tempos o DM1 ser conhecido como “diabetes juvenil”, devido ao frequente diagnóstico em crianças e jovens, a maioria dos indivíduos acometidos são adultos<sup>1</sup>. O exercício físico (EF) é considerado estratégia que apresenta resultados positivos na gestão e tratamento do DM1. Contudo, essa estratégia cria desafios para esses pacientes. Durante o EF, vários hormônios (insulina, glucagon,

catecolaminas, hormônio do crescimento e cortisol, principalmente) são responsáveis por controlar absorção da glicose e o metabolismo energético. Equilíbrio entre insulina e hormônios contrarreguladores varia de acordo com tipo, intensidade e duração da atividade<sup>2</sup>.

Recentes revisões sistemáticas têm abordado a relação entre EF e gerenciamento metabólico, físico e psicológico em indivíduos com DM1. Estudos, que também incluem meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECRs), demonstram que melhorias no controle glicêmico com essa prática, de forma planejada, organizada e periódica, são bastante heterogêneas<sup>3-8</sup>. Recentes resultados apontados por Macmillan et al.<sup>4</sup> sugerem que intervenções mais longas (programa com duração > 12 semanas), atividades mais frequentes ( $\geq 3$  vezes por semana), maior tempo de duração ( $\geq 60$  minutos por sessão), e combinação entre EF aeróbicos e resistidos podem ser mais eficazes na melhoria das taxas de Hemoglobina Glicosilada (HbA<sub>1c</sub>). Assim, pesquisas futuras devem explorar o desenvolvimento de intervenções que promovam atividade física, saúde e minimizem comportamentos sedentários.

Atividade física regular está associada a benefícios significativos na saúde desses pacientes. Essa prática aumenta aptidão cardiorrespiratória, diminui necessidade de insulina, melhora função endotelial, diminui colesterol sérico e aumenta saúde vascular, juntamente com melhorias na composição corporal e qualidade de vida<sup>7</sup>. O EF mostrou potencial benefício, também, sobre o Índice de Massa Corporal (IMC), HbA<sub>1c</sub>, triglicerídeos e colesterol total em crianças e jovens com DM1. Apesar dessas descobertas promissoras, explora-se poucas teorias psicológicas para mudanças de comportamento e estilo de vida em pessoas com DM1<sup>3</sup>. Esses achados são clinicamente importantes para o gerenciamento da doença e para retardar, de forma prematura, o início de complicações secundárias, como doenças cardiovasculares.

Nesse sentido, um dos grandes desafios para assegurar boa gestão do metabolismo da doença com a prática de EF são relacionados ao controle glicêmico e aos quadros de hipoglicemia durante, logo após ou tardiamente após a intervenção. Esse quadro tem estimulado diversas estratégias para manter as taxas glicêmicas dentro da normalidade, sobretudo em ensaios cujos pacientes utilizam bombas de insulina e os chamados “pâncreas artificiais”<sup>9-13</sup>. Existe também preocupação em relação à diminuição e, até mesmo, suspensão das doses de insulina pré e pós-exercício para evitar danos causados por esses episódios<sup>14-18</sup> e também relacionado ao índice glicêmico dos alimentos<sup>19,20</sup>.

É bastante discutida na literatura científica os efeitos do EF aeróbico, de diferentes intensidades, de forma direta ou indireta, para comparar os seus efeitos em diversas variáveis. No entanto, outros tipos de exercício como pitaltes<sup>21</sup> e exercício resistido<sup>22-24</sup> também foram encontrados no decorrer da presente pesquisa. Efeitos do EF em conjunto com a suplementação do aminiácido L-arginina<sup>25</sup>, bem como sobre a densidade mineral óssea<sup>26</sup>, em pacientes com DM1 também foram abordados no transcorrer da pesquisa.

O presente estudo justifica-se a medida que as mais recentes revisões publicadas em relação ao tema analisaram desenhos anteriores ao ano de 2012<sup>3-8</sup>. A presente revisão fez levantamento dos estudos controlados e randomizados que relacionam o EF e DM1 entre janeiro de 2012 e abril de 2016, portanto inédita e que avança no “estado da arte” quando comparada às outras revisões publicadas na literatura até então.

Nesse sentido, elaborou-se como objetivo de investigação avaliar evidências científicas, por meio de revisão sistematizada de ensaios clínicos e randomizados, sobre os efeitos do EF em indivíduos com DM1, com intuito de explorar resultados clinicamente relevantes para promoção da saúde.

## Métodos

Trata-se de revisão sistemática de literatura científica nacional e internacional de estudos randomizados e controlados que investigaram, de forma direta ou indireta, a efetividade do EF sobre DM1.

Para a seleção dos artigos utilizou-se o acrônimo PICO, onde cada letra representa um componente da questão: população; intervenção; controle e desfecho (do inglês *outcome*).<sup>27</sup> proposto pelas “Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados” do Ministério da Saúde<sup>28</sup>, em conjunto com procedimentos recomendados pelo método *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)* durante o planejamento, condução e escrita da revisão sistemática<sup>29</sup>.

De acordo com estratégia PICO<sup>27</sup>, a questão da pesquisa foi: Qual o efeito do EF no metabolismo e gerenciamento do DM1? A população/condição (P) foram indivíduos com DM1; a intervenção (I) foi o EF; o controle (C) foram indivíduos sedentários / diferentes intensidades de exercício / dieta / insulina e o filtro (O) utilizado foi ensaios clínicos randomizados.

### Estratégia de busca

O levantamento realizou-se em periódicos indexados nas bases de dados PubMed, SCOPUS, COCHRANE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO).

Como estratégia de busca utilizou-se os Descritores em Ciências da Saúde – DeCS: *diabetes mellitus, type 1* e *exercise* e seus correspondentes em português (*diabetes mellitus* tipo 1 e exercício) e espanhol (*diabetes mellitus* tipo 1 e ejercicio), juntamente com o operador booleano *[AND]* entre os descritores e o operador booleano *[OR]* para descritores sinônimos como forma de identificar publicações mais abrangentes. A pesquisa foi conduzida entre os meses de janeiro e abril de 2016.

Poucos artigos estavam disponíveis em texto completo para acesso online. A maioria deles estavam publicados em periódicos pagos. Desta forma, a busca realizou-se nas dependências de uma Instituição de Ensino Superior que possuía acesso livre aos periódicos.

### Extração de dados e avaliação

No primeiro momento, o processo de busca permitiu a identificação de 2.995 estudos, sendo encontrados 1.766 na base de dados PubMed, 1.002 no banco de dados SCOPUS, 155 na COCHRANE, 58 no LILACS e 14 no SCIELO.

Um dos desafios da triagem foi encontrar artigos que objetivassem relação direta entre o DM1 e EF. Entretanto, optou-se por eleger estudos que utilizassem o EF como variável, direta ou indireta, na gestão metabólica da patologia.

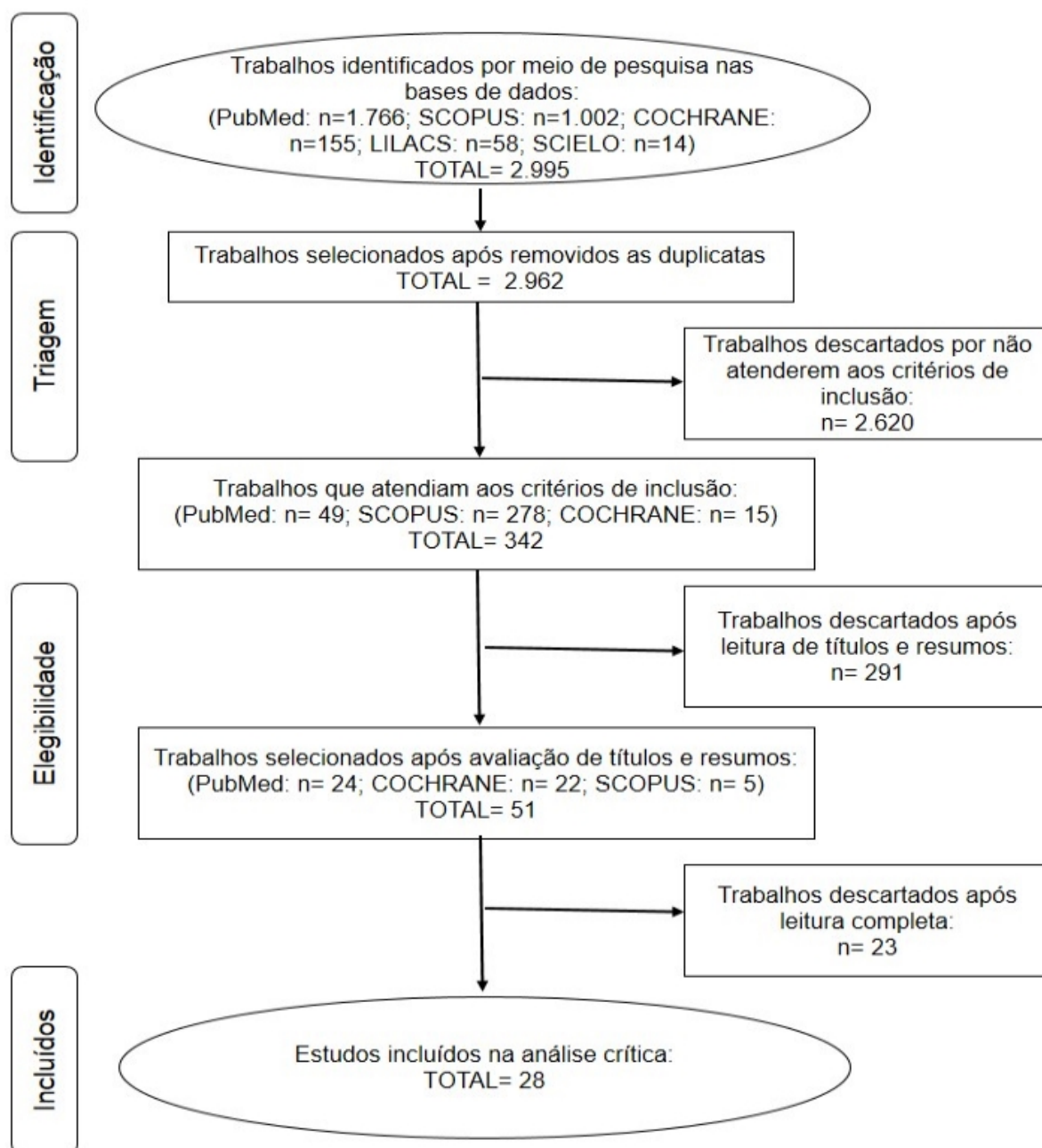
Para delimitação e seleção foram aplicados os seguintes critérios de inclusão e filtros: os artigos deveriam ser originais; o desenho deveria ser de ensaios clínicos e randomizados (ECRs), para este fim utilizou-se o *handbook* da COCHRANE<sup>30</sup> que possui alta sensibilidade para assegurar a recuperação de todos ECRs; todas as pesquisas deveriam ter sido efetivadas com seres humanos e realizados e/ou publicados no período temporal estabelecido. Estudos piloto e ainda não concluídos também foram incluídos.

Como critério de exclusão foram retiradas referências cruzadas redundantes, constantes em mais de uma base de dados; publicações como teses, dissertações, carta ao editor; e que não abordassem o assunto proposto.

Em seguida, dois autores da pesquisa revisaram e avaliaram, de forma independente, títulos e resumos dos artigos potencialmente relevantes para análise crítica. Os resumos que

apresentassem discordância eram submetidos a um terceiro avaliador. Foram incluídos na análise crítica 28 trabalhos, sendo todos publicados em língua inglesa. Por fim, foi realizada leitura integral, seguido de análise minuciosa de cada artigo.

Os estudos selecionados com os critérios utilizados para identificação, triagem, elegibilidade e inclusão, em cada estágio da pesquisa estão especificados no fluxograma (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma da representação esquemática dos métodos de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão de artigos na revisão sistemática, adaptada de acordo com o PRISMA *Flow Diagram*<sup>29</sup>

Fonte: Os autores

## Resultados

Por meio da associação dos métodos de busca foram identificados 28 trabalhos que atendiam aos critérios de inclusão sendo 35,7% dos artigos foram publicados no ano de 2013. O restante foram publicados nos anos de 2012 (25%), 2014 (21,4%) e 2015 (17,9%).

A maioria dos artigos foram publicados em quatro principais periódicos, sendo eles: *Diabetes Technology & Therapeutics* (21,4%), *Diabetes Care* (21,4%), ambos com seis publicações cada, *Medicine & Science in Sports & Exercise* (7,1%) e *Journal of Diabetes Science and Technology* (7,1%), ambos com duas publicações cada. De acordo com o WEBQUALIS da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), os periódicos foram classificados em B1, A1, A1 e B2, respectivamente, na área de Medicina I<sup>31</sup>. O restante foi publicado em periódicos diferentes, todos com apenas uma publicação cada.

De acordo com os objetivos dos artigos, 32% (n=9) contemplavam, principalmente, o assunto controle integrado em circuito fechado, que utilizam as bombas de insulina em conjunto com o monitoramento contínuo da glicose, os chamados “pâncreas artificiais”. Outros 29% (n=8) abordavam a relação entre o EF e o controle metabólico da doença. E, 21% (n=6) analisavam aspectos relacionados à insulina e aos quadros de hipoglicemia. Quatro artigos (14%) discutiam, principalmente, sobre alimentação, controle glicêmico, horários de refeições e suplementação alimentar. Somente um artigo (4%), classificado como estudo piloto, abordou o EF como forma de preservação das células beta-pancreáticas.

O Quadro 1 apresenta os 28 artigos em relação aos seguintes aspectos: autor; ano; periódico e assuntos principais. Nota-se, ainda, disparidade entre os assuntos principais. A maioria dos artigos menciona a terapia de tratamento realizada com as bombas de insulina e o monitoramento contínuo da glicemia, esses dois sistemas fechados juntos são conhecidos como “pâncreas artificial”. Outros assuntos estão relacionados à diminuição das doses de insulina, aos quadros de hipoglicemia logo após ou tardiamente a prática de EF, à suplementação, ao índice glicêmico dos alimentos e aos diferentes tipos, intensidade, volume, frequência e duração do EF para gerenciamento do controle metabólico.

| Autor                            | Ano  | Periódico                         | Assuntos principais                           |
|----------------------------------|------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|
| Breton M et al. <sup>13</sup>    | 2012 | <i>Diabetes</i>                   | Pâncreas artificial                           |
| Fintini D et al. <sup>36</sup>   | 2012 | <i>Horm. res. Paediatr.</i>       | EF / Equilíbrio metabólico                    |
| Garg S et al. <sup>17</sup>      | 2012 | <i>Diabetes technol. ther.</i>    | Insulina / Hipoglicemia                       |
| Maggio ABR et al. <sup>26</sup>  | 2012 | <i>Med. sci. sports exerc.</i>    | EF / DMO                                      |
| Schmidt S et al. <sup>38</sup>   | 2012 | <i>Diabetes technol. ther.</i>    | Pâncreas artificial                           |
| Tunar M et al. <sup>21</sup>     | 2012 | <i>J. diabetes its complicat.</i> | Pilates /Equilíbrio metabólico                |
| Van Bom AC et al. <sup>32</sup>  | 2012 | <i>J diabetes sci technol</i>     | Pâncreas artificial                           |
| Campbell MB et al. <sup>16</sup> | 2013 | <i>Diabetes care</i>              | Pâncreas artificial / EF/ Insulina            |
| Davey RJ et al. <sup>37</sup>    | 2013 | <i>Diabetes care</i>              | EF / Hipoglicemia                             |
| Davey RJ et al. <sup>39</sup>    | 2013 | <i>J Clin Endocrinol Metab.</i>   | Horário de EF / Hipoglicemia                  |
| Dubé MC et al. <sup>40</sup>     | 2013 | <i>Med. sci. sports exerc.</i>    | Suplementação / Insulina / Horário EF         |
| Elleri D et al. <sup>10</sup>    | 2013 | <i>Diabetes care</i>              | Pâncreas artificial                           |
| Fayh APT et al. <sup>25</sup>    | 2013 | <i>Eur J Nutr</i>                 | Suplementação proteica                        |
| Haidar A et al. <sup>12</sup>    | 2013 | <i>CMAJ</i>                       | Pâncreas artificial /Insulina /Glucagon       |
| Lascar N et al. <sup>42</sup>    | 2013 | <i>Trials</i>                     | Preservação de células $\beta$                |
| Luijf YM et al. <sup>11</sup>    | 2013 | <i>Diabetes care</i>              | Pâncreas artificial / Insulina / CG           |
| Yardley J et al. <sup>24</sup>   | 2013 | <i>Diabetes care</i>              | EF aeróbico / EF resistido                    |
| Breton M et al. <sup>9</sup>     | 2014 | <i>Diabetes technol. ther.</i>    | Pâncreas artificia / FC / Hipoglicemia        |
| Campbell MB et al. <sup>20</sup> | 2014 | <i>Diabetes care</i>              | Controle glicêmico / Índice glicêmico         |
| Campbell MB et al. <sup>15</sup> | 2014 | <i>PLOS ONE</i>                   | Insulina                                      |
| Danne T et al. <sup>14</sup>     | 2014 | <i>Diabetes technol. ther.</i>    | Pâncreas artificial / Insulina / Hipoglicemia |
| Garg S et al. <sup>18</sup>      | 2014 | <i>Diabetes technol. ther.</i>    | Hipoglicemia                                  |
| Turner D et al. <sup>23</sup>    | 2014 | <i>Diabet. med.</i>               | Volume de EF resistido                        |
| Campbell MB et al. <sup>19</sup> | 2015 | <i>Am. J. Clin. Nutr.</i>         | Dieta / Índice glicêmico                      |
| Nguyen T et al. <sup>45</sup>    | 2015 | <i>Pediatr. diabetes.</i>         | Aptidão muscular em DM1                       |
| Stenerson M et al. <sup>34</sup> | 2015 | <i>J diabetes sci technol</i>     | Pâncreas artificia / Insulina                 |
| Wilson DM et al. <sup>33</sup>   | 2015 | <i>Diabetes technol. ther.</i>    | Hipoglicemia                                  |
| Yardley JE et al. <sup>22</sup>  | 2015 | <i>Contemp. clin. Trials</i>      | EF resistido / Equilíbrio metabólico          |

### Quadro 1. Artigos incluídos por autor, ano de publicação, periódico e assuntos principais

**Legenda:** *Horm. res. Paediatr.*: Hormone Research Paediatrics; *Diabetes technol. Ther.*: Diabetes Technology & Therapeutics; *Med. sci. sports exerc.*: Medicine & Science in Sports & Exercise; *J. diabetes its complicat.*: Journal of Diabetes and Its Complications; *J diabetes sci technol.*: Journal of Diabetes Science and Technology; *J Clin Endocrinol Metab.*: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; *Eur J Nutr.*: European Journal of Nutrition; *CMAJ*: Canadian Medical Association Journal; *Diabet. med.*: Diabetic Medicine; *Am. J. Clin. Nutr.*: The American Journal of Clinical Nutrition; *Pediatr. diabetes.*: Pediatric Diabetes; *Contemp. clin. Trials*: Contemporary Clinical Trials; EF: Exercício Físico; DMO: Densidade Mineral Óssea; FC: Frequência Cardíaca; CG: Controle Glicêmico; DM1: Diabetes Mellitus tipo 1.

**Fonte:** Os autores

### Discussão

Todos os artigos analisados foram publicados em periódicos internacionais. Os principais achados desta revisão são bastante heterogêneos. Para melhor compreensão e discussão dos resultados optou-se por dividir o texto em eixos temáticos, constituídos por: Exercício físico, bomba de insulina e “pâncreas artificial”; Exercício físico, insulina e hipoglicemia; Exercício físico dieta e suplementação; e Exercício físico e controle metabólico. Sendo que cada artigo, por vezes, contemplava mais de um tema.

### *Exercício físico, bomba de insulina e “pâncreas artificial”*

O Controle Integrado em Circuito Fechado (*Integrated closed-loop control [CLC]*) é composto pela integração de monitoramento contínuo de glicose (MCG) com bomba de insulina (*Continuous Subcutaneous Insulin Infusion [CSII]*), conhecido como “pâncreas artificial”. Os autores testaram duas construções modulares de CLC: a primeira (*standard Control to Range [sCTR]*) consistia em prevenir e impedir extremas variações de glicose (hiper e hipoglicemia); a segunda (*enhanced Control to Range [eCTR]*) foi projetada para otimizar a normoglicemia (3,9-10 mmol/L), ambos os testes ocorreram durante 22 horas, em pacientes com DM1 e comparados com grupos controle. Durante os procedimentos, pacientes praticaram 30 min de exercício físico moderado (adultos: 50%  $VO_{2máx}$ ; adolescentes: percepção subjetiva de esforço <3). No teste 1 (*sCTR*) ocorreram riscos de episódios de hipoglicemia durante o exercício. No teste 2 (*eCTR*) riscos de eventos hipoglicêmicos aconteceram durante e após o exercício<sup>13</sup>.

Breton et al.<sup>9</sup> fizeram um estudo piloto com objetivo de estabelecer a viabilidade da adição de informação do monitoramento da Frequência Cardíaca (FC) integrada ao CLC sobre o risco de hipoglicemia durante e após o exercício físico, em DM1. O ensaio verificou que a inclusão da informação sobre o monitoramento da FC reduziu significativamente o declínio da glicose sanguínea durante o exercício ( $p=0,022$ ), além disso, o risco para hipoglicemia foi menor, também, no grupo experimental ( $p=0,3$ ). Houve menor número de eventos hipoglicêmicos durante o exercício ( $p=0,16$ ) e porcentagem maior de tempo dentro do intervalo alvo normoglicêmico em relação ao grupo controle (81% versus 75%).

Há grande evolução nos sistemas de monitoramento de glicemia e bombas de insulina. Haidar et al.<sup>12</sup> verificaram que sistema duplo, em circuito fechado, com administração de dois hormônios (insulina e glucagon) promoveu melhor equilíbrio metabólico, em curto prazo, quando comparado à terapia convencional, durante o exercício. Em outro estudo parecido, a administração subcutânea de glucagon foi quase sempre eficaz para prevenir a hipoglicemia quando a glicemia abaixava rapidamente após o EF<sup>32</sup>. Apesar desses achados, há a necessidade de mais pesquisas para confirmar essas descobertas.

O sistema de circuito fechado melhorou o controle da glicose no sangue sem aumentar o risco de hipoglicemia, durante 36 horas de acompanhamento em adolescentes com DM1. No entanto, quando não houve o controle e ajuste prévio para intensidade de exercício à dosagem de insulina após as refeições, o gerenciamento da normoglicemia falhou, sobretudo na administração de insulina basal, por meio do circuito fechado<sup>10</sup>. Refeições e atividades físicas provocam rápidas flutuações nos níveis de glicose no sangue. Esse fato desafia os sistemas de controle fechado com bombas de insulina, pois podem ocorrer atrasos nas vias subcutâneas de administração de insulina e erros na sensibilidade da glicemia.

Foram testados dois sistemas de controle integrado em circuito fechado e comparado com a autoadministração de insulina (circuito aberto), em pacientes com DM1. Esse estudo realizou-se durante o dia e a noite, interligado com os desafios do exercício e das refeições dos indivíduos. Os dois sistemas podem manter a glicemia dentro dos padrões de normalidade, bem como a autogestão da doença. Esses resultados favorecem a aceitação do chamado “pâncreas artificial” no gerenciamento da patologia<sup>11</sup>. Embora haja diversos fatores que influenciam o controle glicêmico em indivíduos que utilizam ou não o CLC, a inclusão de novas tecnologias integradas à essa ferramenta tem mostrado cada vez mais segurança e eficácia no gerenciamento do DM1.

### *Exercício físico, insulina e hipoglicemia*

Crises de hipoglicemia podem ocorrer durante a noite. Alguns fatores podem estar associados a esses episódios. Idade mais jovem, níveis menores de  $HbA_{1c}$ , exercícios,

sobretudo de alta intensidade, praticados durante o dia anterior e hipoglicemia no dia anterior estavam significativamente associados a maior frequência de hipoglicemia noturna<sup>33</sup>. Campbell et al.<sup>16</sup> realizaram pesquisa inédita sobre as reduções das doses de insulina de ação rápida no período pré e pós-exercício. Os autores verificaram que a redução de 50% na dose de insulina de ação rápida pós-treino, quando combinada à redução de insulina de ação rápida pré-treino, já reiterada pela literatura, conserva a glicemia e impede a hipoglicemia em até oito horas após o exercício. No entanto, esses pacientes, mesmo depois de realizar refeição pós-exercício, apresentavam risco de desenvolver hipoglicemia tardia.

Stenerson et al.<sup>34</sup> levantaram a hipótese de que a implementação de dados de um acelerômetro acoplado com bomba de insulina poderia reduzir a incidência de eventos hipoglicêmicos após os exercícios. Porém, os resultados não demonstraram diferenças estatisticamente significativas associadas ao uso desse acessório na prevenção da hipoglicemia em DM1. O tamanho pequeno da amostra e exigência de interpretação manual dos dados podem ter desempenhado papel limitante no estudo. Assim, os autores ainda são otimistas em relação às pesquisas futuras sobre o tema.

O gerenciamento preditivo de diminuição da glicose pode ajudar a prevenir a hipoglicemia. De acordo com valores expressos nos sensores de medição da glicose, parando a liberação de insulina na corrente sanguínea, em indivíduos que usam a bomba de insulina. Nesse sentido, esse gerenciamento preditivo diminuiu a ocorrência de hipoglicemia em 26,7%, quando comparado com sistemas sem suspensão de insulina. A duração média do tempo de hipoglicemia também foi significativamente menor (58 min versus 101 min, respectivamente). Durante o exercício físico, o limiar hipoglicêmico foi alcançado em 73% dos pacientes. Houve impedimento de episódios de hipoglicemia em 80% das experiências bem sucedidas.<sup>14</sup> Em estudos semelhantes, Garg et al.<sup>17,18</sup> evidenciaram que os recursos que suspendem a entrega de insulina quando ocorre diminuição da glicose abaixo de 70 mg/dl, por duas horas, sobretudo após sessões de exercícios, reduzem significativamente duração e gravidade da hipoglicemia, sem provocar hiperglicemia durante a recuperação.

No adulto, níveis de Hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) acima de 7% estão associados a risco progressivamente maior de complicações crônicas. A meta a ser atingida para o efetivo controle do diabetes é abaixo de 7% tanto no adulto como no adulto jovem. O critério médico e na dependência do tipo de paciente (crianças e idosos), o alvo pode ser ajustado em função do grau de risco de eventos de hipoglicemia<sup>35</sup>. Tipos diferentes de exercícios estão associados a diversos fatores no controle metabólico do DM1. Intervenções com exercícios aeróbicos não têm demonstrado efeitos significativos na redução da HbA<sub>1c</sub> em DM1<sup>5,8</sup>. Esses resultados podem ocorrer devido aos maiores riscos de hipoglicemia após o exercício. Esses pacientes tendem, então, a evitar esses riscos com ingestão maior de carboidratos e administração reduzidas de doses de insulina. Assim, minimizando os efeitos benéficos do exercício sobre a HbA<sub>1c</sub>. Pode-se inferir também que HbA<sub>1c</sub> seja impactada, principalmente, por outros fatores (dieta, regime de insulina e outros processos comportamentais / fisiológicas)<sup>22</sup>.

Fintini et al.<sup>36</sup>, também não encontraram correlação direta entre o nível de AF e controle metabólico, por meio dos exames de HbA<sub>1c</sub>, tanto em pacientes com DM1 como em pacientes controle. No entanto, o controle glicêmico (HbA<sub>1c</sub>) interferiu no desempenho cardiovascular. Crianças pré-púberes com DM1 apresentaram maior pressão arterial máxima, menor nível de atividade física e percepção alterada de AF, quando comparadas ao grupo controle. Nesse sentido, os profissionais da saúde devem alertar aos pacientes que um controle glicêmico ideal trás consigo alguns efeitos colaterais agudos indesejados e a hipoglicemia é um deles. Apesar disso, os benefícios em médio e longo prazo são bem mais relevantes para o paciente.

### *Exercício físico, dieta e suplementação*

Em relação à dieta em conjunto com a prática de atividade física, Campbell et al.<sup>20</sup> averiguaram que consumir alimentos com baixo índice glicêmico e com a redução da dose de insulina de ação rápida pós-exercício (50%) impede a hiperglicemia pós-prandial, diminui a presença de marcadores metabólicos e inflamatórios e, além disso, fornece proteção sobre hipoglicemia em até oito horas pós-exercício. Entretanto, o risco de hipoglicemia noturna ainda permanece. Por outro lado, Campbell et al.<sup>19</sup> observaram que refeições com alto índice glicêmico pós-exercício é capaz de induzir maior plenitude, redução de apetite e menos fome, independente da ação da insulina, em pacientes com DM1.

Apesar de Campbell et al.<sup>16</sup> observarem que a redução das doses de insulina de ação rápida nos períodos pré e pós-exercício estarem associadas à diminuição do risco de hipoglicemia pós-prandial, existem, ainda, consequências metabólicas mais profundas que precisam ser investigadas, em relação a essa estratégia. Para isso, Campbell et al.<sup>15</sup> realizaram estudo que abordava essa estratégia juntamente com a prática da corrida de alta intensidade. Os pesquisadores concluíram que essa técnica não induzia hipercetonemia (aumento da presença de corpos cetônicos no sangue), ou causavam outros distúrbios hormonais e metabólicos em indivíduos, do sexo masculino, com DM1. Contudo, os pacientes podem ser expostos a hiperglicemia logo após a refeição e, por isso, devem ser encorajados a monitorar a glicemia pós-exercício.

De acordo com a Associação Americana de Diabetes<sup>1</sup>, hiperglicemia pode ocorrer antes, durante e após vários tipos de exercício. Se o paciente se sente bem, sem presença de cetonas no sangue ou urina e há razão clara para o nível de glicemia elevado, como subdosagem de insulina ou refeição precedente, não há necessidade de adiar o exercício. No entanto, se existe privação de insulina de 12-48 h, certamente o indivíduo apresentará corpos cetônicos na circulação sanguínea e hiperglicemia. Nesses casos atividade física vigorosa deve ser evitada.

Fayh et al.<sup>25</sup> descreveram que suplementação com o aminoácido L-arginina (7g/dia), em curto prazo, é capaz de melhorar, em condições basais, a função endotelial e, consequentemente, o fluxo sanguíneo em adultos jovens com DM1, sem complicações secundárias. No entanto, este aminoácido não alterou essa variável após exercício físico. Por meio destes resultados pode-se pressupor que, durante o exercício, outros mecanismos de vasodilatação na microcirculação dos músculos ativos podem estar envolvidos.

Davey et al.<sup>37</sup> compararam a necessidade de reposição de carboidratos em indivíduos com DM1, em duas experiências relacionadas ao exercício físico aeróbico: o primeiro grupo realizou atividade com intensidade moderada, durante 30 min; o segundo grupo realizou atividade com intensidade moderada, durante 30 min, mais 10 segundos de *Sprint* final. Os resultados apontaram que não houve diferença significativa em relação à necessidade de infusão de glicose, em relação aos níveis de glicemia e em relação às concentrações de insulina plasmática em ambas condições experimentais. Os efeitos metabólicos da ingestão de carboidratos, da administração de insulina após refeições e do EF no sistema de infusão contínua de insulina subcutânea são variáveis importantes para o desenvolvimento de estratégias para o controle do metabolismo da glicose<sup>38</sup>. O monitoramento da ingestão de carboidratos, seja por contagem de carboidratos, intercâmbios, ou experiência com base em estimativa, continua a ser uma estratégia fundamental para alcançar um bom controle glicêmico.

### *Tipos de exercício físico e controle metabólico*

O horário da prática de atividades físicas também deve ser considerado. Não há evidência de um padrão bifásico no aumento de risco de hipoglicemia tardia em exercícios, de

intensidade moderada, executados após ao meio dia. Entretanto, o padrão bifásico de aumento de risco de quedas agudas da glicose foram encontrados em exercícios realizados no fim da tarde<sup>39</sup>.

Dubé; Lavoie; Weisnagel<sup>40</sup> constataram que a ingestão de 30 gramas de carboidratos antes de 60 minutos de exercícios de intensidade moderada ou antes de 60 minutos de exercícios de intensidade moderada intercalados com *sprints* intermitentes de alta intensidade podem ser estratégias seguras para evitar a hipoglicemia em usuários de insulina glargina/glulisina. Desse modo, o paciente DM1 pode optar pela escolha do tipo de exercício que se adeque ao estilo de vida que ele segue. O tipo e intensidade das intervenções também devem ser levadas em consideração. Exercícios de pilates, realizados três vezes por semana, durante doze semanas não apresentaram nenhuma melhora significativa no controle metabólico de pacientes com DM1. No entanto, em relação à performance física, como: potência de pico, potência média, flexibilidade e valores na altura do salto vertical aumentaram significativamente no grupo estudado, quando comparado ao grupo controle<sup>21</sup>.

O DM1 é caracterizado como doença autoimune. Células beta-pancreáticas, responsáveis pela produção da insulina, são acometidas, gradativamente, pelo sistema imunológico acarretando assim em processo de hiperglicemia crônica<sup>41</sup>. Assim, Lascar et al.<sup>42</sup> levantaram a hipótese do exercício físico preservar as funções metabólicas das células beta em indivíduos com DM1. Embora, este estudo ser o primeiro a analisar os efeitos do exercício nas funções das células beta desses pacientes e, até a publicação, estar em fase de recrutamento dos participantes e ainda não ter sido concluído, Chimen et al.<sup>7</sup> em revisão de literatura, demonstraram que o exercício melhora aptidão física, perfil lipídico, resistência à insulina, bem-estar, além de auxiliar na diminuição de riscos cardiovasculares e mortalidade em pessoas diagnosticadas com DM1 a muito tempo. O estímulo ao aumento da duração e intensidade da atividade física traz benefícios à preservação do desempenho das células beta-pancreáticas, evitando assim, complicações secundárias<sup>42</sup>.

O gerenciamento ineficaz ou a falta de terapia que integra medicação, exercícios físicos e dieta no acompanhamento do paciente com Diabetes Mellitus (tipo 1 ou tipo 2) pode ocasionar diversas complicações secundárias nesses indivíduos.<sup>43</sup> Osteoporose é problema de saúde crescente em indivíduos com DM1. Maggio et al.<sup>26</sup> investigaram os efeitos de nove meses de atividade física na densidade mineral óssea de indivíduos com DM1 em comparação com indivíduos saudáveis. Os resultados apontaram que atividades que utilizavam corda, bola e envolviam saltos e ginástica melhoravam a densidade mineral óssea em crianças com DM1 e em indivíduos saudáveis.

Os impactos agudos dos exercícios resistidos sobre a glicemia durante e nas 24 horas subsequentes ao exercícios foram comparados com o exercício aeróbico e com grupo controle. Os resultados demonstraram que exercícios resistidos provoca menor declínio inicial de glicose, durante a atividade. Entretanto, está associado às reduções mais prolongadas na glicemia pós-exercício do que o exercício aeróbico. Isso pode explicar a melhoria nos valores de HbA<sub>1c</sub> encontrados em estudos de exercício de resistência, mas não em exercícios aeróbicos em DM1<sup>24</sup>.

Yardley et al.<sup>22</sup> avaliaram possíveis efeitos de exercícios físicos resistidos em indivíduos com DM1 ativos fisicamente. O treinamento resistido foi realizado com intensidade moderada, 3 vezes por semana, com 7-8 exercícios, com 3 séries de 8 repetições e suas respectivas progressões e diferenciação na metodologia de treino de acordo com a adaptação e o princípio de individualidade do paciente. Os resultados deste protocolo ainda não está disponível, entretanto a discussão permite inferir que os resultados ajudarão a esclarecer o papel do exercício de força como metodologia complementar no tratamento desses pacientes.

Em outra intervenção com exercícios resistidos em pacientes com DM1, analisou-se a concentração de Interleucina – 6, (que é um importante fator de regulação do metabolismo e função imunológica)<sup>44</sup>, após o exercício resistido e a relação com a hiperglicemia. O estudo apontou que concentrações de IL-6 aumentam progressivamente após o ampliação do volume e intensidade de exercícios com peso, diretamente. Por meio dos resultados obtidos pode-se concluir que há correlação entre o aumento de IL-6 e diminuição de hiperglicemia pós-exercício em DM1<sup>23</sup>. Em relação à aptidão física, crianças que apresentavam bom controle glicêmico ( $HbA_{1c} \leq 7,5\%$ ) não apresentaram sinais de alterações musculares. Enquanto que pacientes com mal controle glicêmico ( $HbA_{1c} \geq 9,5\%$ ) apresentaram alterações na capacidade muscular aeróbica<sup>45</sup>.

Tendo em vista os aspectos analisados na presente revisão, entende-se que a temática ainda necessita de investigações mais abrangentes devido à heterogeneidade dos dados. Pesquisas futuras que incluam outros desenhos de estudos e outras bases de dados podem ajudar a elucidar as questões que ainda não foram respondidas. Profissionais da saúde devem estimular a prática regular de EF para o gerenciamento do DM1.

## Conclusões

Um dos grandes desafios para assegurar boa gestão do metabolismo da doença com a prática de exercícios físicos são relacionados ao controle glicêmico e aos quadros de hipoglicemia durante, logo após ou tardiamente após a intervenção. Esse quadro tem estimulado diversas estratégias para manter as taxas normoglicêmicas, sobretudo em ensaios cujos pacientes utilizam o monitoramento contínuo da glicemia em conjunto com o sistema de infusão de insulina (bomba de insulina) os chamados “pâncreas artificiais”. Diversos algoritmos tem sido testados para que haja a cessação de insulina em casos de predisposição à hipoglicemia.

O exercício aeróbico, de diferentes intensidades, de forma direta ou indireta, mostrou-se eficaz no gerenciamento agudo de diversas variáveis clínicas dos pacientes. No entanto, em relação ao controle metabólico, esse tipo de exercício não produziu melhora nos exames de hemoglobina glicosilada ( $HbA_{1c}$ ).

Outros tipos de exercício, como pitaltes e exercício resistido, também mostraram-se eficazes no controle clínico e metabólico da enfermidade. Efeitos do exercício físico em conjunto com dieta adequada, horários de refeições e suplementação de aminoácidos evidenciaram estratégias positivas para o controle glicêmico, diminuição de risco de doenças secundárias, melhora de exames clínicos e preservação de funções vitais de pacientes com DM1.

## Referências

1. Chiang JL, Kirkaman LS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 Diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37(7):2034-54. DOI: 10.2337/dc14-1140.
2. Robertson K, Adolfsson P, Scheiner G, Hanas R, Riddell MC. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr diabetes* 2009;10(12):154-68. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00567.x.
3. Quirk H, Blake H, Tennyson R, Glazebrook C. Physical activity interventions in children and young people with Type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Diabet. med* 2014;31(10):1163-73. DOI: 10.1111/dme.12531.
4. Macmillan F, Firk A, Mutrie N, Matthews L, Robertson K, Saunders DH. A systematic review of physical activity and sedentary behavior intervention studies in youth with type 1 diabetes: study characteristics, intervention design, and efficacy. *Pediatr diabetes* 2014;15(3):175-89. DOI: 10.1111/pedi.12060.

5. Kennedy A, Nirantharakumar K, Chimen M, Pang TT, Hemming K, Andrews MC, et al. Does exercise improve glycaemic control in type 1 diabetes? A systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2013; 8(3):1-10. DOI: 10.1371/journal.pone.0058861.
6. Yardley J, Mollard R, Malcintosh A, MacMillan F, Wicklow B, Berard L, et al. Vigorous intensity exercise for glycaemic control in patients with type 1 diabetes. *Can J Diabetes* 2013;37(6):427-32. DOI:10.1016/j.jcjd.2013.08.269.
7. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews MC, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia* 2012;55(3):542-51. DOI: 10.1007/s00125-011-2403-2.
8. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Buyse L, Cheung SS, Berthoin S, et al. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Sports Med.* 2012;42(12):1059-80. DOI: 10.2165/11635380-000000000-00000.
9. Breton MD, Brown SA, Karvetski CH, Kollar L, Topchyan KA, Anderson SM, et al. Adding heart rate signal to a control-to-range artificial pancreas system improves the protection against hypoglycemia during exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014;16(8):506-11. DOI: 10.1089/dia.2013.0333.
10. Elleri D, Allen JM, Kumareswaran K, Leelarathna L, Nodale M, Caldwell K, et al. Closed-loop basal insulin delivery over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(4):838-44. DOI:10.2337/dc12-0816.
11. Luijck YM, DeVries JH, Zwinderman K, Leelarathna L, Nodale M, Caldwell K, et al. Day and night closed-loop control in adults with type 1 diabetes: a comparison of two closed-loop algorithms driving continuous subcutaneous insulin infusion versus patient self-management. *Diabetes Care* 2013;36(12):3882-87. DOI:10.2337/dc12-1956.
12. Haidar A, Legault L, Dallaire M, Alkhateeb A, Coriati A, Messier V, et al. Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial. *CMAJ* 2013;185(4):297-305. DOI: 10.1503/cmaj.121265.
13. Breton M, Farret A, Bruttomesso D, Anderson S, Magni L, Patek S, et al. Fully integrated artificial pancreas in type 1 diabetes: modular closed-loop glucose control maintains near normoglycemia. *Diabetes* 2012; 61(9):2230-37.
14. Danne T, Tsioli C, Koordonouri O, Blaesig S, Remus K, Roy A, et al. The PILGRIM Study: in silico modeling of a predictive low glucose management system and feasibility in youth with type 1 diabetes during exercise. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(6):338-47. DOI: 10.1089/dia.2013.0327.
15. Campbell MD, Walker M, Trenell MI, Luzio S, Dunseath G, Tuner D, et al. Metabolic implications when employing heavy pre- and post-exercise rapid-acting insulin reductions to prevent hypoglycemia in type 1 diabetes patients: a randomised clinical trial. *Plos One* 2014;9(5):1-9. DOI:10.1371/journal.pone.0097143.
16. Campbell MD, Walker M, Trenell MI, Jackovljevic DG, Stevenson EJ, Bracken RM, et al. Large pre- and post-exercise rapid-acting insulin reductions preserve glycemia and prevent early- but not late-onset hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(8):2217-24. DOI: 10.2337/dc12-2467.
17. Garg, SK. et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes Technol Ther* 2012;14(3):205-9. DOI:10.1089/dia.2011.0292.
18. Garg SK, Brazg RL, Bailey TS, Buckingham BA, Slover RH, Klonoff DC, et al. Hypoglycemia begets hypoglycemia: the order effect in the ASPIRE in-clinic study. *Diabetes Technol Ther* 2014;16(3):125-30. DOI: 10.1089/dia.2013.0219.
19. Campbell MD, Gonzalez JT, Rumbold PL, Walker M, Shaw JA, Stevenson EJ, et al. Comparison of appetite responses to high- and low-glycemic index postexercise meals under matched insulinemia and fiber in type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(3):478-86. DOI:10.3945/ajcn.114.097162.
20. Campbell MD, Walker M, Trenell MI, Stevenson EJ, Turner D, Bracken RM, et al. A Low-glycemic index meal and bedtime snack prevents postprandial hyperglycemia and associated rises in inflammatory markers, providing protection from early but not late nocturnal hypoglycemia following evening exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(7):1845-53. DOI: 10.2337/dc14-0186.
21. Tunar M, Ozen S, Goksen D, Asar G, Bediz CS, Darcan S. The effects of Pilates on metabolic control and physical performance in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2012;26(4): 348-51. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2012.04.006.

22. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Goldfield GS, Donovan L, et al. Resistance exercise in already-active diabetic individuals (READI): study rationale, design and methods for a randomized controlled trial of resistance and aerobic exercise in type 1 diabetes. *Contemp Clin Trials* 2015;41(4):129-38. DOI: 10.1016/j.cct.2014.12.017.
23. Turner D, Luzio S, Kilduff LP, Gray BJ, Dunseath G, Bain SC, et al. Reductions in resistance exercise-induced hyperglycaemic episodes are associated with circulating interleukin-6 in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2014;31(8):1009-13.
24. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Balaa N, Malclm J, et al. Resistance versus aerobic exercise. *Diabetes Care* 2013;36(3):537-42. DOI: 10.2337/dc12-0963.
25. Fayh APT, Krause M, Rodrigues-Krause J, Ribeiro JL, Ribeiro JP, Friedman R, et al. Effects of L-arginine supplementation on blood flow, oxidative stress status and exercise responses in young adults with uncomplicated type I diabetes. *Eur J Nutr* 2013;52(3):975-83. DOI: 10.1007/s00394-012-0404-7.
26. Maggio ABR, Rizzoli RR, Marchand LM, Ferrari S, Beghetti M, Farpour-Lambert NJ. Physical activity increases bone mineral density in children with type 1 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44(7):1206-11. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3182496a25.
27. Petticrew M, Roberts H. *Systematic Reviews in the Social Sciences: A Practical Guide*. Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2006. DOI: 10.1002/9780470754887.
28. BRASIL, Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília :Editora do Ministério da Saúde; 2012.
29. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int J Sug* 2010;8(5):336-41. DOI:10.1371/journal.pmed.1000097.
30. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration, 2011. [Acesso em: 24/03/2016]. Disponível em: <http://training.cochrane.org/handbook>
31. CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior. Plataforma Sucupira. [Acesso em: 25/03/2016] Disponível em: <https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/veiculoPublicacaoQualis/listaConsultaGeralPeriodicos.jsf>
32. Van Bom AC, Jonker LD, Koebrugge R, Koops R, Hoekstra JB, DeVries JH. Feasibility of a bihormonal closed-loop system to control postexercise and postprandial glucose excursions. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6(5):1114-22.
33. Wilson DM, Kalhoum PM, Maahs DM, Chase HP, Messer L, Buckingham BA, et al. Factors associated with nocturnal hypoglycemia in at-risk adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2015;17(6):385-91. DOI: 10.1089/dia.2014.0342.
34. Stenerson M, Cameron F, Payne SR, Payne SL, Ly TT, Wilson DM, et al. The Impact of Accelerometer use in exercise-associated hypoglycemia prevention in type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9(1):80-85. DOI: 10.1177/1932296814551045.
35. Sumita MN, Adriolo A. A. Importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus e na avaliação de risco das complicações crônicas. *J. Bras. Pat. Med. Lab* 2008;44(3):169-74. DOI: 10.1590/S1676-24442008000300003.
36. Fintini D, Di Giacinto B, Brufani C, Cafiero G, Patera PI, Turchetta A, et al. Impaired energy expenditure despite normal cardiovascular capacity in children with type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr* 2012;78(1): 1-7. DOI: 10.1159/000339465.
37. Davey RJ, Bussau VA, Paramalingam N, Ferreira LD, Mun Lim E, Davis EA, et al. A 10-s Sprint performed after moderate-intensity exercise neither increases nor decreases the glucose requirement to prevent late-onset hypoglycemia in individuals with type1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(12):4163-65. DOI:10.2337/dc12-2198.
38. Schmidt S, Finan DA, Duun-Henriksen AK, Jorgensen JB, Madsen H, Bengtsson H, et al. Effects of everyday Life events on glucose, insulin, and glucagon dynamics in continuous subcutaneous insulin infusion-treated type 1 diabetes: collection of clinical data for glucose modeling. *Diabetes Technol Ther* 2012;14(3):210-17. DOI: 10.1089/dia.2011.0101.

39. Davey RY, Howe W, Paramalingam M, Ferreira LD, Davis EA, Fournier PA, et al. The effect of midday moderate-intensity exercise on postexercise hypoglycemia risk in individuals with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(7):2908-14. DOI: 10.1210/jc.2013-1169.
40. Dubé MD, Lavoie C, Weisnagel SJ. Glucose or intermittent high-intensity exercise in glargine/gulisine users with T1DM. *Med Sci Sports Exerc* 2013;45(1):3-7. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31826c6ad3.
41. Atkinson MA, Esenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358(9263):221-29.
42. Lascar N, Kennedy A, Jackson N, Daley A, Downswell G, Thompson D, et al. Exercise to preserve beta cell function in recent-onset type 1 diabetes mellitus (EXTOD) - a study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials* 2013;14(1):1-11. DOI: 10.1186/1745-6215-14-180.
43. Pedicino D, Liuzzo G, Trotta F, Giglio AF, Martini F, Zaccardi F, et al. Adaptive immunity, inflammation, and cardiovascular complications in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2013;2013(1):1-11. DOI: 10.1155/2013/184258.
44. Ellingsgaard H, Haulesmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio LL, Meier DT, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1. *Nat Med* 2011;17(11):1481-89. DOI:10.1038/nm.2513.
45. Nguyen T, Obeid J, Walker RG, KrauseMP, Hawke TJ, McAssey K, et al. Fitness and physical activity in youth with type 1 diabetes mellitus in good or poor glycemic control. *Pediatr Diabetes* 2015;16(1):48-7. DOI:10.1111/pedi.12117.

**Agradecimentos:** Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Recebido em 26/11/15.

Revisado em 25/03/17.

Aceito em 06/05/17.

---

**Endereço para correspondência:** Danilo Francisco da Silva Marçal. Rua Paraíso 345, Bairro Jardim Marumby, Maringá, PR, CEP 87005—260. E-mail: danilofsm@msn.com