



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

LUCAS RAPHAEL BENTO E SILVA

**AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA E
EFEITOS DE DIFERENTES INTENSIDADES DE TREINAMENTO
FÍSICO EM ADULTOS COM DIABETES TIPO 2**

**Goiânia
2021**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

[] Dissertação [X] Tese

2. Nome completo do autor

Lucas Raphael Bento e Silva

3. Título do trabalho

"AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA E EFEITOS DE DIFERENTES INTENSIDADES DE TREINAMENTO FÍSICO EM ADULTOS COM DIABETES TIPO 2".

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

- a) consulta ao(a) autor(a) e ao(a) orientador(a);
 - b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.
- O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **LUCAS RAPHAEL BENTO E SILVA, Discente**, em 19/03/2021, às 01:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cristina Silva Rebelo, Professor do Magistério Superior**, em 19/03/2021, às 09:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1953631** e o código CRC **B7D96329**.

LUCAS RAPHAEL BENTO E SILVA

**AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA E
EFEITOS DE DIFERENTES INTENSIDADES DE TREINAMENTO
FÍSICO EM ADULTOS COM DIABETES TIPO 2**

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde da Universidade Federal de Goiás
para obtenção do Título de Doutor em
Ciências da Saúde.

Orientadora: Dr^a Ana Cristina Silva Rebelo

**Goiânia
2021**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Silva, Lucas Raphael Bento

Avaliação da modulação autonômica cardíaca e efeitos de
diferentes protocolos de treinamento físico em adultos com diabetes tipo
2 [manuscrito] / Lucas Raphael Bento Silva. - 2021.

xvii, 127 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Ana Cristina Silva Rebelo.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade
de Medicina (FM), Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde, Goiânia, 2021.

Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Diabetes tipo 2. 2. Modulação autonômica cardíaca. 3. Treinamento
físico. 4. Adultos. 5. HIIT. I. Rebelo, Ana Cristina Silva, orient. II. Título.

CDU 612.17



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE MEDICINA

ATA DE DEFESA DE TESE

Ata Nº **06/2021** da sessão de Defesa de Tese de **Lucas Raphael Bento e Silva** que confere o título de Doutor em **Ciências da Saúde**, na área de concentração em **Patologia, Clínica e Tratamento das Doenças Humanas**.

Aos **quatro dias do mês de março de dois mil e vinte e um**, a partir das **08:00**, por meio de videoconferência, realizou-se a sessão pública de Defesa de Tese intitulada **AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA E EFEITOS DE DIFERENTES INTENSIDADES DE TREINAMENTO FÍSICO EM ADULTOS COM DIABETES TIPO 2**". Os trabalhos foram instalados pela Orientadora, Professora Doutora **Ana Cristina Silva Rebelo (ICB/UFG)** com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professora Doutora **Maria Sebastiana Silva (FEFD/UFG)**, membro titular interno; Professor Doutor **Célio Antônio de Paulo Júnior (UNIARAGUAIA)**, membro titular externo; Professor Doutor **Paulo Roberto Viana Gentil (FEFD/UFG)**, membro titular interno; Professor Doutor **Thomas Beltrame (UNICAMP)**, membro titular externo. Durante a arguição os membros da banca **não fizeram** sugestão de alteração do título do **trabalho**. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Tese tendo sido o candidato **aprovado** pelos seus membros. Proclamados os resultados pela Professora Doutor **Ana Cristina Silva Rebelo**, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos **quatro dias do mês de março de dois mil e vinte e um**.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Roberto Viana Gentil, Professor do Magistério Superior**, em 04/03/2021, às 11:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Thomas Beltrame, Usuário Externo**, em 04/03/2021, às 11:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cristina Silva Rebelo, Professor do Magistério Superior**, em 04/03/2021, às 12:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Sebastiana Silva, Professora do Magistério Superior**, em 04/03/2021, às 12:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **LUCAS RAPHAEL BENTO E SILVA, Discente**, em 04/03/2021, às 12:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **CELIO ANTONIO DE PAULA JUNIOR, Usuário Externo**, em 05/03/2021, às 18:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1909145** e o código CRC **CEA2F6B4**.

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno (a): Lucas Raphael Bento e Silva

Orientador (a): Dr^a. Ana Cristina Silva Rebelo

Membros:

1. Dr^a. Ana Cristina Silva Rebelo

2. Dr^a. Maria Sebastiana Silva

3. Dr. Célio Antônio de Paula Júnior

4. Dr. Paulo Roberto Viana Gentil

5. Dr. Thomas Beltrame

Suplentes:

6. Dr^a. Nayara Yamada Tambúrus

7. Dr. Cláudio André Barbosa de Lira

Data: 04/03/2021

*“...Eu não era a escolha de ninguém
Jamais alguém olhou pra mim
Quem sou eu para ti?”*

*Improvável, mas escolhido
Incapaz, mas vencedor em Ti...”*

- Davi Passamani

DEDICATÓRIA

*Ao Deus, em quem creio.
Aos meus pais, que me deram a vida e lutaram sempre para que
chegasse até aqui.
A minha esposa, que confiou, acreditou e entendeu todas as
circunstâncias que o vôo para o alcance de sonho grande traz para as
nossas vidas.
Ao meu filho, por trazer mais cor aos meus dias cinzas, por ser a
extensão da minha vida.
Aos meus pacientes, que foram pacientes de verdade e que entregaram
suas vidas em minhas mãos.
EU CONSEGUI!*

AGRADECIMENTOS

Aqui estou eu, finalizando mais um passo na minha tão recente trajetória acadêmica. Quem diria que o menino oriundo da escola pública de um bairro da periferia de Goiânia um dia se tornaria doutor, quando por vezes viu muitos de seus colegas se perderem ao longo do caminho. E é por isso que meu ser transborda gratidão. Muitos foram os percalços até chegar nesta etapa da caminhada. Então se encontrar seu nome nessa seção, saiba que você fez/faz parte da minha vida.

Inicialmente, eu quero agradecer a Deus. Dizem que a fé é a certeza das coisas que não vemos, e muito dos meus momentos até aqui foram construídos a partir da minha fé em Deus... Ele que me deu a vida, possibilitou-me caminhar por essa estrada, e a continuar mesmo que inúmeras fossem as quedas. Afinal, qual pós-graduando nunca cantou: “Mestre, eu preciso de um milagre...”?

Aos meus pais, Divino e Sirley, por fazerem muitas vezes muito além do que estava ao vosso alcance para que a minha vida fosse um pouco menos complicada que a de vocês. Eu serei eternamente grato por tudo, por cada dia difícil, por cada esforço, por cada lágrima, por cada sorriso e por todas as lutas. Será lindo contar para todos que o filho do motorista e da dona de casa se tornará DOUTOR. Eu venci por vocês!

A minha esposa, Bruna, por estar comigo desde o início da caminhada. Obrigado por tamanha paciência, compreensão e motivação para que eu chegasse até aqui. Obrigado por entender as horas e horas que passei dentro do quarto, por ter aberto mão de vários momentos de diversão sem discutir, sem reclamar, por ouvir todas as minhas teorias sobre a relação entre exercício físico e o coração, por acreditar em mim mesmo quando eu não acreditei. E, por me dar o melhor presente que eu poderia ganhar nesse período: o nosso filho! Eu venci por você!

Ao meu filho, Matheus, por trazer mais cores aos meus dias nublados, por ter nascido no momento certo para mim, por ser a realização do meu maior sonho. Obrigado por todos os sorrisos, por todos os abraços e beijos, por me motivar mesmo sem saber. Obrigado por me fazer entender que a

vida é muito mais que uma tela de computador e que um título! Eu venci para você!

A minha grande família, por entenderem todas as faltas nas festas e demais eventos. E, em especial, a Adelila por acreditar em tudo isso mais do que eu mesmo, amo vocês!

A todos os amigos, que passarão ou ainda estão no meu caminho, vocês foram imprescindíveis nessa caminhada, cada palavra de apoio, cada mensagem, sorriso e abraço, ajudaram-me a não desistir. Em especial a Nayara, Nuely, Miguel, Oliver, Gabriel, por estarem sempre aqui.

As amigas, “Camilas”, por tornarem esse momento mais leve e mais alegre. A Camila Seguro, por ser aquela amizade que é um verdadeiro encontro de almas, amizade rápida e fácil que trouxe mais leveza e me fez entender que é possível acreditar nas pessoas mais uma vez, e outra vez também, não é mesmo?! A Camila Grasielle, por ser uma colega de trabalho que se tornou colega da pós-graduação e amiga para a vida, obrigado por estar perto desde o início e por fazer parte de tudo isso.

Aos colegas e amigos do NUPREC-UFG, Núcleo de Pesquisa em Reabilitação Cardíaca da Universidade Federal de Goiás, é uma honra estar presente desde a criação desse grupo. Fico imensamente feliz por acompanhar a evolução de cada um, e a nossa evolução enquanto grupo. Obrigado pelas pesquisas, parcerias e momentos de descontração que devem fazer parte da vida de todo pós-graduando (para que a gente não surte todo dia, né?!). Todos vocês têm o meu carinho e gratidão!

Aos laboratórios parceiros, por sempre estarem dispostos a nos auxiliar, em especial ao LAFINS e LAMOVH.

A minha orientadora, Prof^a. Dra. Ana Cristina Silva Rebelo, por me orientar além da pós-graduação. Todos os seus ensinamentos foram guardados e serão levados por toda a minha vida. Você me transformou em um pesquisador, em uma pessoa melhor, em um professor melhor, em um amigo melhor, por mostrar que devemos acreditar nas pessoas. Já te disse inúmeras vezes, mas cabe repetir: “Nem com todas as palavras do mundo, jamais conseguirei expressar minha gratidão por tudo o que fez por mim nesses dez anos de parceria!” Que sorte a minha ter sido seu orientando!

Obrigado por sempre confiar em mim e por acreditar em mim mais do que eu mesmo.

Aos professores, Dr^a Maria Sebastiana, Dr. Paulo Gentil, Dr. Antônio Zamuner e Dr. Thomas Beltrame, por terem compartilhado seu conhecimento de maneira gratuita e por não medirem esforços para que eu aprendesse com eles.

A Coordenação e Secretaria, em especial a Valdecina (Val), do “Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde”, por seu empenho e luta por uma pós-graduação de qualidade.

Aos amigos professores do curso de Educação Física do UniAraguaia por dividirmos a ânsia e o desejo de uma Educação Física de qualidade.

Aos meus alunos, de todos os tipos, por me fazerem entender que é preciso crescer e buscar alçar vôos cada vez mais altos. O conhecimento não para e ele precisa ser compartilhado com qualidade.

Aos meus pacientes, sempre tão doces e meigos, por me fazerem acreditar que tudo é possível, que não há distância para nos impedir de ir atrás de melhorias para a nossa qualidade de vida, por entregarem suas vidas em minhas mãos e por confiarem no meu trabalho e conhecimento, sem vocês nada disso existiria. Espero poder-lhes encontrar em outros momentos e projetos. Essa vitória é nossa!

A CAPES e CNPq, pelo suporte financeiro.

Ao grupo do facebook “Bolsistas Capes” por todas as informações, auxílio e motivação durante o processo. A caminhada, com certeza, foi menos árdua por saber que havia pessoas tão desesperadas como eu.

E por último, mas não menos importante, agradeço a mim mesmo. Pensei que poderia parecer egocêntrico da minha parte, mas não! Não mesmo! Além das pessoas próximas, só eu sei de todas as vezes que surtei (ainda que um pouquinho) durante esses quatro anos. Apesar de tudo, eu venci a luta interna, o aumento da ansiedade, as noites sem dormir, as lágrimas derramadas, os cabelos que caíram (ficaram as entradas). Eu surtei, chorei, mas eu venci! E de tudo isso, o aprendizado que fica é a RESILIÊNCIA. É sempre preciso nos adaptarmos a todas as situações.

Por fim: “Se chorei ou se sorri, o importante é que emoções eu vivi!”

SUMÁRIO

11 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	7
2.1 OBJETIVOS GERAL.....	7
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
3 MÉTODOS.....	8
3.2 CASUÍSTICA E LOCAL DO ESTUDO	8
3.3 DELINAMENTO DOS ESTUDOS	10
3.4 – PROCEDIMENTOS AVALIATIVOS	15
3.4.1 <i>Anamnese e avaliação clínica.....</i>	<i>16</i>
3.4.2 <i>Avaliação bioquímica</i>	<i>16</i>
3.4.3 <i>Avaliação da modulação autonômica cardíaca.....</i>	<i>17</i>
3.4.4 <i>Avaliação da aptidão cardiorrespiratória.....</i>	<i>17</i>
3.5 PROTOCOLOS DE INTERVENÇÃO	19
3.6 ANÁLISE DOS DADOS	20
3.6.1 <i>Análise da variabilidade da frequência cardíaca.....</i>	<i>20</i>
3.6.2 <i>Análise monoexponencial da FC</i>	<i>21</i>
3.6.3 <i>Análise linear da frequência cardíaca de recuperação</i>	<i>23</i>
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
4 PUBLICAÇÕES	26
ARTIGO 1 – AVALIAÇÃO DO CONTROLE AUTONÔMICO CARDÍACO EM ADULTOS COM DIABETES TIPO 2: UM ESTUDO CASO-CONTROLE.....	26
ARTIGO 2 - INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE E CONTÍNUO MODERADO NA FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA DE PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2: UM ESTUDO CONTROLADO RANDOMIZADO	52
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	79
6 ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O DOUTORADO.....	81
REFERÊNCIAS	84
ANEXOS E APÊNDICES.....	98

TABELAS, FIGURAS E ANEXOS

Seção 3 - Métodos	
Figura 1. Fluxograma geral do estudo.....	9
Figura 2. Linha do tempo do estudo.....	10
Figura 3 Diagrama do fluxo de seleção e inclusão de participantes no estudo 1.....	12
Figura 4. Diagrama do fluxo do estudo 2.....	14
Figura 5. Ilustração da caracterização exponencial da resposta da FC _{off} durante a transição exercício-recuperação.....	23
Seção 4 - Publicações	
Artigo 1 – Avaliação do controle autonômico cardíaco em adultos com diabetes tipo 2: um estudo caso-controle	
Figura 1. Diagrama do fluxo de seleção e inclusão de participantes no estudo.....	31
Figura 2. Comportamento da recuperação da frequência cardíaca.....	39
Tabela 1. Caracterização dos indivíduos avaliados.....	37
Tabela 2. Comparação dos índices da variabilidade frequência cardíaca.....	38
Tabela 3. Regressão linear múltipla entre a cinética e variabilidade da frequência cardíaca e as variáveis ajustadas GJ.....	40
Artigo 2 - Influência do treinamento intervalado de alta intensidade e contínuo moderado na função autonômica cardíaca de pacientes diabéticos tipo 2: um estudo controlado randomizado	
Figura 1. Diagrama do fluxo do estudo.....	55
Figura 2. Protocolos utilizados no estudo.....	62
Tabela 1. Características e medicamentos dos voluntários que concluíram o programa de treinamento físico.....	56
Tabela 2. Análise linear e simbólica da variabilidade da frequência cardíaca em grupos submetidos ao programa de intervenção.....	65
Tabela 3. Avaliação da cinética do FC no início e no fim do programa de intervenção.....	66

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AHA: *American Heart Association*
CC: circunferência da cintura
CEP: Comitê de Ética em Pesquisa
CNS: Conselho Nacional de Saúde
CT: colesterol total
DAC: doença arterial coronariana
DM: *diabetes mellitus*
DT1: *diabetes mellitus* tipo 1
DM2: *diabetes mellitus* tipo 2
E: estatura
FC: frequência cardíaca
FC_{máx.}: frequência cardíaca máxima
FC_{off}: frequência cardíaca de recuperação
FC_{on}: resposta *on* da frequência cardíaca
FC_{rep}: Frequência cardíaca de repouso
FCR: Frequência cardíaca de recuperação
FFT: *Fast Fourier Transform*
HF: *high frequency*
FEFD: Faculdade de Educação Física e Dança
GJ: glicemia de jejum
GO: Goiás
HbA1c: hemoglobina glicada
HDL-c: lipoproteína de alta densidade colesterol
HF: *High Frequency*
HIIT: *high intensity interval training*
IR-R: intervalo R-R
IDF: *International Diabetes Federation*
IMC: índice de massa corporal
LaFiNS: Laboratório de Fisiologia, Nutrição e Saúde
LF: *Low Frequency*
LV: limiar ventilatório
MC: massa corporal
min.: minutos
NO: óxido nítrico
PA: pressão arterial
PAD: pressão arterial diastólica
PAS: pressão arterial sistólica
OMS: Organização Mundial da Saúde
RI: resistência à insulina
RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos R-R normais adjacentes
RPE: avaliação do esforço perceptível
SDNN: desvio padrão de todos os intervalos R-R normais gravados em um intervalo de tempo
SNA: sistema nervoso autônomo

SNP: sistema nervoso parassimpático
SNS: sistema nervoso simpático
SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*
TCMI: treino contínuo de moderada intensidade
TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TECP: Teste de Esforço Cardiopulmonar
TG: triglicerídeos
TT: tempo de teste
UFG: Universidade Federal de Goiás
VFC: variabilidade da frequência cardíaca
VO2: consumo de oxigênio
vVO2max: velocidade associado ao VO2max
VO2máx: consumo máximo de oxigênio
VO2máx: consumo pico de oxigênio MC: massa corporal

RESUMO

INTRODUÇÃO: O diabetes mellitus é uma desordem metabólica caracterizada pelo aumento na concentração sanguínea de glicose. O diabetes mais comum é o tipo 2, cerca de 95% dos casos de diagnóstico da doença, resultante da interação genética e dos fatores de risco, em especial a alimentação inadequada e a inatividade física. O quadro crônico de hiperglicemia pode gerar complicações como aumento da incidência de doenças cardiovasculares, complicações renais e oftalmológicas e lesões em fibras nervosas. Dentre as medidas de tratamento, as mais difundidas são as farmacológicas, no entanto, o exercício físico é visto como uma efetiva estratégia não farmacológica. Ainda não se tem um consenso sobre o melhor tipo de programa de exercícios físicos voltados para esse público. Apesar das evidências apontarem que os exercícios físicos aeróbios de intensidade moderada que, têm sido os mais utilizados em pessoas com diabetes tipo 2, nos últimos anos, têm crescido a prescrição de treinos intervalados de alta intensidade. Os protocolos ainda não são bem definidos e tampouco estão esclarecidos os seus efeitos sobre as complicações do DM2, em especial sobre a modulação autonômica cardíaca em repouso e durante exercício físico. **OBJETIVO:** Avaliar a modulação autonômica cardíaca e os efeitos de diferentes protocolos de exercícios físicos em adultos diagnosticados com diabetes tipo 2. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo experimental e conta com dois artigos mostrados na seção “Publicações”. O artigo I, que teve características de um estudo do tipo caso-controle, envolveu noventa e três adultos de meia-idade estratificados em dois grupos: controle (GC, n = 34) e diabéticos (GD, n = 59). Todos os participantes realizaram exames bioquímicos para confirmação do diagnóstico de DM2, coleta dos intervalos R-R para análise da variabilidade da frequência cardíaca, e teste de esforço cardiopulmonar para quantificação da frequência cardíaca de recuperação (FCR). Por fim, no estudo II 44 adultos diabéticos, tempo de diagnóstico > 5 anos, foram recrutados e estratificados em três grupos, de acordo com a intensidade do exercício físico que realizaram, HIIT-30:30 (n=15, idade 59.13 ± 5.57), HIIT-2:2 (n=14, idade 61.20 ± 2.88) e TCMI (n=15, idade 58.50 ± 5.26). Todos foram submetidos à anamnese, avaliação da aptidão cardiorrespiratória e da modulação autonômica cardíaca, e foram submetidos aos programas de exercício físico por oito semanas. Para a análise estatística, nos artigos foram realizados o teste de Shapiro-Wilk para a normalidade e o teste de Levene para a homogeneidade. No artigo I, para a comparação das variáveis, foi usado o Teste T para amostras independentes e a Regressão Linear simples foi utilizada para verificar a relação de predição entre o perfil glicêmico e as variáveis da modulação autonômica cardíaca. E, por fim, no artigo II, a ANOVA *one-way* foi utilizada para verificar as diferenças entre os grupos na linha de base. A ANOVA *two-way* no modelo 2x3 foi utilizada para verificar as diferenças entre grupos. Quando essas diferenças foram encontradas, o post-hoc Ryan-Einot-Gabriel-Welsh (REGWQ) foi usado. (A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa estatístico Statistical

Package for the Social Sciences (SPSS); Armonk, NY; IBM Corp.), versão 21. $p < 0,05$ foi considerado significativo em todas as análises. **RESULTADOS:** No artigo 1, foi encontrado que os pacientes com DM2 apresentaram comprometimento na modulação autonômica cardíaca quando comparados aos indivíduos saudáveis, evidenciando redução na VFC global (SDNN= 19.31 ± 11.72 VS GC 43.09 ± 12.74 , $p < 0.0001$), e também menor modulação parassimpática (RMSSD= 20.49 ± 14.68 VS 52.41 ± 19.50 , PNN50= 4.76 ± 10.53 VS 31.24 ± 19.24 , 2VD%= 19.97 ± 10.30 VS 28.81 ± 9.77 , $p < 0.0001$ para ambos os índices), além disso os pacientes com DM2 apresentaram lentificação na resposta da frequência cardíaca após a interrupção do exercício físico. Por fim, no artigo 2, propusemos o programa de reabilitação para os pacientes com DM2, foram observadas interações de grupo x tempo para a FCR [$F(2,82) = 3,641$; $p = 0,031$] e SDNN [$F(2,82) = 3,462$; $p = 0,036$]. Apenas o grupo HIIT-30:30 aumentou significativamente o SDNN, quando comparado aos outros dois grupos ($p = 0,002$ e $0,025$, respectivamente). FCrep reduziu mais no grupo HIIT-30:30 em comparação com o grupo TCMI ($p = 0,038$). Também foram observadas interações de grupo x tempo para offTAU [$F(2,82) = 3,146$; $p = 0,048$] e offTMR [$F(2,82) = 4,424$; $p = 0,015$]. **CONCLUSÃO:** A partir dos resultados encontrados foi possível inferir que os programas de treinamento físico em alta intensidade podem ser ferramentas seguras e efetivas para pacientes com DM2 em diferentes fases de um programa de reabilitação cardíaca, no entanto, é preciso que a equipe conheça e saiba trabalhar com a prescrição destes exercícios, uma vez que neste estudo os protocolos HIIT-2:2 e HIIT-30:30 apresentaram benefícios superiores ao protocolo TCMI que fornecerá equipes multiprofissionais mais uma ferramenta para a melhoria da saúde cardiovascular de seus pacientes.

Palavras-chave: HIIT, exercício físico, diabetes, saúde, treinamento aeróbico

ABSTRACT

INTRODUCTION: Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by increased blood glucose concentration. The most common diabetes is type 2, about 95% of cases of diagnosis of the disease, resulting from genetic interaction and risk factors, especially inadequate nutrition and physical inactivity. Chronic hyperglycemia can lead to complications such as increased incidence of cardiovascular diseases, renal and ophthalmologic complications, and nerve fiber lesions. Among the treatment measures, the most widespread are pharmacological measures, however, physical exercise is seen as an effective non-pharmacological strategy. There is still no consensus on the best type of physical exercise program aimed at this audience. Although evidence indicates that moderate-intensity aerobic physical exercises that have been the most used in people with type 2 diabetes in recent years have increased the prescription of high intensity interval training. The protocols are not yet well defined and their effects on dm2 complications are not yet clarified, especially on cardiac autonomic modulation at rest and during physical exercise. **OBJECTIVE:** To evaluate cardiac autonomic modulation and the effects of different physical exercise protocols in adults diagnosed with type 2 diabetes. **METHODS:** This is an experimental study and has two articles shown in the "Publications" section. Article I, which had characteristics of a case-control study, involved ninety-three middle-aged adults stratified into two groups: control (CG, n = 34) and diabetics (GD, n = 59). All participants underwent biochemical tests to confirm the diagnosis of DM2, collection of R-R intervals for heart rate variability analysis, and cardiopulmonary effort test to quantify recovery heart rate (HRF). Finally, in study II 44 diabetic adults, diagnosis time > 5 years, were recruited and stratified into three groups, according to the intensity of physical exercise they performed, HIIT-30:30 (n=15, age 59.13 $\pm$ 5.57), HIIT-2:2 (n=14, age 61.20 $\pm$ 2.88) and MCIT (n=15, age 58.50 $\pm$ 5.26). All patients were submitted to anamnesis, evaluation of cardiorespiratory fitness and cardiac autonomic modulation, and were submitted to physical exercise programs for eight weeks. For statistical analysis, the Shapiro-Wilk test for normality and the Levene test for homogeneity were performed in the articles. In article I, for the comparison of variables, the T-Test for independent samples was used and simple Linear Regression was used to verify the prediction relationship between glycemic profile and cardiac autonomic modulation variables. Finally, in Article II, one-way ANOVA was used to verify the differences between the groups in the baseline. The two-way ANOVA in the 2x3 model was used to verify the differences between groups. When these differences were found, the post-hoc Ryan-Einot-Gabriel-Welsh (REGWQ) was used. (Statistical analysis was performed using the statistical program Statistical Package for the Social Sciences (SPSS); Armonk, NY; IBM Corp.), version 21. p < 0.05 was considered significant in all analyses. **RESULTS:** In Article 1, it was found that patients with DM2 presented impairment in cardiac autonomic modulation when compared to healthy individuals, evidencing a reduction in global HRV (SDNN= 19.31 $\pm$ 11.72 VS CG 43.09 $\pm$ 12.74, p < 0.0001), and also lower

parasympathetic modulation (RMSSD= 20.49±14.68 VS 52.41±19.50, PNN50= 4.76±10.53 VS 31.24±19.24, 2VD%= 19.97±10.30 VS 28.81±9.77, $p < 0.0001$ for both indices), in addition, patients with DM2 showed slowing in heart rate response after interruption of physical exercise. Finally, in Article 2, we proposed the rehabilitation program for patients with DM2, group x time interactions were observed for HRR [$F(2.82) = 3.641$; $p = 0.031$] and SDNN [$F(2.82) = 3.462$; $p = 0.036$]. Only the HIIT-30:30 group significantly increased the SDNN when compared to the other two groups ($p = 0.002$ and 0.025 , respectively). FCrep decreased more in the HIIT-30:30 group compared to the TCMI group ($p = 0.038$). Group x time interactions were also observed for offTAU [$F(2.82) = 3.146$; $p = 0.048$] and offTMR [$F(2.82) = 4.424$; $p = 0.015$]. **CONCLUSION:** From the results found, it was possible to infer that high intensity interval training can be a safe and effective tool for patients with DM2 in different phases of a cardiac rehabilitation program, however, it is necessary that the team knows and knows how to work with the prescription of these exercises, since in this study the protocols HIIT-2:2 and HIIT-30:30 presented superior benefits than the MCITI protocol that will provide multidisciplinary teams plus a tool for improvement cardiovascular health of its patients.

Keywords: HIIT, exercise, diabetes, health, aerobic training

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) tornou-se, nos últimos anos, um problema de saúde pública que atinge a população mundial, acarretando consequências financeiras e sociais (BORGES; LACERDA, 2018). Alguns dados de 2019 afirmam que existem aproximadamente 463 milhões de pessoas com diabetes no mundo, e projeções afirmam que em 2045 esse número chegue a 700 milhões de pessoas, que corresponderá a 10.9% da população mundial. Dados populacionais mostram que em 2019, o Brasil estava ranqueado na quinta posição, com base na quantidade de adultos diabéticos (idade entre 20-79 anos), com números em torno dos 16.8 milhões de brasileiros, e os gastos públicos com a doença em aproximadamente 52.3 milhões de dólares em 2019 (CHO ET AL., 2018; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019).

O DM é caracterizado por distúrbios endócrinos que culminam em quadro crônico de hiperglicemia. Esse aumento glicêmico acontece devido à secreção deficiente de insulina pelo pâncreas e/ou sua ação deficitária nos tecidos-alvos (BRENNAN *et al.*, 2013).

O DM apresenta duas classificações clínicas principais, baseadas na sua etiologia: a primeira, o Diabetes Mellitus tipo 1, que é caracterizado pela destruição de células beta, sendo dividido em autoimune ou idiopático, está presente em 5% a 10% dos casos diagnosticados; e, o segundo é o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), presente em 90%-95% dos diagnósticos, é geralmente ocasionado por fatores ambientais (associação com fatores de risco como obesidade e sedentarismo) e genéticos (CHO *et al.*, 2018). E por um defeito na produção e secreção da insulina pelo pâncreas e/ou por problemas nos receptores e nas vias de sinalização, dificultando a sua utilização. Este último caso é particularmente conhecido como resistência insulínica e geralmente ocorre após os 30 anos de idade. É mais frequente entre os 50 e 60 anos, porém tem se notado aumento significativo entre indivíduos mais jovens (VINIK; ERBAS; CASELLINI, 2013).

As alterações fisiopatológicas ocasionadas pela disfunção das células β , resistência à insulina e inflamação crônica, dificultam progressivamente o

controle dos níveis glicêmicos e levam ao desenvolvimento de complicações micro e macro vasculares. Na apresentação clínica, a fisiopatologia subjacente e a progressão da doença em pacientes com diabetes podem variar consideravelmente entre os indivíduos e, ocasionalmente, a apresentação atípica dos sintomas pode dificultar a classificação clara do DM2 (BRENNAN *et al.*, 2013).

As alterações micro- e macro-vasculares provocadas pelo DM2 geram disfunções e insuficiências em diferentes órgãos. A hiperglicemia persistente e prolongada, caracterizada como crônica, provoca perda parcial ou total da função de vários órgãos e sistemas, em especial o sistema cardiovascular, que pode levar os indivíduos com DM2 a desfechos cardiovasculares graves, sendo essa uma das principais causas de morbi-mortalidade nesses indivíduos (MOURA-TONELLO *et al.*, 2014).

O sistema cardiovascular é controlado pelo sistema nervoso autônomo (SNA), que oferece nervos aferentes e eferentes ao coração, com terminações simpáticas em todo o miocárdio e terminações parassimpáticas no nódulo sinusal, miocárdio atrial e nódulo atrioventricular (MASSARO; PECCHIA, 2019).

O controle neural está relacionado diretamente à frequência cardíaca (FC) e à atividade reflexa barorreceptora. Através de informações aferentes e uma complexa interação entre estímulo e inibição, as respostas das vias simpáticas e parassimpáticas, são formuladas e alteram a FC de acordo com a necessidade de cada momento. O aumento da FC, que está associada à maior mortalidade na população geral, advém da maior modulação simpática e de menor modulação parassimpática, inibição vagal, como também o fato de a redução da FC ocorrer por rápida retomada vagal, seguida da redução simpática (FOWLER, 2008; KHANDOKER *et al.*, 2017; ZAFRIR *et al.*, 2016).

Com base no exposto, uma das maneiras de se avaliar possíveis alterações no controle autonômico cardíaca se dá por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), uma medida simples e não-invasiva que reflete o comportamento do SNA em qualquer grupo de indivíduos, podendo apresentar prognóstico (des)favorável à integridade neurocardíaca. A VFC em repouso expressa as oscilações entre os intervalos consecutivos do

batimento cardíaco (intervalos R-R ou iR-R), associados à ação do SNA sobre o nódulo sinusal (VANZELLA *et al.*, 2019).

Altos índices de VFC em repouso indicam boa adaptação aos estímulos recebidos pelo SNA, mostrando saúde satisfatória e mecanismos autonômicos eficientes. Baixos índices de VFC em repouso indicam baixa adaptação e comprometimento dos mecanismos autonômicos, o que possibilita a diversos profissionais da área da Saúde melhor investigação de possíveis prognósticos desfavoráveis (VANDERLEI *et al.*, 2009). Como alternativa barata e efetiva para o prognóstico da integridade cardiovascular, a análise da cinética da FC nas transições repouso-exercício-recuperação tem eficiência e fácil execução em diversas populações como medida de avaliação das respostas da FC durante esforço físico (SILVA *et al.* 2017).

Na passagem do repouso para o início do exercício físico, o sistema cardiovascular passa por alterações a fim de garantir a oferta sanguínea necessária para a musculatura ativada pelo esforço (CASTIES; MOTTET; LE GALLAIS, 2006). Essa aceleração da FC na passagem “repouso-exercício”, representa a resposta *on* da frequência cardíaca (*FCon*). Teoricamente, a amplificação da *FCon* é resultado da instabilidade entre a demanda energética exigida por parte dos músculos envolvidos no exercício físico e a capacidade de supri-la (ENGELLEN *et al.*, 1996; LIU *et al.*, 2016; VERMA *et al.*, 2018). Além disso, em exercícios de carga constante, é possível encontrar um aumento do ritmo cardíaco com a extensão da constância da tarefa (KAIKKONEN *et al.*, 2007; YU *et al.*, 2020).

Igualmente à *FCon*, o comportamento temporal da *FCoff* parece diferenciar-se em virtude da intensidade do exercício (JAMES *et al.*, 2012). Supõe-se que é necessária uma rápida reatividade vagal nos momentos iniciais, após o exercício (fase rápida), seguida por uma progressiva redução autonômica simpática (fase lenta). As respostas da FC ao término do exercício físico também devem ter atenção especial, uma vez que uma moderada redução da FC no primeiro minuto da fase de recuperação demonstra prognóstico desfavorável em termos de risco relativo, referente à mortalidade cardiovascular (JAVORKA *et al.*, 2003).

O treinamento físico aeróbio está relacionado a inúmeros efeitos benéficos nos indivíduos com DM2 como, por exemplo: a melhora no controle autonômico cardíaco (DE NARDI *et al.*, 2018).

A *American Diabetes Association* (ADA) preconiza a prática de no mínimo 150 min/semana de atividade física com intensidade moderada ou 75 min/semana de atividade física com alta intensidade, além de sugerir à população mudanças na dieta como recomendações que objetivam a prevenção da DM2 (ADA, 2017).

De modo geral, as pessoas com DM2 conhecem bem e estão de acordo com a importância dos tratamentos farmacológicos e a mudanças no estilo de vida, entretanto os níveis de exercício físico praticados ainda permanecem baixos (ADA, 2017; GIBALA *et al.*, 2012). A falta de tempo é uma das principais barreiras relatadas para a não adesão da prática de exercício físico (THOMAS, 2004).

Na última década, o treinamento intervalado de alta intensidade (no inglês *high-intensity interval training* – HIIT), surge como alternativa para o treinamento aeróbio e tem sido indicado como uma ferramenta de curta duração para motivar a prática de exercício físico, e assim reduzir os números de doenças crônicas (GILLEN; GIBALA, 2014; GUIRAUD *et al.*, 2012). O HIIT é composto por períodos de exercício físico em alta intensidade de esforço, seguidos por períodos de recuperação de menor intensidade ou nenhum esforço físico (recuperação passiva) (WISLØFF *et al.*, 2007).

Tal estratégia possibilita ao paciente alcançar altas intensidades que não seriam possíveis no treinamento contínuo de moderada intensidade (TCMI) (LIOU *et al.*, 2016). O HIIT foi mais eficiente que o TCMI no aumento do condicionamento cardiorrespiratório ($VO_2\text{máx}$) e em pacientes com doenças cardiometabólicas (HWANG; WU; CHOU, 2011; WESTON; WISLØFF; COOMBES, 2014), além de promover redução na mortalidade por todas as causas (WEN *et al.*, 2011).

Em relação à VFC, estudos têm avaliado a influência do HIIT e do TCMI em diferentes populações: em indivíduos adultos inativos e fisicamente ativos, Alansare *et al.*, (2018) concluíram que ambos os protocolos foram capazes em aumentar o número de intervalos R-R, mas apenas o protocolo

HIIT melhorou significativamente a razão LF/HF (que representa o balanço simpato-vagal). No estudo de Ghardashi-Afousi et al, (2018), avaliaram homens após cirurgia de revascularização do miocárdio, foi observado que o HIIT em baixo volume promoveu melhor resposta da VFC, quando comparado ao TCMI. Em contrapartida, o estudo publicado por Eser et al, (2020) encontraram maiores benefícios crônicos na VFC após o TCMI do que no HIIT, em indivíduos após infarto do miocárdio.

É consenso na literatura que a FC de repouso está associada a maior mortalidade por todas as causas na população geral (ZHAO *et al.*, 2020). Assim, preocupar-se com o seu controle é imprescindível. Considerando essa associação, o estudo de Besnier et al, (2019) ao compararem os protocolos de treinamento físico em alta e moderada intensidade em pacientes com insuficiência cardíaca, verificaram que o HIIT foi significativamente melhor que o TCMI em aumentar o tônus vagal resultando em diminuição da FC durante o repouso.

Também tem sido investigado a influência dos programas de exercícios físicos em diferentes intensidades sobre o controle autonômico cardíaco durante o estresse. Pacientes com cardiopatia isquêmica apresentaram melhora na frequência cardíaca de recuperação (FCR) após intervenção de oito semanas com o HIIT quando comparados ao grupo que performou o TCMI (VILLELABEITIA-JAUREGUIZAR *et al.*, 2017), resultado semelhante foi encontrado em mulheres com doença reumática que após 10 semanas de intervenção com o HIIT em bicicleta apresentaram resposta da FCR mais rápida após o treinamento (SANDSTAD *et al.*, 2015).

Apesar do exposto, ainda existem resultados controversos ao avaliarem a influência do HIIT e do TCMI em indivíduos diabéticos (LIN *et al.*, 2015; MARQUES *et al.*, 2018), bem como as diferentes abordagens para a prescrição do HIIT e do TCMI, em especial ao se considerar a intensidade e volume dos exercícios (LIUBAOERJIJIN *et al.*, 2016). Ainda é incerto na literatura as alterações e ajustes que a prática do treinamento físico aeróbio proporcionará ao controle autonômico cardíaco dos indivíduos com DM2 (DE NARDI *et al.*, 2018).

Frente a esse cenário, com o aumento da recomendação da prática de exercícios físicos em diferentes intensidades, torna-se importante a

avaliação da modulação autonômica cardíaca (por meio da VFC e do comportamento da FC durante estresse fisiológico), que além de serem ferramentas simples e não-invasivas, fornecem um prognóstico da integridade dos sistemas nervoso e cardiovascular. Tendo em vista que ambas estão associadas à mortalidade por todas as causas e aos eventos cardiovasculares graves na população geral, e em especial nos indivíduos com DM2 (CANO-MONTOYA *et al.*, 2016; SESSA *et al.*, 2018; YAMADA *et al.*, 2011; ZAFRIR *et al.*, 2016).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAL

- Avaliar a modulação autonômica cardíaca e os efeitos de diferentes protocolos de treinamento físico em adultos com diabetes tipo 2.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os efeitos do DM2 na modulação autonômica cardíaca por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da frequência cardíaca de recuperação (FCR).
- Comparar os efeitos de diferentes intensidades de exercícios físicos na modulação autônoma em pacientes com DM2.

3 MÉTODOS

Os métodos utilizados em comum nos dois artigos, apresentados na sessão 4 intitulada “Publicações”, envolveram os subitens 3.1, 3.2, 3.4, 3.6. Ademais, os subitens 3.5 foi utilizado apenas no artigo 2. E, os itens 3.3 e 3.7 apresentam descrições separadas e representam a) estudo 1 e b) estudo 2.

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Goiás (UFG), CAAE nº 54522016.6.0000.5083, sob o Parecer nº 2.667.732 (Anexo 1), e devidamente registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o número TRIAL: RBR – 4RJGC3 (Anexo 2) e segue as recomendações da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do CNS.

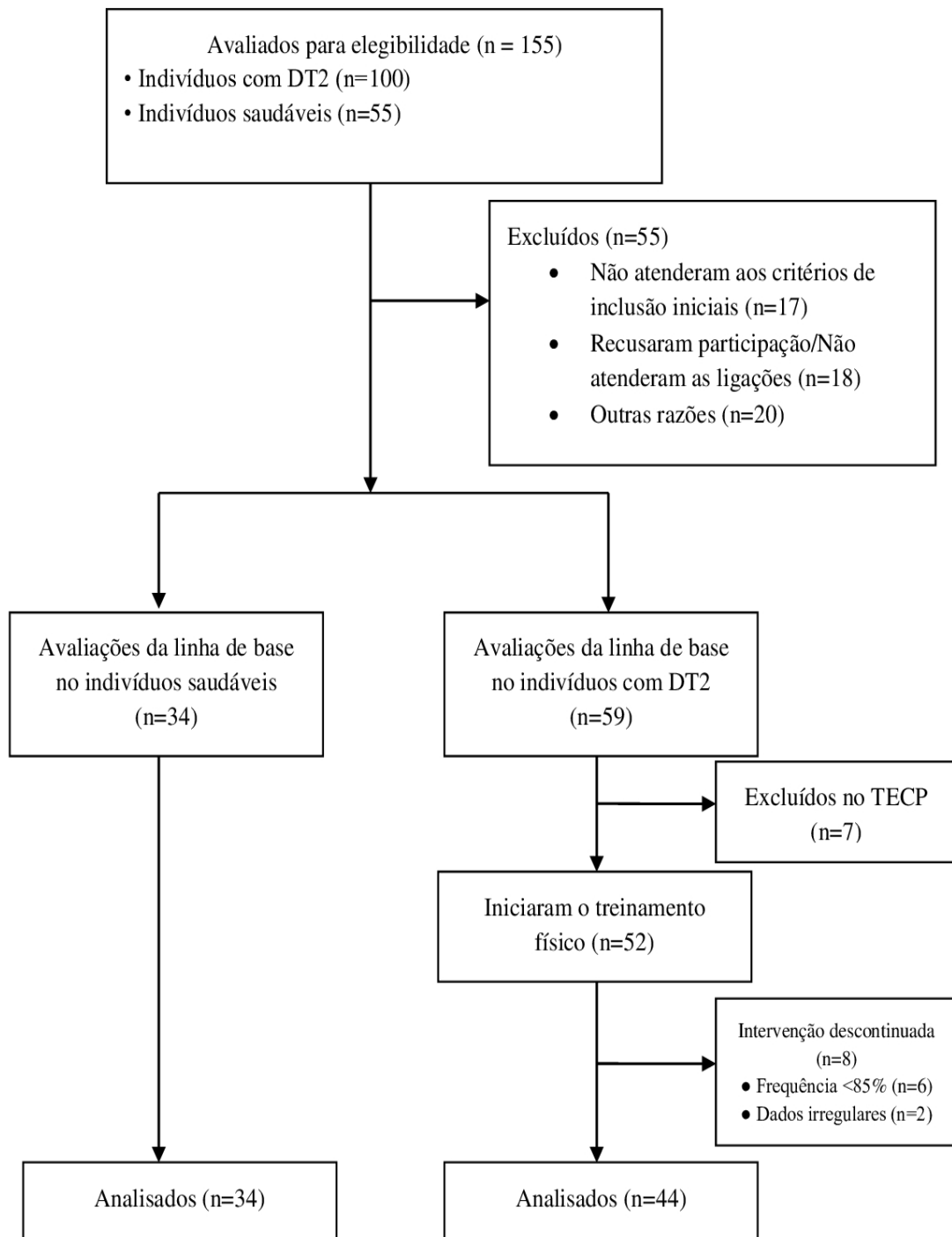
Os participantes do estudo leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes do início das avaliações (Apêndice 1). O documento segue as orientações da resolução supracitada - IV, IV.1, IV.2, IV.3, IV.4, IV.5, IV.6, contendo informações necessárias à proteção legal do pesquisado e do pesquisador.

3.2 CASUÍSTICA E LOCAL DO ESTUDO

Cento e cinquenta e cinco indivíduos foram recrutados na comunidade local por meio de um evento, no dia 14 de novembro de 2018, intitulado “III Mutirão do Diabetes” promovido pela Fundação Banco de Olhos de Goiás, na cidade de Goiânia, e também através de um banco de dados para indivíduos com DM2 e indivíduos saudáveis. Desses, 100 indivíduos com DM2 e 55 indivíduos sem histórico prévio de doenças, foram elegíveis e submetidos às avaliações da linha de base. As avaliações iniciais deram origem ao Artigo 1, e 44 indivíduos finalizaram todas as etapas do projeto e

integraram o artigo 2. O fluxograma dos participantes do estudo está apresentado na figura 1.

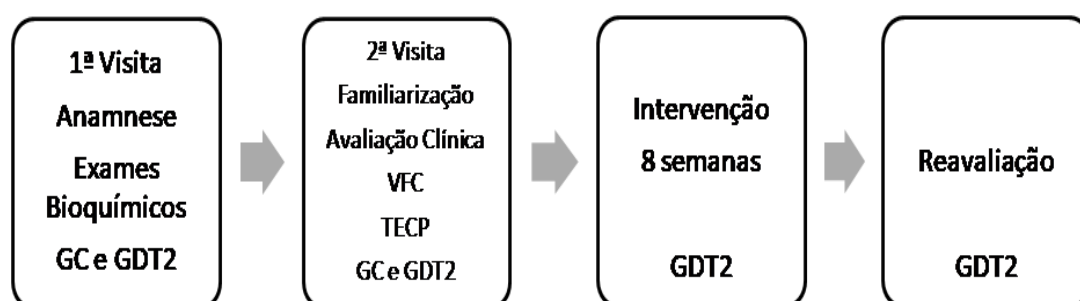
Figura 1. Fluxograma geral do estudo



DM2: diabetes tipo 2; TECP: teste de esforço cardiopulmonar

As coletas de dados e a intervenção foram realizadas entre novembro de 2018 e abril de 2019. As avaliações aconteceram em três etapas: recrutamento e seleção dos participantes, realização dos protocolos de avaliação e a intervenção. Os procedimentos aconteceram no município de Goiânia – GO, no Laboratório de Fisiologia, Nutrição e Saúde (LAFINS – UFG), no Laboratório de Análises Clínicas e Ensino em Saúde (LACES – UFG) e a intervenção ocorreu no Hospital das Clínicas (HC-EBSERH – UFG). A linha do tempo dos estudos está apresentada na figura 2.

Figura 2. Linha do tempo do estudo



GC: grupo controle; GDM2: grupo com diabetes tipo 2; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; TECP: teste de esforço cardiopulmonar.

3.3 DELINAMENTO DOS ESTUDOS

a) Estudo 1

O estudo tem características observacionais, do tipo caso-controle. A amostra foi composta por dois grupos: casos, aqueles indivíduos com diagnóstico confirmado de DM2 (GDM2), e controle, aqueles indivíduos saudáveis sem histórico de doenças prévias (GC). O GDM2 foi composto por indivíduos recrutados em um evento realizado pela Fundação Banco de Olhos de Goiás em parceria com a Liga de Diabetes da UFG, intitulado “3º Mutirão do Diabetes”, já o GC foi selecionado a partir de um banco de dados de indivíduos saudáveis de acordo com os critérios de pareamento.

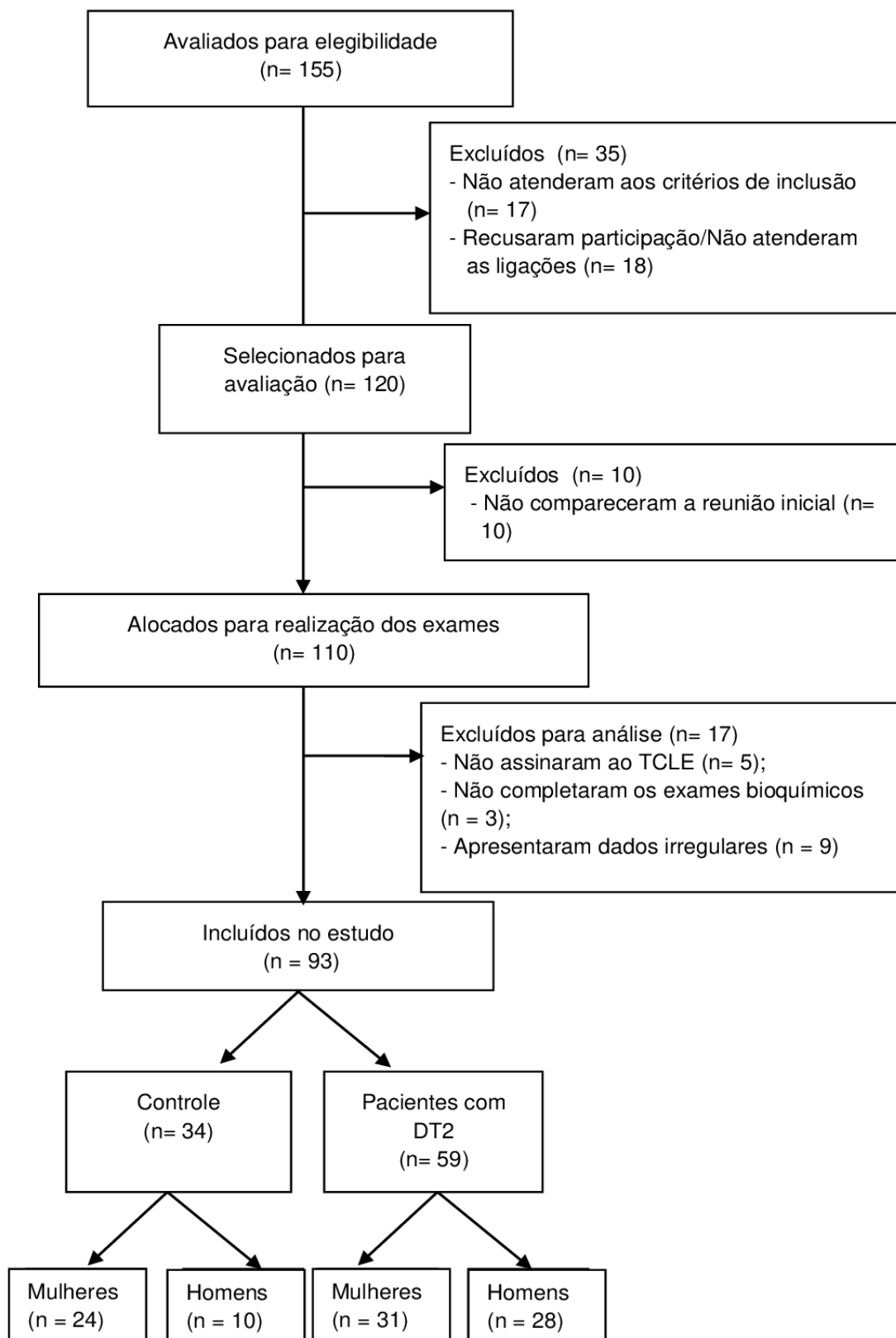
O presente estudo contou com pareamento no modelo 2:1 em que cada controle foi pareado por idade, índice de massa corporal (IMC) e nível

de atividade física autorrelatado. O recrutamento seguiu a seguinte ordem: para cada dois casos inseridos no estudo, um controle foi selecionado.

Os critérios de inclusão para o GDM2 foram: a) pacientes com DM2 com idade entre 45-65 anos de idade; b) glicemia em jejum acima de 126mg/dL; c) hemoglobina glicada igual ou superior a 6,4%; d) histórico de doenças cardiovasculares classes A ou B, de acordo com os critérios da *American Heart Association* (Fletcher et al., 2001); e) que não tivessem participado de nenhum programa de exercício físico nos últimos seis meses. Já para o GC, os critérios de inclusão foram: a) pacientes saudáveis sem histórico de doenças prévias com idade entre 45-65 anos de idade; b) que se enquadrassem nos critérios de pareamento por idade, IMC e nível de atividade física.

Por fim, os critérios de exclusão para os dois grupos foram: doenças infecciosas autorreferidas em alguma das etapas de avaliação da linha de base, tabagismo autorreferido, arritmias e/ou extra-sístoles frequentes em condições de repouso ou desencadeadas durante esforço físico, angina instável, doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença renal, alterações osteomioarticulares e déficit neurológico que impedisse a compreensão de alguma das etapas do estudo. O fluxograma deste estudo encontra-se na figura 3.

Figura 3 Diagrama do fluxo de seleção e inclusão de participantes no estudo 1



TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido; DM2: Diabetes tipo 2.

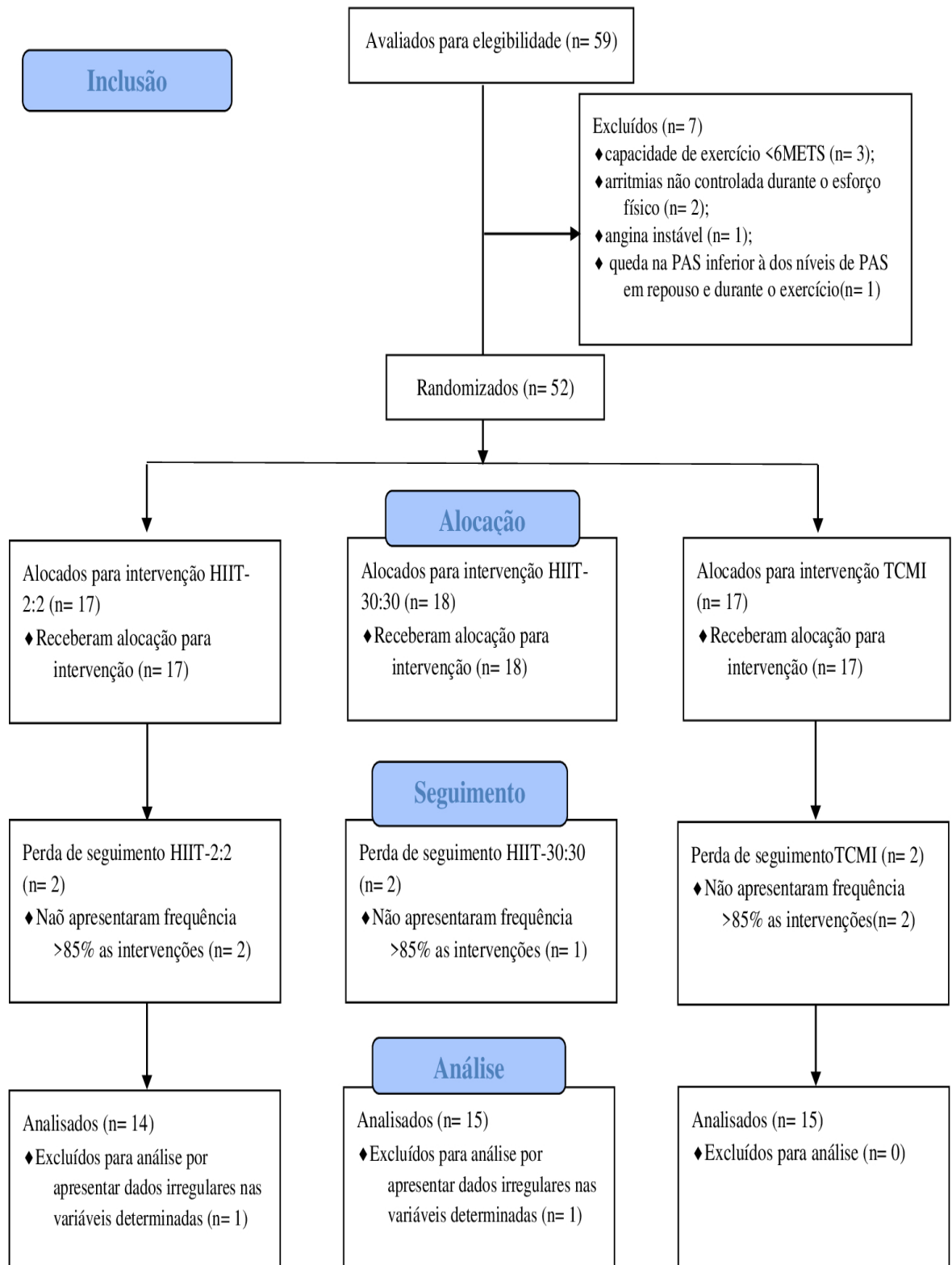
b) Estudo 2

Os participantes desse estudo foram selecionados a partir do recrutamento apresentado no estudo 1, que aconteceu no dia 14 de novembro de 2018, intitulado “3º Mutirão do Diabetes” promovido pela Fundação Banco de Olhos de Goiás, na cidade de Goiânia – Goiás/Brasil. Os critérios de inclusão foram: pacientes com DM2 com idade entre 45-65 anos de idade; b) glicemia em jejum acima de 126mg/dL; c) hemoglobina glicada igual ou superior a 6,4%; d) histórico de doenças cardiovasculares classes A ou B, de acordo com os critérios da *American Heart Association* (Fletcher et al., 2001); e) que não tivessem participado de nenhum programa de exercício físico nos últimos seis meses.

Os critérios de exclusão: doenças infecciosas autorreferidas em alguma das etapas de avaliação da linha de base, tabagismo autorreferido, arritmias e/ou extra-sístoles frequentes em condições de repouso ou desencadeadas durante esforço físico, angina instável, doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença renal, alterações osteomioarticulares e déficit neurológico que impedisse a compreensão de alguma das etapas do estudo.

Foram selecionados 59 pacientes para os testes iniciais. Após o teste de esforço cardiopulmonar (TECP) foram excluídos 8 pacientes: 3 por apresentarem capacidade de exercício < 6 METS, 2 apresentaram arritmias não controlada durante o esforço físico, 1 por angina instável durante o esforço físico, e 2 por queda na PAS inferior a dos níveis de PAS em repouso e durante o exercício. Após as avaliações finais, 6 participantes não apresentaram o limite mínimo estabelecido (> 85%) de frequência às intervenções com exercício físico (RÖHLING *et al.*, 2017; STØA *et al.*, 2017) e, 2 pacientes foram excluídos por apresentarem dados irregulares para a análise das variáveis determinadas, conforme apresentado na figura abaixo. Efetivamente foram analisados os dados de 44 diabéticos que finalizaram todas as etapas do estudo, conforme apresentado na figura 4.

Figura 4. Diagrama do fluxo do estudo 2



METS: equivalente metabólico; PAS: pressão arterial sistólica; TCMI: treinamento contínuo de moderada intensidade.

Após a exclusão dos participantes não elegíveis por meio do TECP foi feita a randomização dos participantes que estavam aptos a participar das intervenções realizadas. Inicialmente o site: www.random.org solicita que seja digitado o menor valor (no caso 1) e o maior valor (valor X de voluntários), e que se delimite o número de colunas que se deseja na randomização (neste estudo três colunas que correspondem aos três protocolos de exercício físico aeróbio), depois de feito isso clica-se no botão GO! e na próxima página aparece a alocação por meio de números que já haviam sido distribuídos previamente entre os participantes por um terceiro avaliador.

3.4 – PROCEDIMENTOS AVALIATIVOS

As avaliações foram previamente agendadas com os participantes. Os experimentos foram realizados no período matutino, numa sala climatizada com umidade relativa do ar entre 40 e 60% e temperatura entre 22 e 24°C, conforme recomendações da ACMS (2013). Os participantes foram orientados a não ingerir bebidas que continham álcool ou cafeína 24 horas antes e no dia dos testes, a não realizar atividades físicas extenuantes no dia anterior a aplicação dos protocolos, fazer uma refeição leve pelo menos 2 horas antes dos testes e levar roupas e tênis confortáveis próprios para a prática de corrida.

Os participantes foram apresentados e familiarizados com todos os equipamentos utilizados nos experimentos e suas respectivas funções, antes do início de cada avaliação com a sala de avaliação, e treinamento e com os pesquisadores. Também foram orientados a não falarem desnecessariamente durante as avaliações com intuito de evitar interferências na captura do sinal eletrocardiográfico. No entanto, qualquer alteração no seu estado geral antes, durante ou após a aplicação dos protocolos, deveria ser comunicado com a finalidade de garantir sua segurança e bem-estar durante os testes. Permitiram-se apenas pessoas relacionadas ao experimento durante o processo de coleta de dados no laboratório.

3.4.1 Anamnese e avaliação clínica

O autopreenchimento da ficha de anamnese aconteceu na primeira visita dos voluntários, a ficha possuía as seguintes informações: nome, idade, sexo, presença e tempo do DM2, patologias associadas, remédios utilizados, presença da menopausa e uso de terapia de reposição hormonal e informações sobre a prática de atividade física (Apêndice A).

Antes de iniciar o segundo dia de avaliação, os participantes foram entrevistados pela equipe da pesquisa para confirmar seu estado de boa saúde e se tinham dormido apropriadamente na noite anterior. Na avaliação clínica os participantes foram submetidos inicialmente à antropometria e aferição da pressão arterial, conforme protocolos descritos abaixo:

a) Antropometria:

Foram realizadas medidas de massa corporal (medida em kilogramas) e estatura (medida em metros) para realização do cálculo do índice de massa corporal (IMC). A massa corporal foi medida em balança digital (Sanny®, São Paulo, Brasil), e a estatura foi realizada em um estadiômetro (Sanny®, São Paulo, Brasil). O cálculo do IMC foi realizado pela seguinte fórmula: $IMC = M/E^2$ (WINTER *et al.*, 2014).

b) Aferição da pressão arterial:

A pressão arterial de repouso foi aferida após 10 minutos de repouso, usando um dispositivo Omron (São Paulo, Brasil), modelo HEM-705CP, respeitando os protocolos da Diretriz Brasileira de Hipertensão (MALACHIAS *et al.*, 2016). Durante as medidas, o ombro estava fletido e o cotovelo estendido no nível do coração.

3.4.2 – Avaliação bioquímica

Foi realizada coleta de sangue dos indivíduos em jejum de 12 horas. No momento após a intervenção, todos os exames bioquímicos foram realizados pelo menos 72 horas depois da última sessão de treinamento físico. As amostras foram coletadas pelo método a vácuo em tubos de EDTA

de 4mL (Plastilab, São José dos Pinhais – PR) e transportado em maletas térmicas sob controle de temperatura entre 2 a 8 °C. Para preparação e processamento das amostras foi utilizado o sangue total homogeneizado. Para a avaliação dos níveis glicêmicos foram avaliados: glicose de jejum por método enzimático, utilizando kits LABTEST e equipamento LABMAX PLENNO, analisador bioquímico automático.

3.4.3 Avaliação da modulação autonômica cardíaca

Para a avaliação da VFC, os voluntários foram instruídos a permanecer em repouso por aproximadamente oito minutos para estabilização das variáveis hemodinâmicas na gravação do intervalo R-R (iR-R). Em seguida, o sinal foi registrado em repouso, na posição supina, por seis minutos, por um cardiofrequencímetro (Polar v800, Finlândia) fixado no tórax e com transmissão simultânea para um relógio. Os dados foram posteriormente armazenados e transferidos para em *software* específico (PolarFlow, Finlândia) para devidas análises. Ao finalizar a captação dos dados da VFC durante o repouso dos participantes e após a transferência para o software de armazenamento, o download dos dados foi realizado um microcomputador portátil. Os índices da VFC obtidos foram analisados por meio do software HRV da Kubios (versão 3.2).

3.4.4 Avaliação da aptidão cardiorrespiratória

A avaliação da aptidão cardiorrespiratória foi realizada de forma direta, através do teste de esforço cardiopulmonar (TECP). O protocolo de incremento de carga aplicado foi o tipo rampa, com tempo de duração total de oito a 12 minutos. Cada voluntário iniciou o teste com um aquecimento e adaptação, durante dois minutos, com a velocidade e a inclinação 50% dos valores iniciais, previstos para idade e sexo. A cada 15 segundos de execução do aquecimento a velocidade foi incrementada de 0,5 Km/h.

No teste propriamente dito, as velocidades iniciais da esteira foram previamente programadas, de acordo com idade e sexo seguindo as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2016).

Durante o teste, a velocidade teve incrementos de 0,1Km/h a cada 10, 20 ou 30 segundos e não houve incremento de inclinação em nenhum dos dois estudos, tendo em vista que a execução dos protocolos aconteceu sem inclinação.

Durante o período de exercício, os indivíduos foram encorajados a realizar o exercício progressivo máximo até a exaustão (sintomas de dispnéia, fadiga intensa, dor muscular) ou quando apresentavam os critérios de interrupção de teste de acordo com ACSM (2009). O período de recuperação ativa teve duração de quatro minutos a 0% de inclinação e 50% da velocidade máxima alcançada, sendo que a velocidade diminuía 10% a cada 30 segundos.

O ergômetro utilizado foi o de esteira rolante (Micromed®, *Centurion 200*, Brasília, Brasil) acoplada a um computador para o processamento dos dados. O equipamento atinge velocidade máxima de 18 km/h e inclinação de até 25%.

Os critérios para interrupção do TECP foram os recomendados pelo *American College of Sports Medicine* (ACMS, 2013): 1) perda de passada na esteira; 2) obtenção da frequência cardíaca máxima (FCmáx.) para a idade do participante e 3) relação de troca respiratória $> 1,15$; início de angina ou sintoma anginoso; queda significativa (20 mmHg) na pressão arterial sistólica (PAS) ou ausência de elevação na pressão sistólica com aumento da intensidade do exercício; elevação excessiva na PA: PAS > 260 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) > 115 mmHg; sinais de perfusão precária (tonteira, confusão, ataxia, palidez, cianose, náusea ou pele fria e úmida); ausência de aumento na FC com aumento na intensidade do exercício e modificação perceptível no ritmo cardíaco. Durante a realização do teste, foram monitorados a FC, a PA, a percepção subjetiva do esforço e parâmetros ventilatórios ($\dot{V}O_{2\text{ máx}}$, produção de dióxido de carbono, equivalente respiratório de oxigênio, equivalente respiratório do limiar ventilatório).

A análise dos gases foi realizada pelo analisador da Cortex® (*Metalyser II, Leipzig, Germany*). A calibração do equipamento foi realizada para pressão barométrica, para o gás ambiente, para a mistura de gás, para

o fluxo e o volume, conforme as recomendações do fabricante. Durante a execução do protocolo do TECP, foram coletados os dados de FC, de pressão arterial (PAS e PAD), de percepção subjetiva de esforço e dos parâmetros ventilatórios. A FC foi monitorada continuamente por monitor cardíaco (*Polar v800*, Finlândia). Os registros da PA foram obtidos pelo método auscultatório de Korotkoff, utilizando um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (*WanMed*, São Paulo, SP, Brasil) e um estetoscópio (*Littman*, St. Paul, MN, USA) nas posições “supina, sentada e durante o teste de esforço físico”.

A percepção subjetiva de esforço foi avaliada pela escala de percepção subjetiva de esforço de Borg (1982) (apresentada no anexo 2) com o intuito de somar informações sobre a fadiga cardiorrespiratória. O instrumento apresenta classificação numérica de 6 a 20, indicando esforço de intensidade baixa e máxima respectivamente. Foram registrados os valores indicados pelas voluntárias ao final de cada minuto de teste (5º ao 16º minuto) (Quadro 2).

O limiar ventilatório (LV) foi determinado utilizando-se o método *v-slope* (WASSERMAN, 2002). A massa corporal e a estatura foram aferidas antes do início do teste, conforme as exigências do *software* de monitoramento de TECP da Cortex®.

Os voluntários foram esclarecidos em relação ao protocolo, a escala de percepção subjetiva de esforço e os critérios para interromper o teste. Imediatamente após, foram preparadas para o teste com a colocação do sensor da FC e da máscara conectada ao sensor de fluxo do analisador de gás. O tempo total de preparação do teste esteve entre dois e três minutos.

3.5 PROTOCOLOS DE INTERVENÇÃO

Os treinamentos ocorreram 2 vezes por semana, durante 8 semanas, no Hospital das Clínicas de Goiânia, e todos os pacientes foram acompanhados de maneira individualizada. Os protocolos para a presente pesquisa foram personalizados com monitorização individualizada da FC, PA e $\dot{V}O_2\text{max}$ atingida no TECP. As intensidades dos protocolos de exercício

físico utilizadas nesse estudo foram adaptadas dos estudos de Kilpatrick (KILPATRICK et al., 2015). Todos os protocolos foram realizados em um ergômetro de esteira rolante (Micromed®, *Centurion 200*, Brasília, Brasil).

O grupo TCMI (n = 14) realizou um aquecimento de 2 minutos a 50% da $\dot{V}O_{2max}$, 14 minutos de treinamento contínuo a 70% da $\dot{V}O_{2max}$ com 2 minutos de desaquecimento a 50% da $\dot{V}O_{2max}$. O grupo HIIT-2:2 (n = 15) realizou um aquecimento de 2 minutos a 50% da $\dot{V}O_{2max}$, seguidos por 5 esforços de 2 minutos a 100% da $\dot{V}O_{2max}$ com uma recuperação passiva (fora da esteira) de 2 minutos. Após os esforços foi realizado um desaquecimento de 2 minutos a 50% da $\dot{V}O_{2max}$. O grupo HIIT-30:30 (n = 15) realizou um aquecimento de 2 minutos a 50% da $\dot{V}O_{2max}$, seguidos por 20 esforços de 30 segundos a 100% da $\dot{V}O_{2max}$ com uma recuperação passiva (fora da esteira) de 30 segundos. Após os esforços foi realizado um desaquecimento de 2 minutos a 50% da $\dot{V}O_{2max}$.

A intensidade para se alcançar 100% da $\dot{V}O_{2max}$ no HIIT e 70% $\dot{V}O_{2max}$ no treinamento contínuo foi ajustada pela escala de BORG conforme incentivam as diretrizes (MEZZANI et al., 2013; WATT; GROVE, 1993). Quando os participantes dos grupos HIIT relatavam Borg abaixo de 9 (em uma escala adaptada de 0 – 10) era realizado um incremento de 10% na velocidade do participante. De modo similar, quando os participantes do grupo TCMI relatavam um borg abaixo de 7, era realizado um incremento de 10% na velocidade dos participantes.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

3.6.1 *Análise da variabilidade da frequência cardíaca*

Após o registro da VFC em repouso, os dados foram transferidos via cabo USB para um microcomputador portátil. Os dados obtidos foram processados pelo *software Kubios HRV versão 3.2*. Optou-se pela utilização do filtro de correção médio e análise visual dos dados para detecção de erros com objetivo de encontrar e corrigir os artefatos identificados.

Na análise do domínio do tempo, foram usados os índices SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados num intervalo de

tempo, expresso em ms) e rMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes num intervalo de tempo, expresso em ms).

No domínio da frequência, foram usados o *High Frequency* (HF), com variação de 0,15 a 0,4 Hz, que é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração, e *Low Frequency* (LF), que é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático. A razão LF/HF reflete as mudanças absolutas e relativas entre as modulações simpática a parassimpática, caracterizando o que a literatura chama de balanço simpato-vagal. A análise não linear foi realizada de acordo com as recomendações propostas pelo guia do *software Kubios HRV* (versão 3.2).

Também foi realizada a análise simbólica e a Entropia de Shannon. A primeira foi realizada através do agrupamento de todos os padrões simbólicos possíveis em quatro famílias: (I) padrões iguais, sem a presença de qualquer variação (0V, como exemplo: 2-2-2 ou 4-4-4 ou 5-5-5), (II) padrões com uma variação (1V, como exemplo de padrões: 2-2-3 ou 4-2-2), (III) duas variações semelhantes formando uma linha ascendente ou descendente (2VS , ou seja, 5-3-1 ou 1-2-4) e (IV) padrões com duas variações diferentes, em que os três símbolos formam a representação de pico ou vale (2VD, como 1-4-2 ou 5-2-4), sendo avaliados pela frequência de ocorrência (0V%, 1V%, 2VS% e 2UV%). Estudo anterior avaliou que a família 0V representa a modulação simpática, o padrão 1V reflete as modulações vagal e simpática, enquanto o 2LV também reflete as modulações parassimpática e simpática com predominância vagal e, finalmente, a família com padrão 2VD representa, exclusivamente, a modulação parassimpática (PORTA *et al.*, 2007).

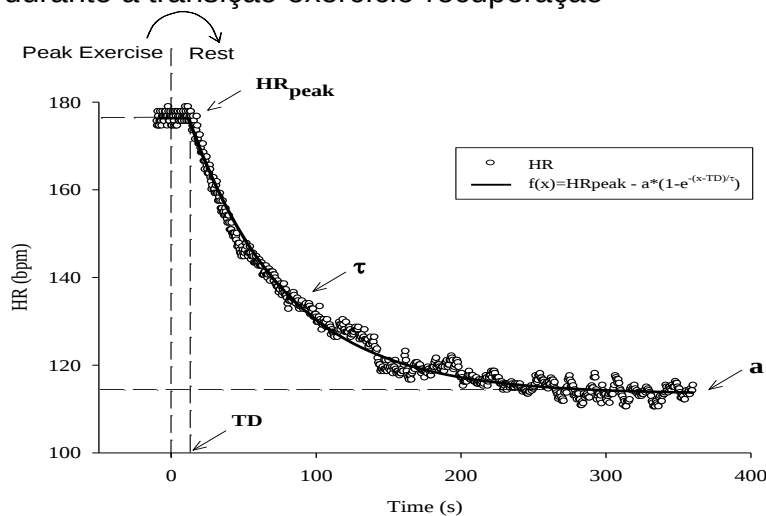
A Entropia de Shannon (ES) reflete a complexidade da distribuição desses padrões simbólicos, é considerada alta se a distribuição for plana (os padrões foram igualmente distribuídos) e baixa quando um subconjunto de padrões for improvável, ausente ou raramente (PORTA *et al.*, 2001).

3.6.2 Análise monoexponencial da FC

Os dados da *FCoff* foram obtidos após a interrupção do TECP, filtrados e analisados através de uma rotina própria desenvolvida no software *OriginPro 8.0* (OriginLab, Northampton, MA, USA), que aplica um modelo exponencial aos dados referentes a todo o período de recuperação (dois minutos de desaquecimento e quatro minutos de repouso) (SAVIN et al., 1982; IMAI et al., 1994; ANDREWS, JONES, 2005).

Para a determinação dos melhores parâmetros desta curva exponencial, foi utilizado um algoritmo não linear que adota a minimização da soma dos erros quadrados como critério de convergência. Apenas a função $r > 0,95$ foi incluída na análise final. A cinética *off* foi modulada usando-se uma função exponencial do tempo: $FC(t) = FC_{peak} - a*(1 - e^{-(t-TD)/t})$, em que “t” é o tempo; “FCpico” é o FCpico no final do TECP; “A” é a amplitude da diminuição da FC após o final do exercício; e “TD” é o tempo de demora para a função (Figura 2). A inclusão do termo “TD” nesta função foi estabelecida devido à possibilidade de a *FCoff* não começar a reduzir imediatamente após a interrupção da carga.

Figura 5. Ilustração da caracterização exponencial da resposta da FCoff durante a transição exercício-recuperação



Fonte: adaptada de Simões (2013).

Devido ao fato de o parâmetro “τ” ser uma constante de tempo numa função exponencial decrescente negativa, pode-se inferir que quanto menor seu valor, mais rápida é a cinética da FCoff

3.6.3 Análise linear da frequência cardíaca de recuperação

Com a utilização de uma rotina própria desenvolvida em linguagem *Visual Basic for Applications* e com auxílio do software *Excel 14.0* (Microsoft, Redmond, WA, USA), foi aplicado um modelo de regressão linear simples (REF) aos dados correspondentes aos dois minutos de desaquecimento. Esse modelo linear também utiliza o método dos mínimos quadrados para identificar os melhores parâmetros de ajuste da reta que caracteriza o comportamento da FCoff.

A equação empregada foi: $FC(t) = FC_{slope} \cdot x + I$, em que “t” representa a variável independente (tempo), “ FC_{slope} ” o coeficiente ou tangente angular (isto é, velocidade de recuperação da FC) e “I” é o ponto de intersecção da função com o eixo “y”. A qualidade do ajuste foi verificada pela análise do coeficiente de correlação “r”, sendo que a regressão aceitável deveria atingir um $r > 0,90$. A frequência cardíaca de recuperação é uma medida que expressa o decaimento da frequência cardíaca após a interrupção durante o

pico do exercício físico. A FC para esta análise foi obtida durante a realização do TECP, em que os voluntários foram monitorados durante toda a performance por meio de um cardiofrequencímetro (Polar v800, Finlândia) e após a cessação do teste, os voluntários tiveram a FC monitorada por quatro minutos na posição ortostática estando ainda sobre a esteira rolante.

A FCR foi calculada a partir da diferença entre a FC obtida no pico do exercício físico e o primeiro minuto (FCR-1min) e, também, com o segundo minuto (FCR-2min). Os dados da FCR também foram obtidos após a interrupção do TECP, filtrados e analisados através de uma rotina própria desenvolvida no software OriginPro 8.0 (OriginLab, Northampton, MA, USA), que aplica um modelo exponencial aos dados referentes a todo o período de recuperação (quatro minutos de desaquecimento e três minutos de repouso) (Imai et al., 1994; Silva et al., 2019).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

a) Estudo 1

A normalidade dos dados foi testada por meio do teste de Shapiro-Wilk, a homogeneidade de variâncias foi avaliada por meio do teste de Levene e ainda gráficos *boxplot* foram utilizados para a identificação de *outliers* significativos. Para a comparação das variáveis da modulação autonômica cardíaca Para verificar a relação de predição entre a glicemia de jejum e os índices da VFC e FCR foi utilizada a regressão linear simples, para a composição do modelo estatístico a glicemia em jejum foi usada como variáveis independentes e foram usados como fatores dependentes as seguintes variáveis: iR-R, FCrep, SDNN, RMSSD, 0V%, 2VS%, 2VD%, ES, HRR1, HRR2, _{off}AMP, _{off}TAU. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS; Armonk, NY; IBM Corp.), versão 21. $p < 0,05$ foi considerado significativo em todas as análises.

b) Estudo 2

A normalidade dos dados foi testada por meio do teste de Shapiro-Wilk, a homogeneidade de variâncias foi avaliada por meio do teste de Levene e ainda gráficos *boxplot* foram utilizados para a identificação de *outliers* significativos. A ANOVA unidirecional foi utilizada para verificar as diferenças entre os grupos na linha de base. A ANOVA com desenho misto, no modelo 2x3, em que os fatores foram: grupos (HIIT-30:30, HIIT-2:2 e TCMI) e tempo (pré e pós intervenção), foi utilizada para verificar as diferenças entre grupos. Quando essas diferenças foram encontradas o pós-hoc Ryan-Einot-Gabriel-Welsh (REGWQ) foi usado. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS; Armonk, NY; IBM Corp.), versão 21. $p < 0,05$ foi considerado significativo em todas as análises.

4 PUBLICAÇÕES

Artigo 1 – A glicemia de jejum elevada prevê o comprometimento do controle autonômico cardíaco: um estado de caso-controle

Lucas Raphael Bento Silva¹⁻², Paulo Gentil²⁻⁴, Camila Simões Seguro², Gabriela Teles de Oliveira³, Maria Sebastiana Silva²⁻³, Thomas Beltrame⁵⁻⁷, Ana Cristina Silva Rebelo^{2;8}

¹Departamento de Educação Física; Centro Universitário Araguaia; Goiânia, Goiás, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil.

³Faculdade de Educação Física e Dança, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil;

⁴Liga de Hipertensão Arterial; Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil;

⁵Instituto de Computação, Universidade de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil;

⁶Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil

⁷Departamento de Fisioterapia, Universidade Ibirapuera, São Paulo, São Paulo, Brasil

⁸Departamento de Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil.

Revista:

FI:

Qualis-Capes 2019:

Status: A submeter

Resumo

Introdução: O diabetes tipo 2 (DM2) é caracterizado por uma desordem metabólica que eleva a concentração de glicose sanguínea. A hiperglicemia crônica tem sido associada a diversas complicações nos pacientes com DM2, uma delas é a disfunção autonômica cardíaca que pode ser avaliada a partir da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da resposta da frequência cardíaca de recuperação (FCR), tendo em vista que essas ferramentas têm sido associadas a maiores desfechos cardiovasculares graves.

Objetivo: Avaliar os efeitos do DM2 na modulação autonômica cardíaca por meio das medidas da VFC e da frequência cardíaca de recuperação (FCR).

Materiais e Métodos: Este estudo tem característica observacional, do tipo caso-controle e envolveu noventa e três adultos de meia-idade estratificados em dois grupos (controle - GC, n = 34; diabéticos - GD, n = 59). Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido os pacientes foram submetidos aos protocolos de avaliação, realizaram exames bioquímicos para confirmação do diagnóstico de DM2, coleta dos intervalos R-R para análise da VFC e teste de esforço cardiopulmonar para quantificação da FCR.

Resultados: Em repouso, o GD apresentou redução na VFC global (SDNN= 19.31±11.72 vs GC 43.09±12.74, $p < 0.0001$), menor modulação parassimpática (RMSSD= 20.49±14.68 vs 52.41±19.50, PNN50= 4.76±10.53 vs 31.24±19.24, 2VD%= 19.97±10.30 vs 28.81±9.77, $p < 0.0001$ para ambos os índices) e maiores valores de FCrep quando comparados ao GC. Já em estresse, após a interrupção do exercício físico, observou-se uma resposta lentificada da frequência cardíaca no GD quando comparado ao GC. Por fim, uma regressão linear múltipla mostrou que a glicemia de jejum e a hemoglobina glicada foram capazes de prever o comprometimento autonômico cardíaca nos voluntários com DM2.

Conclusão: Os pacientes com DM2 apresentaram menor modulação parassimpática em repouso, além disso, também foi observada resposta lentificada na FCR após a interrupção do exercício físico. Os achados evidenciam o perfil glicêmico como preditor do comprometimento da modulação autonômica cardíaca.

Palavras-chave: diabetes, exercício físico, modulação autonômica, glicemia de jejum, HbA1c.

INTRODUÇÃO

O diabetes tem acometido cerca 463 milhões de pessoas em todo o mundo. Na América do Sul e Central foram encontrados 32 milhões de casos (SAEEDI *et al.*, 2019). De acordo com o Atlas do Diabetes da IDF, em 2019, mais de 2 milhões de pessoas morreram por conta dessa doença e o diabetes tipo 2 (DM2) representou 90-95% dos diagnósticos (VERMA *et al.*, 2018).

O DM2 geralmente é ocasionado pela associação da deficiência na liberação da insulina pelas células β , localizadas no pâncreas, com a ineficiência dos tecidos em responder a insulina (PANENI *et al.*, 2013) e sua evolução prejudica o metabolismo da glicose, culminando em um quadro de hiperglicemia (BOUSSAGEON *et al.*, 2018; RODEN; SHULMAN, 2019).

Os indivíduos que apresentam alterações nos níveis de glicose sanguínea têm apresentado maior risco de mortalidade por todas as causas, em especial por eventos cardiovasculares graves (ZAFRIR *et al.*, 2016). Além disso, o DM2 tem sido associado a efeitos deletérios nas fibras nervosas que compõem o sistema nervoso autônomo (SNA) (MOURA-TONELLO *et al.*, 2014).

Devido aos danos no SNA e na funcionalidade do coração, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem se tornado uma ferramenta importante na avaliação do comprometimento autonômico em pessoas com DM2 (BENICHO *et al.*, 2018). Estudos prévios têm mostrado, por meio de modelos lineares de análise, que a VFC está reduzida em pacientes diabéticos quando comparados a indivíduos saudáveis (MATSUSHITA *et al.*, 2019; STUCKEY *et al.*, 2015; VERMA *et al.*, 2018) e que a hiperglicemia é um fator de predição para disfunção na modulação autonômica cardíaca (SILVA *et al.*, 2017).

Outra possibilidade de análise da VFC é pelo modelo não-linear, que avalia a complexidade do sinal da VFC em diferentes populações (PORTA *et al.*, 2007; SERRÃO *et al.*, 2020), entretanto, ainda é pouco utilizado em estudos com pacientes DM2.

Além da VFC, a frequência cardíaca de recuperação (FCR) tem sido descrita como um importante marcador do comprometimento da função autonômica cardíaca (YAMADA *et al.*, 2011), sendo que uma resposta lentificada da FCR implica em maior risco de mortalidade por todas as causas na população em geral (QIU *et al.*, 2017). Em pacientes com DM2, seu retardo está associado aos níveis elevados de

glicose sanguínea (YU *et al.*, 2020b), no entanto, são poucos os estudos que avaliaram a VFC por modelos lineares e não lineares e a FCR de maneira adicional, para melhor compreensão dos efeitos do DM2 no controle autonômico cardíaco, em repouso e em estresse (Verma *et al.*, 2018a; Verma *et al.*, 2018b; Yu *et al.*, 2020).

Com isso, a hipótese deste estudo é que a hiperglicemia crônica possa comprometer o controle autonômico cardíaco. E o objetivo deste estudo foi avaliar o controle autonômico cardíaco de indivíduos com diabetes tipo 2 por meio das medidas lineares e não lineares da VFC e da FCR.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento do estudo

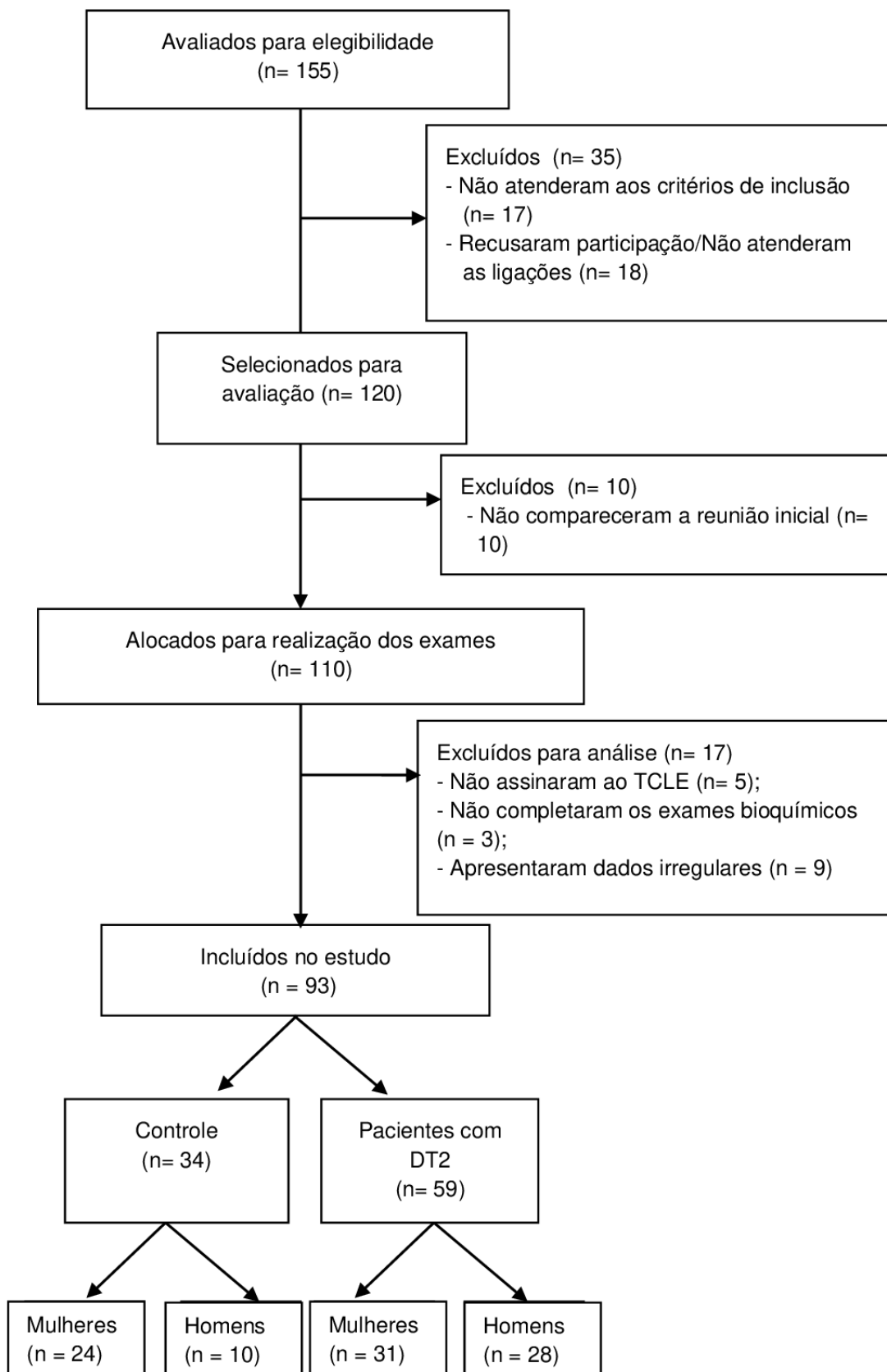
Este estudo tem características observacionais, do tipo caso-controle. A amostra foi composta por dois grupos: casos, aqueles indivíduos com diagnóstico confirmado de DM2 (GDM2), e controle, aqueles indivíduos saudáveis sem histórico de doenças prévias (GC). O GDM2 foi composto por indivíduos recrutados em um evento realizado pela Fundação Banco de Olhos de Goiás em parceria com a Liga de Diabetes da UFG, intitulado “3º Mutirão do Diabetes”, já o GC foi selecionado a partir de um banco de dados prévios com indivíduos saudáveis de acordo com os critérios de pareamento.

O presente estudo contou com pareamento no modelo 2:1, em que cada controle foi pareado por idade, índice de massa corporal (IMC) e nível de atividade física autorrelatado. O recrutamento seguiu a seguinte ordem: para cada dois casos inseridos no estudo, um caso foi selecionado.

Os critérios de inclusão para o GDM2 foram: a) pacientes com DM2 com idade entre 45-65 anos de idade; b) glicemia em jejum acima de 126mg/dL; c) hemoglobina glicada igual ou superior a 6,4%; d) histórico de doenças cardiovasculares classes A ou B, de acordo com os critérios da *American Heart Association* (Fletcher *et al.*, 2001); e) que não tivessem participado de nenhum programa de exercício físico nos últimos seis meses. Já para o GC, os critérios de inclusão foram: a) pacientes saudáveis sem histórico de doenças prévias com idade entre 45-65 anos de idade; b) que se enquadrassem nos critérios de pareamento por idade, IMC e nível de atividade física.

Por fim, os critérios de exclusão para os dois grupos foram: doenças infecciosas autorreferidas em alguma das etapas de avaliação da linha de base, tabagismo autorreferido, arritmias e/ou extra-sístoles freqüentes em condições de repouso ou desencadeadas durante esforço físico, angina instável, doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença renal, alterações osteomioarticulares e déficit neurológico que impedisse a compreensão de alguma das etapas do estudo. O fluxograma deste estudo encontra-se na figura 1.

Figura 1 Diagrama do fluxo de seleção e inclusão de participantes no estudo



TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido; DM2: Diabetes tipo 2.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob o parecer nº 2.667.732 e seguiu todas as recomendações dos órgãos nacionais responsáveis. Os participantes foram informados sobre os objetivos e métodos utilizados, seguiram no estudo apenas aqueles que consentiram com a sua participação.

Protocolos de avaliação

Todas as avaliações realizadas foram agendadas previamente com os participantes, e aconteceram sempre no período da manhã (das 08h00 as 12h00), em uma sala climatizada com umidade relativa do ar entre 40 e 60% e temperatura entre 22 e 24°C, conforme recomendações do *American College of Sports Medicine* (2013). Os voluntários receberam orientações para que em todos os dias de avaliação não ingerissem bebidas alcoólicas e/ou estimulantes, não realizassem exercícios físicos intensos nas 24 horas antecedentes as avaliações, e que fizessem uma refeição moderada pelo menos duas horas antes da execução dos testes, com exceção do dia da avaliação bioquímica em que deveriam estar em jejum de 12 horas, além disso, a recomendação indicava que os participantes deveriam manter os protocolos do uso de medicamentos.

Todos foram familiarizados com a sala de avaliação e com todos os equipamentos utilizados antes do início de cada protocolo. Momentos antes da execução dos testes os participantes foram entrevistados sobre o seu estado de saúde e sobre o cumprimento das recomendações prévias. Foram instruídos a não falarem desnecessariamente durante as avaliações para evitar interferências na captura dos sinais. Além disso, qualquer alteração no estado geral antes, durante e após os protocolos deveriam ser informados aos pesquisadores.

Perfil glicêmico

Para a coleta sanguínea, que foi realizada em um dia distinto aos dias das demais avaliações, foi recomendando aos participantes que realizassem jejum de 12 horas. As amostras foram coletadas pelo método a vácuo em tubos de EDTA de 4mL (Plastilab, São José dos Pinhais – PR) e transportado em maletas térmicas sob

controle de temperatura entre 2 a 8°C. Para preparação e processamento das amostras foi utilizado o sangue total homogeneizado.

A glicemia de jejum foi mensurada pelo método enzimático colorimétrico e o diagnóstico seguiu os critérios de referência da diretriz da *American Diabetes Association (ADA)* (JOHNSON *et al.*, 2019).

Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

Para a avaliação da VFC, os voluntários foram instruídos a permanecer em repouso por aproximadamente dez minutos para estabilização das variáveis hemodinâmicas na gravação do intervalo R-R (iR-R). Em seguida, o sinal foi registrado em repouso, na posição supina, por seis minutos, por um cardiofrequencímetro (Polar v800, Finlândia) fixado no tórax e com transmissão simultânea para um relógio. Os dados foram posteriormente armazenados e transferidos para em *software* específico (PolarFlow, Finlândia) para devidas análises. Ao finalizar a captação dos dados da VFC durante o repouso dos participantes e após a transferência para o software de armazenamento, o download dos dados foi realizado um microcomputador portátil. Os índices da VFC obtidos foram analisados por meio do software HRV da Kubios (versão 3.2).

Nas análises do domínio do tempo, os índices SDNN (desvio padrão de todos os intervalos normais de RR registrados em um intervalo de tempo, expressos em ms) foram usados com medida da VFC global, RMSSD (raiz quadrada da média das diferenças entre intervalos normais de RR adjacentes em intervalo de tempo, expresso em ms) foi utilizado como marcador da modulação parassimpática. E a variável PNN50, que representa o percentual de intervalos R-R com variação superior a 50 milissegundos, também corresponde à modulação vagal do indivíduo.

Também foi realizada a análise simbólica e a Entropia de Shannon, a primeira foi realizada através do agrupamento de todos os padrões simbólicos possíveis em quatro famílias: (I) padrões iguais, sem a presença de qualquer variação (0V, como exemplo: 2-2-2 ou 4-4-4 ou 5-5-5), (II) padrões com uma variação (1V, como exemplo de padrões: 2-2-3 ou 4-2-2), (III) duas variações semelhantes formando uma linha ascendente ou descendente (2LV, ou seja, 5-3-1 ou 1-2-4) e (IV) padrões com duas variações diferentes, em que os três símbolos formam a representação de pico ou vale (2UV, como 1-4-2 ou 5-2-4), sendo avaliados pela frequência de

ocorrência (0V%, 1V%, 2VS% e 2VD%). Estudo anterior avaliou que a família 0V representa a modulação simpática, o padrão 1V reflete as modulações vagal e simpática, enquanto o 2LV também reflete as modulações parassimpática e simpática com predominância vagal e, finalmente, a família com padrão 2UV representa, exclusivamente, a modulação parassimpática (PORTA *et al.*, 2007)

A Entropia de Shannon (ES) reflete a complexidade da distribuição desses padrões simbólicos, é considerada baixa se a distribuição for plana (os padrões foram igualmente distribuídos) e alta quando um subconjunto de padrões for improvável, ausente ou raramente (PORTA *et al.*, 2001).

Teste de esforço cardiopulmonar (TECP)

A avaliação da aptidão cardiorrespiratória foi realizada de forma direta, através do TECP. O protocolo de incremento de carga aplicado foi do tipo rampa, com tempo de teste total de 8 a 12 minutos. Cada voluntário iniciou o teste com um aquecimento e adaptação, durante dois minutos, com a velocidade e a inclinação 50% dos valores iniciais, previstos para idade e sexo (MENEQUELO *et al.*, 2010). A cada 15 segundos de execução do aquecimento a velocidade foi incrementada em 0,5 km/h, e a recuperação aconteceu durante quatro minutos, a cada 20 segundo havia redução de 20% na velocidade. O ergômetro utilizado foi o de esteira rolante (Micromed®, Centurion 200, Brasília, Brasil) acoplada a um computador para o processamento dos dados. A esteira rolante foi escolhida por apresentar maior similaridade com o padrão de movimento do andar.

Durante a execução do protocolo do TECP, foram coletados os dados de FC, de pressão arterial (PAS e PAD). A FC foi monitorada continuamente por monitor cardíaco (Polar v800, Finlândia). Os registros da PA foram obtidos pelo método auscultatório de Korotkoff, utilizando um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (WanMed, São Paulo, SP, Brasil) e um estetoscópio (Littman, St. Paul, MN, USA). Os critérios para interrupção do TECP foram os recomendados pelo ACSM (2013): 1) perda de passada na esteira; 2) obtenção da frequência cardíaca máxima (FC_{máx}) para a idade do participante e 3) relação de troca respiratória $\geq 1,15$.

Frequência cardíaca de repouso

A frequência cardíaca de repouso (FC_{rep}) foi medida através de um cardiofrequencímetro (Polar, v800, Finlândia). Os participantes permaneceram em repouso por dez minutos para estabilização das variáveis hemodinâmicas, logo após a captação dos dados foi realizada durante o período de seis minutos na posição supino, os voluntários foram orientados a manterem respirações espontâneas durante todo o período da coleta dos dados. Todas as alterações no padrão respiratório foram observadas e anotadas pelo pesquisador. Os dados foram captados através de uma cinta codificada, coloca na região do tórax na altura do 5º espaço intercostal, após isso os valores de FC foram obtidos a partir da fórmula: $FC = 60000 / iR-R$.

Frequência cardíaca de recuperação

A frequência cardíaca de recuperação é uma medida que expressa o decaimento da frequência cardíaca após a interrupção durante o pico do exercício físico. A FC para esta análise foi obtida durante a realização do TECP, em que os voluntários foram monitorados durante toda a performance por meio de um cardiofrequencímetro (Polar v800, Finlândia) e após a interrupção do teste, os voluntários tiveram a FC monitorada por quatro minutos na posição ortostática estando ainda sobre a esteira rolante.

A FCR foi calculada a partir da diferença entre a FC obtida no pico do exercício físico e o primeiro minuto (FCR-1min) e, também, com o segundo minuto (FCR-2min). Os dados da FCR também foram obtidos após a interrupção do TECP, filtrados e analisados através de uma rotina própria desenvolvida no software OriginPro 8.0 (OriginLab, Northampton, MA, USA), que aplica um modelo exponencial aos dados referentes a todo o período de recuperação (quatro minutos de desaquecimento e três minutos de repouso) (IMAI et al., 1994; SILVA et al., 2019).

Para obter os melhores parâmetros dessa curva exponencial, utilizou-se um algoritmo não-linear que utiliza a minimização da soma dos erros quadrados como critério de convergência. Apenas a função $r > 0,95$ foi adicionada as análises finais. A FCR foi modulada em função do tempo conforme apresentado na formula a seguir:

$$FC(t) = FC_{peak} - a \cdot (1 - e^{-(t-TD)/t}) \quad (1)$$

em que a constante "t" é tempo; "FCpeak" é a frequência cardíaca ao pico do TECP; "Amp" (a*) é a amplitude da decaimento da FC após o término do exercício; e "TD" é o tempo de atraso para a função. A inclusão do termo "TD" nesta função foi estabelecida devido à possibilidade da FCR não ser imediatamente reduzida após a interrupção da carga. Como o parâmetro "t" é uma constante de tempo em uma função exponencial negativa decrescente, pode-se inferir que quanto menor o seu valor, mais rápido a cinética do FCR (BEARDEN; MOFFATT, 2001).

Análise Estatística

A normalidade dos dados foi testada por meio do teste de Shapiro-Wilk, a homogeneidade de variâncias foi avaliada por meio do teste de Levene e ainda gráficos *boxplot* foram utilizados para a identificação de *outliers* significativos. Para a comparação das variáveis da modulação autonômica cardíaca entre os dois grupos avaliados foi usado o teste t para amostras independentes. Para a escolha das variáveis a serem adicionadas no modelo estatístico da regressão linear múltipla foi realizada a Correlação de Pearson e foram adicionadas aquelas variáveis que apresentaram coeficiente de correlação acima de 0.20 ($r = 0.20$). Para verificar a relação de predição entre a glicemia de jejum e os índices da VFC e FCR foi utilizada a regressão linear simples, para a composição do modelo estatístico a glicemia em jejum foi usada como variáveis independentes e foram usados como fatores dependentes as seguintes variáveis: iR-R, FCrep, SDNN, RMSSD, 0V%, 2VS%, 2VD%, ES, HRR1, HRR2, _{off}AMP, _{off}TAU. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS; Armonk, NY; IBM Corp.), versão 21. $p < 0,05$ foi considerado significativo em todas as análises.

RESULTADOS

Os dados exibidos na tabela 1 apresentam as características gerais dos voluntários do estudo e a análise comparativa entre os grupos mostrou que houve diferença significativa em todas as variáveis analisadas, à exceção apenas para a variável idade ($p = 0.089$) e que os indivíduos do GD apresentaram maiores valores médios das variáveis peso, altura, IMC, PAS e PAD.

Como esperado, a glicemia de jejum e HbA1c ($p < 0.0001$ para ambas) foram significativamente maiores nos diabéticos. Também consta na tabela 1 a presença de fatores de risco cardiovascular e o uso de medicamentos para controle do DM2.

Tabela 1 Caracterização dos indivíduos avaliados

	GC (n = 34)	GD (n = 59)	Valor de p
Características			
Idade (anos)	53.38±8.43	56.10±9.15	.089
Peso (kg)	71.32±13.23	79.03±15.78	.022
Altura (m)	1.59±0.44	1.64±0.09	.001
IMC (kg/m ²)	27.97±4.95	30.02±1.57	.025
PAS (mmHg)	124.29±15.76	135.10±18.58	.005
PAD (mmHg)	79.47±10.02	87.17±11.93	.004
Tempo de diabetes (anos)	-	10.42±6.96	
Glicemia (mg/dL)	86.32±9.80	145.20±59.59	<.001
Fatores de risco cardiovascular			
Hipertensão Arterial	2 (5,88%)	33 (55%)	-
Obesidade	3 (8,82%)	22 (36.66%)	-
Tabagismo	-	1 (1.66%)	-
Medicamentos			
<i>Drogas Hipoglicemiantes</i>	-	43 (71.66%)	-
Biguanidas	-	38 (63.33%)	
Sulfonilureias	-	11 (18.33%)	
Inibidor da SGLT2	-	1 (1.66%)	
<i>Insulina</i>	-	3 (5%)	-
<i>Drogas Anti-hipertensivas</i>	-	27 (45%)	-
Diuréticos	-	15 (25%)	
Betabloqueadores	-	-	
Antagonistas da Angiotensina II		19 (31.66%)	

IMC = índice de massa corporal; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; HbA1c = hemoglobina glicada; SGLT-2: cotransportador de sódio-glucose 2.

Os resultados apresentados na tabela 2 descrevem os valores obtidos com as análises dos índices da VFC. Os resultados evidenciam o comprometimento da

modulação autonômica cardíaca nos pacientes com DM2 ao mostrar menores valores, diferentes estatisticamente, nas seguintes variáveis: iR-R, FCpico, SDNN, RMSSD, PNN50, 2VS% e 2VD%. E, ainda, no GD foi observado maiores valores com diferença estatística nas variáveis FCrep e 0V%. Não foi verificada diferença estatística para as variáveis 1V% e entropia de Shannon.

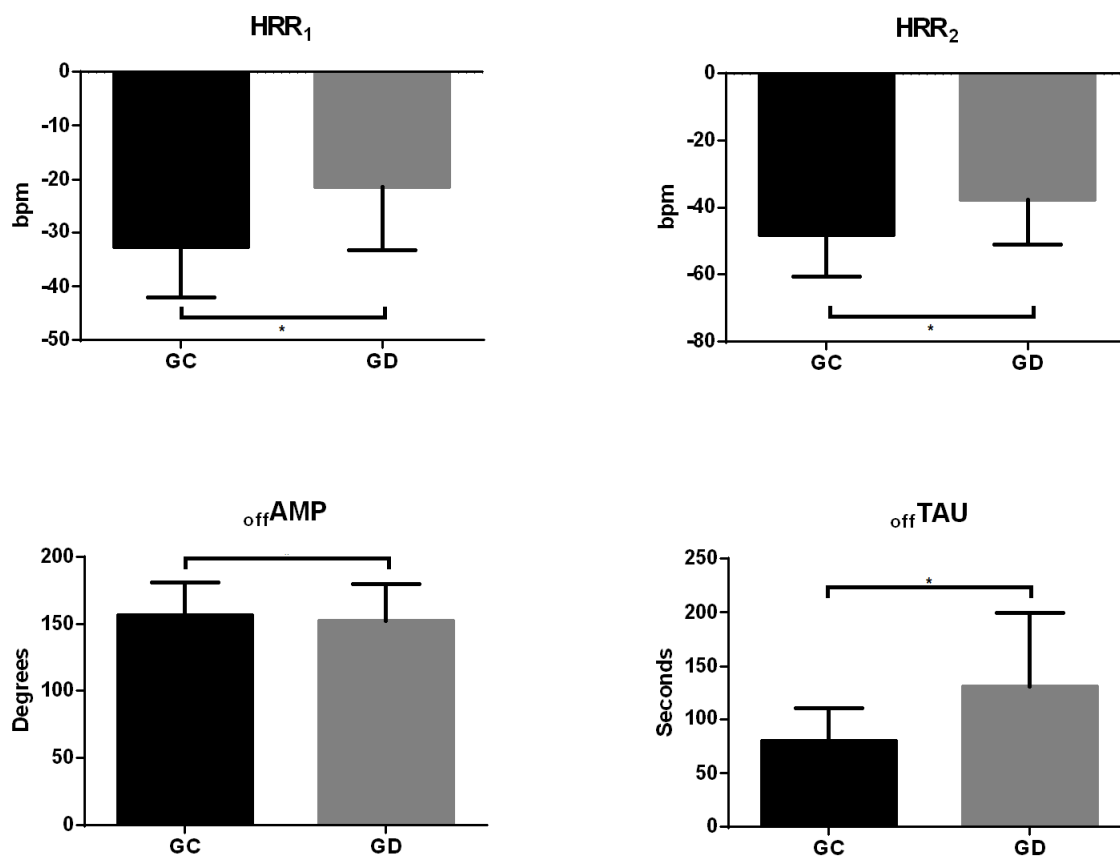
Tabela 2. Comparação dos índices da variabilidade frequência cardíaca

Variáveis	GC (n=34)	GD (n=59)	Valor de p
iR-R, ms	875.03±106.30	839.41±144.54	<.0001
FCrep bpm	69.33±7.65	73.53±12.57	.048
FCpico bpm	172.97±15.07	149.47±15.85	<.0001
Variabilidade da Frequência Cardíaca			
Análise Linear			
SDNN, ms	43.09±12.74	19.31±11.72	<.0001
RMSSD, ms	52.41±19.50	20.49±14.68	<.0001
PNN50, %	31.24±19.24	4.76±10.53	<.0001
Análise Simbólica			
0V%	20.41±15.69	31.49±18.73	.002
1V%	38.45±11.10	38.85±11.53	.435
2VS%	12.10±8.66	9.37±6.54	.046
2VD%	28.81±9.77	19.97±10.30	<.0001
Entropia de Shannon	3.62±0.71	3.35±0.88	.059

FCrep: frequência cardíaca em repouso, posição supina; FCpico: frequência cardíaca no pico do exercício físico; iR-R: intervalos R-R; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais registrados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos; RMSSD: raiz quadrada das diferenças quadradas médias entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expressa em milissegundos; PNN50: porcentagem dos iR-R adjacentes com diferenças de duração superiores a 50 ms; 0V%: porcentagem do padrão sem variação; 1V%: porcentagem do padrão com uma variação; 2VS%: porcentagem do padrão com duas variações semelhantes; 2VD%: porcentagem do padrão com duas variações diferentes.

Na figura 2, ao analisar o comportamento da frequência cardíaca de recuperação, foi observado diferença estatística entre os grupos para as variáveis HRR₁, HRR₂ e _{off}TAU (p < 0.0001, para ambas), evidenciando a lentificação na resposta da FC para os participantes com diabetes, após interrupção do exercício físico.

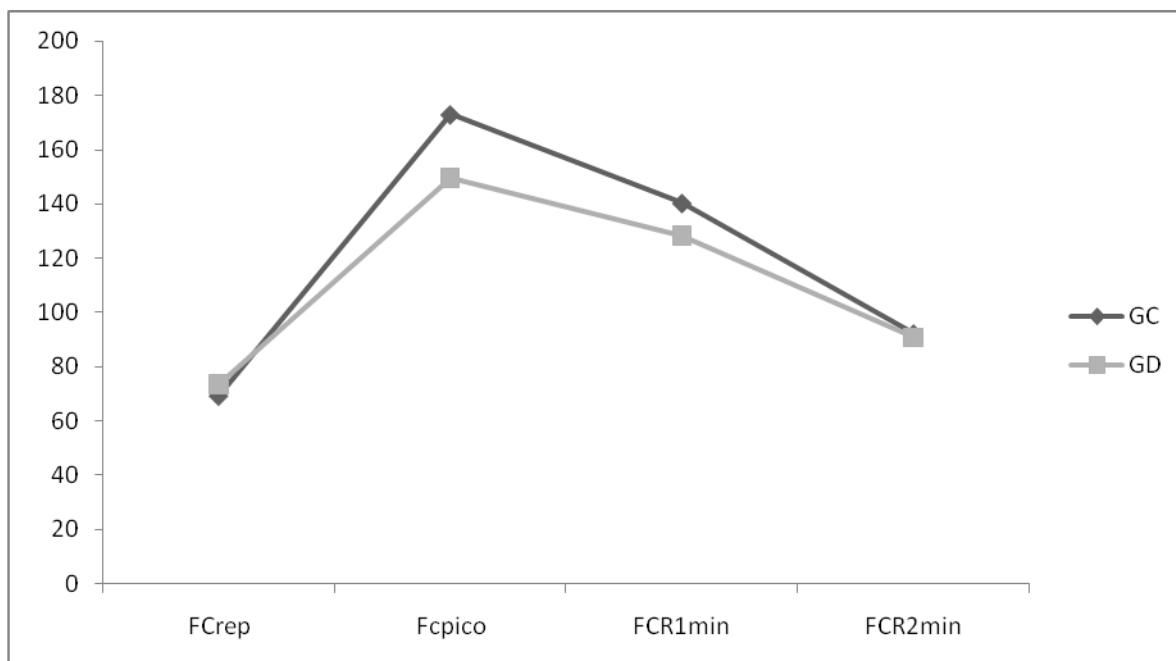
Figura 2. Comportamento da recuperação da frequência cardíaca



HRR₁ = número de batimentos no 1º minuto após a interrupção do exercício físico; HRR₂ = número de batimentos no 2º minuto após a interrupção do exercício físico; offAMP= amplitude da curva de decaimento da frequência cardíaca; offTAU = constante de tempo.

A figura 2 nos mostra uma comparação entre os valores médios do comportamento da frequência cardíaca entre os dois grupos avaliados, pode-se perceber a maior lentificação da FC no GD, evidenciando o comprometimento do controle autonômico cardíaco no grupo que apresenta o DM.

Figura 2. Comparação do comportamento da frequência cardíaca



FC apresentada em bpm. FCREP = frequência cardíaca de repouso; FCPICO frequência cardíaca durante o pico do esforço; FCR1min: frequência cardíaca após o primeiro minuto da recuperação; FCR2min: frequência cardíaca após o primeiro segundo da recuperação

Na tabela 3, foi utilizada a regressão linear múltipla para verificar se as variáveis glicemia de jejum e HbA1c são capazes de prever os valores obtidos na análise da VFC e FCR. A glicemia de jejum no GD foi capaz de prever, estando negativamente associada, as seguintes variáveis: iR-R, SDNN, RMSSD e PNN50 ($p = 0.035$, 0.010 , 0.010 e 0.41 , respectivamente) e, também, esteve associada positivamente a FCREP, HRR₁ e HRR₂ ($p = 0.010$, 0.003 e 0.032 , respectivamente).

Tabela 3 Regressão linear múltipla entre a cinética e variabilidade da frequência cardíaca e as variáveis ajustadas GJ

Variáveis	GJ		Valor de p
	β ajustado	IC 95%	
iR-R	-.348	-1.664 – -.061	.035
FCrep	.421	.023 – .160	.010
VFC			
SDNN	-.426	-.150 – -.021	.010
RMSSD	-.424	-.188 – -.026	.010
0V%	-.079	-.133 – .082	.637
2VS%	-.041	-.043 – .033	.808
2VD%	.138	-.035 – .084	.417
Entropia de Shannon	.122	-.003 – .007	.467
FCR			
HRR1	.470	-.033 – .158	.003
HRR2	.355	.008 – .159	.032
offAMP	.151	-.064 – .170	.367
offTMR	-.059	-.501 – .352	.728

FCrep: frequência cardíaca em repouso, posição supina; FCpico: frequência cardíaca no pico do exercício físico; iR-R: intervalos R-R; SDDN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais registrados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos; RMSSD: raiz quadrada das diferenças quadradas médias entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expressa em milissegundos;; 0V%: porcentagem do padrão sem variação; 2VS%: porcentagem do padrão com duas variações semelhantes; 2VD%: porcentagem do padrão com duas variações diferentes. HRR₁ = número de batimentos no 1º minuto após a interrupção do exercício físico; HRR₂ = número de batimentos no 2º minuto após a interrupção do exercício físico; offAMP = amplitude da curva de decaimento da frequência cardíaca; offTAU = constante de tempo.

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do diabetes tipo 2 sobre a modulação autonômica cardíaca, na condição de repouso através das análises linear e não-linear, além da avaliação após o pico do exercício físico, por meio da análise monoexponencial da FCR.

Os resultados mostraram que os pacientes com DM2 apresentaram comprometimento na modulação autonômica cardíaca evidenciada pelas análises linear (índices: SDNN, RMSSD e PNN50) e simbólica da VFC (análise simbólica e entropia de Shannon) em repouso, e que ainda foi observado uma lentificação da resposta da frequência cardíaca após a interrupção no momento pico do exercício físico quando comparados ao grupo controle. As variáveis caracterizantes do DM2, glicemia de jejum, foram capazes de prever os valores da VFC.

Tais achados corroboram com os resultados de Verma et al (2018) que, ao compararem indivíduos com DM2 saudáveis, observaram menor VFC nos pacientes com DM2 após análise dos índices SDNN, RMSSD e PNN50. Alguns estudos têm demonstrado que em diversas doenças observa-se redução da modulação parassimpática e aumento na modulação simpática. Isso é visto em pacientes obesos e com síndrome metabólica que pode ser explicada pelo aumento da adiposidade central, ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) por situações crônicas de estresse e diminuição da sensibilidade barorreflexa (THORP; SCHLAICH, 2015). Entretanto, Shah et al (2019) ao avaliarem indivíduos adolescentes e jovens com DM2 e compararem com indivíduos obesos sem a presença do DM2, encontraram que o grupo com DM2 apresentou menor valor para as variáveis SDNN e RMSSD e PNN50, evidenciando que a disfunção metabólica ocasionou maior comprometimento da modulação autonômica cardíaca na amostra estudada.

Esse estudo é um dos poucos encontrados que também realizou a análise simbólica em indivíduos com DM2. Observa-se que o GD apresentou maior modulação simpática encontrada na variável 0V%, e menor modulação parassimpática que pode ser observada na variável 2VD% quando comparados ao GC. Tais dados encontram-se de acordo com o que foi observado no estudo de Moura-Tonello et al, (2014) ao compararem homens com e sem a presença

do DM2 sob mudança postural no qual encontraram maiores valores médios na modulação simpática (representado pela variável 0V%), e menor balanço entre as modulações simpática e vagal a partir da variável 2VS%. Os resultados ainda demonstram que os voluntários avaliados por nosso grupo apresentaram menores valores significativos também na modulação parassimpática (representado pela variável 2VD%). A disfunção autonômica é uma das principais complicações do DM2, e quando instalada está associada a um risco de mortalidade cinco vezes maior que em outros indivíduos (VINIK; ZIEGLER, 2007).

No coração diabético, a hiperglicemia crônica resultará em alterações no ritmo e na contratilidade do miocárdio, prejudicando o desempenho cardíaco (KOLWICZ; PUROHIT; TIAN, 2013). Por conta da toxicidade celular ocasionada por altos níveis de glicose sanguínea em camadas celulares, os cardiomiócitos demonstram incremento do estresse oxidativo (geração das espécies reativas de oxigênio – ROS) que inicia a liberação da enzima poli (ADP-ribose) polimerase-1 (PARP) tendo função reparativa que, ao ser ativada de maneira desmedida, pode resultar em danos celulares (EL HADI; VETTOR; ROSSATO, 2019) associada a disfunção sistólica e diastólica.

Além disso, há o aumento na geração dos produtos da glicação avançada (AGEs) e estes formam ligações com outras macromoléculas como, por exemplo: a ligação com o colágeno que resulta em fibrose intersticial e a ligação com as enzimas SERCA-2 e RyR (são responsáveis pela liberação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático (DHALLA et al., 2012; SINGH et al., 2018). Tais alterações promovem alterações na contratilidade e relaxamento dos cardiomiócitos. Por fim, essas modificações subcelulares podem promover a hiperatividade dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona e nervoso simpático (EL HADI; VETTOR; ROSSATO, 2019; PAOLILLO et al., 2019).

Estudos anteriores em modelos animais mostraram que o HIIT foi superior ao TCMI na melhora da contratilidade dos cardiomiócitos (KEMI; WISLØFF, 2010; KEMI, et al., 2005). Os efeitos superiores do HIIT na função e morfologia dos cardiomiócitos também foram sugeridos por outros autores (KARLSEN et al., 2017; VERBOVEN et al., 2019; WISLØFF; ELLINGSEN; KEMI, 2009) e podem explicar os efeitos superiores do HIIT na modulação autonômica. Uma maior capacidade funcional resultaria em aumento do volume

de ejeção e exigiria menos contrações por unidade de tempo para um determinado débito cardíaco. Isso diminuiria a necessidade de uma maior modulação simpática ou aumentaria a modulação parassimpática.

Estudos anteriores mostraram atenuação da resposta da FCR em pacientes com síndrome metabólica (SILVA et al., 2017), neste trabalho foi possível verificar a associação entre os níveis de glicose sanguínea e a resposta lentificada da FCR em mulheres que apresentaram os fatores de risco para síndrome metabólica.

Em relação à análise da FCR, o estudo de Sacre et al (2012) estabelece pontos de corte ideais para os valores FCR em pacientes com DM2, no primeiro minuto após o exercício físico é de ≤ 28 bpm e no segundo minuto é de ≤ 50 bpm. No presente estudo observa-se que o GD apresentou menores valores das variáveis HRR1 e HRR2 quando comparados ao GC, e esses valores estão abaixo (HRR1: -25.11 ± 11.02 e HRR2: -40.11 ± 13.08) do estabelecido pelos autores supracitados. Confirmando tais dados, Verma et al (2018) também encontraram lentificação na resposta da FC após a interrupção do exercício físico ao compararem indivíduos com DM2 e seus homólogos saudáveis ao realizarem o teste de esforço incremental.

Logo ao se iniciar o esforço físico, mecanismos centrais oriundos do centro de controle cardiovascular medular ativam o barorreflexo arterial estimulando uma “rápida retirada vagal”, conforme a intensidade do exercício físico aumenta, maior é a ação do barorreflexo e dos metaboreceptores musculares que promovem maior retirada vagal e aumentam a modulação simpática, e esta aumenta de acordo com o incremento de intensidade pela ação do sistema simpatoadrenal. Após a interrupção do exercício, a recuperação da FC ocorre por meio da integração entre a rápida retirada simpática e o início da retomada vagal e tem se mostrado um importante marcador de eventos adversos em diferentes populações quando se comporta de forma lentificada (MICHAEL et al., 2018). Corroborando com os resultados encontrados no presente estudo que nos mostram a lentificação da resposta da FCR, evidenciando que os indivíduos com DM2 apresentam comprometimento no controle autonômico cardíaco.

Uma das possíveis justificativas se dá pela duração da exposição ao exercício de alta intensidade, os estudos de Michael et al. (2017a, 2017b)

mostram que a resposta da FC após o exercício é dependente da intensidade do exercício, uma vez que o metaboreflexo muscular parece moderar a resposta autonômica cardíaca após o exercício físico, propondo ainda que as intensidades de exercício acima do 2º limiar ventilatório promovem o aumento exacerbado das catecolaminas circulantes e a ativação dos receptores beta-adrenérgicos que têm um papel importante da modulação simpática e por sua vez, podem promover uma resposta lentificada da FC após a cessação do exercício físico. Com isso, pode-se inferir que as respostas fisiológicas dependem da intensidade do estímulo. Entretanto, os mecanismos que podem explicar a atenuação na FCR em pacientes com DM2 ainda carecem de maiores elucidações.

Podemos inferir que o DM2 impacta o controle autonômico cardíaco e esses efeitos têm como fator de predição os níveis séricos elevados da glicose. Mesmo em pacientes com bom controle glicêmico por medidas farmacológicas, as alterações estruturais e funcionais do músculo cardíaco já estão instaladas. Com isso, acredita-se que após a instalação do DM2 é interessante que se encontre alternativas para melhorar a função cardiovascular que se compromete pela doença. O exercício físico seria uma alternativa para minimizar os efeitos do DM2, uma vez que pode melhorar a função sistólica e diastólica do coração, no entanto, é preciso que seja prescrito de maneira cuidadosa e que as ferramentas de avaliação forneçam de maneira simples e específica o prognóstico desse comprometimento autonômico como, por exemplo, as medidas que foram utilizadas nesse estudo.

Limitações do estudo

O fator limitante foi a não inclusão da análise da hemoglobina glicada em nossos exames bioquímicos para evidenciar a compreensão de alguns resultados encontrados. Estudos prospectivos futuros são sugeridos para avaliar os efeitos do exercício físico como medida não-farmacológica para o DM2.

CONCLUSÃO

Os pacientes com diabetes tipo 2 apresentaram comprometimento na modulação autonômica cardíaca com maior modulação simpática e menor modulação vagal quando comparados a indivíduos saudáveis. A glicemia em jejum foi capaz de prever a disfunção autonômica cardíaca.

REFERÊNCIAS

- BEARDEN, S. E.; MOFFATT, R. J. $\dot{V}O_2$ and heart rate kinetics in cycling: Transitions from an elevated baseline. **Journal of Applied Physiology**, vol. 90, no. 6, p. 2081–2087, 2001. DOI 10.1152/jappl.2001.90.6.2081. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11356769/>. Accessed on: 1 Oct. 2020.
- BENICHO, T.; PEREIRA, B.; MERMILLOD, M.; TAUVERON, I.; PFABIGAN, D.; MAQDASY, S.; DUTHEIL, F. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, vol. 13, no. 4, 1 Apr. 2018. DOI 10.1371/journal.pone.0195166. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29608603/>. Accessed on: 3 Oct. 2020.
- BOUSSAGEON, R.; ROUSTIT, M.; GUEYFFIER, F.; TUDREJ, B. V.; REHMAN, M. B. Type 2 diabetes. **The Lancet**, vol. 391, no. 10127, p. 1261, 31 Mar. 2018. DOI 10.1016/S0140-6736(18)30702-5. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29619958/>. Accessed on: 3 Oct. 2020.
- DHALLA, N. S.; RANGI, S.; ZIEROTH, S.; XU, Y.-J. Alterations in sarcoplasmic reticulum and mitochondrial functions in diabetic cardiomyopathy. **Experimental and clinical cardiology**, vol. 17, no. 3, p. 115–20, Sep. 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23620698>. Accessed on: 14 Mar. 2021.
- EL HADI, H.; VETTOR, R.; ROSSATO, M. Cardiomyocyte mitochondrial dysfunction in diabetes and its contribution in cardiac arrhythmogenesis. **Mitochondrion**, vol. 46, p. 6–14, 1 May 2019. DOI 10.1016/j.mito.2019.03.005. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30905865/>. Accessed on: 14 Mar. 2021.
- ELENA PRADO TELES FREGONESI, C.; REGINA SGOBBI DE FARIA, C.; LUCY MOLINARI, S.; HUBNER DE MIRANDA NETO, M. **ETIOPATOGENIA DA NEUROPATIA DIABÉTICA**. [S. l.: s. n.], 2004. Available at: <http://www.diabetes.org>. Accessed on: 16 Feb. 2021.
- GHORBANI, A. Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, vol. 96, p. 305–312, 1 Dec. 2017. DOI 10.1016/j.biopha.2017.10.001. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29017142/>. Accessed on: 16 Feb. 2021.
- IMAI, K.; SATO, H.; HORI, M.; KUSUOKA, H.; OZAKI, H.; YOKOYAMA, H.; TAKEDA, H.; INOUE, M.; KAMADA, T. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, vol. 24, no. 6, p. 1529–35, 15 Nov. 1994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7930286>. Accessed on: 22 Mar.

- 2019.
- JOHNSON, E. L.; FELDMAN, H.; BUTTS, A.; BILLY, C. D. R.; DUGAN, J.; LEAL, S.; RHINEHART, A. S.; SHUBROOK, J. H.; TRUJILLO, J.; NEUMILLER, J. J.; CANNON, C.; DE BOER, I.; CRANDALL, J.; D'ALESSIO, D.; DE GROOT, M.; FRADKIN, J.; KREIDER, K.; MAAHS, D.; MARUTHUR, N.; ... UELMEN, S. Standards of medical care in diabetes—2019 abridged for primary care providers. **Clinical Diabetes**, vol. 37, no. 1, p. 11–34, 1 Jan. 2019. DOI 10.2337/cd18-0105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6336119/>. Accessed on: 1 Oct. 2020.
- KARLSEN, T.; AAMOT, I. L.; HAYKOWSKY, M.; ROGNMO, Ø. High Intensity Interval Training for Maximizing Health Outcomes. **Progress in Cardiovascular Diseases**, vol. 60, no. 1, p. 67–77, 1 Jun. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.03.006>.
- KEMI, O. J.; WISLØFF, U. Mechanisms of exercise-induced improvements in the contractile apparatus of the mammalian myocardium. **Acta Physiologica**, vol. 199, no. 4, p. 425–439, 2010. DOI 10.1111/j.1748-1716.2010.02132.x. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20353489/>. Accessed on: 14 Mar. 2021.
- KEMI, Ole J.; HARAM, P. M.; LOENNECHEN, J. P.; OSNES, J. B.; SKOMEDAL, T.; WISLØFF, U.; ELLINGSEN, Ø. Moderate vs. high exercise intensity: Differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. **Cardiovascular Research**, vol. 67, no. 1, p. 161–172, 1 Jul. 2005. DOI 10.1016/j.cardiores.2005.03.010. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15949480/>. Accessed on: 14 Mar. 2021.
- KOLWICZ, S. C.; PUROHIT, S.; TIAN, R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. **Circulation Research**, vol. 113, no. 5, p. 603–616, 16 Aug. 2013. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.113.302095. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23948585/>. Accessed on: 14 Mar. 2021.
- MATSUSHITA, Y.; TAKATA, Y.; KAWAMURA, R.; TAKAKADO, M.; HADATE, T.; OSAWA, H. The fluctuation in sympathetic nerve activity around wake-up time was positively associated with not only morning but also daily glycemic variability in subjects with type 2 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, vol. 152, p. 1–8, 1 Jun. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.04.029>.
- MENEGHELO, R.; ARAÚJO, C.; STEIN, R.; MASTROCOLLA, L.; ALBUQUERQUE, P.; SERRA, S. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, vol. 95, no. 5, p. 1–26, 2010. DOI 10.1590/s0066-782x2010000800001. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010002400001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Accessed on: 1 Oct. 2020.
- MICHAEL, S.; JAY, O.; GRAHAM, K. S.; DAVIS, G. M. Higher exercise intensity delays postexercise recovery of impedance-derived cardiac sympathetic activity. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, vol. 42, no. 8, p. 834–840, 2017a. <https://doi.org/10.1139/apnm-2017-0049>.
- MICHAEL, S.; JAY, O.; GRAHAM, K. S.; DAVIS, G. M. Influence of exercise

- modality on cardiac parasympathetic and sympathetic indices during post-exercise recovery. **Journal of Science and Medicine in Sport**, 12 Feb. 2018. DOI 10.1016/j.jsams.2018.01.015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29449080>. Accessed on: 17 May 2018.
- MICHAEL, S.; JAY, O.; GRAHAM, K. S.; DAVIS, G. M. Longer exercise duration delays post-exercise recovery of cardiac parasympathetic but not sympathetic indices. **European Journal of Applied Physiology**, vol. 117, no. 9, p. 1897–1906, 2017b. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3673-2>.
- MOURA-TONELLO, S. C. G.; TAKAHASHI, A. C. M.; FRANCISCO, C. O.; LOPES, S. L. B.; DEL VALE, A. M.; BORGHI-SILVA, A.; LEAL, A. M. O.; MONTANO, N.; PORTA, A.; CATAI, A. M. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, vol. 6, no. 1, p. 13, 1 Feb. 2014. DOI 10.1186/1758-5996-6-13. Available at: <http://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-6-13>. Accessed on: 19 Jul. 2020.
- NIIMI, N.; YAKO, H.; TAKAKU, S.; CHUNG, S. K.; SANGO, K. Aldose reductase and the polyol pathway in Schwann cells: Old and new problems. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 22, no. 3, p. 1–14, 1 Feb. 2021. DOI 10.3390/ijms22031031. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33494154/>. Accessed on: 16 Feb. 2021.
- PANENI, F.; BECKMAN, J. A.; CREAGER, M. A.; COSENTINO, F. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part i. **European Heart Journal**, vol. 34, no. 31, p. 2436–2446, 14 Aug. 2013. DOI 10.1093/eurheartj/eh149. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23641007/>. Accessed on: 3 Oct. 2020.
- PAOLILLO, S.; MARSICO, F.; PRASTARO, M.; RENGÀ, F.; ESPOSITO, L.; DE MARTINO, F.; DI NAPOLI, P.; ESPOSITO, I.; AMBROSIO, A.; IANNIRUBERTO, M.; MENNELLA, R.; PAOLILLO, R.; GARGIULO, P. Diabetic Cardiomyopathy: Definition, Diagnosis, and Therapeutic Implications. **Heart Failure Clinics**, vol. 15, no. 3, p. 341–347, 1 Jul. 2019. DOI 10.1016/j.hfc.2019.02.003. Available at: <http://www.heartfailure.theclinics.com/article/S1551713619300145/fulltext>. Accessed on: 14 Mar. 2021.
- PORTA, A.; FAES, L.; MASÉ, M.; D'ADDIO, G.; PINNA, G. D.; MAESTRI, R.; MONTANO, N.; FURLAN, R.; GUZZETTI, S.; NOLLO, G.; MALLIANI, A. An integrated approach based on uniform quantization for the evaluation of complexity of short-term heart period variability: Application to 24 h Holter recordings in healthy and heart failure humans. **Chaos**, vol. 17, no. 1, 2007. <https://doi.org/10.1063/1.2404630>.
- PORTA, A.; GUZZETTI, S.; MONTANO, N.; FURLAN, R.; PAGANI, M.; MALLIANI, A.; CERUTTI, S. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, vol. 48, no. 11, p. 1282–1291, 2001. <https://doi.org/10.1109/10.959324>.
- QIU, S.; CAI, X.; SUN, Z.; LI, L.; ZUEGEL, M.; STEINACKER, J. M.; SCHUMANN, U. Heart rate recovery and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies.

- Journal of the American Heart Association**, vol. 6, no. 5, 1 May 2017. DOI 10.1161/JAHA.117.005505. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28487388/>. Accessed on: 6 Sep. 2020.
- RODEN, M.; SHULMAN, G. I. The integrative biology of type 2 diabetes. **Nature**, vol. 576, no. 7785, p. 51–60, 5 Dec. 2019. DOI 10.1038/s41586-019-1797-8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31802013/>. Accessed on: 3 Oct. 2020.
- SACRE, J. W.; JELLIS, C. L.; COOMBES, J. S.; MARWICK, T. H. Diagnostic accuracy of heart-rate recovery after exercise in the assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. **Diabetic Medicine**, vol. 29, no. 9, Sep. 2012. DOI 10.1111/j.1464-5491.2012.03719.x. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22671998/>. Accessed on: 25 Oct. 2020.
- SAEEDI, P.; PETERSOHN, I.; SALPEA, P.; MALANDA, B.; KARURANGA, S.; UNWIN, N.; COLAGIURI, S.; GUARIGUATA, L.; MOTALA, A. A.; OGURTSOVA, K.; SHAW, J. E.; BRIGHT, D.; WILLIAMS, R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. **Diabetes Research and Clinical Practice**, vol. 157, 1 Nov. 2019. DOI 10.1016/j.diabres.2019.107843. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>. Accessed on: 3 Oct. 2020.
- SERRÃO, N. F.; PORTA, A.; MINATEL, V.; CASTRO, A. A. M.; CATAI, A. M.; SAMPAIO, L. M. M.; ARENA, R.; BORGHI-SILVA, A. Complexity analysis of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease: relationship with severity and symptoms. **Clinical Autonomic Research**, vol. 30, no. 2, p. 157–164, 1 Apr. 2020. DOI 10.1007/s10286-019-00659-z. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31938978/>. Accessed on: 3 Nov. 2020.
- SHAH, A. S.; EL GHORMLI, L.; VAJRARELU, M. E.; BACHA, F.; FARRELL, R. M.; GIDDING, S. S.; KATZ, L. E. L.; TRYGGESTAD, J. B.; WHITE, N. H.; URBINA, E. M. Heart rate variability and cardiac autonomic dysfunction: Prevalence, risk factors, and relationship to arterial stiffness in the treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth (TODAY) study. **Diabetes Care**, vol. 42, no. 11, p. 2143–2150, 1 Nov. 2019. DOI 10.2337/dc19-0993. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31501226/>. Accessed on: 25 Oct. 2020.
- SILVA, L. R. B. E.; ZAMUNÉR, A. R.; GENTIL, P.; ALVES, F. M.; LEAL, A. G. F.; SOARES, V.; SILVA, M. S.; VIEIRA, M. F.; SIMÕES, K.; PEDRINO, G. R.; REBELO, A. C. S. Cardiac Autonomic Modulation and the Kinetics of Heart Rate Responses in the On- and Off-Transient during Exercise in Women with Metabolic Syndrome. **Frontiers in physiology**, vol. 8, p. 542, 26 Jul. 2017. DOI 10.3389/fphys.2017.00542. Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2017.00542/full>. Accessed on: 17 May 2018.
- SILVA, L. R. B.; GENTIL, P. R. V.; BELTRAME, T.; BASSO FILHO, M. A.; ALVES, F. M.; SILVA, M. S.; PEDRINO, G. R.; RAMIREZ-CAMPILLO, R.; COSWIG, V.; REBELO, A. C. S. Exponential model for analysis of heart rate responses and autonomic cardiac modulation during different intensities of physical exercise. **Royal Society Open Science**, vol. 6, no. 10, p. 190639, 31 Oct. 2019. DOI 10.1098/rsos.190639. Available at: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsos.190639>. Accessed on:

17 May 2020.

- SINGH, R. M.; WAQAR, T.; HOWARTH, F. C.; ADEGHATE, E.; BIDASEE, K.; SINGH, J. Hyperglycemia-induced cardiac contractile dysfunction in the diabetic heart. **Heart Failure Reviews**, vol. 23, no. 1, p. 37–54, 1 Jan. 2018. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9663-y>.
- STOCKHORST, U.; HUENIG, A.; ZIEGLER, D.; SCHERBAUM, W. A. Unconditioned and conditioned effects of intravenous insulin and glucose on heart rate variability in healthy men. **Physiology and Behavior**, vol. 103, no. 1, p. 31–38, 18 Apr. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.01.014>.
- STUCKEY, M. I.; KIVINIEMI, A.; GILL, D. P.; SHOEMAKER, J. K.; PETRELLA, R. J. Associations between heart rate variability, metabolic syndrome risk factors, and insulin resistance. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, vol. 40, no. 7, p. 734–740, 2015. DOI 10.1139/apnm-2014-0528. Available at: <http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/apnm-2014-0528>.
- THOMPSON, P. D.; ARENA, R.; RIEBE, D.; PESCATELLO, L. S. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. **Current Sports Medicine Reports**, vol. 12, no. 4, p. 215–217, Jul. 2013. DOI 10.1249/JSR.0b013e31829a68cf. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23851406/>. Accessed on: 8 Sep. 2020.
- THORP, A. A.; SCHLAICH, M. P. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. **Journal of Diabetes Research**, vol. 2015, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/341583>.
- VERBOVEN, M.; CUYPERS, A.; DELUYKER, D.; LAMBRICHTS, I.; EIJNDE, B. O.; HANSEN, D.; BITO, V. High intensity training improves cardiac function in healthy rats. **Scientific Reports**, vol. 9, no. 1, p. 1–8, 1 Dec. 2019. DOI 10.1038/s41598-019-42023-1. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42023-1>. Accessed on: 14 Mar. 2021.
- VERMA, S.; ALAM, R.; AHMAD, I.; SINGLA, D.; ALI, K.; HUSSAIN, M. E. Effect of glycemic control and disease duration on cardiac autonomic function and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes and Metabolic Disorders**, vol. 17, no. 2, p. 149–158, 31 Dec. 2018. DOI 10.1007/s40200-018-0354-6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30918849/>. Accessed on: 1 Oct. 2020.
- VERMA, S.; BHATI, P.; AHMAD, I.; MASROOR, S.; ALI, K.; SINGLA, D.; HUSSAIN, M. E. Co-Existence of hypertension worsens post-exercise cardiac autonomic recovery in type 2 diabetes. **Indian Heart Journal**, vol. 70, p. S82–S89, 1 Dec. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.06.007>.
- VINIK, A. I.; ZIEGLER, D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Circulation**, vol. 115, no. 3, p. 387–397, 23 Jan. 2007. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949>. Accessed on: 25 Oct. 2020.
- WISLØFF, U.; ELLINGSEN, Ø.; KEMI, O. J. High-intensity interval training to maximize cardiac benefits of exercise training? **Exercise and Sport Sciences Reviews**, vol. 37, no. 3, p. 139–146, Jul. 2009. DOI

- 10.1097/JES.0b013e3181aa65fc. Available at:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19550205/>. Accessed on: 14 Mar. 2021.
- YAMADA, T.; YOSHITAMA, T.; MAKINO, K.; LEE, T.; SAEKI, F. Heart rate recovery after exercise is a predictor of silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, vol. 34, no. 3, p. 724–726, Mar. 2011. DOI 10.2337/dc10-1424. Available at:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21266655/>. Accessed on: 3 Oct. 2020.
- YU, Y.; HU, L.; XU, Y.; WU, S.; CHEN, Y.; ZOU, W.; ZHANG, M.; WANG, Y.; GU, Y. Impact of blood glucose control on sympathetic and vagus nerve functional status in patients with type 2 diabetes mellitus. **Acta Diabetologica**, vol. 57, no. 2, p. 141–150, 1 Feb. 2020. DOI 10.1007/s00592-019-01393-8. Available at:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31367992/>. Accessed on: 1 Oct. 2020.
- ZAFRIR, B.; AZENCOT, M.; DOBRECKY-MERY, I.; LEWIS, B. S.; FLUGELMAN, M. Y.; HALON, D. A. Resting heart rate and measures of effort-related cardiac autonomic dysfunction predict cardiovascular events in asymptomatic type 2 diabetes. **European Journal of Preventive Cardiology**, vol. 23, no. 12, p. 1298–1306, 1 Aug. 2016. DOI 10.1177/2047487315624747. Available at:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26701872/>. Accessed on: 6 Sep. 2020.

Artigo 2 – O treinamento intervalado de alta intensidade melhora a modulação autonômica cardíaca em adultos diabéticos mais que o contínuo de moderada intensidade

Lucas Raphael Bento Silva¹⁻², Camila Simões Seguro¹⁻², Paulo Gentil²⁻³, Vitor Alves Marques²⁻³, Thomas Beltrame⁴⁻⁶, Ana Cristina Silva Rebelo^{2;7}

¹ Departamento de Educação Física; Centro Universitário UniAraguaia; Goiânia, Goiás, Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil.

³ Faculdade de Educação Física e Dança, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil;

⁴ Instituto de Computação, Universidade de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil

⁵ Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil

⁶ Departamento de Fisioterapia, Universidade Ibirapuera, São Paulo, São Paulo, Brasil

⁷ Departamento de Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil.

Revista: Diabetes & Metabolism

FI: 4.7

Qualis-Capes 2019: A1

Status: Submetido

Resumo

Introdução: O exercício físico é uma importante medida não farmacológica que atua minimizando os efeitos deletérios do diabetes mellitus, incluindo modulação autônoma. Diferentes protocolos de exercício têm sido utilizados em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), como treinamento contínuo de intensidade moderada (TCMI) e treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT); no entanto, seus efeitos na modulação autônoma não são conhecidos. O presente estudo teve como objetivo comparar os efeitos de diferentes protocolos de treinamento aeróbio na modulação autônoma em pacientes com DM2.

Métodos: Ensaio clínico randomizado e controlado. No total, 44 adultos com >5 anos de diagnóstico DM2 foram recrutados e estratificados em três grupos: HIIT-30:30 (n=15, idade $59,13 \pm 5,57$ anos) que realizaram 20 repetições de 30 segundos a 100% de vVO_{2max} com recuperação passiva, HIIT-2:2 (n=14, idade $61,20 \pm 2,88$) realizou 5 repetições de 2-min a 100% de vVO_{2max} com recuperação passiva e TCMI (n=15, idade $58,50 \pm 5,26$) realizou 14 min de exercício contínuo em 70% da vVO_{2max} . Todos os participantes foram submetidos à anamnese e avaliação do condicionamento cardiorrespiratório e modulação autônoma cardíaca. Os protocolos foram equiparados pela distância total e foram realizados 2 vezes por semana durante 8 semanas.

Resultados: Foram observadas interações de grupo x tempo para a frequência cardíaca em repouso (FCR) [$F(2,82) = 3,641$; $p = 0,031$] e SDNN [$F(2,82) = 3,462$; $p = 0,036$]. Apenas o grupo HIIT-30:30 reduziu significativamente o SDNN ($p = 0,002$ e $0,025$, respectivamente). FCrep reduziu mais no grupo HIIT-30:30 em comparação com o grupo TCMI ($p = 0,038$). Também foram observadas interações de grupo x tempo para offTAU [$F(2,82) = 3,146$; $p = 0,048$] e offTMR [$F(2,82) = 4,424$; $p = 0,015$]. O grupo TCMI apresentou aumento dos valores de offTAU em comparação com os grupos HIIT-30:30 e HIIT-2:2 ($p = 0,001$ e $0,013$, respectivamente), representando resposta mais lenta da FC após oito semanas de intervenção.

Conclusão: Este estudo fornece evidências sobre a maior efetividade do treinamento intervalado de alta intensidade em comparação com o treinamento moderado contínuo. O HIIT, especialmente HIIT-30:30, representa uma medida promissora para pacientes com DM2 que melhora a função autônoma cardíaca após dois meses de intervenção.

Palavras-chave: treinamento aeróbico, diabetes, HIIT, saúde, recuperação da frequência cardíaca, treinamento intervalado

Introdução

Resultados do banco de dados obtidos de 211 países e continentes para construção da 9ª edição do Atlas de Diabetes da Federação Internacional de Diabetes indicam que até 2045 o número de pessoas diagnosticadas com diabetes chegará a 700 milhões em todo o mundo (CHO *et al.*, 2018). O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa de 90 a 95% dos diagnósticos da doença, é mais prevalente em adultos com mais de 40 anos e pode ser causado pela associação de fatores ambientais (alimentação inadequada e sedentarismo) com fatores genéticos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2014).

O DM2 está associado a um aumento do risco de mortalidade, especialmente devido a doenças cardiovasculares (SHAFFER; GINSBERG, 2017). Entre os muitos problemas causados pelo DM2 no sistema cardiovascular (BALDI *et al.*, 2016), parece que a hiperglicemia crônica provoca alterações no sistema nervoso autônomo cardiovascular, conforme verificado pelos índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em mulheres com síndrome metabólica (Silva *et al.*, 2017) e homens saudáveis (Stockhorst *et al.*, 2011). Em estudos anteriores, , foi encontrada após interrupção do exercício físico atenuação da resposta da recuperação da frequência cardíaca (FCR) em pacientes com síndrome metabólica, e associação inversa entre os níveis de glicose sanguínea e os índices de amplitude (Amp) e a constante de tau (τ), que representam angulação da curva da frequência cardíaca (FC) e o tempo de decadência do FC, respectivamente (Silva *et al.*, 2017).

A associação entre modulação autônoma cardíaca e eventos cardiovasculares, bem como a mortalidade por todas as causas na população em geral tem sido descrita na literatura. Indivíduos com baixos valores para VFC e FCR apresentam maior risco de algum desfecho cardiovascular grave, devido a uma deficiência em resposta ao estresse fisiológico (DHOBLE *et al.*, 2014; MCCRATY, 2015; SHAFFER; GINSBERG, 2017).

A importância do exercício físico como medida não farmacológica para a prevenção do DM2 (PEDERSEN; SALTIN, 2015) e tratamento de e suas complicações cardiovasculares (ABRIGNANI, 2018; RASMUSSEN *et al.*,

2016), são bem conhecidos. O treinamento físico aeróbio moderado está relacionado a inúmeros efeitos benéficos no controle glicêmico (CASSIDY *et al.*, 2019; WINDING *et al.*, 2018) e desfechos clínicos positivos em indivíduos com DM2, incluindo redução da hemoglobina glicada (Hb1Ac)(HELAL; UMPIERRE; MORAES, 2017; KAWADA, 2017), aumento do consumo de oxigênio (VO₂máx) (STØA *et al.*, 2017) e melhora na sensibilidade à insulina (DE NARDI *et al.*, 2018).

No entanto, nas últimas décadas, estudos revelaram que o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) tem muitos benefícios por ser uma abordagem eficiente para o exercício físico aeróbio (GILLEN, J B; GIBALA, 2014; GUIRAUD *et al.*, 2012; SOUZA *et al.*, 2020). Além disso, o HIIT pode ser realizado de formas diferentes, com diferentes combinações de esforço e recuperação, o que pode afetar suas respostas agudas e crônicas (KILPATRICK *et al.*, 2015a; MARTINEZ *et al.*, 2015; VIANA *et al.*, 2018).

Estudos anteriores avaliaram os efeitos agudos de três modalidades de exercícios em jovens saudáveis. Os protocolos testados foram baseados na intensidade em que o VO₂max (WLVO₂max) foi alcançado: HIIT- 4:3 (3 repetições de 4-min a 90% de WLVO₂max e recuperação de 3 min em 60% dos WLVO₂max), HIIT-30:30 (29 repetições de 30 segundos a 100% de WLVO₂max e 30 segundos de recuperação passiva) e TCMI (intensidade contínua para 21 min a 70% de WLVO₂max).

De acordo com os resultados, HIIT- 4:3 culminou em maior frequência cardíaca e aumento das classificações de esforço percebido. Além disso, HIIT- 4:3 e TCMI promoveram respostas da FCR mais lentas quando comparados ao HIIT-30:30, e ambos também mostraram exarcebação de modulação simpática após exercício físico em medições de VFC (NAVES *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2019). Esses dados sugeriram que realizar estímulos mais longos durante o HIIT poderia impor maior estresse cardiovascular, enquanto HIIT com ataques de curtos pode ser mais seguro. No entanto, intervenções com exercícios de longo prazo, bem como suas respostas em indivíduos com DM2 requerem maior elucidação.

Entretanto, ainda são necessários estudos que comparem diferentes intensidades de exercício físico para identificar intervenções que promovam melhores adaptações fisiológicas e o seu custo-benefício. É importante

comparar diferentes intensidades de exercício físico para identificar intervenções que promovam melhores adaptações fisiológicas e tenham melhor compreensão de seu custo-benefício. Por isso, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos de diferentes intensidades de exercício físico na modulação autônoma cardíaca em pacientes diagnosticados com DM2.

Materiais e Métodos

Delineamento do estudo

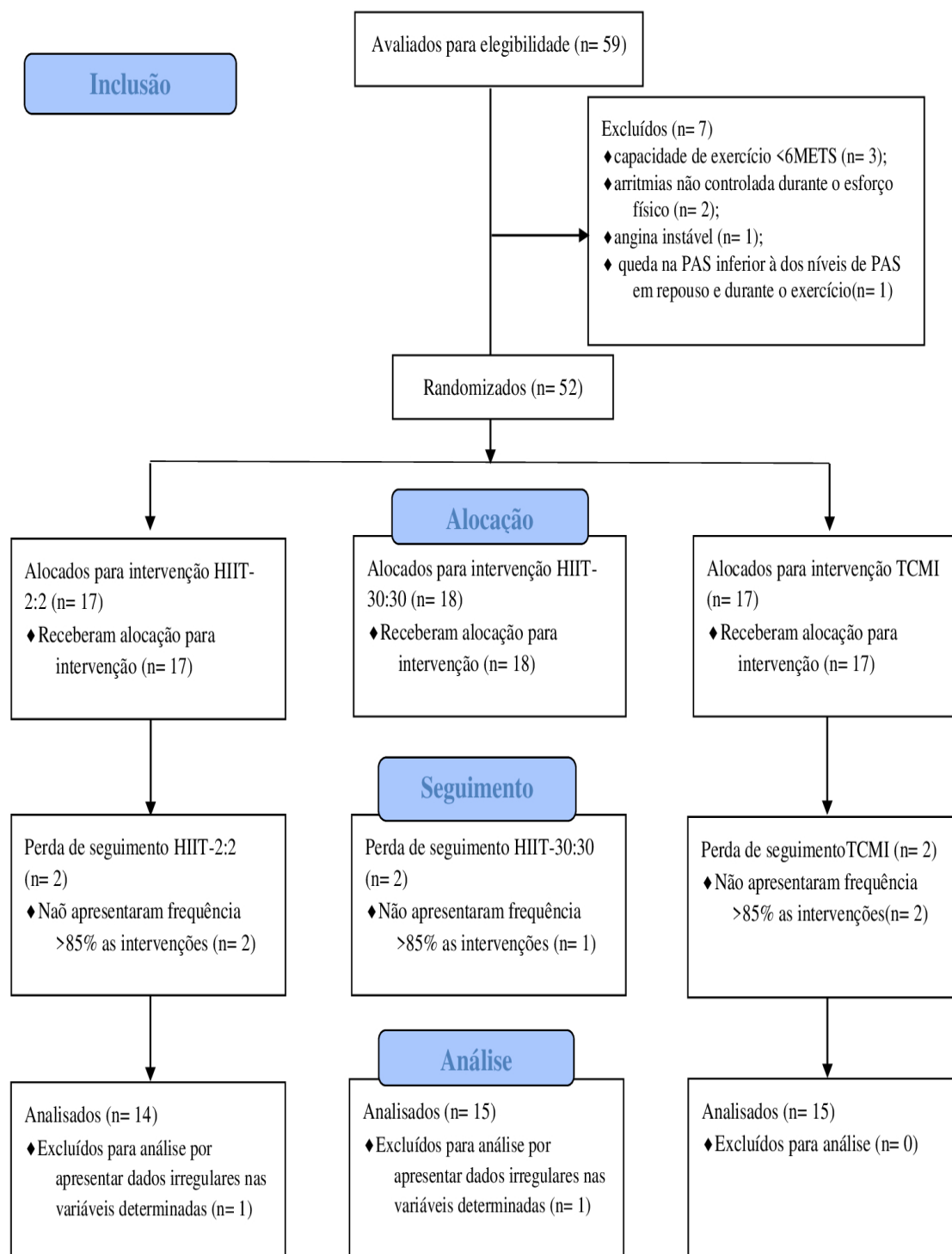
O presente estudo tem características de um ensaio clínico randomizado. Os participantes desse estudo foram recrutados em um evento, no dia 14 de novembro de 2018, intitulado “3º Mutirão do Diabetes” promovido pela Fundação Banco de Olhos de Goiás, na cidade de Goiânia – Goiás/Brasil. Os critérios de inclusão foram: ambos sexos?? a) pacientes com DM2 com idade entre 45-65 anos de idade; b) glicemia em jejum acima de 126mg/dL; c) hemoglobina glicada igual ou superior a 6,4%; d) histórico de doenças cardiovasculares classes A ou B, de acordo com os critérios da *American Heart Association* (Fletcher et al., 2001); e) que não tivessem participado de nenhum programa de exercício físico nos últimos seis meses.

Os critérios de exclusão: doenças infecciosas autorreferidas em alguma das etapas de avaliação da linha de base, tabagismo autorreferido, arritmias e/ou extra-sístoles freqüentes em condições de repouso ou desencadeadas durante esforço físico, angina instável, doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença renal, alterações osteomioarticulares e déficit neurológico que impedisse a compreensão de alguma das etapas do estudo.

Foram selecionados 60 pacientes para os testes iniciais, após o TECP foram excluídos 8 pacientes: 3 por apresentarem capacidade de exercício < 6 METS, 2 apresentaram arritmias não controlada durante o esforço físico, 1 por angina instável e 2 por queda na PAS inferior à dos níveis de PAS em repouso e durante o exercício. Após as avaliações finais 6 participantes não apresentaram o limite mínimo estabelecido (> 85%) de frequência as intervenções com exercício físico. E, 2 pacientes foram excluídos por apresentarem dados irregulares para a análise das variáveis determinadas, conforme apresentado na figura abaixo. Efetivamente foram analisados os

dados de 44 diabéticos que finalizaram todas as etapas do estudo, conforme apresentado na figura 1.

Figura 1. Diagrama do fluxo do estudo



METS: equivalente metabólico; PAS: pressão arterial sistólica; TCMI: treinamento contínuo de moderada intensidade.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Instituição sob o Parecer nº 2.667.732 e caae nº 54522016.6.0000.5083 e devidamente registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o número TRIAL: RBR - 4RJGC3, disponível em: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-4rjgc3/>.

As características dos participantes do estudo que foram estratificadas em três grupos, incluindo HIIT-30:30 (n=15), HIIT-2:2 (n=14) e TCMI (n=15), estão mostradas na Tabela 1.

Tabela 1. Características e medicamentos dos voluntários que concluíram o programa de treinamento físico

	HIIT -30 :30 (n =15)	HIIT-2:2 (n =14)	TCMI (n =15)
Idade, anos	59,13 ± 5,57	61,20 ± 2,88	58,50 ± 5,26
Glicemia em jejum	142,70±63,01	145,47±66,00	129,79±57,12
HbA1c, %	9,62±1,90	9,85±2,79	8,50±2,43
Tempo de Diagnóstico	>5 anos	>5 anos	>5 anos
Biguanidas, %	80(12)	73,33(11)	71,42(10)
Sulfonilurea, %	-	6,66(1)	21,42(3)
Inibidores de SGLT2, %	-	13,33(2)	7,14(1)
Inibidores da DPP-4, %	6,66(1)	6,66(1)	7,14(1)
Análogo do GLP-1, %	6,66(1)	-	14,28(2)
Pioglitazona, %	6,66(1)	-	7,14(1)
Insulina, %	46,66(7)	53,33(8)	35,71(5)
Hipertensão, %	100,00(15)	100,00(14)	100,00(15)
Beta-Bloqueador, %	-	-	-
Inibidores ACE, %	46,66(7)	35,71(5)	28,57(4)
Diuréticos, %	53,33(8)	64,28(9)	46,66(7)
Dislipidemia, %	80,00(12)	86,66(13)	78,57(11)

Os valores de porcentagem estão expressos em % (número absoluto). HbA1c: hemoglobina glicada; SGLT2: enzima cotransportador de sódio-glucose 2; DPP-4: dipeptidil peptidase 4; GLP-1: Peptídeo semelhante ao glucagon 1; ACE: enzima conversora de angiotensina.

Protocolos de teste

Os participantes fizeram quatro visitas aos laboratórios da Universidade Federal de Goiás: a primeira para esclarecimentos do estudo e familiarização com os procedimentos e equipamentos utilizados, na segunda foram realizados exames de sangue para confirmar o diagnóstico de DM2, na terceira e quarta foram avaliados e reavaliados, respectivamente, o condicionamento cardiorrespiratório e a modulação autônoma cardíaca.

As reavaliações gerais foram realizadas após oito semanas de intervenção. As mulheres na pós-menopausa que relataram uso de drogas

para terapia de reposição hormonal por pelo menos 12 meses foram incluídas no estudo e avaliadas durante a fase placebo da medicação (Silva et al., 2017c).

Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)

Os voluntários foram instruídos a usar roupas confortáveis e evitar exercícios físicos vigorosos (durante 24 horas antes do teste), ingestão de álcool (12 horas antes do teste) e cafeína (3 horas antes do teste). Todos os TECP foram realizados pela manhã para evitar a influência do ritmo circadiano nas variáveis estudadas. Temperatura ambiente (22°C - 24°C), umidade relativa (40% - 60%) e a iluminação foram controladas de acordo com as condições preliminares para garantir avaliações consistentes. Os voluntários foram informados sobre protocolos, classificação da escala de esforço percebido (RPE) e os critérios para interrupção do teste.

O protocolo de incremento de carga tipo rampa foi aplicado com duração total de oito a 12 minutos. Cada voluntário iniciou o teste com um aquecimento e adaptação por dois minutos a 50% da velocidade dos valores iniciais previstos para idade e sexo. A velocidade foi aumentada em 0,5 km/h para cada 15 segundos de aquecimento.

Durante o teste, as velocidades iniciais da esteira foram previamente programadas de acordo com a idade e o sexo, seguindo as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2016). A velocidade aumentou 0,1 km/h a cada 10, 20 ou 30 segundos, e não houve aumento na inclinação, uma vez que os protocolos foram executados sem inclinação. O período de recuperação ativa durou quatro minutos com inclinação de 0% e 50% da velocidade máxima atingida, e a velocidade diminuiu 10% a cada 30 segundos.

O condicionamento cardiorrespiratório foi avaliado diretamente através do TECP. A esteira (Micromed®, Centurion 200, Brasília, Brasil) foi acoplada a um computador para processamento de dados. As análises de gás foram realizadas utilizando-se o analisador Cortex® (Metalyser II, Roma, Itália). A calibração do equipamento foi realizada para pressão barométrica, gás ambiente, mistura de gás, fluxo e volume de acordo com as recomendações do fabricante.

Durante o protocolo TECP, foram coletados dados sobre FC, pressão arterial (PAS e PAD), percepção subjetiva do esforço e parâmetros ventilatórios. O FC foi continuamente monitorado usando um monitor cardíaco (Polar v800, Finlândia). A PA foi medida através do método auscultatório de Korotkoff utilizando uma coluna de mercúrio esfigmomanômetro (WanMed, São Paulo, SP, Brasil) e um estetoscópio (Littman, St. Paul, MN, USA) nas seguintes posições: supino, sentado e durante o teste de esforço físico. RPE foi avaliado utilizando a escala Borg (BORG, 1982).

Os critérios para interrupção do TECP foram recomendados pelo *American College of Sports Medicine* (THOMPSON *et al.*, 2013) da seguinte forma:

- 1) perda de passo na esteira;
- 2) obtenção da frequência cardíaca máxima (FCmax) para a idade do participante, e
- 3) razão de troca respiratória $> 1,15$.

Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

Os voluntários foram instruídos a permanecer sentados em repouso por 10 minutos para obter valores confiáveis na linha de base na gravação de iR-R. Em seguida, os intervalos R-R foram registrados em repouso e na posição supina por 10 minutos usando um monitor de frequência cardíaca (Polar v800, Finlândia) fixado no peito com transmissão simultânea a um relógio. Os dados foram posteriormente transferidos para o Microsoft Excel® (versão 2016) para excluir os artefatos.

Após a gravação do VFC em repouso, os dados foram transferidos via cabo USB para um microcomputador portátil. Os dados obtidos foram processados pela versão 3.2 do software VFC da Kubios. Optou-se por utilizar o filtro de correção média e análises visuais dos dados para detectar erros, identificar e corrigir os artefatos identificados.

Nas análises do domínio temporal, os índices SDNN (desvio padrão de todos os intervalos normais de RR registrados em intervalo de tempo, expressos em ms) foram utilizados como índice de VFC global, rMSSD (raiz quadrada da média quadrada das diferenças entre intervalos normais de RR adjacentes em intervalo de tempo, expresso em ms) foi utilizado como

marcador parassimpático. E a variável PNN50 representa o percentual de intervalos R-R com variação superior a 50 milissegundos, o que também corresponde à modulação vagal do indivíduo. SDDN e rMSSD foram calculados de acordo com as seguintes fórmulas:

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^N (RR_j - \overline{RR})^2} \quad (1)$$

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^{N-1} (RR_{j+1} - RR_j)^2} \quad (2)$$

Em que o RR_j corresponde ao valor do j-ésimo intervalo RR, N represente o número total de intervalos sucessivos e $\overline{RR}$ é tido pela média dos intervalos RR.

Análise Simbólica e Entropia de Shannon

A análise simbólica foi realizada agrupando todos os padrões simbólicos possíveis em quatro famílias: (I) os padrões são iguais, sem a presença de qualquer variação (0V, como 2-2-2 ou 4-4-4 ou 5-5-5), (II) padrões com uma variação (1V, ou seja, 2-2-3 ou 4-2-2), (III) padrões com duas variações semelhantes formando uma linha ascendente ou descendente (2LV, ou seja, padrões 5-3-1 ou 1-2-4) e (IV) com duas variações diferentes, em que os três símbolos formam a representação de pico ou vale (2UV, como 1-4-2 ou 5-2-4), sendo avaliados pela frequência de ocorrência (0V%, 1V%, 2LV% e 2UV%). Estudo prévio avaliou que a família 0V representa apenas a modulação simpática, o 1V reflete as modulações parassimpáticas e simpáticas, enquanto o 2LV também reflete as modulações parassimpáticas e simpáticas com predominância vagal e, finalmente, a família 2UV representa, exclusivamente, a modulação parassimpática (PORTA *et al.*, 2007).

A Entropia de Shannon (ES) reflete a complexidade da distribuição desses padrões simbólicos. A ES será baixa se a distribuição for plana (os padrões foram igualmente distribuídos) e será alta quando um subconjunto de padrões for improvável, ausente ou raramente (PORTA *et al.*, 2001).

Análise monoexponencial

Os dados do FCR foram obtidos após a interrupção do TECP, filtrados e analisados por meio de um procedimento específico desenvolvido no software OriginPro 8.0 (OriginLab, Northampton, MA, EUA) que aplica um modelo exponencial aos dados durante todo o período de recuperação (dois minutos de recuperação ativa e quatro minutos de recuperação passiva na posição ortostática).

Para obter os melhores parâmetros dessa curva exponencial, utilizou-se um algoritmo não linear que adota a minimização da soma dos erros quadrados como critério de convergência. A cinética *off* foi modulada usando uma função exponencial do tempo da seguinte forma:

$$FC(t) = FC_{end} - Amp * (1 - e^{-(t-TD)/\tau}) \quad (3)$$

onde "t" é tempo; "FC_{end}" é a frequência cardíaca no final do TECP; "Amp" é a amplitude da redução do FC após o término do exercício; e "TD" é o tempo de atraso para a função. A inclusão do termo "TD" nesta função foi estabelecida devido à possibilidade de o FCR não ser imediatamente reduzido após a interrupção da carga. Como o parâmetro "τ" é uma constante de tempo em uma função exponencial negativa decrescente, pode-se inferir que quanto menor o seu valor, mais rápido a cinética da FCR.

Protocolos de Exercício

Os protocolos foram personalizados com monitoramento individualizado da FC e suas respectivas intensidades de exercício foram adaptadas de estudos anteriores (BILLAT, 2001; WISLOFF *et al.*, 2007).

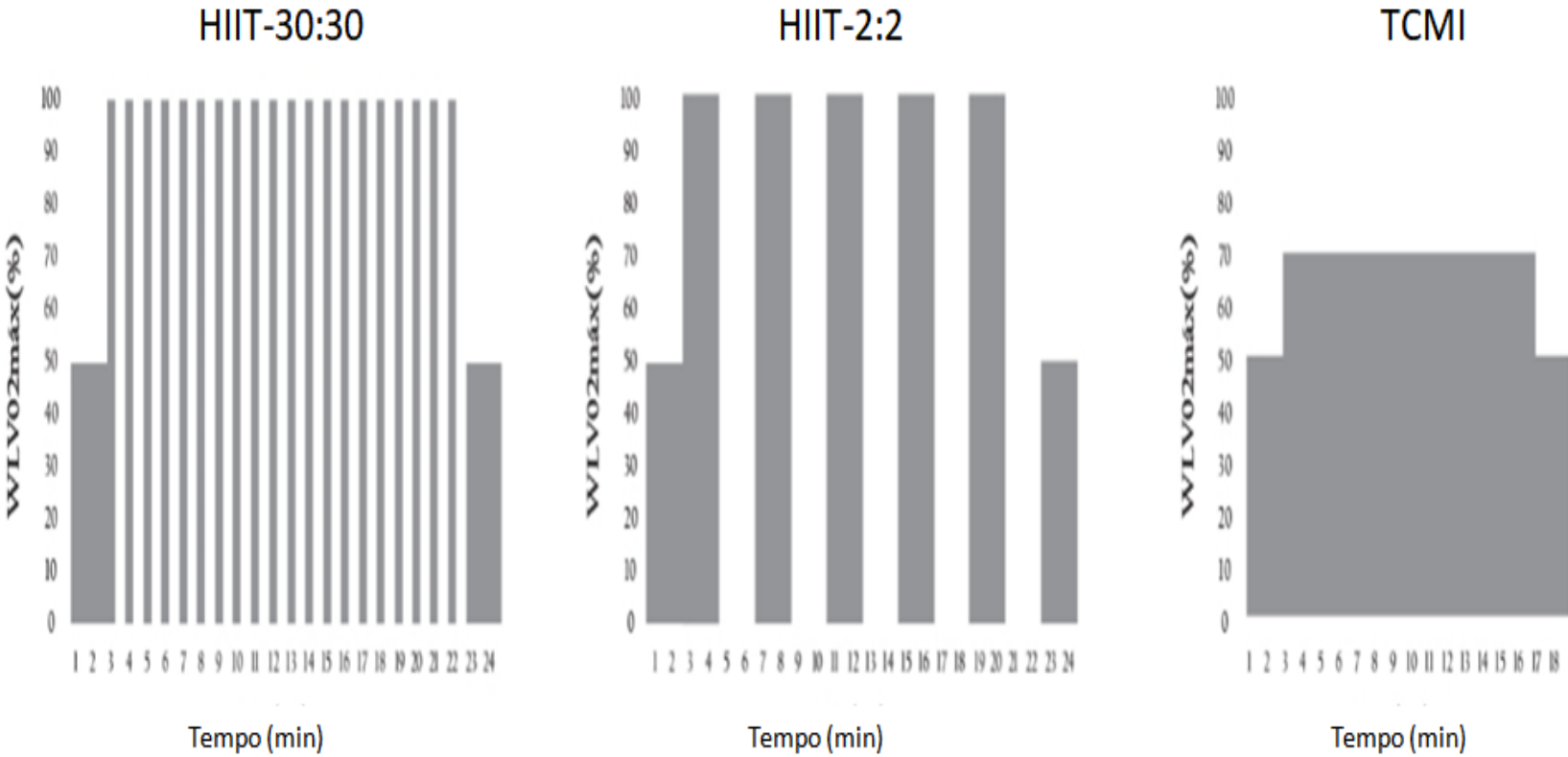
Os participantes realizaram 2 min de aquecimento em 50% do vVO₂max. No resfriamento, os participantes realizaram 2 min de recuperação em 50% do vVO₂max. No protocolo HIIT-30:30, os participantes realizaram 20 estímulos de 30 segundos a 100% do vVO₂max com 30 segundos de intervalos passivos. No protocolo HIIT:2-2, os participantes realizaram 5 estímulos de 2 minutos a 100% de vVO₂max com intervalos passivos de descanso. No protocolo TCMI, os participantes exercitavam-se continuamente

por 14 minutos a 70% do vVO₂max em esteira rolante, como mostrado na Figura 2. Em cada sessão de treinamento, os valores de PAS, PAD, FC e glicemia foram medidos e registrados antes e 10 minutos após o término da sessão.

Análise estatística

A normalidade dos dados foi testada por meio do teste de Shapiro-Wilk, a homogeneidade de variâncias foi avaliada por meio do teste de Levene e ainda gráficos *boxplot* foram utilizados para a identificação de *outliers* significativos. A ANOVA unidirecional foi utilizada para verificar as diferenças entre os grupos na linha de base. A ANOVA com desenho misto, no modelo 2x3, em que os fatores foram: grupos (HIIT-30:30, HIIT-2:2 e TCMI) e tempo (pré e pós intervenção), foi utilizada para verificar as diferenças entre grupos. Quando essas diferenças foram encontradas o pós-hoc Ryan-Einot-Gabriel-Welsh (REGWQ) foi usado. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS; Armonk, NY; IBM Corp.), versão 21. $p < 0,05$ foi considerado significativo em todas as análises.

Figura 2. Protocolos utilizados no estudo



Resultados

A Tabela 2 apresenta os resultados das respostas de FC e VFC para cada grupo estão apresentados na tabela 2. A ANOVA revelou o efeito da intervenção nas variáveis FCpico [$F(2,82) = 5,091$; $p = 0,009$] e pNN50 [$F(2,82) = 5,071$; $p = 0,008$], com aumento significativo observado apenas no grupo HIIT-30:30. O efeito do tempo foi observado nas variáveis FCrep [$F(1,82) = 7,097$; $p = 0,009$] com redução observada para o grupo HIIT-30:30, R-Ri [$F(1,82) = 0,045$; $p = 0,001$], pNN50 [$F(1,81) = 10,413$; $p = 0,002$] e 2UV% [$F(1,82) = 9,285$; $p = 0,003$] com o grupo HIIT-30:30 apresentando aumento pós-intervenção.

Observou-se interação grupo x tempo para as variáveis FCrep [$F(2,82) = 3,641$; $p = 0,031$] o grupo HIIT-30:30 apresentou maior redução na FCrep que o grupo TCMI ($p = 0,038$). Na variável iR-R [$F(2,82) = 4,420$; $p = 0,015$] a análise post-hoc mostrou que houve redução significativa ao comparar o grupo TCMI com os grupos HIIT-30:30 e HIIT-2:2 ($p = 0,007$ e $0,047$, respectivamente). E, também houve interação grupo x tempo na variável SDNN [$F(2,82) = 3,462$; $p = 0,036$] que apresentou redução significativa apenas no HIIT-30:30 ($p = 0,025$). E, por fim, na variável 2UV% [$F(2,82) = 3,708$; $p = 0,029$] dois grupos submetidos a protocolos de alta intensidade, HIIT-30:30 e HIIT-2:2, apresentaram aumento significativo na variável 2UV% ($p = 0,001$ e $0,025$, respectivamente) que reflete modulação vagal, como observado na análise post-hoc.

A Tabela 3 mostra os resultados obtidos a partir das análises da cinética de FC (parâmetros *off*) nos grupos nas pré e pós-avaliações. Foi encontrado efeito em grupo para offTAU [$F(2,82) = 4,710$; $p = 0,012$] e offTMR [$F(2,82) = 6,667$; $p = 0,002$]. Foi encontrado um efeito temporal para offAMP [$F(1,82) = 4,881$; $p = 0,030$]. Também foi observada interação grupo x tempo para offTAU [$F(2,82) = 3,146$; $p = 0,048$] e offTMR [$F(2,82) = 4,424$; $p = 0,015$]. O grupo TCMI apresentou valores mais elevados de offTAU em comparação com os grupos HIIT-30:30 e HIIT-2:2 ($p = 0,001$ e $0,013$, respectivamente) na pós-intervenção, representando maior lentidão na resposta do FC após esforço físico. O grupo TCMI apresentou aumento significativo ($p = 0,012$) offTMR em função do tempo, com valores maiores do que os grupos HIIT-30:30 e HIIT-2:2

($p < 0,001$ e $0,008$, respectivamente), indicando um tempo de resposta mais lento do FC após interrupção do exercício físico.

Tabela 2. Análise linear e simbólica da variabilidade da frequência cardíaca em grupos submetidos ao programa de intervenção

Variáveis	HIIT-3030 (n=15)		HIIT-22 (n=14)		TCMI (n=15)		Grupo	Tempo	Interação
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós			
FCrep, bpm	82,86±9,64	72,13±8,62 ^a	84,85±10,28	77,92±8,96	78,86±8,56	80,73±9,43	,278	,009	,031
FCpico, bpm	152,46±13,42	160,20±14,06	152,00±21,37	158,35±19,26	146,40±14,27	141,26±17,46	,009	,408	,274
iR-R, ms	821,2±147,55	905,0±178,9	822,7±73,55	866,2±85,7	867,33±105,0	718,0±275,5 ^{a, b}	,224	,832	,015
<i>Análise Linear</i>									
SDNN, ms	20,13±9,67	33,80±22,04 ^a	23,45±15,12	28,65±18,08	29,22±20,92	21,85±9,11	,932	,133	,036
rMSSD, ms	23,63±13,87	38,39±27,76	18,51±9,73	25,07±10,33	29,22±23,19	22,16±13,89	,150	,217	,065
pNN50, %	1,92±3,21	9,70±12,31	1,02±1,97	3,76±3,61	6,00±8,59	12,85±12,75	,008	,002	,485
<i>Análise Não-linear</i>									
0V%	39,23±25,05	28,20±11,14	41,89±25,50	31,09±14,65	38,33±20,98	47,59±27,75	,226	,355	,111
1V%	33,67±14,32	33,78±13,97	31,93±16,75	36,41±12,11	35,20±12,99	27,41±12,18	,692	,718	,234
2LV%	9,62±9,82	9,54±5,58	8,12±5,16	8,37±6,25	7,71±7,37	7,05±7,15	,482	,918	,970
2UV%	17,46±10,72	28,47±7,88	16,78±9,64	24,57±7,00	18,96±8,21	17,73±9,96 ^{a, b}	,146	,003	,029
Entropia de Shannon	2,90±1,29	3,18±1,14	2,65±1,38	2,94±0,90	3,14±1,01	2,68±1,02	,724	,888	,380

HIIT: treinamento intervalado de alta intensidade; TCMI: treinamento de intensidade contínua moderada; FCrep: frequência cardíaca em repouso, posição supina; FCpico: frequência cardíaca no pico do exercício físico; iR-R: intervalos R-R; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos normais de RR registrados em intervalo de tempo, expressos em milissegundos; rMSSD: raiz quadrada das diferenças quadradas médias entre intervalos normais de RR adjacentes, em intervalo de tempo, expressos em milissegundos; pNN50: percentual de IRR adjacente com diferenças de duração superiores a 50 ms; 0V%: percentual de padrão sem variação; 1V%: percentual de padrão com uma variação; 2LV%: percentual de padrão com duas variações semelhantes; 2UV%: percentual de padrão com duas variações diferentes. ^adiferença estatística entre HIIT-30:30 e TCMI. ^bdiferença estatística entre HIIT-2:2 e TCMI.

Tabela 3 Avaliação da cinética do FC no início e no fim do programa de intervenção

Variáveis	HIIT-3030 (n=15)		HIIT-22 (n=14)		TCMI (n=15)		Grupo	Tempo	Interação
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós			
<i>off</i> AMP	160.21±16.77	179.73±29.88	160.17±25.00	175.36±44.06	153.21±20.21	172.53±67.22	.756	.030	.972
<i>off</i> TAU	123.19±65.98	72.18±29.20	131.39±71.05	92.05±33.17	135.08±99.20	170.44±98.46 ^{a, b}	.012	.237	.048
<i>off</i> TMR	140.36±75.72	96.95±23.61	142.44±67.87	136.24±30.84	153.00±100.63	224.82±112.65 ^{a, b}	.002	.651	.015

HIIT: treinamento intervalado de alta intensidade; TCMI: treinamento de intensidade contínua moderada; Amp: amplitude; TAU: tempo constante; TMR: tempo médio de resposta da frequência cardíaca. ^adiferença estatística entre HIIT-30:30 e TCMI. ^bdiferença estatística entre HIIT-2:2 e TCMI.

Discussão

O presente estudo teve como objetivo comparar os efeitos de três diferentes intensidades de treinamento físico sobre a modulação autônoma cardíaca em pacientes com DM2. Nossos resultados são dados secundários de um estudo maior. Os principais resultados deste estudo mostram que oito semanas de HIIT (especialmente o HIIT-30:30) apresentaram resultados superiores na modulação autônoma cardíaca em comparação com o TCMI.

Estudos anteriores mostraram que o aumento do FCrep está associado à mortalidade por todas as causas (BENETOS *et al.*, 1999; GILLMAN *et al.*, 1993; PAUL *et al.*, 2010; ZHAO *et al.*, 2020). Prasada *et al.* (2018), ao avaliarem indivíduos diabéticos mostraram que o aumento de uma unidade no desvio padrão do FCrep está associado a um aumento de 20% no risco de mortalidade por doenças cardiovasculares em pacientes com DM2. Nesse sentido, o HIIT-30:30 parece ser particularmente interessante como ferramenta no tratamento de pacientes do DM2, uma vez que promoveu uma redução significativa neste parâmetro, quando comparados ao grupo TCMI. Isso corrobora estudos anteriores que observaram melhora no FCrep em indivíduos submetidos a protocolos HIIT (BHATIA; KAYSER, 2019; GRACE *et al.*, 2018).

Em relação ao VFC, o protocolo HIIT-30:30 apresentou aumento de 69,7% no índice SDNN, e esse resultado foi estatisticamente superior aos demais protocolos. Isso é consistente com o estudo anterior que acompanhou indivíduos com síndrome metabólica e encontrou um aumento significativo no índice de SDNN, especialmente no grupo que realizou o HIIT (RAMOS *et al.*, 2017). Este resultado é considerado promissor visto que aumento no índice SDNN indica maior modulação parassimpática cardíaca em repouso, o que pode contribuir com reduções na frequência cardíaca de repouso (SILVA *et al.*, 2017).

Além disso, os grupos HIIT-30:30 e HIIT-2:2 apresentaram aumentos de 63,05% e 46,42% no índice 2UV%, respectivamente, maior do que os observados após o TCMI, confirmando maior controle parassimpático induzido pelo HIIT, nos indivíduos com DM2 não tendo sido observada entre diferença os sexos. Ambos os grupos HIIT mostraram tendência em reduzir

a modulação simpática percebida através do índice OV. Estes sugerem uma adaptação cardíaca autônoma positiva após oito semanas de intervenção com HIIT.

No presente estudo, os protocolos HIIT-30:30 e HIIT-2:2 resultaram em uma redução mais rápida na FC após o TECP quando comparado ao protocolo TCMI, porém não foram observadas diferenças significativas entre os dois programas HIIT. O benefício do HIIT na frequência cardíaca de recuperação foi sugerido por Dall et al (2014) ao comparar as respostas de 12 semanas de diferentes intensidades de exercício em receptores de transplante cardíaco. O grupo HIIT realizou treinamento intervalado de 16 minutos, com intervalos de 4, 2 e 1 min de duração e intensidade acima de 80% do VO₂pico com recuperação ativa e duração de 2-min com intensidade próxima a 60% de VO₂peak. O grupo TCMI realizou 45 min de bicicleta com intensidade entre 60% e 70% de VO₂pico. Os autores observaram melhora no FCR em ambos os grupos, com tendência de maior melhora para o grupo que realizou HIIT.

O grupo de Villelabeitia-Jaureguizar et al. (2017) submeteu 73 pacientes com doença cardíaca coronariana a oito semanas de treinamento físico. Os participantes foram divididos em dois grupos HIIT e TCMI. O HIIT realizou 20 segundos a 50% da carga máxima e recuperação de 40 segundos a 10% da carga máxima obtida em um teste incremental de rampa, com progressões no número de repetições a cada semana. O grupo TCMI realizou exercício contínuo com a carga do primeiro limiar com progressão no tempo ao longo do programa. De acordo com os resultados, o grupo HIIT apresentou maiores valores na FCR pós-intervenção quando comparado ao TCMI.

A rápida recuperação da FC ocorre por meio da integração entre a rápida retirada simpática e o início da retomada vagal após a retirada de carga do exercício físico e tem se mostrado um importante marcador de eventos adversos em diferentes populações (CHERMONT et al., 2009; LAHIRI et al., 2008). Os mecanismos que podem explicar a atenuação na FCR em pacientes com DM2 ainda carecem de maiores elucidações.

Uma das possíveis explicações é que os receptores beta-adrenérgicos têm um papel importante da modulação simpática, a

estimulação simpática ocorre logo no início do exercício físico e acaba inibindo a modulação vagal durante o exercício como medido para aumentar a FC e assim atender as demandas energéticas dos sistemas biológicos que estarão sendo utilizados. Quando o exercício físico é cessado pode haver uma exacerbação da modulação simpática, o que poderia limitar a resposta da FC após o término, promovendo a atenuação da resposta da FCR (LAUER et al., 1996; de GROOTE et al., 2007; LINDEMBERG et al., 2014). O que poderia ser um prognóstico desfavorável aos pacientes aqui estudados, com a aplicação do programa de treinamento de alta intensidade em oito semanas, melhorando a integridade autonômica e minimizando os efeitos deletérios do quadro hiperglicêmico em pacientes com DM2.

Há consenso na literatura de que uma resposta atenuada do FCR está associada ao risco de eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas na população geral. As pessoas em desaceleração no FCR têm 68% mais chances de serem afetadas por algum evento cardiovascular e 69% mais chance de mortalidade quando comparadas às de resposta rápida na FCR (QIU et al., 2017). Com base em nos resultados apresentados, acredita-se que o HIIT deve ser incluído como parte da rotina de treinamento dos pacientes diabéticos tipo 2, a fim de melhorar a modulação autônoma cardíaca. Estudos futuros são sugeridos para avaliar os efeitos de outros modos de HIIT, manipulando tipos de exercícios, volume e intensidade de treinamento, para definir o protocolo ideal.

Limitações

Uma limitação do nosso estudo foi o fato de não avaliarmos a VFC por períodos mais longos, como 12 ou 24 horas após as sessões de exercício físico, para verificar o estresse cardiovascular gerado pela intensidade do protocolo aplicado. Outra limitação é a ausência de controle nutricional nos pacientes.

Conclusão

O protocolo de treinamento HIIT, especialmente o protocolo HIIT-30:30, promoveu um aumento no R-Ri, SDNN, pNN50 e 2UV, além de reduzir o FCrep do que noTCMI. Com esses achados, pode-se sugerir que o

HIIT é uma ferramenta viável e que pode ser implementado em programas de reabilitação cardiovascular em DM2.

Aprovação ética e consentimento para participar

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Instituição sob o Parecer Nº. 2.667.732 e CAAE nº 54522016.6.0000.5083 e devidamente registrados no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o número TRIAL: RBR - 4RJGC3, disponível em: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-4rjgc3/>.

Consentimento para publicação

Todos os autores consentiram com a publicação deste manuscrito.

Disponibilidade de dados e materiais

Os dados do presente estudo estão disponíveis a pedido.

Interesses competitivos

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

Financiamento

Não aplicáveis

Contribuições de autores

LRBS projetou o estudo, coletou e analisou os dados e escreveu o manuscrito. PG revisou o manuscrito. CSS e VAM participaram do desenho do estudo e coletaram os dados. JCMO auxiliou na análise de dados. A TB ajudou na análise exponencial dos dados. ACSR projetou o estudo, coletou os dados e revisou o manuscrito.

Agradecimentos

Não aplicável

REFERÊNCIAS

- ABRIGNANI, M. G. Physical exercise and risk of arterial hypertension and diabetes mellitus. Let's move, it is never too late. **European journal of preventive cardiology**, vol. 25, no. 10, p. 1063–1064, 6 Jul. 2018. DOI 10.1177/2047487318781116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29873240>. Accessed on: 7 Jun. 2020.
- BALDI, J. C.; WILSON, G. A.; WILSON, L. C.; WILKINS, G. T.; LAMBERTS, R. R. The Type 2 Diabetic Heart: Its Role in Exercise Intolerance and the Challenge to Find Effective Exercise Interventions. **Sports Medicine**, vol. 46, no. 11, p. 1605–1617, Nov. 2016. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0542-9>.
- BENETOS, A.; RUDNICH, A.; THOMAS, F.; SAFAR, M.; GUIZE, L. Influence of Heart Rate on Mortality in a French Population: Role of Age, Gender, and Blood Pressure. **Hypertension**, vol. 33, no. 1, p. 44–52, 1999. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.33.1.44>.
- BHATIA, C.; KAYSER, B. Preoperative high-intensity interval training is effective and safe in deconditioned patients with lung cancer: A randomized clinical trial. **Journal of Rehabilitation Medicine**, vol. 51, no. 9, p. 712–718, 2019. <https://doi.org/10.2340/16501977-2592>.
- BILLAT, L. V. Interval Training for Performance: A Scientific and Empirical Practice. **Sports Medicine**, vol. 31, no. 2, p. 75–90, Feb. 2001. <https://doi.org/10.2165/00007256-200131020-00001>.
- BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine and science in sports and exercise**, vol. 14, no. 5, p. 377–81, 1982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7154893>. Accessed on: 3 Oct. 2018.
- CASSIDY, S.; VAIDYA, V.; HOUGHTON, D.; ZALEWSKI, P.; SEFEROVIC, J. P.; HALLSWORTH, K.; MACGOWAN, G. A.; TRENELL, M. I.; JAKOVLJEVIC, D. G. Unsupervised high-intensity interval training improves glycaemic control but not cardiovascular autonomic function in type 2 diabetes patients: A randomised controlled trial. **Diabetes and Vascular Disease Research**, vol. 16, no. 1, p. 69–76, 1 Jan. 2019. <https://doi.org/10.1177/1479164118816223>.
- CHO, N. H.; SHAW, J. E.; KARURANGA, S.; HUANG, Y.; DA ROCHA FERNANDES, J. D.; OHLROGGE, A. W.; MALANDA, B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes Research and Clinical Practice**, vol. 138, p. 271–281, 1 Apr. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>.
- DALL, C. H.; SNOER, M.; CHRISTENSEN, S.; MONK-HANSEN, T.; FREDERIKSEN, M.; GUSTAFSSON, F.; LANGBERG, H.; PRESCOTT, E. Effect of high-intensity training versus moderate training on peak oxygen uptake and chronotropic response in heart transplant recipients: A randomized crossover trial. **American Journal of Transplantation**, vol. 14, no. 10, p. 2391–2399, 2014. <https://doi.org/10.1111/ajt.12873>.
- DE NARDI, A. T.; TOLVES, T.; LENZI, T. L.; SIGNORI, L. U.; SILVA, A. M. V. da. High-intensity interval training versus continuous training on

- physiological and metabolic variables in prediabetes and type 2 diabetes: A meta-analysis. **Diabetes Research and Clinical Practice**, vol. 137, p. 149–159, 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.017>.
- DHOBLE, A.; LAHR, B. D.; ALLISON, T. G.; KOPECKY, S. L. Cardiopulmonary fitness and heart rate recovery as predictors of mortality in a referral population. **Journal of the American Heart Association**, vol. 3, no. 2, 2014. DOI 10.1161/JAHA.113.000559. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24663334/>. Accessed on: 6 Sep. 2020.
- GILLEN, J. B.; GIBALA, M. J. Is high-intensity interval training a time-efficient exercise strategy to improve health and fitness? **Appl Physiol Nutr Metab**, vol. 39, no. 3 ed. 2014/02/21, p. 409–412, 2014.
<https://doi.org/10.1139/apnm-2013-0187>.
- GILLMAN, M. W.; KANNEL, W. B.; BELANGER, A.; D'AGOSTINO, R. B. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham Study. **American Heart Journal**, vol. 125, no. 4, p. 1148–1154, 1993. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(93\)90128-V](https://doi.org/10.1016/0002-8703(93)90128-V).
- GRACE, F.; HERBERT, P.; ELLIOTT, A. D.; RICHARDS, J.; BEAUMONT, A.; SCULTHORPE, N. F. High intensity interval training (HIIT) improves resting blood pressure, metabolic (MET) capacity and heart rate reserve without compromising cardiac function in sedentary aging men. **Experimental Gerontology**, vol. 109, p. 75–81, 1 Aug. 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.05.010>.
- GUIRAUD, T.; NIGAM, A.; GREMEAUX, V.; MEYER, P.; JUNEAU, M.; BOSQUET, L. High-Intensity Interval Training in Cardiac Rehabilitation. **Sports Medicine**, vol. 42, no. 7, p. 587–605, Jul. 2012. DOI 10.2165/11631910-000000000-00000. Available at: <http://link.springer.com/10.2165/11631910-000000000-00000>. Accessed on: 15 Jul. 2018.
- HELAL, L.; UMPIERRE, D.; MORAES, R. S. High-intensity aerobic interval training improves aerobic fitness and HbA1c among persons diagnosed with type 2 diabetes: considerations regarding HbA1c starting levels and intervention design. **European Journal of Applied Physiology**, vol. 117, no. 11, p. 2365–2366, 1 Nov. 2017.
<https://doi.org/10.1007/s00421-017-3682-1>.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IdF Diabetes Atlas 2014 Update. **Diabetes Atlas, six edition**, , p. 1–14, 1 Jan. 2014.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>.
- KAWADA, T. Effect of high-intensity aerobic exercise on aerobic fitness and HbA1c in patients with type 2 diabetes. **European Journal of Applied Physiology**, vol. 117, no. 7, p. 1519–1520, 1 Jul. 2017.
<https://doi.org/10.1007/s00421-017-3632-y>.
- KILPATRICK, M. W.; MARTINEZ, N.; LITTLE, J. P.; JUNG, M. E.; JONES, A. M.; PRICE, N. W.; LENDE, D. H. Impact of high-intensity interval duration on perceived exertion. **Med Sci Sports Exerc**, vol. 47, no. 5 ed. 2014/09/10, p. 1038–1045, 2015.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000495>.
- MARTINEZ, N.; KILPATRICK, M. W.; SALOMON, K.; JUNG, M. E.; LITTLE, J. P. Affective and enjoyment responses to high-intensity interval

- training in overweight-to-obese and insufficiently active adults. **Journal of Sport and Exercise Psychology**, vol. 37, no. 2, p. 138–149, 2015. <https://doi.org/10.1123/jsep.2014-0212>.
- MCCRATY, R. Heart rate Variability: new perspectives on physiological Mechanisms, assessment of self-regulatory Capacity, and Health risk
心率变异性: 关于生理机制、自律能力和健康风险评估的新观点
Variabilidad de frecuencia cardiaca: Nuevas perspectivas sobre mecanismos fisiológicos, valoración de la capacidad autorreguladora y riesgo de la salud. **Citation Global Adv Health Med**, vol. 46, no. 1, p. 46–61, 2015. DOI 10.7453/gahmj.2014.073. Available at: www.gahmj.com. Accessed on: 2 Aug. 2018.
- NAVES, J. P. A.; REBELO, A. C. S.; SILVA, L. R. B. E.; SILVA, M. S.; RAMIREZ-CAMPILLO, R.; RAMÍREZ-VÉLEZ, R.; GENTIL, P. Cardiorespiratory and perceptual responses of two interval training and a continuous training protocol in healthy young men. **European Journal of Sport Science**, , p. 1–8, 29 Nov. 2018. DOI 10.1080/17461391.2018.1548650. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30496024>. Accessed on: 23 Mar. 2019.
- PAUL, L.; HASTIE, C. E.; LI, W. S.; HARROW, C.; MUIR, S.; JOHN, J. M.; DOMINICZAK, A. F.; MCINNES, G. T.; PADMANABHAN, S. Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients. 55., Feb. 2010. **Hypertension** [...]. [S. l.: s. n.], Feb. 2010. vol. 55, p. 567–574. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.144808>.
- PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as medicine - Evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, vol. 25, p. 1–72, 2015. <https://doi.org/10.1111/sms.12581>.
- PORTA, A.; FAES, L.; MASÉ, M.; D'ADDIO, G.; PINNA, G. D.; MAESTRI, R.; MONTANO, N.; FURLAN, R.; GUZZETTI, S.; NOLLO, G.; MALLIANI, A. An integrated approach based on uniform quantization for the evaluation of complexity of short-term heart period variability: Application to 24 h Holter recordings in healthy and heart failure humans. **Chaos**, vol. 17, no. 1, 2007. <https://doi.org/10.1063/1.2404630>.
- PORTA, A.; GUZZETTI, S.; MONTANO, N.; FURLAN, R.; PAGANI, M.; MALLIANI, A.; CERUTTI, S. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, vol. 48, no. 11, p. 1282–1291, 2001. <https://doi.org/10.1109/10.959324>.
- PRASADA, S.; OSWALT, C.; YEBOAH, P.; SAYLOR, G.; BOWDEN, D.; YEBOAH, J. Heart rate is an independent predictor of all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes: The diabetes heart study. **World Journal of Diabetes**, vol. 9, no. 1, p. 33–39, 2018. <https://doi.org/10.4239/wjd.v9.i1.33>.
- QIU, S.; CAI, X.; SUN, Z.; LI, L.; ZUEGEL, M.; STEINACKER, J. M.; SCHUMANN, U. Heart rate recovery and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies.

- Journal of the American Heart Association**, vol. 6, no. 5, 1 May 2017. DOI 10.1161/JAHA.117.005505. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28487388/>. Accessed on: 6 Sep. 2020.
- RAMOS, J. S.; DALLECK, L. C.; BORRANI, F.; BEETHAM, K. S.; MIELKE, G. I.; DIAS, K. A.; WALLEN, M. P.; KEATING, S. E.; FASSETT, R. G.; COOMBES, J. S. High-intensity interval training and cardiac autonomic control in individuals with metabolic syndrome: A randomised trial. **International Journal of Cardiology**, vol. 245, p. 245–252, 15 Oct. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.063>.
- RASMUSSEN, M. G.; GRØNTVED, A.; BLOND, K.; OVERVAD, K.; TJØNNELAND, A.; JENSEN, M. K.; ØSTERGAARD, L. Associations between Recreational and Commuter Cycling, Changes in Cycling, and Type 2 Diabetes Risk: A Cohort Study of Danish Men and Women. 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002076>.
- SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. **Frontiers in Public Health**, vol. 5, p. 258, 28 Sep. 2017. DOI 10.3389/fpubh.2017.00258. Available at: www.frontiersin.org. Accessed on: 8 Sep. 2020.
- SILVA, L. R. B. E.; ZAMUNÉR, A. R.; GENTIL, P.; ALVES, F. M.; LEAL, A. G. F.; SOARES, V.; SILVA, M. S.; VIEIRA, M. F.; SIMÕES, K.; PEDRINO, G. R.; REBELO, A. C. S. Cardiac Autonomic Modulation and the Kinetics of Heart Rate Responses in the On- and Off-Transient during Exercise in Women with Metabolic Syndrome. **Frontiers in Physiology**, vol. 8, 26 Jul. 2017. DOI 10.3389/fphys.2017.00542. Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2017.00542/full>. Accessed on: 17 May 2018.
- SILVA, L. R. B.; GENTIL, P. R. V.; BELTRAME, T.; BASSO FILHO, M. A.; ALVES, F. M.; SILVA, M. S.; PEDRINO, G. R.; RAMIREZ-CAMPILLO, R.; COSWIG, V.; REBELO, A. C. S. Exponential model for analysis of heart rate responses and autonomic cardiac modulation during different intensities of physical exercise. **Royal Society Open Science**, vol. 6, no. 10, p. 190639, 31 Oct. 2019. DOI 10.1098/rsos.190639. Available at: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsos.190639>. Accessed on: 17 May 2020.
- SILVEIRA, L. R.; HERMANO, C.; PINHEIRO, J.; ZOPPI, C. C.; HIRABARA, S. M.; VITZEL, K. F.; BASSIT, R. A.; LEANDRO, C. G.; BARBOSA, M. R.; SAMPAIO, I. H.; MELO, I. H. P.; FIAMONCINI, J.; CARNEIRO, E. M.; CURI, R. **Regulation of glucose and fatty acid metabolism in skeletal muscle during contraction**. [S. l.: s. n.], 2011.
- SOUZA, D.; COSWIG, V.; DE LIRA, C. A. B.; GENTIL, P. H. "IT"ting the Barriers for Exercising during Social Isolation. **Biology**, vol. 9, no. 9, p. 245, 2020. <https://doi.org/10.3390/biology9090245>.
- STØA, E. M.; MELING, S.; NYHUS, L. K.; GLENN STRØMSTAD; MANGERUD, K. M.; HELGERUD, J.; BRATLAND-SANDA, S.; STØREN, Ø. High-intensity aerobic interval training improves aerobic fitness and HbA1c among persons diagnosed with type 2 diabetes. **European Journal of Applied Physiology**, vol. 117, no. 3, p. 455–

- 467, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3540-1>.
- STOCKHORST, U.; HUENIG, A.; ZIEGLER, D.; SCHERBAUM, W. A. Unconditioned and conditioned effects of intravenous insulin and glucose on heart rate variability in healthy men. **Physiology and Behavior**, vol. 103, no. 1, p. 31–38, 18 Apr. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.01.014>.
- THOMPSON, P. D.; ARENA, R.; RIEBE, D.; PESCATELLO, L. S. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. **Current Sports Medicine Reports**, vol. 12, no. 4, p. 215–217, Jul. 2013. DOI 10.1249/JSR.0b013e31829a68cf. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23851406/>. Accessed on: 8 Sep. 2020.
- VIANA, R. B.; DE LIRA, C. A. B.; NAVES, J. P. A.; COSWIG, V. S.; DEL VECCHIO, F. B.; RAMIREZ-CAMPILLO, R.; VIEIRA, C. A.; GENTIL, P. Can We Draw General Conclusions from Interval Training Studies? **Sports Medicine**, 19 Apr. 2018. DOI 10.1007/s40279-018-0925-1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29675669>. Accessed on: 17 May 2018.
- VIANA, R. B.; NAVES, J. P. A.; COSWIG, V. S.; DE LIRA, C. A. B.; STEELE, J.; FISHER, J. P.; GENTIL, P. Is interval training the magic bullet for fat loss? A systematic review and meta-analysis comparing moderate-intensity continuous training with high-intensity interval training (HIIT). **British journal of sports medicine**, , p. bjsports-2018-099928, Feb. 2019. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099928>.
- VILLELABEITIA-JAUREGUIZAR, K.; VICENTE-CAMPOS, D.; SENEN, A. B.; JIMÉNEZ, V. H.; GARRIDO-LESTACHE, M. E. B.; CHICHARRO, J. L. Effects of high-intensity interval versus continuous exercise training on post-exercise heart rate recovery in coronary heart-disease patients. **International Journal of Cardiology**, vol. 244, p. 17–23, 1 Oct. 2017. DOI 10.1016/j.ijcard.2017.06.067. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28648356/>. Accessed on: 8 Sep. 2020.
- WINDING, K. M.; MUNCH, G. W.; IEPSEN, U. W.; VAN HALL, G.; PEDERSEN, B. K.; MORTENSEN, S. P. The effect on glycaemic control of low-volume high-intensity interval training versus endurance training in individuals with type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, vol. 20, no. 5, p. 1131–1139, 1 May 2018. <https://doi.org/10.1111/dom.13198>.
- WISLOFF, U.; STOYLEN, A.; LOENNECHEN, J. P.; BRUVOLD, M.; ROGNMO, O.; HARAM, P. M.; TJONNA, A. E.; HELGERUD, J.; SLORDAHL, S. A.; LEE, S. J.; VIDEM, V.; BYE, A.; SMITH, G. L.; NAJJAR, S. M.; ELLINGSEN, O.; SKJAERPE, T. Superior Cardiovascular Effect of Aerobic Interval Training Versus Moderate Continuous Training in Heart Failure Patients: A Randomized Study. **Circulation**, vol. 115, no. 24, p. 3086–3094, Jun. 2007. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675041>.
- ZHAO, M. X.; ZHAO, Q.; ZHENG, M.; LIU, T.; LI, Y.; WANG, M.; YAO, S.; WANG, C.; CHEN, Y. M.; XUE, H.; WU, S. Effect of resting heart rate on the risk of all-cause death in Chinese patients with hypertension:

Analysis of the Kailuan follow-up study. **BMJ Open**, vol. 10, no. 3, p. e032699, 10 Mar. 2020. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032699>.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da realização deste estudo, dados importantes foram observados sobre o comportamento e a resposta da frequência cardíaca, em repouso e em exercício físico, em adultos de meia-idade com diabetes tipo 2.

No artigo 1, avaliou-se a influência do diabetes tipo 2 sobre a modulação autonômica cardíaca, em dois grupos: Controle e Pacientes com DM2. Nota-se que o controle autonômico mostrou-se comprometido nos pacientes com DM2 que apresentou maiores valores dos índices que correspondem a modulação simpática e menores valores dos índices que indicam a modulação parassimpática quando comparados aos saudáveis. E, ainda, ao realizar a regressão linear múltipla a glicemia de jejum e HbA1c foram capazes de prever o comprometimento autonômico cardíaco.

Por fim, no artigo 2, submeteu-se os pacientes (que se voluntariam) com diabetes tipo 2 a três programas de treinamento com oito semanas de duração. Avaliou-se a variabilidade da frequência cardíaca no repouso e o comportamento da frequência cardíaca após a interrupção do exercício físico, e as alterações após a intervenção. Conclui-se que os grupos submetidos aos protocolos de alta intensidade (com estímulos de dois minutos em um protocolo e 30 segundos no outro) apresentaram melhores adaptações após o fim do programa de reabilitação cardíaca. Em especial, o HIIT-30:30 mostrou-se efetivo quando comparado ao programa com treinamento contínuo de moderada intensidade.

Os resultados obtidos nesse estudo servem para direcionar a atuação de profissionais de educação, uma vez que o comportamento cardiovascular da pessoa com DM2 é incerto, e a prescrição equivocada sobre o tipo de protocolo, intensidade e duração do exercício podem ser prejudiciais a esse público. Espera-se com este trabalho oportunizar ferramentas de avaliação e direcionamentos para uma prescrição efetiva que promova resultados reais nessa população.

Além disso, muito tem se discutido sobre a aplicação dos programas de reabilitação cardíaca que utilizam em sua prescrição o treinamento intervalado de alta intensidade. No entanto, como nos estudos realizados, o HIIT tem se mostrado superior aos treinamentos que utilizam intensidade moderada.

Tais resultados serviram para confirmar, mais uma vez, a possibilidade de utilização da alta intensidade nesses programas com grupos de pessoas com patologias, no nosso caso o DM2. Talvez, seja possível inferir que na fase inicial da reabilitação cardíaca os protocolos de moderada intensidade ainda sejam os indicados. No entanto, a partir da fase II (e nas fases III e IV) o treinamento intervalado de alta intensidade talvez seja uma ferramenta possível e eficaz em diferentes patologias. Ressalta-se que essa prescrição do programa de reabilitação cardíaca deve acontecer a partir do conhecimento e da experiência da equipe profissional, das possibilidades e limitações do paciente, e ainda esta deve ser uma decisão compartilhada com os pacientes.

6 ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O DOUTORADO

Durante o período do doutorado (Março de 2017 a Dezembro de 2020) foram realizadas atividades relacionadas aos projetos de pesquisa sob a coordenação e orientação da Professora Dr^a. Ana Cristina Silva Rebelo.

- Artigo publicado em revista internacional (relacionado à tese):

SILVA, LUCAS RAPHAEL BENTO; GENTIL, PAULO ROBERTO VIANA ; BELTRAME, THOMAS ; BASSO FILHO, MARCO ANTÔNIO ; ALVES, FAGNER MEDEIROS ; SILVA, MARIA SEBASTIANA ; PEDRINO, GUSTAVO RODRIGUES ; RAMIREZ-CAMPILLO, RODRIGO ; COSWIG, VICTOR ; REBELO, ANA CRISTINA SILVA . Exponential model for analysis of heart rate responses and autonomic cardiac modulation during different intensities of physical exercise. Royal Society Open Science, v. 6, p. 190639, 2019.

- Artigos publicados em revistas internacionais como primeiro autor (não relacionados à tese):

SILVA, LUCAS RAPHAEL BENTO; SEGURO, CAMILA SIMÕES; DE OLIVEIRA, CAMILA GRASIELE ARAÚJO; SANTOS, PAULO OTÁVIO SILVA ; DE OLIVEIRA, JORDANA CAMPOS MARTINS ; DE SOUZA FILHO, LUIZ FERNANDO MARTINS ; DE PAULA JÚNIOR, CÉLIO ANTÔNIO ; GENTIL, PAULO ; REBELO, ANA CRISTINA SILVA . Physical Inactivity Is Associated With Increased Levels of Anxiety, Depression, and Stress in Brazilians During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study. Frontiers in Psychiatry, v. 11, p. 1-11, 2020.

SILVA, LUCAS R. B. E.; ZAMUNÉR, ANTONIO R. ; GENTIL, PAULO ; ALVES, FAGNER M. ; LEAL, ACÁCIA G. F. ; SOARES, VIVIANE ; SILVA, MARIA S. ; VIEIRA, MARCUS F. ; SIMÕES, KARINA ; PEDRINO, GUSTAVO R. ; REBELO, ANA C. S. . Cardiac Autonomic Modulation and the Kinetics of Heart Rate Responses in the On- and Off-Transient during Exercise in Women with Metabolic Syndrome. Frontiers in Physiology, v. 8, p. 1-9, 2017.

- Artigos publicados em revistas internacionais em parcerias (não relacionados à tese):

OLIVEIRA, CAMILA; SILVEIRA, ERIKA APARECIDA ; ROSA, LORENA ; SANTOS, ANNELISA ; RODRIGUES, ANA PAULA ; MENDONÇA, CAROLINA ; SILVA, LUCAS ; GENTIL, PAULO ; REBELO, ANA CRISTINA . Risk Factors Associated with Cardiac Autonomic Modulation in Obese Individuals. JOURNAL OF OBESITY (PRINT), v. 2020, p. 1-8, 2020.

SEGURO, CAMILA; VIANA, RICARDO ; LIMA, GISLENE ; GALVÃO, LUAN ; SILVA, LUCAS ; JARDIM, THIAGO ; JARDIM, PAULO ; GENTIL, PAULO . Improvements in health parameters of a diabetic and hypertensive patient with only 40-minutes of exercise per week: a case study. DISABILITY AND REHABILITATION, v. 41, p. 1-7, 2019.

NAVES, JOÃO PEDRO ARAÚJO ; REBELO, ANA CRISTINA SILVA ; SILVA, LUCAS RAPHAEL BENTO E ; SILVA, MARIA SEBASTIANA ; RAMIREZ-CAMPILLO, RODRIGO ; RAMÍREZ-VÉLEZ, ROBINSON ; GENTIL, PAULO . Cardiorespiratory and perceptual responses of two interval training and a continuous training protocol in healthy young men. European Journal of Sport Science, v. 1, p. 1-8, 2018.

● Artigos publicados em revistas nacionais em parcerias (não relacionados a tese):

FARIA, G. A. S. ; SILVA, L. R. B. ; REBELO, A. C. S. ; OLIVEIRA, J. C. M. ; PAULA JUNIOR, C. A. ; OLIVEIRA, C. G. A. . Os Benefícios Do Treinamento Resistido Para Prevenção Da Sarcopenia Em Idosos: Uma Revisão De Literatura. Revista Referências em Saúde, v. 3, p. 1, 2020.

PEREIRA, W. R. C. ; MOTA, A. E. N. ; SANTOS, P. O. S. ; REBELO, A. C. S. ; OLIVEIRA, C. G. A. ; OLIVEIRA, J. C. M. ; PAULA JUNIOR, C. A. ; SILVA, L. R. B. . Efeitos Do Exercício Físico Nos Fatores De Risco Para A Síndrome Metabólica. Revista Referências em Saúde, v. 3, p. 1, 2020.

SOUZA, A. M. ; SEGURO, C. S. ; REBELO, A. C. S. ; OLIVEIRA, C. G. A. ; PAULA JUNIOR, C. A. ; SILVA, L. R. B. . Influência Do Exercício Físico Nos Sintomas Climatéricos. Revista Referências em Saúde, v. 3, p. 1, 2020.

MELO, J. S.; SANTOS, P. O. S.; MOTA, A. E. N.; OLIVEIRA, C. G. A. ; OLIVEIRA, J. C. M.; SILVA, L. R. B. . Efeitos Do Treinamento De Força Na Composição Corporal Em Mulheres Idosas Com Obesidade: Uma Revisão. Revista Referências em Saúde, v. 3, p. 1, 2020.

SILVA, L. R. B.; SILVEIRA, A. P.; SEGURO, C. S.; REBELO, A. C. S. ; PAULA JUNIOR, C. A. . Efeitos da hidroginástica na pressão arterial de mulheres gestantes: um estudo de revisão. Revista Eletrônica De Educação Da Faculdade Araguaia - RENEFARA, v. 14, p. 80, 2019.

BONFIM, W. A. ; MOTA, A. E. N. ; PAULA JUNIOR, C. A. ; REBELO, A. C. S. ; CARDOSO, E. A.; SILVA, L. R. B.. EFEITOS DO TREINAMENTO DE FORÇA EM HOMENS DE MEIA IDADE PORTADORES DE DIABETES TIPO II: Revisão de Literatura. Revista Eletrônica De Educação Da Faculdade Araguaia - RENEFARA, v. 14, p. 35-43, 2019.

- Capítulos de livros publicados:

Correia, Mateus Alexandre Gama; SILVA, LUCAS RAPHAEL BENTO E; Ertel, Márcia Verônica; Macedo, Mateus Nunes; Ramos Neto, Domingos Alves; REBELO, ANA CRISTINA SILVA
Influência do tempo de doença na modulação autonômica cardíaca em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 In: Ciências Biológicas e da Terra: princípios fundamentais.1 ed. Piracanjuba: Editora Conhecimento Livre, 2020, v.1, p. 388-393.

- Prêmios e títulos:

2020 – Melhor Trabalho Científico na categoria Tema Livre – Oral no XXVI Congresso Nacional do DERC

2020 – 2º Lugar no Prêmio SBPC/GO para popularização da Ciência na área Ciências da Saúde

2019 – Menção Honrosa como melhor trabalho na área de Ciências da Saúde - 30ª Semana do ICB, Instituto de Ciências Biológicas - UFG.

2019 – Menção Honrosa como terceiro melhor trabalho na área de Ciências da Saúde - 30ª Semana do ICB, Instituto de Ciências Biológicas - UFG.

2017 – Melhor Trabalho Oral: "Efeitos do café sobre a modulação autonômica cardíaca em jovens saudáveis", no III Simpósio Internacional de Nutrição e Exercício Físico

REFERÊNCIAS

- ABRIGNANI, M. G. Physical exercise and risk of arterial hypertension and diabetes mellitus. Let's move, it is never too late. **European journal of preventive cardiology**, vol. 25, no. 10, p. 1063–1064, 6 Jul. 2018. DOI 10.1177/2047487318781116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29873240>. Accessed on: 7 Jun. 2020.
- ALANSARE, A.; ALFORD, K.; LEE, S.; CHURCH, T.; JUNG, H. C. The effects of high-intensity interval training vs. Moderate-intensity continuous training on heart rate variability in physically inactive adults. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, vol. 15, no. 7, p. 1–10, 2018. <https://doi.org/10.3390/ijerph15071508>.
- BALDI, J. C.; WILSON, G. A.; WILSON, L. C.; WILKINS, G. T.; LAMBERTS, R. R. The Type 2 Diabetic Heart: Its Role in Exercise Intolerance and the Challenge to Find Effective Exercise Interventions. **Sports Medicine**, vol. 46, no. 11, p. 1605–1617, Nov. 2016. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0542-9>.
- BEARDEN, S. E.; MOFFATT, R. J. $\dot{V}O_2$ and heart rate kinetics in cycling: Transitions from an elevated baseline. **Journal of Applied Physiology**, vol. 90, no. 6, p. 2081–2087, 2001. DOI 10.1152/jappl.2001.90.6.2081. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11356769/>. Accessed on: 1 Oct. 2020.
- BENETOS, A.; RUDNICH, A.; THOMAS, F.; SAFAR, M.; GUIZE, L. Influence of Heart Rate on Mortality in a French Population: Role of Age, Gender, and Blood Pressure. **Hypertension**, vol. 33, no. 1, p. 44–52, 1999. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.33.1.44>.
- BENICHO, T.; PEREIRA, B.; MERMILLOD, M.; TAUVERON, I.; PFABIGAN, D.; MAQDASY, S.; DUTHEIL, F. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, vol. 13, no. 4, 1 Apr. 2018. DOI 10.1371/journal.pone.0195166. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29608603/>. Accessed on: 3 Oct. 2020.
- BESNIER, F.; LABRUNÉE, M.; RICHARD, L.; FAGGIANELLI, F.; KERROS, H.; SOUKARIÉ, L.; BOUSQUET, M.; GARCIA, J. L.; PATHAK, A.; GALES, C.; GUIRAUD, T.; SÉNARD, J. M. Short-term effects of a 3-week interval training program on heart rate variability in chronic heart failure. A randomised controlled trial. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, vol. 62, no. 5, p. 321–328, 1 Sep. 2019. DOI 10.1016/j.rehab.2019.06.013. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31352063/>. Accessed on: 29 Dec. 2020.
- BHATIA, C.; KAYSER, B. Preoperative high-intensity interval training is effective and safe in deconditioned patients with lung cancer: A randomized clinical trial. **Journal of Rehabilitation Medicine**, vol. 51, no. 9, p. 712–718, 2019. <https://doi.org/10.2340/16501977-2592>.
- BILLAT, L. V. Interval Training for Performance: A Scientific and Empirical Practice. **Sports Medicine**, vol. 31, no. 2, p. 75–90, Feb. 2001. <https://doi.org/10.2165/00007256-200131020-00001>.
- BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine and science in sports and exercise**, vol. 14, no. 5, p. 377–81, 1982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7154893>. Accessed on: 3 Oct. 2018.

BORGES, D. de B.; LACERDA, J. T. de. Ações voltadas ao controle do Diabetes Mellitus na Atenção Básica: proposta de modelo avaliativo. **Saúde em Debate**, vol. 42, no. 116, p. 162–178, Jan. 2018. DOI 10.1590/0103-1104201811613. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-11042018000100162&lng=pt&tlng=pt. Accessed on: 29 Dec. 2020.

BOUSSAGEON, R.; ROUSTIT, M.; GUEYFFIER, F.; TUDREJ, B. V.; REHMAN, M. B. Type 2 diabetes. **The Lancet**, vol. 391, no. 10127, p. 1261, 31 Mar. 2018. DOI 10.1016/S0140-6736(18)30702-5. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29619958/>. Accessed on: 3 Oct. 2020.

BRENNAN, E.; MCEVOY, C.; SADLIER, D.; GODSON, C.; MARTIN, F. The Genetics of Diabetic Nephropathy. **Genes**, vol. 4, no. 4, p. 596–619, 5 Nov. 2013. DOI 10.3390/genes4040596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24705265>. Accessed on: 31 Mar. 2019.

CANO-MONTOYA, J.; ÁLVAREZ, C.; MARTÍNEZ, C.; SALAS, A.; SADE, F.; RAMÍREZ-CAMPILLO, R. Recuperación cardiovascular durante ejercicio intermitente en pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2 altamente adherents. **Revista Medica de Chile**, vol. 144, no. 9, p. 1150–1158, 1 Sep. 2016. DOI 10.4067/S0034-98872016000900008. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28060976/>. Accessed on: 6 Sep. 2020.

CASSIDY, S.; VAIDYA, V.; HOUGHTON, D.; ZALEWSKI, P.; SEFEROVIC, J. P.; HALLSWORTH, K.; MACGOWAN, G. A.; TRENELL, M. I.; JAKOVLJEVIC, D. G. Unsupervised high-intensity interval training improves glycaemic control but not cardiovascular autonomic function in type 2 diabetes patients: A randomised controlled trial. **Diabetes and Vascular Disease Research**, vol. 16, no. 1, p. 69–76, 1 Jan. 2019. <https://doi.org/10.1177/1479164118816223>.

CASTIES, J. F.; MOTTET, D.; LE GALLAIS, D. Non-linear analyses of heart rate variability during heavy exercise and recovery in cyclists. **International Journal of Sports Medicine**, vol. 27, no. 10, p. 780–785, Oct. 2006. <https://doi.org/10.1055/s-2005-872968>.

CHO, N. H.; SHAW, J. E.; KARURANGA, S.; HUANG, Y.; DA ROCHA FERNANDES, J. D.; OHLROGGE, A. W.; MALANDA, B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes Research and Clinical Practice**, vol. 138, p. 271–281, 1 Apr. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>.

DALL, C. H.; SNOER, M.; CHRISTENSEN, S.; MONK-HANSEN, T.; FREDERIKSEN, M.; GUSTAFSSON, F.; LANGBERG, H.; PRESCOTT, E. Effect of high-intensity training versus moderate training on peak oxygen uptake and chronotropic response in heart transplant recipients: A randomized crossover trial. **American Journal of Transplantation**, vol. 14, no. 10, p. 2391–2399, 2014. <https://doi.org/10.1111/ajt.12873>.

DE NARDI, A. T.; TOLVES, T.; LENZI, T. L.; SIGNORI, L. U.; SILVA, A. M. V. da. High-intensity interval training versus continuous training on physiological and metabolic variables in prediabetes and type 2 diabetes: A meta-analysis. **Diabetes Research and Clinical Practice**, vol. 137, p. 149–159, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.017>.

DHALLA, N. S.; RANGI, S.; ZIEROTH, S.; XU, Y.-J. Alterations in sarcoplasmic reticulum and mitochondrial functions in diabetic cardiomyopathy. **Experimental and clinical cardiology**, vol. 17, no. 3, p.

115–20, Sep. 2012. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23620698>. Accessed on: 14 Mar. 2021.

DHOBLE, A.; LAHR, B. D.; ALLISON, T. G.; KOPECKY, S. L. Cardiopulmonary fitness and heart rate recovery as predictors of mortality in a referral population. **Journal of the American Heart Association**, vol. 3, no. 2, 2014. DOI 10.1161/JAHA.113.000559. Available at:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24663334/>. Accessed on: 6 Sep. 2020.

EL HADI, H.; VETTOR, R.; ROSSATO, M. Cardiomyocyte mitochondrial dysfunction in diabetes and its contribution in cardiac arrhythmogenesis. **Mitochondrion**, vol. 46, p. 6–14, 1 May 2019. DOI 10.1016/j.mito.2019.03.005. Available at:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30905865/>. Accessed on: 14 Mar. 2021.

ELENA PRADO TELES FREGONESI, C.; REGINA SGOBBI DE FARIA, C.; LUCY MOLINARI, S.; HUBNER DE MIRANDA NETO, M. **ETIOPATOGENIA DA NEUROPATIA DIABÉTICA**. [S. l.: s. n.], 2004. Available at:
<http://www.diabetes.org>. Accessed on: 16 Feb. 2021.

ENGELN, M.; PORZASZ, J.; RILEY, M.; WASSERMAN, K.; MAEHARA, K.; BARSTOW, T. J. Effects of hypoxic hypoxia on O₂ uptake and heart rate kinetics during heavy exercise. **Journal of Applied Physiology**, vol. 81, no. 6, p. 2500–2508, 1996. DOI 10.1152/jappl.1996.81.6.2500. Available at:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9018498/>. Accessed on: 28 Dec. 2020.

ESER, P.; JAEGER, E.; MARCIN, T.; HERZIG, D.; TRACHSEL, L. D.; WILHELM, M. Acute and chronic effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise on heart rate and its variability after recent myocardial infarction: A randomized controlled trial. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, 2020. DOI 10.1016/j.rehab.2020.09.008. Available at:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33091614/>. Accessed on: 29 Dec. 2020.

FOWLER, M. J. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. **Clinical Diabetes**, vol. 26, no. 2, p. 77–82, 1 Apr. 2008. DOI 10.2337/diaclin.26.2.77. Available at:
<http://clinical.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diaclin.26.2.77>. Accessed on: 31 Mar. 2019.

GHARDASHI-AFOUSI, A.; HOLISAZ, M. T.; SHIRVANI, H.; PISHGOO, B. The effects of low-volume high-intensity interval versus moderate intensity continuous training on heart rate variability, and hemodynamic and echocardiography indices in men after coronary artery bypass grafting: A randomized clinical trial study. **ARYA Atherosclerosis**, vol. 14, no. 6, p. 260–271, 2018. <https://doi.org/10.22122/arya.v14i6.1781>.

GHORBANI, A. Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, vol. 96, p. 305–312, 1 Dec. 2017. DOI 10.1016/j.biopha.2017.10.001. Available at:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29017142/>. Accessed on: 16 Feb. 2021.

GIBALA, M. J.; LITTLE, J. P.; MACDONALD, M. J.; HAWLEY, J. A. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. **The Journal of Physiology**, vol. 590, no. 5, p. 1077–1084, 1 Mar. 2012. DOI 10.1113/jphysiol.2011.224725. Available at:
<http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2011.224725>. Accessed on: 17 May 2018.

GILLEN, J B; GIBALA, M. J. Is high-intensity interval training a time-efficient

exercise strategy to improve health and fitness? **Appl Physiol Nutr Metab**, vol. 39, no. 3 ed. 2014/02/21, p. 409–412, 2014. <https://doi.org/10.1139/apnm-2013-0187>.

GILLEN, Jenna B.; GIBALA, M. J. Is high-intensity interval training a time-efficient exercise strategy to improve health and fitness? **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, vol. 39, no. 3, p. 409–412, Mar. 2014. DOI 10.1139/apnm-2013-0187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24552392>. Accessed on: 17 May 2018.

GILLMAN, M. W.; KANNEL, W. B.; BELANGER, A.; D'AGOSTINO, R. B. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham Study. **American Heart Journal**, vol. 125, no. 4, p. 1148–1154, 1993. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(93\)90128-V](https://doi.org/10.1016/0002-8703(93)90128-V).

GRACE, F.; HERBERT, P.; ELLIOTT, A. D.; RICHARDS, J.; BEAUMONT, A.; SCULTHORPE, N. F. High intensity interval training (HIIT) improves resting blood pressure, metabolic (MET) capacity and heart rate reserve without compromising cardiac function in sedentary aging men. **Experimental Gerontology**, vol. 109, p. 75–81, 1 Aug. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.05.010>.

GUIRAUD, T.; NIGAM, A.; GREMEAUX, V.; MEYER, P.; JUNEAU, M.; BOSQUET, L. High-Intensity Interval Training in Cardiac Rehabilitation. **Sports Medicine**, vol. 42, no. 7, p. 587–605, Jul. 2012. DOI 10.2165/11631910-000000000-00000. Available at: <http://link.springer.com/10.2165/11631910-000000000-00000>. Accessed on: 15 Jul. 2018.

HELAL, L.; UMPIERRE, D.; MORAES, R. S. High-intensity aerobic interval training improves aerobic fitness and HbA1c among persons diagnosed with type 2 diabetes: considerations regarding HbA1c starting levels and intervention design. **European Journal of Applied Physiology**, vol. 117, no. 11, p. 2365–2366, 1 Nov. 2017. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3682-1>.

HWANG, C.-L.; WU, Y.-T.; CHOU, C.-H. Effect of Aerobic Interval Training on Exercise Capacity and Metabolic Risk Factors in People With Cardiometabolic Disorders. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, vol. 31, no. 6, p. 378–385, 2011. DOI 10.1097/HCR.0b013e31822f16cb. Available at: <https://insights.ovid.com/crossref?an=01273116-201111000-00007>. Accessed on: 15 Jul. 2018.

IMAI, K.; SATO, H.; HORI, M.; KUSUOKA, H.; OZAKI, H.; YOKOYAMA, H.; TAKEDA, H.; INOUE, M.; KAMADA, T. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, vol. 24, no. 6, p. 1529–35, 15 Nov. 1994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7930286>. Accessed on: 22 Mar. 2019.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Idf Diabetes Atlas 2014 Update. **Diabetes Atlas, six edition**, , p. 1–14, 1 Jan. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>.

JAMES, D. V. B.; MUNSON, S. C.; DE STE CROIX, M. B. A.; MALDONADO-MARTIN, S. Heart rate variability: Effect of exercise intensity on postexercise response. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, vol. 83, no. 4, p. 533–539, 2012. DOI 10.1080/02701367.2012.10599142. Available at: <https://shapeamerica.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02701367.2012.1059>

9142. Accessed on: 28 Dec. 2020.

JAVORKA, M.; ŽILA, I.; BALHÁREK, T.; JAVORKA, K. On- and off-responses of heart rate to exercise - Relations to heart rate variability. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, vol. 23, no. 1, p. 1–8, 2003. DOI 10.1046/j.1475-097X.2003.00460.x. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12558607/>. Accessed on: 28 Dec. 2020.

JOHNSON, E. L.; FELDMAN, H.; BUTTS, A.; BILLY, C. D. R.; DUGAN, J.; LEAL, S.; RHINEHART, A. S.; SHUBROOK, J. H.; TRUJILLO, J.; NEUMILLER, J. J.; CANNON, C.; DE BOER, I.; CRANDALL, J.; D'ALESSIO, D.; DE GROOT, M.; FRADKIN, J.; KREIDER, K.; MAAHS, D.; MARUTHUR, N.; ... UELMEN, S. Standards of medical care in diabetes—2019 abridged for primary care providers. **Clinical Diabetes**, vol. 37, no. 1, p. 11–34, 1 Jan. 2019. DOI 10.2337/cd18-0105. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6336119/>. Accessed on: 1 Oct. 2020.

KAIKKONEN, P.; NUMMELA, A.; RUSKO, H. Heart rate variability dynamics during early recovery after different endurance exercises. **European Journal of Applied Physiology**, vol. 102, no. 1, p. 79–86, 5 Nov. 2007. DOI 10.1007/s00421-007-0559-8. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17899162>. Accessed on: 17 May 2018.

KARLSEN, T.; AAMOT, I. L.; HAYKOWSKY, M.; ROGNMO, Ø. High Intensity Interval Training for Maximizing Health Outcomes. **Progress in Cardiovascular Diseases**, vol. 60, no. 1, p. 67–77, 1 Jun. 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.03.006>.

KAWADA, T. Effect of high-intensity aerobic exercise on aerobic fitness and HbA1c in patients with type 2 diabetes. **European Journal of Applied Physiology**, vol. 117, no. 7, p. 1519–1520, 1 Jul. 2017.

<https://doi.org/10.1007/s00421-017-3632-y>.

KEMI, O. J.; WISLØFF, U. Mechanisms of exercise-induced improvements in the contractile apparatus of the mammalian myocardium. **Acta Physiologica**, vol. 199, no. 4, p. 425–439, 2010. DOI 10.1111/j.1748-1716.2010.02132.x. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20353489/>. Accessed on: 14 Mar. 2021.

KEMI, Ole J.; HARAM, P. M.; LOENNECHEN, J. P.; OSNES, J. B.; SKOMEDAL, T.; WISLØFF, U.; ELLINGSEN, Ø. Moderate vs. high exercise intensity: Differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. **Cardiovascular Research**, vol. 67, no. 1, p. 161–172, 1 Jul. 2005. DOI 10.1016/j.cardiores.2005.03.010. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15949480/>. Accessed on: 14 Mar. 2021.

KHANDOKER, A. H.; AL-ANGARI, H. M.; KHALAF, K.; LEE, S.; ALMAHMEED, W.; SAFAR, H. S. Al; JELINEK, H. F. Association of Diabetes Related Complications with Heart Rate Variability among a Diabetic Population in the UAE. **PLoS ONE**, vol. 12, no. 1, p. e0168584, 2017. DOI 10.1371/JOURNAL.PONE.0168584. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28107340>. Accessed on: 31 Mar. 2019.

KILPATRICK, M. W.; MARTINEZ, N.; LITTLE, J. P.; JUNG, M. E.; JONES, A. M.; PRICE, N. W.; LENDE, D. H. Impact of high-intensity interval duration on perceived exertion. **Med Sci Sports Exerc**, vol. 47, no. 5 ed. 2014/09/10, p. 1038–1045, 2015a. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000495>.

KILPATRICK, M. W.; MARTINEZ, N.; LITTLE, J. P.; JUNG, M. E.; JONES, A.

M.; PRICE, N. W.; LENDE, D. H. Impact of High-Intensity Interval Duration on Perceived Exertion. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, vol. 47, no. 5, p. 1038–1045, May 2015b. DOI 10.1249/MSS.0000000000000495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25202841>. Accessed on: 17 May 2018.

KOLWICZ, S. C.; PUROHIT, S.; TIAN, R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. **Circulation Research**, vol. 113, no. 5, p. 603–616, 16 Aug. 2013. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.113.302095. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23948585/>. Accessed on: 14 Mar. 2021.

LIN, X.; ZHANG, X.; GUO, J.; ROBERTS, C. K.; MCKENZIE, S.; WU, W. C.; LIU, S.; SONG, Y. Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of the American Heart Association**, vol. 4, no. 7, p. 1–28, 2015. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002014>.

LIU, K.; HO, S.; FILDES, J.; OOI, S.-Y. High Intensity Interval versus Moderate Intensity Continuous Training in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-analysis of Physiological and Clinical Parameters. **Heart, Lung and Circulation**, vol. 25, no. 2, p. 166–174, Feb. 2016. DOI 10.1016/j.hlc.2015.06.828. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S144395061501269X>. Accessed on: 15 Jul. 2018.

LIU, Y.; LIU, S. xin; ZHENG, F.; CAI, Y.; XIE, K. ling; ZHANG, W. liang. Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. **Journal of Diabetes Investigation**, vol. 7, no. 4, p. 615–621, 1 Jul. 2016. <https://doi.org/10.1111/jdi.12438>.

LIUBAOERJIJIN, Y.; TERADA, T.; FLETCHER, K.; BOULÉ, N. G. Effect of aerobic exercise intensity on glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of head-to-head randomized trials. **Acta Diabetologica**, vol. 53, no. 5, p. 769–781, 2 Oct. 2016. DOI 10.1007/s00592-016-0870-0. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00592-016-0870-0>. Accessed on: 15 Jul. 2018.

MARQUES, N. da S. F.; ABREU, L. C. de; SANTOS, B. V. dos; NETO, C. F. R.; SILVA, J. R. C. da; BRAGA, K. K. de S.; UCHÔA, K. da S.; MORAES, L. M. S.; FERREIRA, L. C. de P.; RIBEIRO, N. G.; SANTOS, S. L. dos; SILVA, T. A. da; ANDRADE, P. E. de; RAIMUNDO, R. D. Cardiorespiratory parameters and glycated hemoglobin of patients with type 2 diabetes after a rehabilitation program. **Medicine**, vol. 97, no. 8, p. e9321, 2018. DOI 10.1097/MD.00000000000009321. Available at: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201802230-00014>.

MARTINEZ, N.; KILPATRICK, M. W.; SALOMON, K.; JUNG, M. E.; LITTLE, J. P. Affective and enjoyment responses to high-intensity interval training in overweight-to-obese and insufficiently active adults. **Journal of Sport and Exercise Psychology**, vol. 37, no. 2, p. 138–149, 2015. <https://doi.org/10.1123/jsep.2014-0212>.

MASSARO, S.; PECCHIA, L. Heart Rate Variability (HRV) Analysis: A Methodology for Organizational Neuroscience. **Organizational Research Methods**, vol. 22, no. 1, p. 354–393, 1 Jan. 2019. DOI 10.1177/1094428116681072. Available at:

<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1094428116681072>. Accessed on: 28 Dec. 2020.

MATSUSHITA, Y.; TAKATA, Y.; KAWAMURA, R.; TAKAKADO, M.; HADATE, T.; OSAWA, H. The fluctuation in sympathetic nerve activity around wake-up time was positively associated with not only morning but also daily glycemic variability in subjects with type 2 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, vol. 152, p. 1–8, 1 Jun. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.04.029>.

MCCRATY, R. Heart rate Variability: new perspectives on physiological Mechanisms, assessment of self-regulatory Capacity, and Health risk 心率变异性: 关于生理机制、自律能力和健康风险评估的新观点 Variabilidad de frecuencia cardiaca: Nuevas perspectivas sobre mecanismos fisiológicos, valoración de la capacidad autorreguladora y riesgo de la salud. **Citation Global Adv Health Med**, vol. 46, no. 1, p. 46–61, 2015. DOI 10.7453/gahmj.2014.073. Available at: www.gahmj.com. Accessed on: 2 Aug. 2018.

MENEGHELO, R.; ARAÚJO, C.; STEIN, R.; MASTROCOLLA, L.; ALBUQUERQUE, P.; SERRA, S. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, vol. 95, no. 5, p. 1–26, 2010. DOI 10.1590/s0066-782x2010000800001. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010002400001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Accessed on: 1 Oct. 2020. MEZZANI, A.; HAMM, L. F.; JONES, A. M.; MCBRIDE, P. E.; MOHOLDT, T.; STONE, J. A.; URHAUSEN, A.; WILLIAMS, M. A. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: A joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilatat. **European Journal of Preventive Cardiology**, vol. 20, no. 3, p. 442–467, 2013. <https://doi.org/10.1177/2047487312460484>.

MICHAEL, S.; JAY, O.; GRAHAM, K. S.; DAVIS, G. M. Higher exercise intensity delays postexercise recovery of impedance-derived cardiac sympathetic activity. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, vol. 42, no. 8, p. 834–840, 2017a. <https://doi.org/10.1139/apnm-2017-0049>.

MICHAEL, S.; JAY, O.; GRAHAM, K. S.; DAVIS, G. M. Influence of exercise modality on cardiac parasympathetic and sympathetic indices during post-exercise recovery. **Journal of Science and Medicine in Sport**, 12 Feb. 2018. DOI 10.1016/j.jsams.2018.01.015. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29449080>. Accessed on: 17 May 2018.

MICHAEL, S.; JAY, O.; GRAHAM, K. S.; DAVIS, G. M. Longer exercise duration delays post-exercise recovery of cardiac parasympathetic but not sympathetic indices. **European Journal of Applied Physiology**, vol. 117, no. 9, p. 1897–1906, 2017b. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3673-2>.

MOURA-TONELLO, S. C. G.; TAKAHASHI, A. C. M.; FRANCISCO, C. O.; LOPES, S. L. B.; DEL VALE, A. M.; BORGHI-SILVA, A.; LEAL, A. M. O.; MONTANO, N.; PORTA, A.; CATAI, A. M. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men.

Diabetology and Metabolic Syndrome, vol. 6, no. 1, p. 13, 1 Feb. 2014. DOI 10.1186/1758-5996-6-13. Available at:

<http://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-6-13>. Accessed on: 19 Jul. 2020.

NAVES, J. P. A.; REBELO, A. C. S.; SILVA, L. R. B. E.; SILVA, M. S.; RAMIREZ-CAMPILLO, R.; RAMÍREZ-VÉLEZ, R.; GENTIL, P. Cardiorespiratory and perceptual responses of two interval training and a continuous training protocol in healthy young men. **European Journal of Sport Science**, , p. 1–8, 29 Nov. 2018. DOI 10.1080/17461391.2018.1548650. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30496024>. Accessed on: 23 Mar. 2019.

NIIMI, N.; YAKO, H.; TAKAKU, S.; CHUNG, S. K.; SANGO, K. Aldose reductase and the polyol pathway in Schwann cells: Old and new problems. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 22, no. 3, p. 1–14, 1 Feb. 2021. DOI 10.3390/ijms22031031. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33494154/>. Accessed on: 16 Feb. 2021.

PANENI, F.; BECKMAN, J. A.; CREAGER, M. A.; COSENTINO, F. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part i. **European Heart Journal**, vol. 34, no. 31, p. 2436–2446, 14 Aug. 2013. DOI 10.1093/eurheartj/eh149. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23641007/>. Accessed on: 3 Oct. 2020.

PAOLILLO, S.; MARSICO, F.; PRASTARO, M.; RENGÀ, F.; ESPOSITO, L.; DE MARTINO, F.; DI NAPOLI, P.; ESPOSITO, I.; AMBROSIO, A.; IANNIRUBERTO, M.; MENNELLA, R.; PAOLILLO, R.; GARGIULO, P. Diabetic Cardiomyopathy: Definition, Diagnosis, and Therapeutic Implications. **Heart Failure Clinics**, vol. 15, no. 3, p. 341–347, 1 Jul. 2019. DOI 10.1016/j.hfc.2019.02.003. Available at: <http://www.heartfailure.theclinics.com/article/S1551713619300145/fulltext>. Accessed on: 14 Mar. 2021.

PAUL, L.; HASTIE, C. E.; LI, W. S.; HARROW, C.; MUIR, S.; JOHN, J. M.; DOMINICZAK, A. F.; MCINNES, G. T.; PADMANABHAN, S. Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients. 55., Feb. 2010. **Hypertension** [...]. [S. l.: s. n.], Feb. 2010. vol. 55, p. 567–574. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.144808>.

PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as medicine - Evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, vol. 25, p. 1–72, 2015. <https://doi.org/10.1111/sms.12581>.

PORTA, A.; FAES, L.; MASÉ, M.; D'ADDIO, G.; PINNA, G. D.; MAESTRI, R.; MONTANO, N.; FURLAN, R.; GUZZETTI, S.; NOLLO, G.; MALLIANI, A. An integrated approach based on uniform quantization for the evaluation of complexity of short-term heart period variability: Application to 24 h Holter recordings in healthy and heart failure humans. **Chaos**, vol. 17, no. 1, 2007. <https://doi.org/10.1063/1.2404630>.

PORTA, A.; GUZZETTI, S.; MONTANO, N.; FURLAN, R.; PAGANI, M.; MALLIANI, A.; CERUTTI, S. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, vol. 48, no. 11, p. 1282–1291, 2001. <https://doi.org/10.1109/10.959324>.

PRASADA, S.; OSWALT, C.; YEBOAH, P.; SAYLOR, G.; BOWDEN, D.; YEBOAH, J. Heart rate is an independent predictor of all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes: The diabetes heart study. **World Journal of Diabetes**, vol. 9, no. 1, p. 33–39, 2018. <https://doi.org/10.4239/wjd.v9.i1.33>.

QIU, S.; CAI, X.; SUN, Z.; LI, L.; ZUEGEL, M.; STEINACKER, J. M.;

SCHUMANN, U. Heart rate recovery and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. **Journal of the American Heart Association**, vol. 6, no. 5, 1 May 2017. DOI 10.1161/JAHA.117.005505. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28487388/>. Accessed on: 6 Sep. 2020.

RAMOS, J. S.; DALLECK, L. C.; BORRANI, F.; BEETHAM, K. S.; MIELKE, G. I.; DIAS, K. A.; WALLEN, M. P.; KEATING, S. E.; FASSETT, R. G.; COOMBES, J. S. High-intensity interval training and cardiac autonomic control in individuals with metabolic syndrome: A randomised trial. **International Journal of Cardiology**, vol. 245, p. 245–252, 15 Oct. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.063>.

RASMUSSEN, M. G.; GRØNTVED, A.; BLOND, K.; OVERVAD, K.; TJØNNELAND, A.; JENSEN, M. K.; ØSTERGAARD, L. Associations between Recreational and Commuter Cycling, Changes in Cycling, and Type 2 Diabetes Risk: A Cohort Study of Danish Men and Women. 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002076>.

RODEN, M.; SHULMAN, G. I. The integrative biology of type 2 diabetes. **Nature**, vol. 576, no. 7785, p. 51–60, 5 Dec. 2019. DOI 10.1038/s41586-019-1797-8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31802013/>. Accessed on: 3 Oct. 2020.

RÖHLING, M.; STROM, A.; BÖNHOF, G. J.; RODEN, M.; ZIEGLER, D. Cardiorespiratory Fitness and Cardiac Autonomic Function in Diabetes. **Current Diabetes Reports**, vol. 17, no. 12, 2017. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0959-z>.

SACRE, J. W.; JELLIS, C. L.; COOMBES, J. S.; MARWICK, T. H. Diagnostic accuracy of heart-rate recovery after exercise in the assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. **Diabetic Medicine**, vol. 29, no. 9, Sep. 2012. DOI 10.1111/j.1464-5491.2012.03719.x. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22671998/>. Accessed on: 25 Oct. 2020.

SAEEDI, P.; PETERSOHN, I.; SALPEA, P.; MALANDA, B.; KARURANGA, S.; UNWIN, N.; COLAGIURI, S.; GUARIGUATA, L.; MOTALA, A. A.; OGURTSOVA, K.; SHAW, J. E.; BRIGHT, D.; WILLIAMS, R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. **Diabetes Research and Clinical Practice**, vol. 157, 1 Nov. 2019. DOI 10.1016/j.diabres.2019.107843. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>. Accessed on: 3 Oct. 2020.

SANDSTAD, J.; STENSVOLD, D.; HOFF, M.; NES, B. M.; ARBO, I.; BYE, A. The effects of high intensity interval training in women with rheumatic disease: a pilot study. **European Journal of Applied Physiology**, vol. 115, no. 10, p. 2081–2089, 22 Oct. 2015. DOI 10.1007/s00421-015-3186-9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26013051/>. Accessed on: 29 Dec. 2020.

SERRÃO, N. F.; PORTA, A.; MINATEL, V.; CASTRO, A. A. M.; CATAI, A. M.; SAMPAIO, L. M. M.; ARENA, R.; BORGHI-SILVA, A. Complexity analysis of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease: relationship with severity and symptoms. **Clinical Autonomic Research**, vol. 30, no. 2, p. 157–164, 1 Apr. 2020. DOI 10.1007/s10286-019-00659-z. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31938978/>. Accessed on: 3 Nov. 2020.

SESSA, F.; ANNA, V.; MESSINA, G.; CIBELLI, G.; MONDA, V.; MARSALA,

G.; RUBERTO, M.; BIONDI, A.; CASCIO, O.; BERTOZZI, G.; PISANELLI, D.; MAGLIETTA, F.; MESSINA, A.; MOLLICA, M. P.; SALERNO, M. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. **Aging**, vol. 10, no. 2, p. 166–177, 1 Feb. 2018. DOI 10.18632/aging.101386. Available at: [/pmc/articles/PMC5842851/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31501226/). Accessed on: 6 Sep. 2020.

SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. **Frontiers in Public Health**, vol. 5, p. 258, 28 Sep. 2017. DOI 10.3389/fpubh.2017.00258. Available at: www.frontiersin.org. Accessed on: 8 Sep. 2020.

SHAH, A. S.; EL GHORMLI, L.; VAJRARELU, M. E.; BACHA, F.; FARRELL, R. M.; GIDDING, S. S.; KATZ, L. E. L.; TRYGGESTAD, J. B.; WHITE, N. H.; URBINA, E. M. Heart rate variability and cardiac autonomic dysfunction: Prevalence, risk factors, and relationship to arterial stiffness in the treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth (TODAY) study. **Diabetes Care**, vol. 42, no. 11, p. 2143–2150, 1 Nov. 2019. DOI 10.2337/dc19-0993. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31501226/>. Accessed on: 25 Oct. 2020.

SILVA, L. R. B. E.; ZAMUNÉR, A. R.; GENTIL, P.; ALVES, F. M.; LEAL, A. G. F.; SOARES, V.; SILVA, M. S.; VIEIRA, M. F.; SIMÕES, K.; PEDRINO, G. R.; REBELO, A. C. S. Cardiac Autonomic Modulation and the Kinetics of Heart Rate Responses in the On- and Off-Transient during Exercise in Women with Metabolic Syndrome. **Frontiers in physiology**, vol. 8, p. 542, 26 Jul. 2017. DOI 10.3389/fphys.2017.00542. Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2017.00542/full>. Accessed on: 17 May 2018.

SILVA, L. R. B. E.; ZAMUNÉR, A. R.; GENTIL, P.; ALVES, F. M.; LEAL, A. G. F.; SOARES, V.; SILVA, M. S.; VIEIRA, M. F.; SIMÕES, K.; PEDRINO, G. R.; REBELO, A. C. S. Cardiac autonomic modulation and the kinetics of heart rate responses in the on- and off-transient during exercise in women with metabolic syndrome. **Frontiers in Physiology**, vol. 8, no. JUL, 26 Jul. 2017. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00542>.

SILVA, L. R. B. E.; ZAMUNÉR, A. R.; GENTIL, P.; ALVES, F. M.; LEAL, A. G. F.; SOARES, V.; SILVA, M. S.; VIEIRA, M. F.; SIMÕES, K.; PEDRINO, G. R.; REBELO, A. C. S. Cardiac Autonomic Modulation and the Kinetics of Heart Rate Responses in the On- and Off-Transient during Exercise in Women with Metabolic Syndrome. **Frontiers in Physiology**, vol. 8, 26 Jul. 2017. DOI 10.3389/fphys.2017.00542. Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2017.00542/full>. Accessed on: 17 May 2018.

SILVA, L. R. B.; GENTIL, P. R. V.; BELTRAME, T.; BASSO FILHO, M. A.; ALVES, F. M.; SILVA, M. S.; PEDRINO, G. R.; RAMIREZ-CAMPILLO, R.; COSWIG, V.; REBELO, A. C. S. Exponential model for analysis of heart rate responses and autonomic cardiac modulation during different intensities of physical exercise. **Royal Society Open Science**, vol. 6, no. 10, p. 190639, 31 Oct. 2019. DOI 10.1098/rsos.190639. Available at: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsos.190639>. Accessed on: 17 May 2020.

SINGH, R. M.; WAQAR, T.; HOWARTH, F. C.; ADEGHATE, E.; BIDASEE, K.; SINGH, J. Hyperglycemia-induced cardiac contractile dysfunction in the diabetic heart. **Heart Failure Reviews**, vol. 23, no. 1, p. 37–54, 1 Jan. 2018.

<https://doi.org/10.1007/s10741-017-9663-y>.
 SOUZA, D.; COSWIG, V.; DE LIRA, C. A. B.; GENTIL, P. H. "IT"ting the Barriers for Exercising during Social Isolation. **Biology**, vol. 9, no. 9, p. 245, 2020. <https://doi.org/10.3390/biology9090245>.
 STØA, E. M.; MELING, S.; NYHUS, L. K.; GLENN STRØMSTAD; MANGERUD, K. M.; HELGERUD, J.; BRATLAND-SANDA, S.; STØREN, Ø. High-intensity aerobic interval training improves aerobic fitness and HbA1c among persons diagnosed with type 2 diabetes. **European Journal of Applied Physiology**, vol. 117, no. 3, p. 455–467, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3540-1>.
 STOCKHORST, U.; HUENIG, A.; ZIEGLER, D.; SCHERBAUM, W. A. Unconditioned and conditioned effects of intravenous insulin and glucose on heart rate variability in healthy men. **Physiology and Behavior**, vol. 103, no. 1, p. 31–38, 18 Apr. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.01.014>.
 STUCKEY, M. I.; KIVINIEMI, A.; GILL, D. P.; SHOEMAKER, J. K.; PETRELLA, R. J. Associations between heart rate variability, metabolic syndrome risk factors, and insulin resistance. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, vol. 40, no. 7, p. 734–740, 2015. DOI 10.1139/apnm-2014-0528. Available at: <http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/apnm-2014-0528>.
 THOMAS, N. Barriers to physical activity in patients with diabetes. **Postgraduate Medical Journal**, vol. 80, no. 943, p. 287–291, 1 May 2004. DOI 10.1136/pgmj.2003.010553. Available at: <http://pmj.bmj.com/cgi/doi/10.1136/pgmj.2003.010553>. Accessed on: 15 Jul. 2018.
 THOMPSON, P. D.; ARENA, R.; RIEBE, D.; PESCATELLO, L. S. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. **Current Sports Medicine Reports**, vol. 12, no. 4, p. 215–217, Jul. 2013. DOI 10.1249/JSR.0b013e31829a68cf. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23851406/>. Accessed on: 8 Sep. 2020.
 THORP, A. A.; SCHLAICH, M. P. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. **Journal of Diabetes Research**, vol. 2015, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/341583>.
 VANDERLEI, L. C. M.; PASTRE, C. M.; HOSHI, R. A.; CARVALHO, T. D. De; GODOY, M. F. De. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, vol. 24, no. 2, p. 205–217, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>.
 VANZELLA, L. M.; DAGOSTINHO, D. B. B.; DE FIGUEIREDO, M. P. F.; CASTRILLÓN, C. I. M.; NETTO JUNIOR, J.; VANDERLEI, L. C. M. Periodized aerobic interval training modifies geometric indices of heart rate variability in metabolic syndrome. **Medicina (Lithuania)**, vol. 55, no. 9, p. 1–11, 2019. <https://doi.org/10.3390/medicina55090532>.
 VERBOVEN, M.; CUYPERS, A.; DELUYKER, D.; LAMBRICHTS, I.; EIJNDE, B. O.; HANSEN, D.; BITO, V. High intensity training improves cardiac function in healthy rats. **Scientific Reports**, vol. 9, no. 1, p. 1–8, 1 Dec. 2019. DOI 10.1038/s41598-019-42023-1. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42023-1>. Accessed on: 14 Mar. 2021.
 VERMA, S.; ALAM, R.; AHMAD, I.; SINGLA, D.; ALI, K.; HUSSAIN, M. E.

Effect of glycemic control and disease duration on cardiac autonomic function and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes and Metabolic Disorders**, vol. 17, no. 2, p. 149–158, 31 Dec. 2018. DOI 10.1007/s40200-018-0354-6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30918849/>. Accessed on: 1 Oct. 2020.

VERMA, S.; BHATI, P.; AHMAD, I.; MASROOR, S.; ALI, K.; SINGLA, D.; HUSSAIN, M. E. Co-Existence of hypertension worsens post-exercise cardiac autonomic recovery in type 2 diabetes. **Indian Heart Journal**, vol. 70, p. S82–S89, 1 Dec. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.06.007>.

VIANA, R. B.; DE LIRA, C. A. B.; NAVES, J. P. A.; COSWIG, V. S.; DEL VECCHIO, F. B.; RAMIREZ-CAMPILLO, R.; VIEIRA, C. A.; GENTIL, P. Can We Draw General Conclusions from Interval Training Studies? **Sports Medicine**, 19 Apr. 2018. DOI 10.1007/s40279-018-0925-1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29675669>. Accessed on: 17 May 2018.

VIANA, R. B.; NAVES, J. P. A.; COSWIG, V. S.; DE LIRA, C. A. B.; STEELE, J.; FISHER, J. P.; GENTIL, P. Is interval training the magic bullet for fat loss? A systematic review and meta-analysis comparing moderate-intensity continuous training with high-intensity interval training (HIIT). **British journal of sports medicine**, , p. bjsports-2018-099928, Feb. 2019. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099928>.

VILLELABEITIA-JAUREGUIZAR, K.; VICENTE-CAMPOS, D.; SENEN, A. B.; JIMÉNEZ, V. H.; GARRIDO-LESTACHE, M. E. B.; CHICHARRO, J. L. Effects of high-intensity interval versus continuous exercise training on post-exercise heart rate recovery in coronary heart-disease patients. **International Journal of Cardiology**, vol. 244, p. 17–23, 1 Oct. 2017. DOI 10.1016/j.ijcard.2017.06.067. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28648356/>. Accessed on: 8 Sep. 2020.

VINIK, A. I.; ERBAS, T.; CASELLINI, C. M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. **Journal of Diabetes Investigation**, vol. 4, no. 1, p. 4–18, Jan. 2013. DOI 10.1111/jdi.12042. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550085>. Accessed on: 1 Apr. 2019.

VINIK, A. I.; ZIEGLER, D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Circulation**, vol. 115, no. 3, p. 387–397, 23 Jan. 2007. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949>. Accessed on: 25 Oct. 2020.

WATT, B.; GROVE, R. Perceived exertion: Antecedents and Applications. **Sports Medicine**, vol. 15, no. 4, p. 275–297, 1993. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-10260-8.50017-5>.

WEN, C. P.; WAI, J. P. M.; TSAI, M. K.; YANG, Y. C.; CHENG, T. Y. D.; LEE, M.-C.; CHAN, H. T.; TSAO, C. K.; TSAI, S. P.; WU, X. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. **The Lancet**, vol. 378, no. 9798, p. 1244–1253, Oct. 2011. DOI 10.1016/S0140-6736(11)60749-6. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611607496>. Accessed on: 15 Jul. 2018.

WESTON, K. S.; WISLØFF, U.; COOMBES, J. S. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. **British Journal of Sports Medicine**,

vol. 48, no. 16, p. 1227–1234, Aug. 2014. DOI 10.1136/bjsports-2013-092576. Available at: <http://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsports-2013-092576>. Accessed on: 15 Jul. 2018.

WINDING, K. M.; MUNCH, G. W.; IEPSEN, U. W.; VAN HALL, G.; PEDERSEN, B. K.; MORTENSEN, S. P. The effect on glycaemic control of low-volume high-intensity interval training versus endurance training in individuals with type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, vol. 20, no. 5, p. 1131–1139, 1 May 2018. <https://doi.org/10.1111/dom.13198>.

WINTER, J. E.; MACINNIS, R. J.; WATTANAPENPAIBOON, N.; NOWSON, C. A. BMI and all-cause mortality in older adults: A meta-analysis. **American Journal of Clinical Nutrition**, vol. 99, no. 4, p. 875–890, 1 Apr. 2014. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.068122>.

WISLØFF, U.; ELLINGSEN, Ø.; KEMI, O. J. High-intensity interval training to maximize cardiac benefits of exercise training? **Exercise and Sport Sciences Reviews**, vol. 37, no. 3, p. 139–146, Jul. 2009. DOI 10.1097/JES.0b013e3181aa65fc. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19550205/>. Accessed on: 14 Mar. 2021.

WISLØFF, U.; STØYLEN, A.; LOENNECHEN, J. P.; BRUVOLD, M.; ROGNMO, O.; HARAM, P. M.; TJONNA, A. E.; HELGERUD, J.; SLØRDAHL, S. A.; LEE, S. J.; VIDEM, V.; BYE, A.; SMITH, G. L.; NAJJAR, S. M.; ELLINGSEN, Ø.; SKJAERPE, T. Superior Cardiovascular Effect of Aerobic Interval Training Versus Moderate Continuous Training in Heart Failure Patients: A Randomized Study. **Circulation**, vol. 115, no. 24, p. 3086–3094, Jun. 2007. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675041>.

WISLØFF, U.; STØYLEN, A.; LOENNECHEN, J. P.; BRUVOLD, M.; ROGNMO, Ø.; HARAM, P. M.; TJØNNA, A. E.; HELGERUD, J.; SLØRDAHL, S. A.; LEE, S. J.; VIDEM, V.; BYE, A.; SMITH, G. L.; NAJJAR, S. M.; ELLINGSEN, Ø.; SKJAERPE, T. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. **Circulation**, vol. 115, no. 24, p. 3086–94, 19 Jun. 2007. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675041. Available at: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675041>. Accessed on: 17 May 2018.

YAMADA, T.; YOSHITAMA, T.; MAKINO, K.; LEE, T.; SAEKI, F. Heart rate recovery after exercise is a predictor of silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, vol. 34, no. 3, p. 724–726, Mar. 2011. DOI 10.2337/dc10-1424. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21266655/>. Accessed on: 3 Oct. 2020.

YU, Y.; HU, L.; XU, Y.; WU, S.; CHEN, Y.; ZOU, W.; ZHANG, M.; WANG, Y.; GU, Y. Impact of blood glucose control on sympathetic and vagus nerve functional status in patients with type 2 diabetes mellitus. **Acta Diabetologica**, vol. 57, no. 2, p. 141–150, 2020a. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01393-8>.

YU, Y.; HU, L.; XU, Y.; WU, S.; CHEN, Y.; ZOU, W.; ZHANG, M.; WANG, Y.; GU, Y. Impact of blood glucose control on sympathetic and vagus nerve functional status in patients with type 2 diabetes mellitus. **Acta Diabetologica**, vol. 57, no. 2, p. 141–150, 1 Feb. 2020b. DOI 10.1007/s00592-019-01393-8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31367992/>. Accessed on: 1 Oct. 2020.

ZAFRIR, B.; AZENCOT, M.; DOBRECKY-MERY, I.; LEWIS, B. S.;

FLUGELMAN, M. Y.; HALON, D. A. Resting heart rate and measures of effort-related cardiac autonomic dysfunction predict cardiovascular events in asymptomatic type 2 diabetes. **European Journal of Preventive Cardiology**, vol. 23, no. 12, p. 1298–1306, 1 Aug. 2016. DOI 10.1177/2047487315624747. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26701872/>. Accessed on: 6 Sep. 2020.

ZHAO, M. X.; ZHAO, Q.; ZHENG, M.; LIU, T.; LI, Y.; WANG, M.; YAO, S.; WANG, C.; CHEN, Y. M.; XUE, H.; WU, S. Effect of resting heart rate on the risk of all-cause death in Chinese patients with hypertension: Analysis of the Kailuan follow-up study. **BMJ Open**, vol. 10, no. 3, p. e032699, 10 Mar. 2020. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032699>.

ANEXOS E APÊNDICES

Anexo 1 – Parecer consubstanciado de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS CARDIORRESPIRATÓRIAS E METABÓLICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A DIFERENTES TIPOS DE TREINAMENTO INTERVALADO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: PAULO GENTIL

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 54522016.6.0000.5083

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.667.732

Apresentação do Projeto:

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS CARDIORRESPIRATÓRIAS E METABÓLICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A DIFERENTES TIPOS DE TREINAMENTO INTERVALADO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO. **Pesquisador Responsável:** PAULO GENTIL. N. CAAE: 54522016.6.0000.5083. **membro da Equipe de Pesquisa:** ANA CRISTINA SILVA REBELO.

Contextualização: O treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) tem se mostrado mais eficiente que outras formas de exercício para promover melhoras clínicas e funcionais em pacientes com problemas cardíacos e metabólicos. No entanto, há muitas formas possíveis de se realizar HIIT, o que resulta em sérios questionamentos com relação a segurança e eficiência dessas variações. Apesar de o HIIT ter sido recomendado como parte de programas de reabilitação, há carência de estudos que tenham comparado e correlacionado as variáveis cardiovasculares, ventilatórias e metabólicas com os benefícios de diferentes protocolos de treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) sobre a capacidade funcional aeróbia e a modulação autonômica da frequência cardíaca e biomarcadores inflamatórios. **Objetivos:** Avaliar e comparar a influência de diferentes protocolos de HIIT sobre a modulação autonômica da frequência cardíaca; sobre as variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas e testes funcionais e sobre os biomarcadores inflamatórios. **Material e Métodos:** Ensaio clínico randomizado com características de um estudo

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131
Bairro: Campus Samambaia **CEP:** 74.001-970
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com

Página 01 de 05



longitudinal e amostragem tipo não probabilística de casos consecutivos. Os voluntários serão divididos em: grupo 1 (G1) realizará 3 tiros de 4 minutos a 90-95% da frequência cardíaca máxima (FCM) intercalados por 3 minutos de intervalo a 50-60% da FCM; grupo 2 (G2) realizará 20 tiros a 100% da velocidade equivalente ao VO₂máx (vVO₂max) com intervalos de 30 segundos a 50% of vVO₂máx, o grupo controle (GC) não realizará HIIT. Os voluntários passarão pelas seguintes etapas: a) Avaliação clínica médica e anamnese; b) Eletrocardiograma em repouso; c) Teste ergométrico; d) Exames bioquímicos de sangue e biomarcadores inflamatórios; e) Captação da FC e dos intervalos R-R durante o repouso; f) Teste cardiopulmonar do tipo rampa g) Teste

Glittre; h) Teste de Caminhada de 6 min; i) Incremental Shuttle walk test; j) Sit-to-Stand 5 e 60; Avaliação da resistência muscular e Força muscular periférica. A intervenção de treinamento físico será a partir dos protocolos HIIT durante 24 semanas. A escolha dos testes estatísticos dependerá dos resultados dos testes, das distribuições encontradas e da homogeneidade ou não das respectivas variâncias.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar as variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas em pacientes submetidos a diferentes tipos de treinamento intervalado de alta intensidade.

Objetivo Secundário:

Avaliar e comparar a influência de diferentes programas treinamento intervalado de alta intensidade sobre a modulação autonômica da frequência cardíaca.

Avaliar e comparar a influência de diferentes programas treinamento intervalado de alta intensidade sobre as variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas a partir do TECP.

Avaliar e comparar a influência de diferentes programas treinamento intervalado de alta intensidade sobre as variáveis cardiorrespiratórias sobre os testes funcionais.

Avaliar e comparar a influência de diferentes programas treinamento intervalado de alta intensidade sobre os biomarcadores inflamatórios.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os pacientes serão informados previamente sobre os riscos para a coleta de dados da análise bioquímica, tais como: desconforto durante a coleta, possibilidade do surgimento de hematomas após a coleta dos dados sanguíneos, possibilidade de contaminação durante a coleta; Aumento, de forma aguda ou crônica, do risco de morte súbita e infarto em indivíduos predispostos; Os

Endereço: Prédio da Retoria Térreo Cx. Postal 131
Bairro: Campus Samambaia **CEP:** 74.001-970
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com



pacientes com o exercício estarão expostos ao risco de entorses e lesões decorrentes de quedas ou pequenos acidentes, além das dores musculares tardias.

Benefícios:

Elaboração de estratégias mais eficientes e seguras para tratar e reabilitar pessoas com doenças cardiovasculares; Elucidação da eficácia ou não dos protocolos de exercícios físicos administrados durante os experimentos desta pesquisa na recuperação cardíaca de coronariopatas; Ampliação dos conhecimentos científicos acerca da atuação fisiológica do treinamento físico na saúde cardiovascular de portadores de coronariopatias;

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este protocolo já está aprovado por este Comitê de Ética e solicita emenda com base no acréscimo de um grupo com distúrbios metabólicos o que amplia a relevância para esta pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

- Informações básicas do projeto;
- Brochura com o Projeto completo;
- Brochura com alterações e acréscimos feitos no projeto original;
- Folha de rosto devidamente assinada;
- TCLE corrigido;
- Anuência da Liga de Hipertensão, do LAFINS, da Santa Casa e do Laboratório de Morfologia da UFG;
- Termo de compromisso dos pesquisadores;
- Justificativa da Emenda;
- Carta de encaminhamento ao CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando que não há recomendações para este protocolo, consideramos a emenda aprovada, salvo melhor juízo deste comitê.

Considerações Finais a critério do CEP:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa/CEP-UFG considera o presente protocolo APROVADO, o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes. Reiteramos a

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131
Bairro: Campus Samambaia CEP: 74.001-970
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (62)3521-1215 Fax: (62)3521-1163 E-mail: cep.prpi.ufg@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.667.732

importância deste Parecer Consubstanciado, e lembramos que o(a) pesquisador(a) responsável deverá encaminhar ao CEP-UFG o Relatório Final baseado na conclusão do estudo e na incidência de publicações decorrentes deste, de acordo com o disposto na Resolução CNS n. 466/12 e Resolução CNS n. 510/16. O prazo para entrega do Relatório é de até 30 dias após o encerramento da pesquisa, previsto para abril de 2019.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1070207_E1.pdf	10/05/2018 15:45:44		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.pdf	10/05/2018 15:43:31	PAULO GENTIL	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto_emenda_02_05_2018.pdf	10/05/2018 15:43:02	PAULO GENTIL	Aceito
Outros	Justificativa_menda.docx	28/03/2018 09:27:05	PAULO GENTIL	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Liga.pdf	28/03/2018 09:25:23	PAULO GENTIL	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	carta_encaminhamento_correcao.docx	04/07/2016 08:40:12	PAULO GENTIL	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Compromisso_Pesquisadores.jpg	04/07/2016 08:36:18	PAULO GENTIL	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_REAB_CARD_14_03_2016.doc	16/03/2016 20:18:32	PAULO GENTIL	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_HIIT.pdf	16/03/2016 20:16:24	PAULO GENTIL	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_DE_ANUENCIA_KARINA_SIMOES.jpg	15/03/2016 17:58:11	PAULO GENTIL	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_DE_ANUENCIA_MARIA_SEBASTIANA.jpg	15/03/2016 17:57:27	PAULO GENTIL	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_DE_ANUENCIA_SANTA_CASA.jpg	15/03/2016 17:55:54	PAULO GENTIL	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131
Bairro: Campus Samambaia CEP: 74.001-970
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (62)3521-1215 Fax: (62)3521-1163 E-mail: cep.prpl.ufg@gmail.com



UFG - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS



Continuação do Parecer: 2.667.732

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 22 de Maio de 2018

Assinado por:
João Batista de Souza
(Coordenador)

Endereço: Prédio da Retoria Térreo Cx. Postal 131
Bairro: Campus Samambaia **CEP:** 74.001-970
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com

Página 05 de 05

Anexo 2 – Escala de Borg adaptada

<u>ESCALA DE BORG MODIFICADA</u>	
0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito Intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

Fonte: Borg (1982).

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Estudo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – SUJEITO PARTICIPANTE

Prezado (a) Senhor (a), Os pesquisadores da Universidade Federal de Goiás em parceria com a Hospital das Clínicas de Goiânia Goiás o convidam a participar da pesquisa: **“Avaliação das variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas em pacientes submetidos a diferentes tipos de treinamento intervalado: ensaio clínico randomizado”**. Randomizado significa que o seu nome será sorteado para um dos dois grupos da pesquisa: um que receberá treinamento físico supervisionado por 24 semanas e outro que seguirá apenas com orientações sem intervenção supervisionada.

A sua participação inclui teste físico ergométrico em esteira, avaliações de seus batimentos cardíacos e pressão arterial. O senhor ainda terá que realizar um exame para verificar sua capacidade para realizar exercícios físicos e testes funcionais que avaliam as atividades de vida diária. Também terá que ser coletado o seu sangue para realizar exames que irão ajudar a identificar alterações que acontece no seu organismo.

O exame da capacidade para realizar exercícios físicos será feito em esteira elétrica e terá que usar um equipamento, o qual será colocado na boca e nariz, e a postura corporal será avaliada em um equipamento chamado de plataforma de força.

Estes exames serão realizados em três momentos, o primeiro será antes e o segundo durante e o terceiro após participar da pesquisa. O senhor também participará de encontros onde serão informados sobre alimentação saudável. Para participar do programa de exercícios físicos o senhor deverá passar por uma avaliação médica e receber um laudo que permita fazer atividades físicas vigorosas.

Os exercícios que irá realizar deverão promover alterações no seu corpo, de forma gradativa, e o senhor poderá sentir certo desconforto físico no início do treinamento ou dificuldade em realizar os exercícios cada vez que houver aumento de carga, pois o seu corpo estará se acostumando com os exercícios e há um risco de lesão osteo-muscular mas dentro de poucos dias o senhor não deverá mais sentir dor ou desconforto muscular.

Ao final do período de treinamento (última semana) os exercícios se tornarão mais vigorosos, porém devido ao período de treinamento anterior o senhor suportará os exercícios com relativa facilidade. Os professores estarão presentes durante todos os momentos da pesquisa, a fim de evitar acidentes ou riscos, na eminência de qualquer situação que coloque a sua saúde ou integridade física em risco, serão adotados os procedimentos necessários para evitá-los.

Todos os exames de coleta de sangue serão realizados por profissionais capacitados, para verificar potencial risco de doenças cardiovascular (polimorfismo genético), e treinados e todos os equipamentos estarão esterilizados e calibrados para evitar qualquer risco a sua saúde. O descarte de materiais perfurocortantes (agulhas, seringas, tubos quebrados)

será realizado em recipientes de paredes rígidas com tampa (por exemplo, latas de leite em pó) e sinalizado como “INFECTANTE”, ou em caixas coletoras próprias para o material infectante.

O material biológico será armazenado por 6 meses para análises posteriores. Caso ocorra qualquer problema ou desconforto em relação à coleta do sangue, ele será imediatamente atendido e socorrido.

Em qualquer momento ele poderá desistir de participar pesquisa, ou de qualquer etapa que não se sentir a vontade para realizá-la, sem que isto lhe traga qualquer prejuízo. Caso ocorra algum dano provocado pela treinamento existirá uma equipe para acompanhá-lo posteriormente. Os benefícios da pesquisa envolvem a realização de exames clínicos e bioquímicos para melhorar a saúde e bem estar físico, diminuindo o risco cardíaco.

Os resultados desta pesquisa serão divulgados em eventos científicos e publicados em artigos, jornais e livros, mas a sua identidade não será divulgada em qualquer momento ou situação. Esses dados ficarão arquivados por cinco anos. Se necessário o pesquisador poderá ser encontrado no telefone (62) 35211108/981380503, para notificação de qualquer acontecimento inesperado ou recebimento de orientação e/ou atendimento se necessário, inclusive através de ligações a cobrar. O senhor também poderá procurar esclarecimentos no Comitê de Ética em Pesquisa da UFG/CEP, através do telefone (62) 3521-1215.

Nome e Assinatura do pesquisador

Eu, _____,
RG: _____, CPF: _____, abaixo assinado, aceito participar da pesquisa: Estudos fisiológicos, funcionais, metabólicos e nutricionais relacionados ao diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica, como sujeito. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo pesquisador(a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da sua participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção do acompanhamento/ assistência/tratamento prestado ao sujeito pesquisado.

Local _____ e _____ data _____

Nome e Assinatura do participante:

Apêndice 2 – Aprovação nos Registros Brasileiros de Ensaios Clínicos

25/12/2020 Fwd: Approved Submission - RBR-4rjgc3 - lucasraphaelbs@gmail.com - Gmail

≡ Gmail 🔍 rebec

Escrever

Caixa de entrada 15

Com estrela

Adiados

Enviados

Rascunhos 74

Mais

Meet

Nova reunião

Participar de reunião

Hangouts

 Lucas +

Nenhum contato do Hangouts

[Encontre alguém](#)

----- Forwarded message -----
From: <registrorebec@gmail.com>
Date: qua, 29 de ago de 2018 às 12:12
Subject: Approved Submission - RBR-4rjgc3
To: <miaseguro@gmail.com>, <rebec@icict.fiocruz.br>, <dtostes@gmail.com>

Url do registro(trial url):<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-4rjgc3/>
Numero de Registro (Register Number):RBR-4rjgc3

Prezado Registrante,

Temos o prazer de informar que seu estudo foi publicado no Registro Br

Agradecemos por seu registro e colaboração e, desde já, nos colocamc mesmo, uma nova submissão.

Por favor, não hesite em contactar-nos.

Cordialmente,

ReBEC Staff - ReBEC/ICICT/LIS
Av. Brasil 4036 - Maré - sala 807
Rio de Janeiro RJ CEP: 21040-360
Tel: +55(21)3882-9227
www.ensaiosclinicos.gov.br

<https://mail.google.com/mail/u/0/#search/rebec/FMfcgvzKQhBLNkCZGmrCclDWxFhqvN>

1/1

Apêndice 3 – Ficha de anamnese

3



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA
Laboratório de Fisiologia Nutrição e Saúde - LAFINS
Campus Samambaia, Caixa Postal 131 - CEP 74001-970, Goiânia, Goiás, Brasil
Fone: Lafins: +55(62)3521-1256; Secretária Administrativa FEF: +55(62)5521-1141



Anamnese		DATA: ____ / ____ / ____
NOME:		IDADE:
SEXO:	() Masculino () Feminino	Data de Nasc.:

- 1- A quanto tempo possui diabetes tipo II?

- 2- Possui alguma outra doença além do diabetes?

- 3- Toma algum remédio, quais?

3.a) Toma **Propranolol, Nadolol, Atenolol**?

- 4- Está na menopausa? Faz Terapia de Reposição Hormonal

- 5- Pratica alguma atividade física, o que? Há quanto tempo e quantas vezes por semana?

Apêndice 4 – Ficha de Avaliação clínica

4



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA
Laboratório de Fisiologia Nutrição e Saúde - LAFINS
Campus Samambaia, Caixa Postal 131 - CEP 74001-970, Goiânia, Goiás, Brasil
Fone: Lafins: +55(62)3521-1256; Secretária Administrativa FEF: +55(62)5521-1141



FICHA DE AVALIAÇÃO FÍSICA E ANTROPOMÉTRICA	DATA: ____ / ____ / ____
---	--------------------------

NOME:		IDADE:
SEXO: () Masculino () Feminino		Data de Nasc.:
RAÇA () Branco () Negro () Pardo () Amarelo		
PESO (Kg):	ESTATURA (m)	FONE:

PAS	PAD	FC_{REP.}	GLICEMIA Valor:	Medicamento p/ Diabetes () Sim () Não	BIOIMPEDÂNCIA	CUIDADOS PARA BIOIMPEDÂNCIA - () Tomou café ou outra bebida com cafeína pura? - () Ingeriu bebida alcoólica no dia anterior? - () Está bem hidratado? - () Tomou banho há menos de 2 horas? - () Fez refeição pesada há menos de 2 horas? - () Passou creme hidratante? - () Está em período menstrual? - () Usa medicamento diurético?	
					Resistência		Reactância
Medicamento para coração/pressão: () Sim () Não			COLESTEROL Valor:	Medicamento p/ Colesterol () Sim () Não			

VELOCIDADE DE CAMINHADA (4m) (segundos e centésimos de segundo)	
USUAL	MÁXIMO

PREENSÃO MANUAL(kgf)	
Dominante	Não dominante

Principal motivo das faltas(perguntar somente na reavaliação. Se for mais de um motivo, enumerar por ordem de importância)

- () Perca do acompanhamento das aulas.
- () Restrição de tempo(horário das aulas, trabalho).
- () Lesões que agravam com o exercício.
- () Problemas médicos (diversos).
- () Problemas familiares.
- () Desconforto com o clima.
- () Exercícios muito difíceis.
- () Mudou de cidade.
- () Outros

Estágio	Tempo (min)	Velocid. (Km/h)	Inclinação %	Freq. Cardíaca	PSE	
					Central	MMII
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
7.						
8.						
9.						
10.						

Motivo de encerramento do teste ergoespiométrico:

Pressão Arterial(repouso)		Freq. Card. (repouso)	Pressão Arterial (pico)		Freq. Card. (pico)	Limiar Anaeróbio (Velocidade)
PAS	PAD		PAS	PAD		