



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

**TROCA GASOSA PULMONAR E DESOXIGENAÇÃO MUSCULAR E
CEREBRAL DURANTE O EXERCÍCIO INCREMENTAL EM HOMENS
COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 E SAUDÁVEIS**

AMANDA MAGDALENA FERROLI FABRICIO

Orientadora: Aparecida Maria Catai

**São Carlos-SP
2017**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

**TROCA GASOSA PULMONAR E DESOXIGENAÇÃO MUSCULAR E
CEREBRAL DURANTE O EXERCÍCIO INCREMENTAL EM HOMENS
COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 E SAUDÁVEIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Fisioterapia, área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória.

DISCENTE:

Amanda Magdalena Ferroli Fabricio

ORIENTADORA:

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai

Departamento de Fisioterapia da Universidade de São Carlos

Projeto desenvolvido com apoio da FAPESP

São Carlos-SP

2017

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular – Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico (NUPEF) do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

Projeto desenvolvido com apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – Proc. nº 480067/2012-0) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – Proc. nº 2013/07953-3, Auxílio Regular à Pesquisa).

*Dedico esse trabalho a Yára, por todo amor à
Fisioterapia, dedicação aos pacientes, busca
pelo conhecimento e alegria singular.*

AGRADECIMENTOS

Desde minha graduação o Mestrado sempre foi uma opção, entretanto, os caminhos foram outros, segui diferentes percursos até retornar a querida UFSCar. O destino foi desenhado de uma forma que não havia imaginado. Fui recebida na área de Fisioterapia em Cardiologia de braços abertos, e nesses anos de formação aprendi muito mais do que pretendia. Compreendi que não podemos controlar todas as coisas, pois nem tudo está em nosso alcance. Aprendi que as surpresas da vida são boas se trabalharmos com afinco, que a dedicação à profissão e a busca pelo conhecimento tornam o que muitas vezes parece inatingível, realidade, principalmente quando há pessoas maravilhosas ao seu lado.

À elas deixo meu mais sincero “ *Muito obrigada!* ”

À Deus por guiar minha vida, mostrar-me o melhor caminho a seguir e acompanhar-me por todo o percurso.

Aos meus pais Luiz e Bernadete e meus sogros Maria Aparecida e José Geraldo por todo amor, dedicação, incentivo, força e confiança para eu realizar meus sonhos. Amo vocês.

Ao meu esposo Victor, por sorrir e chorar ao meu lado, me ajudar a enfrentar os obstáculos, por alegrar meus dias e ser o amor da minha vida. Gratidão.

À minha orientadora Profa. Dra. Aparecida Maria Catai por me acolher e guiar com empenho e dedicação. Por sua humanidade e amizade em momentos difíceis, por seus ensinamentos e incentivos. Gratidão.

À Cristina de Oliveira Francisco e Juliana Cristina Milan, co-orientadora e companheiras de coletas, por entenderem minhas limitações e me ajudarem a enfrentá-las. Pela amizade e aprendizado compartilhado. Gratidão.

À Profa. Dra. Audrey Borghi-Silva pela disponibilidade quanto à utilização de alguns equipamentos e incentivo à pesquisa.

Aos amigos de laboratório: Renata, Camila, Vinicius, Patrícia, Mariana, Silvia, Rodrigo e Viviane. Obrigada pelo auxílio durante as coletas, conselhos, apoio, ensinamentos e bons momentos.

Ao meu irmão Felipe, minha cunhada Fabiane e meu cunhado Murilo pelos momentos de descontração, pelos exemplos e incentivos. Amo vocês.

Aos familiares e amigos de perto e de longe que estiveram comigo nessa jornada. Pelo amor, amizade, companheirismo e por entenderem minha ausência física em momentos importantes de suas vidas.

À Marluce, Natália, Elaine, Márcia, Nubia, Taís, Michelle, Everson, Rivaldo, Adriana e Tatiana por entender minhas escolhas, incentivar a busca por conhecimento e o que há de melhor aos pacientes, pelas conversas e amizades.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos.

A todos os voluntários que participaram dessa pesquisa, pela disponibilidade e atenção.

Aos órgãos de fomento FAPESP e CNPq pelo suporte financeiro.

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Muito obrigada!

DAS UTOPIAS

Se as coisas são inatingíveis... ora!

Não é motivo para não querê-las...

Que tristes os caminhos, se não fora

A presença distante das estrelas!

Mário Quintana

RESUMO

Objetivos: Avaliar a troca gasosa pulmonar, a oxigenação [O₂Hb], a deoxigenação [HHb] e a saturação tecidual, TSI, do músculo vasto lateral (VL) e do córtex pré-frontal durante um protocolo de exercício incremental em participantes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e saudáveis.

Métodos: Variáveis ventilatórias e metabólicas de 22 homens com DM2 (GDM2) e 18 controles aparentemente saudáveis (GC), foram avaliadas durante um teste de exercício cardiopulmonar (TECP) em protocolo incremental em cicloergômetro, conjuntamente com a medida da oxigenação muscular e cerebral por espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS).

Resultados: Os grupos foram pareados quanto a idade e características antropométricas, com idade (GC: 53.6±3.8 vs GDM2: 54.9±5.6) e índice de massa corporal (IMC) (GC: 27.8±2.4 vs GDM2: 27.51.9) semelhantes. O GDM2 apresentou menor VO_{2pico} (20.0±4.2 vs 23.2±4.7) e carga de trabalho (134.5±27.5 vs 158.8±35.7) comparativamente ao GC. A [HHb] cerebral apresentou comportamento inverso entre os grupos, o GC aumentou durante o exercício, enquanto o GDM2 reduziu (com manutenção do TSI). O comportamento da deoxigenação do VL foi semelhante entre os grupos.

Conclusões: Indivíduos com DM2 apresentam pior desempenho cardiopulmonar e comportamento inverso da deoxigenação cerebral. Os dados sugerem que alterações microvasculares podem acometer os tecidos com alta sensibilidade ao decréscimo de oxigênio, como a região cerebral, afetando negativamente a tolerância ao exercício em pacientes diabéticos.

Palavras-chave: diabetes mellitus tipo 2, teste cardiopulmonar, espectroscopia no infravermelho próximo, oxigenação, consumo de oxigênio.

ABSTRACT

Aims: To investigate factors related to physical exercise intolerance in T2D comparing similarities and differences between type 2 diabetes (T2D) and healthy adjustments of cardiorespiratory system and cerebral and peripheral muscle oxygenation during an incremental cardiopulmonary exercise test (CPET).

Methods: Twenty-two men with T2D (T2DG) and 18 apparently healthy controls (CG) performed incremental cycling exercises. Pulmonary oxygen uptake, cerebral and muscle oxygenation were measured using a computerized metabolic cart, a near-infrared spectrophotometer (NIRS), system, respectively. **Results:** The groups were similar for age (CG: 53.6 ± 3.8 vs T2DMG: 54.9 ± 5.6) and body mass index (BMI) (CG: 27.8 ± 2.4 vs T2DMG: $27.51.9$). T2DMG presented lower aerobic capacity (VO_{2peak} : 20.0 ± 4.2 vs 23.2 ± 4.7) and workload (134.5 ± 27.5 vs 158.8 ± 35.7) compared to CG. Cerebral [HHb] presented an inverse response between groups, CG increased during exercise, while T2DG reduced. The [HHb] response of the VL was similar between the groups.

Conclusions: Individuals with T2D presented reduced cardiopulmonary performance and abnormal behavior of cerebral deoxygenation (compared with health). The data suggest that microvascular changes can affect tissues with a high sensitivity to oxygen depletion, such as the brain region, affecting cerebral auto-regulation which could be related with reduced exercise tolerance in diabetic patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, cardiopulmonary exercise test, near-infrared spectroscopy, oxygenation, oxygen consumption.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluoxograma de perdas.....	26
Figura 2. Linha de tempo dos procedimentos experimentais.....	28
Figura 3. a) Ilustração do protocolo incremental do teste de exercício cardiopulmonar; b) Ilustração do gráfico do sistema computadorizado de análise ergoespirométrica durante o teste de carga incremental.....	30
Figura 4. Ilustração do gráfico do sistema computadorizado de coleta dos dados do NIRS durante o teste de carga incremental.....	31
Figura 5. Ilustração do procedimento experimental, posicionamento dos componentes dos equipamentos utilizados e fixados aos voluntários e os equipamentos utilizados.....	32
Figura 6. Respostas cardiorrespiratórias e medidas de oxigenação e deoxigenação cerebral (lobo frontal) e muscular periférica (m. vasto lateral) durante o teste de exercício incremental do grupo controle saudável (linha tracejada) e indivíduos com DM2 (linha sólida).....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características demográficas/antropométricas, clínicas e fatores de risco dos grupos estudados.....	35
Tabela 2: Medicação da população estudada.....	36
Tabela 3: Capacidade ao exercício e respostas cardiopulmonares durante o repouso, aquecimento, limiar ventilatório e o pico do exercício.....	37
Tabela 4: Variações das respostas das variáveis cardiorrespiratórias, oxigenação e deoxigenação cerebral e muscular periférica durante o exercício incremental.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

Aq.: aquecimento

ATP: adenosina-trifosfato

ADA: American Diabetes Association

CO₂: dióxido de carbono

Desaq.: Desaquecimento

DM: diabetes mellitus

DM1: diabetes mellitus tipo 1

DM2: diabetes mellitus tipo 2

ECG: eletrocardiograma

FC: frequência cardíaca

GDM2: grupo diabetes mellitus tipo 2

GC: grupo controle

HbA1c: hemoglobina glicada

HHb: deoxihemoglobina

HOMA-IR: modelo de avaliação de resistência a insulina

IMC: índice de massa corporal

ITB: índice tornozelo-braquial

LA: limiar de anaerobiose

LAv: limiar de anaerobiose ventilatório

LF: lobo frontal

NIRS: espectroscopia no infra-vermelho próximo

O₂: oxigênio

O₂Hb: oxihemoglobina

PA: pressão arterial

PAD: pressão arterial diastólica

PAS: pressão arterial sistólica

PCR: potência crítica respiratória

PCRus: proteína-C reativa ultrasensível

PetCO₂: pressão expiratória final de dióxido de carbono

PetO₂: pressão expiratória final de oxigênio

RER: razão de trocas gasosas

TECP: teste de exercício cardiopulmonar

TSI: índice de saturação tecidual

US: ultrassonografia

VC: volume corrente

VCO₂: produção de gás carbônico

V_E: ventilação pulmonar

V_E/VCO₂: equivalente ventilatório de gás carbônico

V_E/VO₂: equivalente ventilatório de oxigênio

VL: vasto lateral

VO₂: consumo de oxigênio

VO_{2máx}: consumo máximo de oxigênio

VO_{2pico}: consumo de oxigênio pico

SUMÁRIO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO	16
2. MANUSCRITO	22
2.1 INTRODUÇÃO	23
2.2 MATERIAS E MÉTODOS	24
2.2.1 Desenho do estudo e sujeitos	24
2.2.2 Avaliação clínica e funcional.....	26
2.2.3 Caracterização da amostra	27
2.2.4 Ultrassonografia	27
2.2.5 Procedimento experimental	28
2.2.5 Análise dos dados.....	32
2.2.6 Análise estatística	34
2.3 RESULTADOS	34
2.3.1 Características da população.....	34
2.3.2 Capacidade ao exercício e respostas cardiopulmonares	36
2.3.3 Oxigenação e deoxigenação cerebral e muscular	40
2.4 DISCUSSÃO	42
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS ...	45
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
5. ANEXOS	54
6. APÊNDICES.....	60

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) tem sido considerado um sério problema de saúde pública, tanto em países desenvolvidos, como nos em desenvolvimento devido a sua alta prevalência, a morbidade e a mortalidade [GOMES, 2006]. No período entre 1980 e 2004, com o crescimento da população, o envelhecimento, a urbanização e a crescente prevalência de obesidade e inatividade física, o número de diabéticos quadruplicou, tornando-se a sexta causa de incapacidade em 2015 [CHARTTERJEE, et al, 2017]. Estima-se que os gastos globais de saúde estejam em torno de 825 bilhões de dólares, e que o número total de indivíduos com DM irá aumentar de 415 milhões no ano de 2015 para 642 milhões em 2040 [CHARTTERJEE, et al, 2017].

A hiperglicemia crônica presente no DM está associada a disfunções e insuficiências em diferentes órgãos, como olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos [GOMES, 2006]. Os danos gerados levam a diversas comorbidades e complicações como retinopatia, nefropatia e doenças cardiovasculares [SCHAAN, et al, 2004; ADAMS, et al, 2014] como a hipertensão, microangiopatia e macroangiopatia [FRANCISCO, et al, 2014] e dislipidemia. Em comparação com a população em geral, o risco relativo de morte por eventos cardiovasculares em indivíduos com DM é três vezes maior, e representa até 80% das mortes no DM tipo 2 (DM2) [SCHAAN, et al, 2004].

Diferente do que ocorre no DM tipo 1 (DM1), onde há interrupção da secreção de insulina pelas células pancreáticas [HWANG & LEE, 2016], o DM2 é responsável por 90 a 95% dos casos. Trata-se de uma doença metabólica decorrente da combinação entre a resposta deficiente das células à insulina, levando a resistência à insulina, e inadequados mecanismos compensatórios à secreção do hormônio [AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010; COLBERG, et al, 2010], como hiperinsulinemia e elevadas taxas de ácidos graxos livres no plasma [SCHEUERMANN-FREESTONE, et al, 2003]. Apesar do aumento da prevalência ser uma tendência global, 80% dos pacientes com DM2 são de países de baixa e média renda e 318 milhões de pessoas apresentam estado pré-clínico de deficiência na regulação da glicose, o qual pode ser modificado por hábitos de vida mais saudáveis e farmacoterapia [CHARTTERJEE, et al, 2017].

É amplamente aceito que a atividade física regular está associada a menor incidência de doenças cardiovasculares, sendo capaz de impedir ou atrasar as complicações

relacionadas ao DM [BAUER, et al, 2007; GOMES, 2006; MARWICK, et al, 2009]. Porém, a maioria dos indivíduos diabéticos não são ativos [COLBERG, et al, 2010], e apresentam reduzida tolerância ao exercício [DEMIR, et al, 2001; SCHEUERMANN-FREESTONE, et al, 2003; KADOGLOU, et al, 2009; YOKOTA, et al, 2009], a qual é um preditor independente para mortalidade nesta população [WEI, et al, 2000].

A atividade física regular está associada a níveis de aptidão física mais altos, podendo ser avaliada pelo consumo de oxigênio (VO_2) [SEYOUM, et al, 2006]. Uma das maneiras de se avaliar o VO_2 é a análise dos gases expirados medida durante um teste de exercício cardiopulmonar, que se constitui como um método preciso, reprodutível e confiável para determinar a capacidade em realizar exercício físico [SEYOUM, et al, 2006; WASSERMAN, et al, 2005].

Sabe-se que a capacidade de exercício é determinada pela interação dos processos fisiológicos do corpo, como a atividade neuromuscular, a mecânica respiratória e a troca gasosa, a distribuição do fluxo sanguíneo [WASSERMAN, et al, 2005], o metabolismo energético e as respostas hormonais, portanto, qualquer diminuição ou alteração em um desses processos nos sistemas respiratório, cardiovascular e muscular, irá refletir em uma limitação na capacidade de exercício [NEDER & NERY, 2003].

O baixo condicionamento cardiopulmonar e valores reduzidos do consumo de oxigênio pico ($VO_{2\text{pico}}$) observados no DM em testes de exercício físico [KOMATSU, et al, 2005; BAUER, et al, 2007; FRANCISCO, et al, 2014], têm sido associados a vários fatores relacionados as complicações microvasculares e macrovasculares presentes nesses indivíduos [SEYOUM, et al, 2006]. Além disso, estudos apontam que um controle glicêmico deficiente aumenta o risco de doenças cardiovasculares em indivíduos com DM [WEI, et al, 2000], associam DM2 a hipertensão arterial, risco aumentado de disfunção endotelial [KIM, et al, 2008], e ainda associam elevados níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) a complicações microvasculares e intolerância ao exercício [DEMIR, et al., 2001; SCHEUERMANN-FREESTONE, et al, 2003].

Outras alterações observadas no teste de exercício em DM incluem: redução da difusão dos gases, redução da capacidade volumétrica do pulmão e do fluxo respiratório [KOMATSU, et al, 2005], menor resposta da frequência cardíaca (FC) durante o exercício submáximo [NIRANJAN, et al, 1997], redução do fluxo sanguíneo muscular [KINGWELL, et al, 2003], diminuição da cinética do VO_2 [REGENSTEINER, et al, 1998], menor consumo de oxigênio máximo ou pico ($VO_{2\text{máx/pico}}$) bem como em níveis

submáximos de exercício [NIRANJAN, et al, 1997], redução dos ajustes circulatórios durante o aumento da carga de trabalho no exercício em resposta ao aumento do VO₂ [REGENSTEINER, et al, 2004], e anormalidades no metabolismo energético do músculo esquelético, devido a função mitocondrial prejudicada e aumento do estresse oxidativo [YOKOTA, et al, 2009].

Quanto ao metabolismo neuromuscular, é bem aceito na literatura a associação existente entre o DM2 e a deterioração da função e desempenho neuromuscular, que podem levar a limitações funcionais e perda da independência [ZANUSO, et al, 2017]. Oberbach e colaboradores (2006) apontam que no DM2 há diminuição do número de fibras tipo I ou de contração lenta, que em condições normais apresentam mais mitocôndrias, mais mioglobinas e maior número de capilares quando comparadas com as fibras tipo II ou de contração rápida [GUYTON & JOHN, 2006]. A redução das fibras do tipo I gera menor resistência e força muscular [OBERBACH et al, 2006], contribuindo assim para uma fadiga muscular precoce [BAUER et al, 2007].

Porém, os achados sobre o metabolismo neuromuscular de indivíduos com DM são discrepantes. Enquanto alguns autores relatam maior número de fibras musculares tipo II e menor proporção das fibras tipo I, outros não encontraram diferenças significativas quando comparados com saudáveis [ZANUSO, et al, 2017]. De toda forma, estudos recentes sugerem maior fatigabilidade muscular em pacientes com DM2 com ou sem polineuropatia, com progressiva redução da força muscular dos membros inferiores [IJZERMAN, et al, 2012]. Algumas hipóteses levantadas sobre a disparidade dos dados em relação a quantidade de fibras musculares incluem a duração da doença, o uso de medicamentos, o controle glicêmico e o nível de atividade física relatado [ZANUSO, et al, 2017].

Durante o exercício físico, a regulação do fluxo sanguíneo regional dos músculos ativos pode refletir a avaliação entre a oferta e a utilização de oxigênio (O₂) [PELTONEN, et al, 2013]. Para investigar a oxigenação tecidual periférica de forma não invasiva e contínua, têm-se utilizado a espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS) [LIMA & BAKKER, 2011], o qual consiste na aplicação de luz com o comprimento de onda do infravermelho-próximo para avaliar as concentrações de oxihemoglobina ([O₂Hb]) e deoxihemoglobina ([HHb]) do tecido, fornecendo, respectivamente, informações sobre a oferta e a utilização de oxigênio tecidual. As variações na absorção da luz infravermelha refletem as mudanças nas [O₂Hb] e [HHb]

nos pequenos vasos sanguíneos, como os capilares, vênulas e arteríolas [FERRARI, et al, 2004].

Dessa forma, pela deoxigenação muscular, a qual aumenta durante o exercício incremental, pode-se avaliar o desajuste entre a oferta e a utilização muscular periférica de O₂ [PELTONEN, et al, 2013]. Por essas razões, têm-se utilizado a NIRS para medir, indiretamente, o fluxo sanguíneo muscular e cerebral [FERRARI, et al, 2004; PELTONEN, et al, 2012], uma vez que há informações para o cálculo da oxigenação tecidual periférica [LIMA & BAKKER, 2011].

A mensuração da oxigenação tecidual em paralelo com a medida do VO₂ durante o exercício pode fornecer informações a respeito do fluxo sanguíneo regional e permite estimar o aumento do fluxo sanguíneo microvascular no músculo por meio do princípio de Fick [FERREIRA, et al, 2005]. Além disso, comparar a oxigenação tecidual de diferentes grupos musculares durante o exercício pode fornecer referências sobre a regulação do fluxo sanguíneo [ROOKS, et al, 2010].

A fim de elucidar os mecanismos pelos quais a capacidade de exercício é diminuída em indivíduos com DM, Peltonen e colaboradores (2012) utilizaram o NIRS para avaliar a troca gasosa pulmonar e a deoxigenação muscular em saudáveis e indivíduos com DM1 durante o exercício incremental. Seus achados sugerem que o menor VO_{2pico} e a fadiga observados no DM1 decorrem de uma limitação circulatória, a qual prejudica o aumento da oferta de O₂ nos músculos ativos.

Analisando o metabolismo energético do miocárdio e do músculo esquelético de indivíduos com DM2, Scheuermann-Freestone e colaboradores (2003) observaram que mesmo com a função cardíaca preservada, há alteração no metabolismo energético no DM2 devido a mudanças na circulação dos substratos metabólicos, porém, diferentemente do miocárdio, o músculo esquelético apresentou limitação na produção de ATP devido a oxigenação muscular anormal, observada por uma maior deoxigenação durante o exercício físico em relação aos sujeitos saudáveis, possivelmente devido a doença microvascular.

Da mesma forma, durante protocolo moderado de carga constante, Bauer e colaboradores (2007) avaliaram e compararam sujeitos saudáveis com um grupo com DM2 e observaram uma diferença no padrão de deoxigenação muscular após o início do exercício entre esses indivíduos. Esses autores sugerem um controle deficiente ou má distribuição do fluxo sanguíneo muscular nos indivíduos com DM2, uma vez que houve

lentificação nos ajustes do VO_2 pulmonar e no aumento do fluxo sanguíneo microvascular, no protocolo de carga constante utilizado.

Assim, devido a relevância dessas análises em indivíduos diabéticos surgiu a seguinte questão: *a intolerância ao exercício observada no DM2 pode resultar de alterações na oxigenação muscular periférica, visto pela $[O_2Hb]$ e $[HHb]$, mesmo na ausência de neuropatia autonômica cardiovascular, como efeito isolado da doença?*

A hiperglicemia crônica presente em pacientes com DM é responsável por danos microvasculares, tais como: baixas taxas de perfusão de oxigênio tecidual, espessamento das paredes capilares e proliferação anormal de células endoteliais com aumento da permeabilidade vascular, os quais têm sugerido ainda, principalmente no DM2, insuficiência progressiva da função neuronal [PRASAD, et al, 2014; MOORADIAN, 1997]. Diversas comorbidades do sistema nervoso central, como disfunções cognitivas leves ou predisposição para desenvolvimento de demência vascular e doença de Alzheimer também têm sido associadas ao DM2 devido as anomalias metabólicas e cerebrovasculares observadas nestes indivíduos [PRASAD, et al, 2014].

Apesar de limitada, há evidências sobre os efeitos da aptidão aeróbia e o exercício físico regular na ativação do córtex pré-frontal e outros circuitos neurais responsáveis pelo controle executivo (MUCKE, et al, 2017). Uma vez que a região do córtex pré-frontal participa do planejamento motor voluntário, podendo contribuir com a decisão de interromper o exercício físico realizado de forma aguda, Peltonen e colaboradores (2012) posicionaram a NIRS na região supracitada e demonstraram que durante a realização de exercício físico com protocolo incremental a oxigenação cerebral de indivíduos com DM1 e saudáveis aumenta entre intensidades leves e moderadas, reduzindo no exercício intenso.

De outra forma, Kim e colaboradores (2008) observaram alterações na autorregulação cerebral em indivíduos com DM2 anterior a ocorrência da nefropatia diabética, retinopatia ou neuropatia autonômica cardiovascular, sugerindo que o comprometimento decorre da hiperglicemia crônica na vasculatura cerebral, devido as complicações microvasculares. Adicionalmente, há estudos mostrando que pacientes com comprometimento da função circulatória apresentam redução dos níveis de oxigênio em intensidades de exercício relativamente baixas, sugerindo deficiência no

mecanismo de fornecimento de oxigênio cerebral e que pode afetar a função cerebral [ROOKS, et al, 2010].

Assim, surgiu outro questionamento: *a oxigenação cerebral em indivíduos com DM2 pode estar alterada durante o exercício físico como um efeito do comprometimento microvascular instalado anteriormente as manifestações clínicas?*

Tendo que o conhecimento sobre as alterações microvasculares presentes no DM pode contribuir com o entendimento sobre a intolerância ao exercício relacionada ao aumento do risco cardiovascular nesses indivíduos [SCHAAN, et al, 2004], e, embora vários estudos tenham sido realizados para comprovar e elucidar os mecanismos responsáveis pela intolerância ao exercício no DM2 [REGENSTEINER, et al, 1998; BAUER, et al, 2007; KIM, et al, 2008; NADEAU, et al, 2009; FRANCISCO, et al, 2014] o único estudo, dentro do nosso conhecimento, que avaliou deoxigenação muscular e cerebral durante o exercício físico foi realizado com DM1 [PELTONEN, et al, 2012].

Considerando-se que as etiologias das doenças diferem, foi proposto investigar se haviam diferenças nas respostas metabólicas, ventilatórias e de deoxigenação periférica durante teste de exercício cardiopulmonar com protocolo incremental nessa população. Ademais, sabendo que o risco de complicações diabéticas em pacientes com DM2 é fortemente associado ao controle glicêmico, e que qualquer redução nos valores da HbA1c é passível de diminuição do risco de complicações decorrentes da hiperglicemia crônica, bem como dos danos microvasculares [STRATTON, et al, 2000], elucidar possíveis mecanismos responsáveis pela redução da capacidade ao exercício no DM2, poderiam auxiliar na conscientização, prevenção e tratamento dessas alterações, contribuindo com níveis de aptidão física mais altos, melhora da mobilidade, continuidade da independência funcional e qualidade de vida [IJZERMAN, et al, 2012].

Com base nas considerações prévias, realizamos o estudo que compõe essa dissertação, intitulado: *“Troca gasosa pulmonar e desoxigenação muscular e cerebral durante o exercício incremental em homens com diabetes mellitus tipo 2 e saudáveis”* e que está submetido ao periódico *Diabetes Research and Clinical Practice*. Esse estudo está apresentado em detalhes nos tópicos subsequentes.

2. MANUSCRITO

(Versão em português com inclusão de ilustrações e detalhamento da descrição da metodologia)

Ferrol-Fabricio AM; Francisco CO; Milan-Mattos JC; Borghi-Silva A; Catai AM. Troca gasosa pulmonar e deoxigenação muscular e cerebral durante o exercício incremental em homens com diabetes mellitus tipo 2 e saudáveis

Submetido ao periódico *Diabetes Research and Clinical Practice*

2. MANUSCRITO

“Troca gasosa pulmonar e deoxigenação muscular e cerebral durante o exercício incremental em homens com diabetes mellitus tipo 2 e saudáveis”.

2.1 INTRODUÇÃO

O DM2 é uma doença com alta prevalência, responsável por alta mortalidade e morbidade principalmente devido ao aumento do risco cardiovascular [MARWICK, et al, 2009]. O crescimento do número de pessoas com DM2 é associado ao aumento da obesidade e sedentarismo [COLBERG, et al, 2010], sendo que baixos níveis de aptidão física são preditores independentes para mortalidade nesta população [WEI et al, 2000]. Responsável por 90 a 95% dos casos de DM, as alterações metabólicas do DM2 têm sido associadas a intolerância ao exercício [AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010; DEMIR, et al, 2001; SCHEUERMANN-FREESTONE, et al, 2003; KADOGLOU, et al, 2009; YOKOTA, et al, 2009].

Diversos estudos mostram que o DM2 se relaciona com baixo condicionamento cardiopulmonar e com valores reduzidos do VO_{2pico} [KOMATSU, et al, 2005; BAUER et al, 2007; FRANCISCO, et al, 2014], intolerância ao exercício por déficit no metabolismo, na oxigenação muscular [SCHEUERMANN-FREESTONE, et al, 2003] e por elevados níveis de HbA1c [DEMIR, et al, 2001]. Ainda, dentre as causas para a intolerância ao exercício destaca-se o fato de altos níveis de HbA1c associar-se a neuropatias, complicações microvasculares e macrovasculares [BALDI, et al, 2003; NIRANJAN, et al, 1997].

Além disso, alguns autores propõem que a queda na oxigenação cerebral durante o exercício físico pode refletir redução no comando motor central, sugerindo que a diminuição da disponibilidade de O_2 ao cérebro é capaz de promover sinalização e com isso limitar a capacidade de realizar o exercício [OUSSAIDENE, et al, 2015], já que o córtex pré-frontal está relacionado ao planejamento motor voluntário, contribuindo com a decisão de interromper o exercício [PELTONEN, et al, 2012].

Kim et al (2008) demonstraram que o DM2 está associado a disfunções na autorregulação cerebral em pacientes sem nefropatia, retinopatia ou neuropatia autonômica cardiovascular atribuindo seus achados ao aumento do risco de disfunção endotelial e complicações microvasculares nessa população. Sendo assim, é possível

que a redistribuição de fluxo sanguíneo cerebral seja um fator associado a intolerância ao exercício no DM2.

Dessa maneira, para determinar os fatores relacionados a intolerância ao exercício físico no DM2 o objetivo desse estudo foi comparar a troca gasosa pulmonar, a oxigenação, a deoxigenação e a saturação tecidual do músculo ativo (vasto lateral, VL) e do córtex pré-frontal (lobo frontal, LF) durante um protocolo de exercício incremental em grupos pareados de DM2 e saudáveis.

Nossa hipótese é que a intolerância ao exercício físico no DM2 ocorre em decorrência de alterações microvasculares subclínicas que afetam a oferta de O₂ resultando em maior deoxigenação muscular e menor oxigenação cerebral em intensidades elevadas de exercício.

2.2 MATERIAS E MÉTODOS

2.2.1 Desenho do estudo e sujeitos

Foram estudados 40 homens, com idade entre 40 e 60 anos distribuídos em dois grupos: pacientes com DM2 (GDM2, n=22) e grupo controle (GC, n=18), de acordo com o fluxograma de perdas apresentado na figura 1. Esse n baseou-se em estudos que avaliaram a oxigenação muscular e cerebral no DM em que o n varia de 10 a 11 indivíduos por grupo estudado (BAUER, et al, 2007; KIM, et al, 2008; PELTONEN, et al, 2012). O estudo foi observacional e transversal e ocorreu entre janeiro de 2015 a agosto de 2016.

Os critérios de inclusão foram: ser sedentários segundo questionário de Baecke [FLORINDO & LATORRE, 2003] e o *American College of Sports Medicine* (2011) com realização de menos de 150 minutos semanais de atividade física; além de não apresentarem alterações no eletrocardiograma (ECG) convencional de 12 derivações tanto em repouso quanto durante o teste de exercício clínico; o GDM2 deveria possuir diagnóstico de DM2, segundo critérios da *American Diabetes Association* (ADA) (2014) e ausência de neuropatia autonômica cardiovascular, segundo critérios apresentados em Vinik & Ziegler (2007). O GC, deveria ter ausência de DM segundo os mesmos critérios, não apresentar membros diretos da família com DM. Os grupos foram pareados por idade e características antropométricas.

Os critérios de exclusão foram: índice de massa corporal (IMC) superior a 35 kg/m², neuropatia autonômica cardiovascular (verificada pelos seguintes testes: teste autonômico de respiração profunda e lenta – expiração/inspiração (E/I<1,07) e diferença entre a inspiração e a expiração ($\Delta IE < 5$ bpm)); taquicardia de repouso – frequência cardíaca > 100bpm; hipotensão ortostática em reação a mudança postural ativa – redução da pressão arterial sistólica > 30mmHg [O'BRIEN, et al, 1986]; presença de neuropatia periférica [VINIK et al, 2013]; ECG com alterações ou angina induzida por esforço físico; fumantes, etilistas, usuários de drogas ilícitas ou medicamentos que afetassem as respostas das variáveis estudadas; portadores de doenças cardiovasculares, respiratórias, inflamatórias, neurológicas ou osteomioarticulares que pudessem impedir a realização dos testes.

Este estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsink e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (Parecer n°256.076/2015). Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

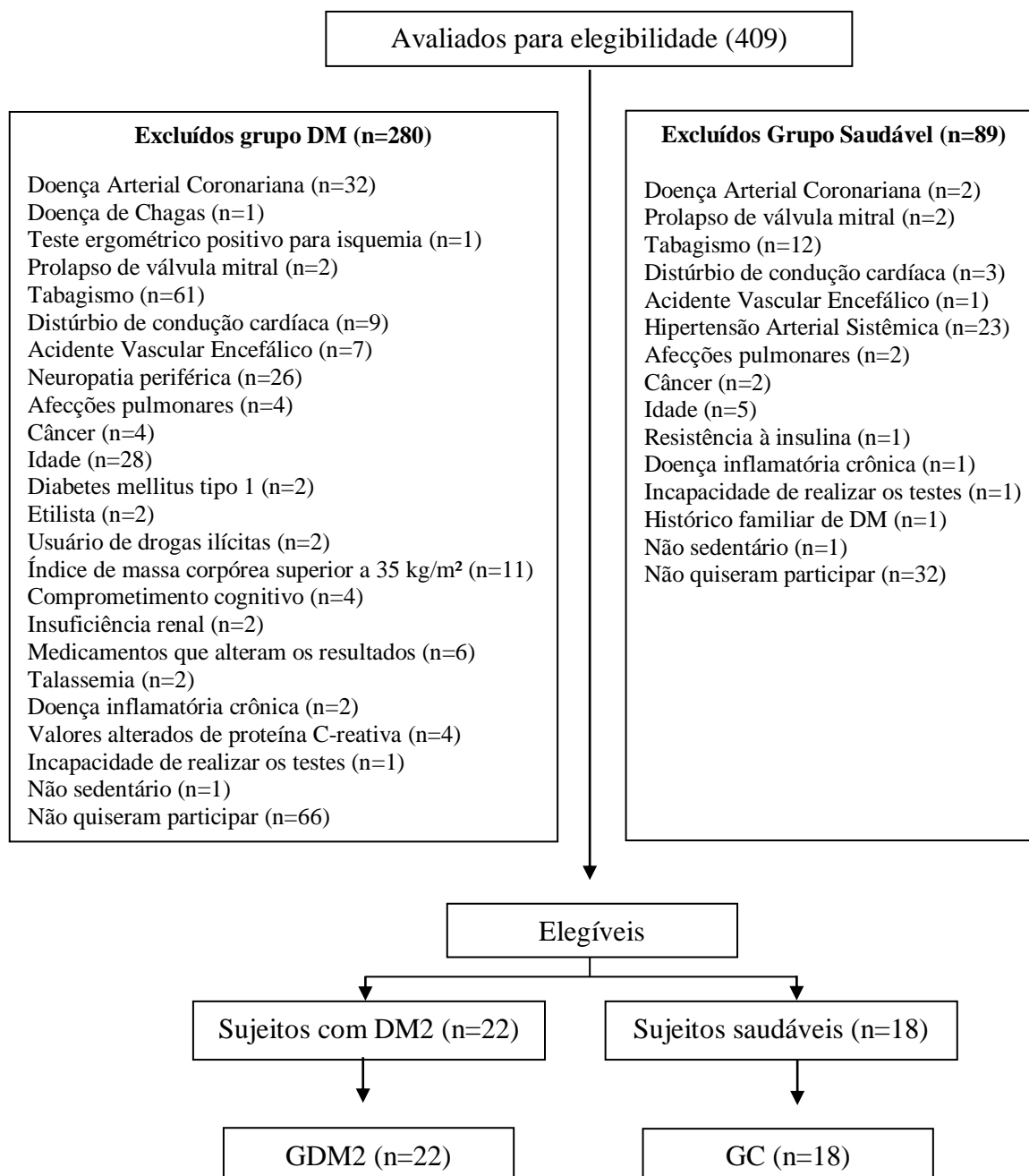


Figura1. Fluxograma de perdas

2.2.2 Avaliação clínica e funcional

Afim de identificar e selecionar os participantes, todos os sujeitos foram submetidos a anamnese com aplicação do questionário de Baecke para avaliação da atividade física habitual [FLORINDO & LATORRE, 2003], exame físico, e teste de exercício clínico.

O teste de exercício clínico foi realizado em esteira rolante (Inbramed, Master ATL, Porto Alegre, RS, Brasil) segundo protocolo de Bruce até que alcançasse pelo

menos 85% da FC máxima prevista pela idade (220 – idade) ou outro critério de interrupção do teste de esforço [BALADY, et al., 2010], realizado sob a supervisão de um cardiologista, auxiliado pelo fisioterapeuta na Unidade Saúde Escola (USE) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

2.2.3 Caracterização da amostra

Todos os sujeitos incluídos no estudo realizaram coleta de sangue para dosagem da hemoglobina glicada (HbA_{1c}), resistência à insulina (HOMA-IR), proteína C-reativa ultrasensível (PCRus) e hemograma completo, os quais foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas da UNIMED – São Carlos-SP. A porcentagem de gordura corporal total e segmentar (membros e tronco) foi avaliada pelo método de bioimpedância a partir da técnica descrita por Lukaski e colaboradores (1985) por meio de um monitor de composição corporal quadripolar (BC 558 - Ironman Segmental Body Composition Monitor, Tanita Corporation of America Inc, Illinois, USA).

A ausência de neuropatia periférica e outros tipos de neuropatias foi verificada pela avaliação da sensibilidade com monofilamentos Semmes-Weinstein de 10,0g e por anamnese clínica [VINIK et al, 2013].

A medida do índice tornozelo-braquial (ITB) foi realizada para determinar a presença de doença arterial periférica, utilizando um esfigmomanômetro (Becton Dickinson (BD®), Minas Gerais, MG, Brasil) simultaneamente com um Doppler vascular portátil (Medmega®, modelo DV 610B, São Paulo, SP, Brasil) de acordo com as recomendações de Aboyans e colaboradores (2012).

2.2.4. Ultrassonografia

Utilizou-se um aparelho de ultrassonografia (US) (M-Turbo Ultrasound System, Fujifilm SonoSite, Bothell, WA, USA) para garantir que a espessura da gordura subcutânea do VL fosse menor que 10mm no local onde o optodo foi posicionado. Essa espessura foi selecionada com base na profundidade de penetração do NIRS e na distância entre os optodos disponível no músculo de interesse [HOMMA, et al, 1996].

2.2.5 Procedimento experimental

Os procedimentos experimentais foram realizados sempre no período da manhã, em sala com temperatura controlada (22-23 °C) com umidade relativa do ar de 50-60% no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular - Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico - Departamento de Fisioterapia, UFSCar.

Previamente, os voluntários foram familiarizados com o protocolo experimental, pessoal técnico, equipamentos e materiais empregados, de modo a reduzir a ansiedade e expectativas dos mesmos, também receberam orientações para que não praticassem atividades físicas intensas, nem ingerissem alimentos e bebidas estimulantes (café, chá e outros) no dia anterior ao experimento, e que fizessem uma refeição leve pelo menos 2 horas antes dos testes. No dia do experimento foram examinados para confirmar seu estado de saúde, a ocorrência de uma boa noite de sono e se a FC e pressão arterial (PA) estavam dentro da faixa de normalidade. Anteriormente a realização dos testes, a pele dos voluntários era preparada com limpeza e abrasão (algodão embebido em álcool 70%), e tricotomia quando necessário, com o intuito de promover adequada fixação dos eletrodos de ECG. Além disso, solicitou-se que não falassem desnecessariamente durante o teste e informassem, imediatamente, aos examinadores possíveis sinais e sintomas que poderiam surgir como tontura, turvação visual, náuseas, dor, cansaço, fadiga, dor em membros inferiores, para a interrupção dos testes.

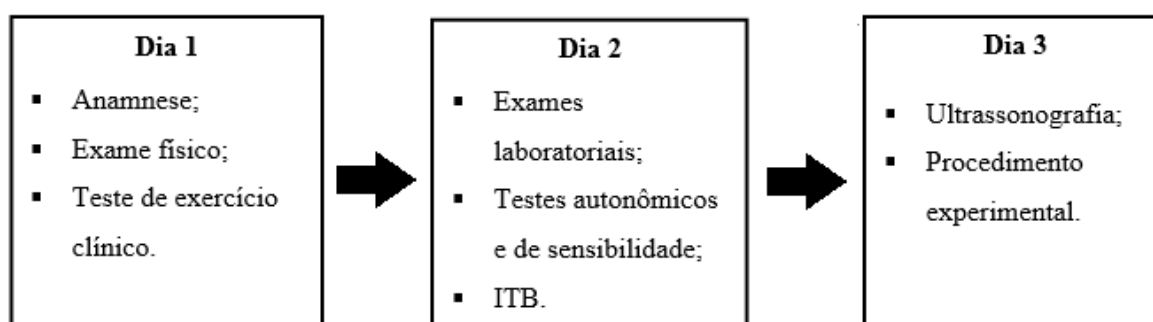


Figura 2. Linha do tempo dos procedimentos experimentais.

2.2.5.1 Respostas cardiopulmonares

As variáveis ventilatórias e metabólicas foram obtidas respiração a respiração (Vmax29c, Sensor Medics, Yorba Linda, CA, USA), o traçado eletrocardiográfico foi monitorado continuamente nas derivações MC5 (BioAmp Power Lab- Ad Instruments) e a PA monitorada a cada 2 minutos pelo método auscultatório durante todo o teste. No

pico do esforço, o voluntário relatava sensação de cansaço nos membros inferiores, dispnéia e dor no peito, de acordo com a Escala de Borg - CR10 [BORG, 1982].

O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) foi realizado com um protocolo incremental em um cicloergômetro de frenagem eletromagnética (Corival V3, Lodi BV, Groninger, Netherlands) na posição vertical, sendo conduzido pela pesquisadora.

Os sujeitos permaneceram um minuto em repouso sentado no cicloergômetro, após iniciou-se um período de aquecimento de 3 minutos com carga livre (aproximadamente 4 W), seguido de incremento contínuo de potência, baseado na fórmula proposta por Wasserman e colaboradores (2005): Incremento de potência (W) = [altura (cm) – (idade (anos) X 20)] – [150 + (6 X peso corporal (kg))]/100. A fase de incremento de carga deveria durar de 8 a 12 minutos. O teste seguiu os critérios da *American Heart Association* [FLETCHER, et al, 2013], sendo interrompido quando a razão de trocas gasosas ($RER = VCO_2/VO_2$) atingisse valores superiores a 1.1, ou quando o voluntário não conseguisse manter a cadência de 60 rpm ou referisse dor torácica e/ou exaustão respiratória e muscular ou se decidisse parar o teste voluntariamente. Por fim, realizou-se o desaquecimento em carga livre (aproximadamente 4 W) durante 6 minutos.

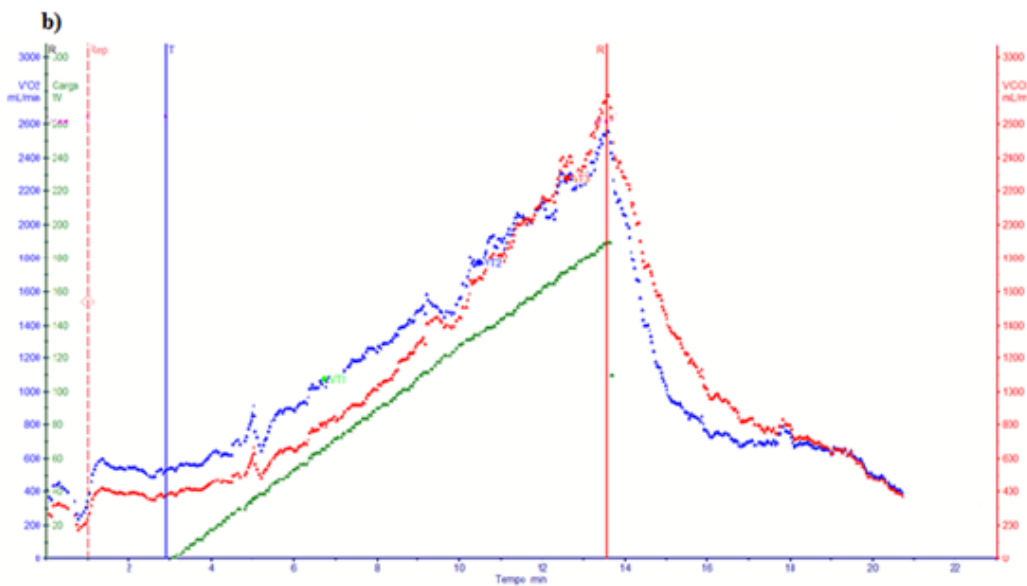
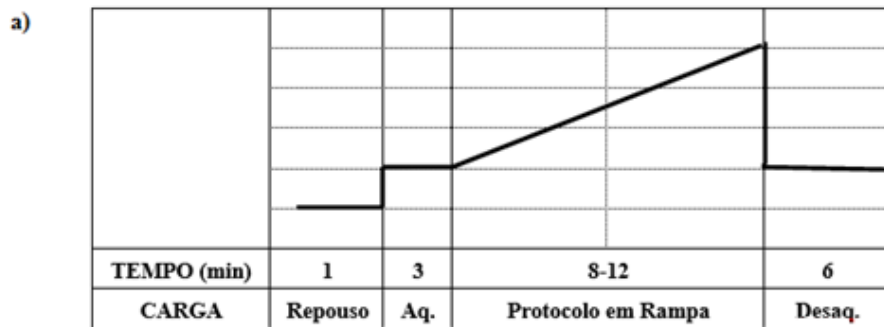


Figura 3. a) Ilustração do protocolo incremental do teste de exercício cardiopulmonar. Aq.= Aquecimento; Desaq.= Desaquecimento. b) Ilustração do gráfico do sistema computadorizado de análise ergoespirométrica (*Vmax29c*, *Sensor Medics*, *Yorba Linda, CA, USA*) durante o teste de carga incremental, mostrando em verde o incremento da potência (W), em azul o consumo de O_2 (VO_2) e em vermelho a produção de CO_2 (VCO_2). VO_2 e VCO_2 em mililitros por minuto.

2.2.5.2 Oxigenação muscular e cerebral

Avaliou-se a oxigenação e deoxigenação do músculo vasto lateral e da região do lobo frontal utilizando a NIRS (Oxymon System, Artinis Medical Systems, Netherlands) com um comprimento de onda entre 762nm e 844nm e uma distância de 4,5cm entre o gerador e o detector. O optodo (que contém o gerador e detector de luz) foi fixado no ventre do músculo vasto lateral 15 cm acima da borda proximal da patela [CHRISTIAN, et al, 2014], e no lobo frontal nas posições Fp1 e F3 seguindo as recomendações descritas no manual 10/20 *System Positioning* (2012). Para evitar artefatos no sinal devido a movimentações e influências da luz ambiente, o optodo foi coberto com um tensor de neoprene preto e uma faixa elástica branca no vasto lateral e na cabeça, respectivamente. Os dados foram registrados numa frequência de

amostragem de 250 Hz e as mudanças do protocolo incremental foram devidamente marcados para posterior análise.

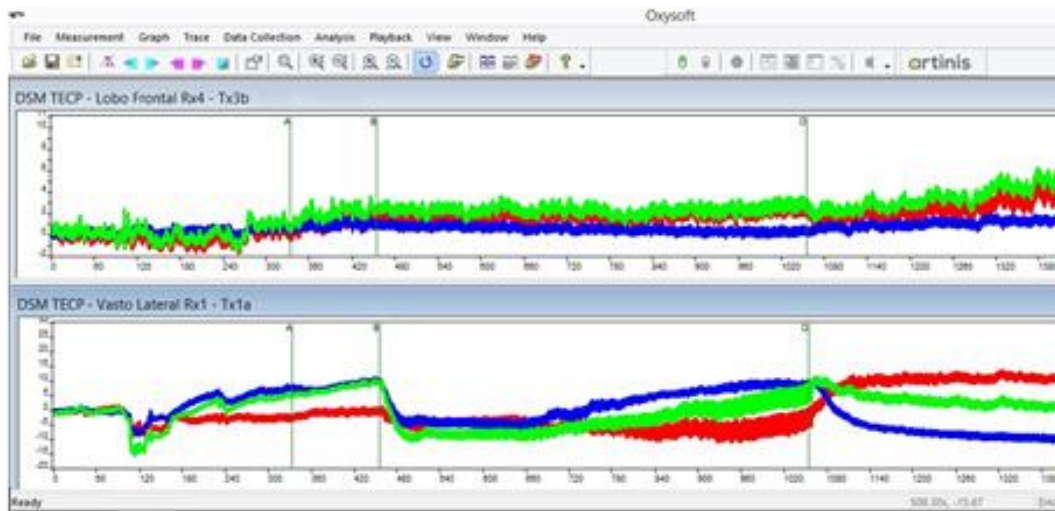


Figura 4. Ilustração do gráfico do sistema computadorizado de coleta dos dados do NIRS (*Oxymon System, Artinis Medical Systems, Netherlands*), *software Oxysoft*, durante o teste de carga incremental, mostrando as concentrações em vermelho da oxihemoglobina, em azul da deoxihemoglobina e em verde da hemoglobina total da região do lobo frontal e do músculo vasto lateral.

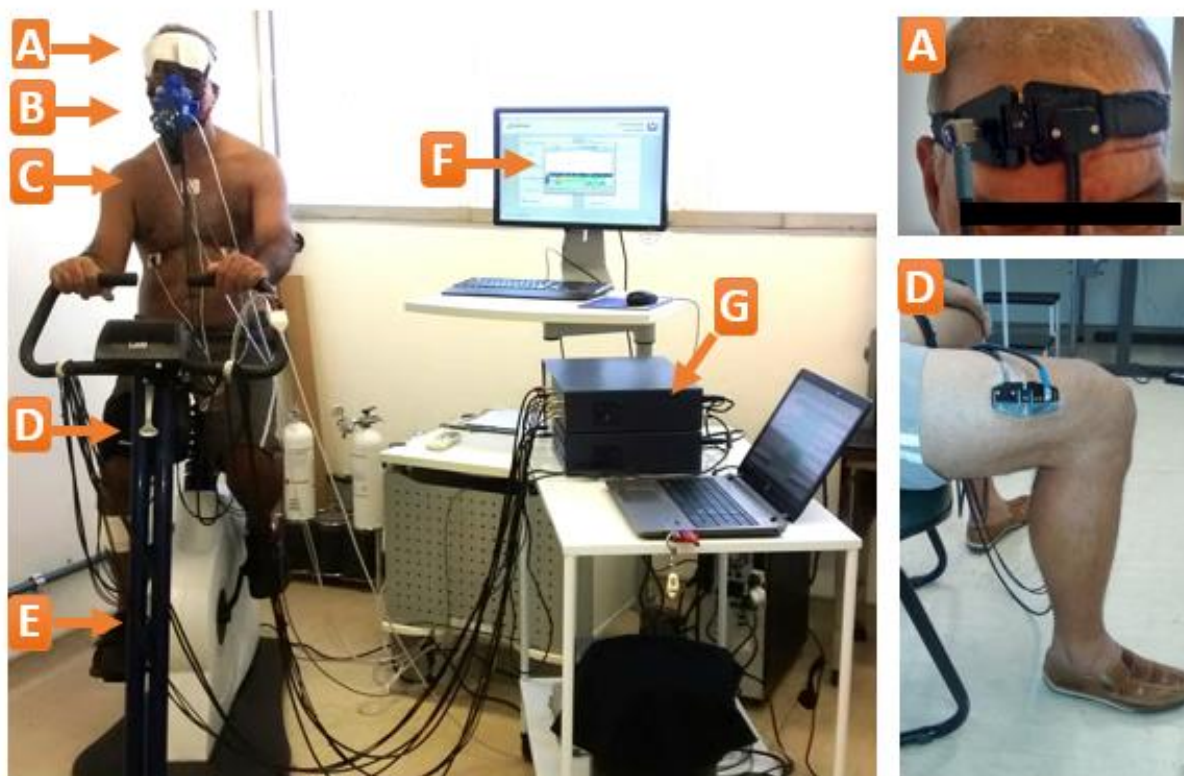


Figura 5. Ilustração do procedimento experimental, posicionamento dos componentes dos equipamentos utilizados e fixados aos voluntários e os equipamentos utilizados. A: optodo lobo frontal; B: máscara do sistema de coleta de gases; C: eletrodos para monitorização cardíaca; D: optodo vasto lateral; E: cicloergômetro de frenagem eletromagnética (*Corival V3, Lodi BV, Groninger, Netherlands*); F: sistema computadorizado de análise ergoespirométrica (*Vmax29c, Sensor Medics, Yorba Linda, CA, USA*); G: sistema de espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS) (*Oxymon System, Artinis Medical Systems, Netherlands*).

2.2.5 Análise dos dados

Determinação do limiar de anaerbiose (LA) no TECP: Três pesquisadores independentes determinavam o LA ventilatório (LAv) e o ponto de compensação respiratória (PCR) pelo método de análise visual gráfica, [NOVAIS, et al, 2016], na ocorrência das seguintes situações:

- a) Na identificação do momento do LAv:
 - Perda do paralelismo entre as respostas do VO_2 e VCO_2 [HIGA, et al, 2007; NOVAIS et al, 2016];
 - V-slope: presença de ponto de quebra da linearidade entre as respostas das variáveis de VO_2 e VCO_2 ;
 - V_E/VO_2 : ponto de mais baixo valor desta relação, certificando-se que ocorra aumento sistemático a partir dele;

- $PETO_2$: ponto de mais baixo valor desta variável a partir do início de uma elevação sistemática [REIS, et al, 2013].

b) Na identificação do momento do PCR:

- V_E/VCO_2 : ponto de mais baixo valor desta relação, certificando-se que ocorra aumento sistemático a partir dele;
- $PETCO_2$: ponto de mais baixo valor desta variável a partir do início de uma elevação sistemática [NEDER & NERY, 2003; WASSERMAN, et al, 2005].

Não poderia haver diferença maior que 2% entre os valores dos três observadores [CATAL, et al, 2002] e para efeito de cálculo dos dados relativos ao tempo, FC, variáveis ventilatórias e metabólicas, realizou-se a média aritmética dos valores observados. O VO_{2pico} foi obtido como a média dos valores dos últimos 30 segundos de exercício incremental [WASSERMAN, et al, 2005].

Nos dados da oxigenação e deoxigenação muscular e cerebral, foi aplicada a análise visual das curvas de O_2Hb e HHb descrito por Reis et al (2013), onde foram identificados os valores da primeira deflexão da curva da O_2Hb e os da primeira inflexão da HHb e realizou-se a média aritmética desses valores. Após, foi verificado se os valores correspondentes de VO_2 , interpolados a cada segundo na planilha de dados do TECP, ocorreram na mesma região temporal determinada para os dados de O_2Hb e HHb .

Metodologia de análise: As variáveis ventilatórias, metabólicas e hemodinâmicas foram analisadas por meio da média dos valores absolutos dos 60 segundos de repouso, média dos 60 segundos finais do período de aquecimento, os valores no LA_v e a média dos últimos 30 segundos da fase incremental, como valores de pico.

As variáveis de oxigenação e deoxigenação muscular e cerebral foram exportadas em planilhas onde os dados, individualmente, eram apresentados segundo a segundo em μM . Esses dados foram normalizados para porcentagem seguindo a fórmula:

$$\text{Valor (\%)} = [\text{Valor } (\mu M) / \text{Diferença entre maior e menor valor } (\mu M)] \times 100.$$

Posteriormente, utilizou-se a média dos 60 segundos finais do aquecimento, os valores no LA e a média dos últimos 30 segundos da fase incremental, como valores de pico.

Para todas as variáveis foram calculadas as variações (Δ) entre o aquecimento e o LAV ou LA, e entre o aquecimento e o pico do exercício (Δ LA-Aq. e Δ Pico-Aq., respectivamente).

2.2.6 Análise estatística

A normalidade da distribuição dos dados foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Os dados estão apresentados como média e desvio padrão ou mediana e valores interquartis, de acordo com o teste utilizado. Empregou-se o teste-t de *Student* ou teste de *Mann-Whitney* para avaliar as diferenças entre os métodos de identificação do LAV. e LA, e para comparar as variáveis do TECP e do NIRS entre o GDM2 e o GC no repouso, aquecimento, LAV/LA, pico do exercício e variações Δ LA-Aq. e Δ Pico-Aq. Testes de correlação de Pearson ou Spearman foram empregados, de acordo com a distribuição dos dados, para avaliar a relação entre a HbA_{1C} com as variáveis do TECP e do NIRS no repouso, aquecimento, LAV/LA, pico do exercício e variações Δ LA-Aq. e Δ Pico-Aq. no GDM2. Todas as análises foram realizadas utilizando o software SPSS versão 21. O P-valor <0.05 foi considerado estatisticamente significativo.

2.3 RESULTADOS

2.3.1 Características da população

Os dados expostos na Tabela 1 mostram as características dos sujeitos estudados. Os dados demográficos e antropométricos foram semelhantes entre os grupos. Quanto as características clínicas, os grupos foram semelhantes e homogêneos, exceto pelos valores maiores de HbA_{1C} e HOMA-IR apresentados pelo GDM2, resultado esperado, visto que esses exames geralmente estão alterados em indivíduos com DM. Quanto aos fatores de risco, 36% (n=8) do GDM2 era composto por indivíduos hipertensos.

Todos os indivíduos do GDM2 faziam uso de hipoglicemiantes e/ou insulina, e alguns utilizavam anti-hipertensivos, hipolipêmicos, antiácidos ou medicamentos hormonais tireoidianos conforme descritos na tabela 2. No GC, somente um participante utilizava medicamentos hipolipêmico e hormonal tireoidiano.

Tabela 1: Características demográficas/antropométricas, clínicas e fatores de risco dos grupos estudados

	GC (n=18)	GDM2 (n=22)
<i>Demográficas / Antropométricas</i>		
Idade (anos)	53.6 ± 3.8	54.9 ± 5.6
Estatura (m)	1.70 ± 0.08	1.73 ± 0.07
Massa corporal (kg)	81.2 ± 10.2	82.6 ± 7.4
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	27.8 ± 2.4	27.5 ± 1.9
Gordura corporal (%)	23.8 ± 2.1	24.9 ± 3.5
Massa muscular total (%)	59.0 ± 7.0	58.9 ± 5.6
Tempo de Diabetes (anos)	-	9.9 ± 6.4
<i>Características Clínicas</i>		
HbA1c (%)	5.1 ± 0.3	7.7 ± 1.8*
HOMA-IR	1.6 [1.3, 2.1]	3.4 [2.9, 5.3]*
PCRus (mg/dL)	1.0 ± 0.5	0.8 ± 0.5
Eritrócitos	5.0 ± 0.3	5.2 ± 0.4
Hemoglobina	15.3 ± 1.1	15.0 ± 1.1
Hematócrito	44.2 ± 2.5	45.5 ± 3.8
Índice tornozelo-braquial	1.1 ± 0.07	1.2 ± 0.1
<i>Fatores de risco</i>		
Hipertensão arterial sistêmica	-	8 (36,3%)

Os dados são apresentados em média ± desvio padrão quando a distribuição foi normal ou medianas [intervalo interquartil] para os valores com distribuição não-normal. GC= Grupo Controle; GDM2= Grupo com Diabetes Mellitus tipo 2; PCRus= Proteína C-reativa ultrasensível; HbA1c= Hemoglobina glicada. *p <0,05 quando utilizado Teste-t de Student ou Teste de Mann-Whitney.

Tabela 2. Medicação da população estudada

Medicamentos	GC (n=18)	GDM2 (n=22)
<i>Medicamentos hipoglicemiantes</i>	-	22 (100%)
Metformina	-	10 (45,4%)
Insulina	-	7 (31,8%)
Metformina + sulfoniluréias	-	5 (22,7%)
Inibidor de metformina + DPP-4	-	1 (4,5%)
Metformina + inibidor DPP-4	-	1 (4,5%)
Metformina + Sulfoniluréias + inibidor DPP-4	-	1 (4,5%)
Sulfoniluréias + inibidor DPP-4	-	2 (9,0%)
<i>Anti-hipertensivos</i>	-	4 (18,1%)
Inibidor da ECA	-	3 (13,6%)
Antagonista do receptor da angiotensina II	-	4 (18,1%)
Hidroclorotiazida + antagonista do receptor da angiotensina II	-	1 (4,5%)
<i>Medicamentos hipolipêmicos</i>	1 (4,5%)	10 (45,4%)
<i>Medicamentos antiácidos</i>	-	2 (9,0%)
<i>Medicamentos hormonais tireoidianos</i>	1 (4,5%)	3 (13,6%)

Os dados são apresentados em número de sujeitos e porcentagem entre parênteses. GC= Grupo Controle; GDM2= Grupo com Diabetes Mellitus tipo 2; ECA= enzima conversora de angiotensina; DPP-4= Dipeptidil Peptidase-4.

2.3.2 Capacidade ao exercício e respostas cardiopulmonares

Observa-se na Tabela 3 que no repouso e no aquecimento não houveram diferenças significativas entre as variáveis cardiovasculares de FC, pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) entre os grupos.

No LAV, o GC apresentou maiores valores de carga de trabalho, de volume corrente (VC) e de pressão expirada de CO₂ (PetCO₂), e menores valores dos equivalentes ventilatórios de O₂ (V_E/VO₂) e de CO₂ (V_E/VCO₂) quando comparado aos do GDM2. No pico do exercício, o GC atingiu maiores valores de VO₂, produção de gás carbônico (VCO₂), carga de trabalho e PetCO₂ e menores valores de V_E/VCO₂.

Tabela 3. Capacidade ao exercício e respostas cardiopulmonares durante o repouso, aquecimento, limiar ventilatório e o pico do exercício

	Repouso		Aq.		LAv.		Pico	
	GC	DM	GC	DM	GC	DM	GC	DM
FC (bpm)	76.0 [71.0, 78.7]	74.0 [68.0, 81.0]	79.7 ± 10.8	81.2 ± 9.0	107.2 ± 15.8	98.0 ± 17.3	143.2 ± 11.9	126.6 ± 13.6
PAS (mmHg)	133.3 ± 12.7	128.9 ± 18.7	148.5 ± 15.6	152.3 ± 17.6	180.0 [170.2, 182.0]	182.5 [169.2, 198.8]	208.5 [198.5, 219.0]	224.5 [214.7, 235.5]
PAD (mmHg)	77.9 ± 9.5	70.8 ± 14.5	78.5 [71.5, 85.2]	78.0 [72.7, 80.7]	85.1 ± 9.8	86.7 ± 15.0	102.1 ± 10.5	108.8 ± 14.1
Duração total TECP (horas)	-	-	-	-	-	-	09:31 ± 01:54	08:19 ± 00:55
Carga de trabalho (W)	-	-	-	-	90.4 ± 29.1	73.5 ± 23.1*	158.8 ± 35.7	134.5 ± 27.5*
VO₂ (mL min⁻¹)	274.6 ± 58.3	301.3 ± 47.3	477.7 ± 86.6	509.5 ± 52.6	1123.6 [988.0, 1440.4]	988.0 [781.5, 1140.0]	1981.4 ± 655.9	1671.3 ± 380.8
VO₂ (mL kg⁻¹ min⁻¹)	3.3 ± 0.7	3.6 ± 0.5	5.9 ± 0.7	6.1 ± 0.8	14.2 ± 4.1	12.1 ± 3.2	23.2 ± 4.7	20.0 ± 4.2*
VCO₂ (mL min⁻¹)	222.2 ± 57.1	252.1 ± 43.4	404.7 ± 85.4	427.9 ± 57.0	1034.7 [776.0, 1333.6]	905.5 [708.7, 1002.5]	2170.8 ± 621.9	1886.8 ± 399.5
VCO₂ (mL kg⁻¹ min⁻¹)	2.7 ± 0.5	3.0 ± 0.5	5.0 ± 0.7	5.1 ± 0.8	12.3 ± 4.9	9.3 ± 4.4	24.5 [19.9, 30.3]	20.7 [19.3, 24.6]*
VC (L min⁻¹)	0.7 [0.6, 0.8]	0.7 [0.6, 0.8]	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1	1.5 [1.4, 1.9]	1.3 [1.0, 1.6]	2.1 [1.9, 2.5]	2.0 [1.8, 2.2]
V_E (L min⁻¹)	10.1 ± 2.0	11.3 ± 2.0	15.8 [15.2, 16.8]	16.1 [15.4, 17.0]	30.4 [27.1, 37.8]	28.3 [25.3, 30.6]	57.1 [50.6, 79.9]	57.1 [50.2, 67.1]
PetO₂ (mmHg)	96.2 [94.9, 98.4]	97.1 [95.0, 98.9]	93.4 ± 2.4	93.2 ± 3.7	89.0 ± 3.7	90.7 ± 4.0	96.1 ± 5.2	98.7 ± 4.7
PetCO₂ (mmHg)	33.4 [31.6, 34.4]	33.3 [31.9, 34.9]	36.2 [35.0, 38.2]	37.0 [35.0, 38.4]	42.6 ± 2.8	40.0 ± 3.4*	41.9 ± 3.9	39.1 ± 3.5*
V_E/V O₂ (L min⁻¹)	38.4 ± 5.3	39.9 ± 5.7	33.6 [30.5, 35.6]	32.5 [30.2, 34.2]	26.5 [25.4, 27.3]	29.0 [26.6, 31.8]*	32.3 ± 4.9	35.0 ± 4.8
V_E/VCO₂ (L min⁻¹)	47.7 ± 6.4	47.6 ± 5.9	39.9 [36.3, 47.5]	38.5 [37.7, 40.1]	28.5 [28.0, 31.0]	32.0 [29.0, 34.0]*	28.6 ± 2.7	30.7 ± 2.8*
RER	0.81 ± 0.10	0.84 ± 0.09	0.85 ± 0.08	0.84 ± 0.05	0.91 [0.89, 0.94]	0.90 [0.87, 0.92]	1.12 ± 0.11	1.13 ± 0.08
PC_{PICO} (mmHg ml kg⁻¹ min⁻¹)	-	-	-	-	-	-	4806.0 ± 845.5	4380.5 ± 825.1
Pulso O₂PICO (ml bat)	-	-	-	-	-	-	13.9 ± 4.7	13.2 ± 2.6
ΔVO₂/ΔW_{PICO} (ml min W)	-	-	-	-	-	-	12.3 ± 1.6	12.4 ± 1.1

Os dados são apresentados em média ± desvio padrão quando a distribuição foi paramétrica ou medianas [intervalo interquartil] para os valores com distribuição não-paramétrica. Aq.= Aquecimento; LAv.= Limiar de anaerobiose ventilatório; GC= Grupo Controle; DM2= Grupo com Diabetes Mellitus tipo 2; FC= Frequência cardíaca; PAS= Pressão arterial sistólica; PAD= Pressão arterial diastólica; VO₂= consumo de oxigênio; VCO₂= Produção de dióxido de carbono; VC= Volume corrente; V_E= Ventilação pulmonar; PetO₂= Pressão expirada de O₂; PetCO₂= Pressão expirada de CO₂; V_E/VO₂= Equivalente respiratório de O₂; V_E/VCO₂= Equivalente respiratório de CO₂; RER= Razão de troca respiratória; PC_{pico}= Potência circulatória pico. *p <0,05 quando utilizado Teste T ou Mann-Whitney.

Quanto as variações das respostas cardiorrespiratórias, observa-se na tabela 4 que o período de maiores alterações ocorreu entre o aquecimento e o LAV, onde a carga de trabalho, o VCO_2 , o VC, ventilação (V_E), $PetO_2$, $PetCO_2$, V_E/VO_2 e V_E/VCO_2 apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, tendo o GDM2 variações inferiores ao GC. Entre o aquecimento e o pico do exercício, as variações da carga de trabalho, VO_2 , $PetCO_2$ e V_E/VCO_2 permaneceram maiores no GC. Adicionalmente, foi observada correlação positiva entre a HbA_{1C} e a $PetCO_2$ entre o período de aquecimento e o momento do LAV ($r=0.440$, $p=0.04$) do GDM2.

Tabela 4. Variações das respostas das variáveis cardiorrespiratórias, oxigenação e desoxigenação cerebral e muscular periférica durante o exercício incremental

	$\Delta LA_{v.} - Aq.$		$\Delta Pico - Aq.$	
	GC	DM	GC	DM
Carga de trabalho (W)	90.4 ± 29.1	73.0 ± 23.5*	158.8 ± 35.7	133.5 ± 27.8*
VO₂ (mL min⁻¹)	683.8 [399.2, 966.1]	475.5 [331.7, 589.6]	1347.6 [1136.5, 1792.9]	1150.4 [836.3, 1275.4]*
VO₂ (mL kg⁻¹ min⁻¹)	7.5 ± 5.3	5.8 ± 3.2	16.3 [13.5, 19.7]	13.7 [11.5, 14.6]*
VCO₂ (mL min⁻¹)	658.7 [343.8, 920.8]	469.0 [317.2, 552.6]*	1584.6 [1429.2, 2306.1]	1327.6 [1191.0-, 665.5]
VCO₂ (mL kg⁻¹ min⁻¹)	7.3 ± 4.9	4.0 ± 4.5*	18.9 ± 11.1	14.7 ± 7.9
VC (L min⁻¹)	0.7 [0.4, 0.9]	0.3 [0.2, 0.6]*	1.2 [0.9, 1.4]	1.1 [0.7, 1.3]
V_E (L min⁻¹)	15.3 [9.3, 21.1]	12.0 [7.5, 13.9]*	41.0 [39.4, 49.6]	39.4 [34.0, 49.6]
PetO₂ (mmHg)	-4.4 ± 3.3	-2.5 ± 2.4*	2.6 ± 5.6	5.3 ± 3.5
PetCO₂ (mmHg)	5.8 ± 2.5	3.7 ± 1.7*	5.1 ± 4.0	2.8 ± 2.2*
V_E/V O₂ (L min⁻¹)	-6.0 [-9.3, -4.8]	-4.3 [-5.4, -1.8]*	-2.3 ± 6.3	1.9 ± 3.6
V_E/VCO₂ (L min⁻¹)	-10.5 [-13.3, -7.6]	-6.7 [-9.1, -5.4]*	-11.2 [-14.5, -8.0]	-7.8 [-10.0, -6.8]*
RER	0.06 ± 0.08	0.04 ± 0.05	0.26 [0.19, 0.36]	0.31 [0.25, 0.34]
O₂Hb-LF (%)	10.1 ± 24.5	18.4 ± 17.6	54.7 [32.7, 70.1]	59.2 [45.4, 73.9]
HHb-LF (%)	-4.0 ± 29.4	-24.7 ± 22.1*	22.5 ± 45.1	-30.8 ± 35.6*
O₂Hb-VL (%)	-1.3 ± 37.6	-17.1 ± 33.3	15.6 [-34.9, 48.4]	-27.9 [-65.3, 53.5]
HHb-VL (%)	42.7 ± 26.1	42.0 ± 24.3	86.5 [79.6, 90.0]	87.9 [84.5, 91.4]

Os dados são apresentados em média ± desvio padrão quando a distribuição foi paramétrica ou medianas [intervalo interquartil] para os valores com distribuição não-paramétrica. Aq.= Aquecimento; LA_{v.}= Limiar de anaerobiose ventilatório; LA= limiar anaerobiose; GC= Grupo Controle saudável; GDM2= Grupo com Diabetes Mellitus tipo 2; VO₂= consumo de oxigênio; VCO₂= Produção de dióxido de carbono; V_C= Volume corrente; V_E= Ventilação pulmonar; PetO₂= Pressão expirada de O₂; PetCO₂= Pressão expirada de CO₂; V_E/VO₂= Equivalente respiratório de O₂; V_E/VCO₂= Equivalente respiratório de CO₂; RER= Razão de troca respiratória; [O₂Hb]= concentração de oxihemoglobina; [HHb]= concentração de deoxihemoglobina; LF = lobo frontal; VL= músculo vasto lateral. *p <0,05 quando utilizado Teste T ou Mann-Whitney.

2.3.3 Oxigenação e deoxigenação cerebral e muscular

As respostas da oxigenação e deoxigenação muscular periférica do músculo VL e da região do LF são apresentadas na figura 4.

Durante o incremento de carga, os valores do TSI do LF do GDM2 se manteve praticamente constante (67.9 (61.5-70.5), 67.9 (60.3-71.8) e 65.6 (55.3-72.4) nas condições aquecimento, LA e pico, respectivamente), enquanto o do GC reduziu no pico do exercício (63.4 (58.9-65.9), 62.4 (58.2-66.0) e 58.9 (53.0-66.1) aquecimento, LA e pico, respectivamente). O TSI do VL não apresentou diferenças significativas entre os grupos.

Os valores da oxigenação cerebral, foram crescentes ao longo do TECP, nas condições de aquecimento, LA e pico, respectivamente para ambos os grupos [(GC: 21.6 (17.3-41.7), 31.5 (22.6-56.5) e 85.0 (71.4-90.8); GDM2: 20.4 (15.7-34.4), 43.6 (31.0-61.3) e 86.3 (81.6-90.2)]. Porém, esses dados não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Pelo contrário, a [O₂Hb] no músculo VL manteve-se constante ao longo do exercício no GC [46.6 (22.0-58.2), 47.2 (25.8-57.7) e 43.5 (19.0-83.6)], enquanto no GDM2 começou elevada no aquecimento [82.5 (39.0-86.8)] diminuindo no LA [42.6 (26.6-61.5)] e no pico do esforço [50.9 (22.1-88.1)]. Apesar do comportamento distinto, estatisticamente também não houve diferença entre os grupos.

Quanto a deoxigenação cerebral [HHb], o comportamento entre os grupos foi distinto. No GC os valores entre o aquecimento [36.0 (25.2-65.8)] e o LA [37.0 (24.9-50.8)] foram semelhantes, havendo um aumento no pico do exercício [74.8 (57.5-85.5)]. O GDM2 apresentou valores elevados no aquecimento [74.0 (65.9-78.9)] e reduziu com a evolução do teste [42.4 (27.1-57.7) e 36.6 (15.5-51.4), nas condições LA e pico, respectivamente]. No VL, ambos os grupos aumentaram a desoxigenação ao longo do exercício, apresentando comportamento semelhante apesar da diferença estatisticamente significativa observada nos valores observados no aquecimento [9.4 (7.6-11.3) vs. 4.7 (3.1-6.6)] e no pico do esforço [96.6 (93.9-97.6) vs. 94.6 (92.1-95.4)] respectivamente, no GC e GDM2.

As variações apresentadas na tabela 4 apenas confirmam os achados listados anteriormente, indicando diferença significativa na [HHb] cerebral em todas as variações. Enquanto as variações da [O₂Hb] cerebral e das [O₂Hb] e [HHb] do vasto lateral não foram estatisticamente significantes.

Ademais, o GDM2 apresentou correlação positiva entre a HbA_{1C} e a [HHb] do VL na variação Δ LA-Aq. ($r=0.488$, $p=0.025$).

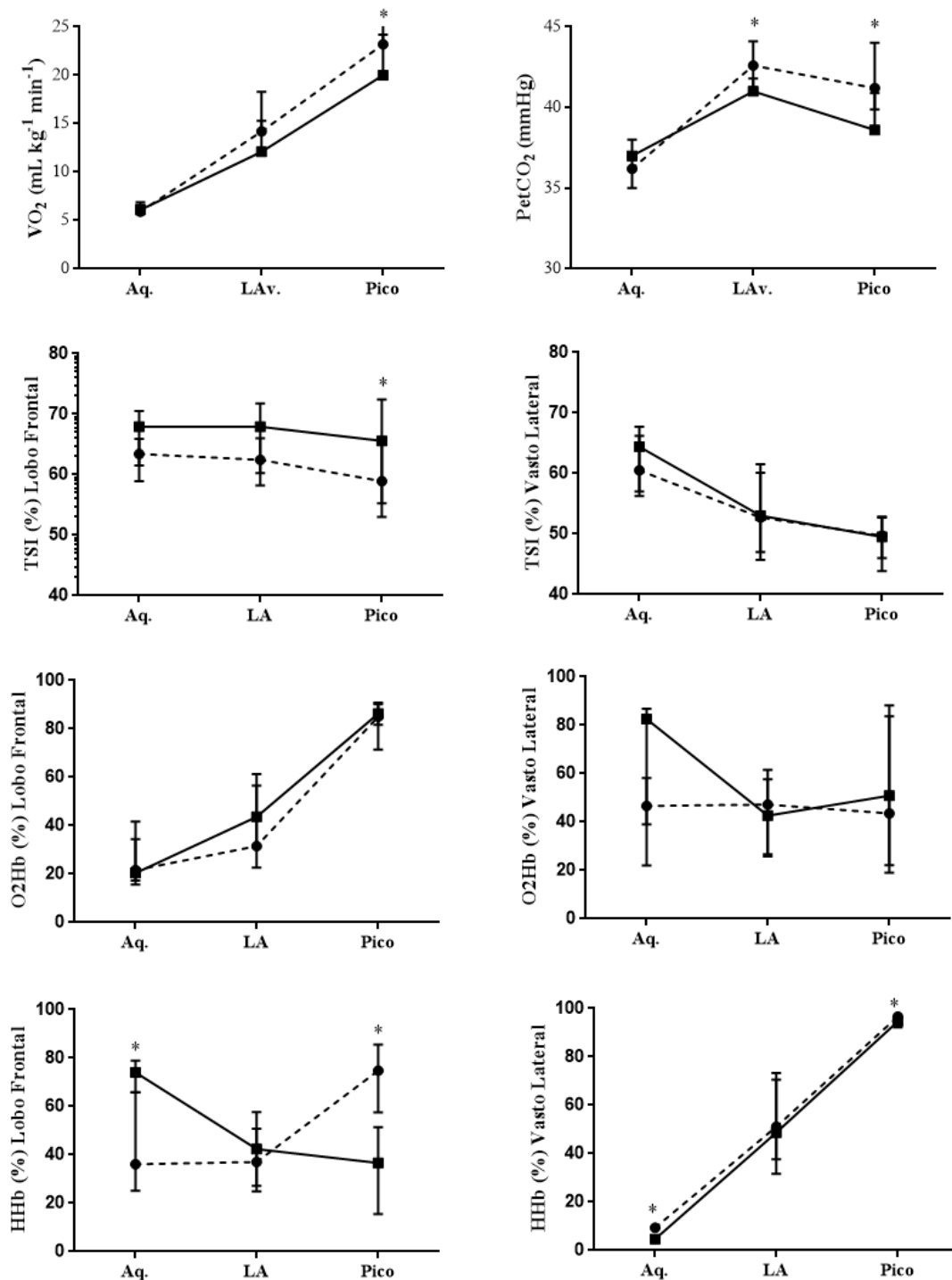


Figura 7. Respostas cardiorrespiratórias e medidas de oxigenação e desoxigenação cerebral (lobo frontal) e muscular periférica (m. vasto lateral) durante o teste de exercício incremental do grupo controle saudável (linha tracejada) e indivíduos com DM2 (linha sólida). Aq.= Aquecimento; LAv.= Limiar de anaerobiose ventilatório; LA = Limiar anaerobiose; VO₂ = consumo de oxigênio; PetCO₂ = Pressão expirada de CO₂; TSI= índice de saturação tecidual; [O₂Hb]= concentração de oxihemoglobina; [HHb]= concentração de deoxihemoglobina. * p < 0,05.

2.4 DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo mostraram nos indivíduos diabéticos menor desempenho cardiopulmonar durante o exercício incremental com comportamento crescente da deoxigenação muscular periférica e resposta inversa na deoxigenação cerebral, apresentando valores elevados no aquecimento e decréscimo ao longo do exercício quando comparados a indivíduos saudáveis.

O desempenho cardiorrespiratório inferior observado no GDM2 corrobora os estudos que demonstraram redução da tolerância ao exercício nesses pacientes [DEMIR, et al, 2001; SCHEUERMANN-FREESTONE, et al, 2003; KOMATSU, et al, 2005; BAUER et al, 2007; FRANCISCO, et al, 2014]]. Sabe-se que há influência da DM2 sobre a capacidade aeróbia, uma vez que o controle glicêmico, o tempo de diabetes e a presença de comorbidades contribuem negativamente no desempenho desses indivíduos [WILKERSON, et al, 2011] e, mesmo sem complicações cardiovasculares, tem-se associado redução do $VO_{2\text{máx/pico}}$ por disfunção nas vias de transporte de O_2 nessa população [WILKERSON, et al, 2011; CARON, et al, 2017].

A hiperglicemia crônica presente no DM provoca efeitos deletérios na regulação do transporte e utilização de O_2 [BRASSARD, et al, 2006]. De fato, no presente estudo foi observado que o GDM2 interrompeu o TECP anteriormente ao GC, atingiu valores inferiores de carga de trabalho, com menor VC, $VO_{2\text{pico}}$ e $VCO_{2\text{pico}}$ quando comparados aos saudáveis, além de apresentar reduzida eficiência ventilatória durante o exercício físico devido aos valores elevados de V_E/VO_2 e V_E/VCO_2 [WASSERMAN, et al, 2005]

Adicionalmente, alguns autores observaram prejuízo vascular em indivíduos diabéticos com distribuição insuficiente de O_2 , redução da diferença arteriovenosa e do fluxo sanguíneo, dependente e independentemente do endotélio, que podem alterar a redistribuição de fluxo sanguíneo ao músculo ativo durante o exercício [BALDI, et al, 2003; LALANDE, et al, 2008]. Esses autores relatam que a intolerância ao exercício no DM2 decorre, principalmente, das alterações microvasculares devido a redução da oferta de O_2 , que gera maior deoxigenação muscular nesses indivíduos. Contudo, no presente estudo apesar da [HHb] do VL no GC ter sido maior, devido a maior duração e maior potência atingidas no TECP, o comportamento dessa variável foi crescente em ambos os grupos.

Pacientes com DM2 apresentam redução da quantidade de fibras musculares tipo I, acarretando em diminuição da função mitocondrial e da capacidade oxidativa, dado

que as mitocôndrias musculares atuam como organelas geradoras de energia na maioria das células do corpo, a disfunção mitocondrial observada nesses indivíduos contribui com o prejuízo da função muscular [PEDERSEN, et al, 2009]. Enquanto a desoxigenação muscular acompanhou o incremento de carga em ambos os grupos, apesar do padrão de comportamento do TSI do músculo VL ter sido semelhante entre os mesmos, houve redução da saturação periférica ao longo do exercício. Além disso, houve correlação positiva entre a [HHb] do músculo ativo com a Hb1Ac no GDM2, sugerindo que quanto pior o controle glicêmico, maior a extração periférica de O₂ mesmo em indivíduos sem disfunção vascular periférica.

Ainda, a influência do exercício físico em pacientes com doenças cardiopulmonares e metabólicas desafia os ajustes fisiológicos, como por exemplo, a regulação do fluxo sanguíneo cerebral [OLIVEIRA, et al, 2016]. Está bem estabelecido que a VCO₂ afeta a regulação do fluxo sanguíneo regional durante o exercício, tendo maior efeito sobre a região cerebral [NIELSEN, et al, 2001] devido sua alta sensibilidade as alterações nas pressões parciais de O₂ e gás carbônico (CO₂) arterial e a hiperventilação realizada em intensidades mais altas de exercício gerar constrição das arteríolas cerebrais [PELTONEN, et al, 2012].

Como explicam Rooks et al (2010) em uma revisão sistemática sobre os efeitos do exercício incremental na oxigenação cerebral, o aumento do fluxo sanguíneo para a musculatura ativa em indivíduos saudáveis, seja por proteção, redução do débito cardíaco ou hipocapnia, gera vasoconstrição cerebral na intensidade máxima de exercício. Além disso, têm-se que as complicações microvasculares provocam, principalmente no DM2, insuficiência progressiva da função neuronal [PRASAD, et al, 2014; MOORADIAN, 1997].

Dessa forma, a principal novidade do nosso estudo foi o comportamento inverso da [HHb] do lobo frontal no GDM2, com utilização elevada de O₂ cerebral desde o início do exercício, resultado que pode sugerir alterações microvasculares cerebrais ainda não manifestas, corroborando os achados de Kim et al (2008), que observaram disfunção na autorregulação cerebral dinâmica em indivíduos com DM2 anterior as manifestações clínicas de nefropatia diabética, retinopatia e neuropatia autonômica cardiovascular, sugerindo que o comprometimento decorre da hiperglicemia crônica na vasculatura cerebral.

Ademais, tendo que o córtex pré-frontal se relaciona ao planejamento motor voluntário, que pode influenciar a decisão de interrupção do exercício [PELTONEN, et al, 2012], de acordo com Oussadiene e colaboradores (2015) a redução da disponibilidade de O₂ cerebral pode se tornar um sinal para limitar a capacidade de realizar o exercício físico.

Algumas limitações devem ser consideradas nesse estudo. Quanto aos fatores de risco, o estudo foi controlado para IMC, mas não para hipertensão arterial, apesar de parte dos sujeitos DM2 hipertensos inclusos (n=8) terem a hipertensão controlada pelo uso de fármacos. Ainda, os valores médios distintos de HbA1c entre os indivíduos com DM2, não garantem um controle glicêmico adequado por parte de alguns deles (n=12). No entanto, realizamos uma análise por sub-grupo e quando comparado indivíduos com DM2 com pobre controle glicêmico aos com valores normais, não houve diferença significativa entre os grupos nas variáveis metabólicas, ventilatórias e periféricas, o que nos levou a manter a análise desses sujeitos de forma conjunta.

Dessa forma, o presente estudo contribui positivamente quanto a análise do desempenho cardiopulmonar de indivíduos com DM2 durante o exercício físico, e chama a atenção especialmente quanto aos achados sobre a oferta e utilização de oxigênio cerebral nessa população, contribuindo com explicações acerca dos efeitos da hiperglicemia crônica sobre os tecidos.

Em conclusão, os resultados sugerem que as alterações microvasculares subclínicas podem acometer de maneira mais expressiva os tecidos com alta sensibilidade as variações de O₂ e CO₂, como a região cerebral, afetando negativamente a tolerância ao exercício em pacientes com DM2 sem neuropatia autonômica cardiovascular.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS

O presente estudo trouxe importantes contribuições relacionadas às respostas ventilatórias, metabólicas e periféricas de indivíduos com DM2 durante o exercício físico em protocolo incremental, bem como, contribuições relacionadas a metodologia da análise dos dados da NIRS quando comparado com respostas ventilatórias e metabólicas.

Baseado nos resultados obtidos no estudo que compõe essa dissertação, concluímos que o DM2 provoca alterações microvasculares anteriores as manifestações clínicas, afetando principalmente a oxigenação cerebral desses indivíduos. O que possibilita que a avaliação da NIRS possa ser utilizada como preditora de disfunção cerebral em indivíduos com DM2 assintomáticos.

Não é de nosso conhecimento que hajam estudos disponíveis na literatura com DM2 em protocolo incremental da forma como foi conduzida no presente estudo. Dessa forma, ampliam-se as perspectivas para trabalhos futuros sobre a intolerância ao exercício no DM2 considerando alguns aspectos:

- As respostas da O₂Hb e da HHb de outras regiões musculares poderiam ser analisadas para ampliar o conhecimento sobre o comportamento muscular periférico em pacientes com DM2;
- Analisar a carga de trabalho ajustada ao peso corporal poderia levantar explicações sobre alterações na extração e entrega de O₂ periférico;
- As respostas ventilatórias, metabólicas e periféricas foram baseadas em um único tipo de exercício (cicloergômetro), portanto, estudos envolvendo outros tipos de equipamentos, como esteira rolante, que induz maior sobrecarga cardiovascular, poderiam contribuir para com resultados adicionais aos obtidos.

4.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 10/20 *System Positioning Manual*, Trans Cranial Technologies Ltd, 2012.
2. ABOYANS, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*. v. 126, p. 02-20, 2012.
3. ADAMS, et al. Analysis of common and coding variants with cardiovascular disease in the diabetes heart study. *Cardiovascular Diabetology*. v. 13, p. 01-08, 2014.
4. AMERICAN COLLEGE OS SPORTS OF MEDICINE. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. v. 43, p. 1334-59, 2011.
5. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. v. 37, p. 81-90, 2014.
6. BALADY, et al., Clinician's Guide to cardiopulmonar exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. v. 122: p. 191-225, 2010.
7. BALDI, et al. Reduced exercise arteriovenous O₂ difference in type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. v. 94, p. 1033-1038, 2003.
8. BAUER, et al. Skeletal muscle deoxygenation after the onset of moderate exercise suggests slowed microvascular blood flow kinetics in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. v. 30, p. 2880-2885, 2007.
9. BORG, G. A. V. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. v. 14, p. 377-381, 1982.
10. BRASSARD, et al. Influence of glycemic control on pulmonary function and heart rate in response to exercise in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Met Clin Exper*. v. 55, p. 1532-1537, 2006.
11. CATAI, et al. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. *Braz J Med Biol Res*. v. 35, p. 741-52, 2002.
12. CARON, et al. Impact of type 2 diabetes on cardiorespiratory function and exercise performance. *Physiol Rep*. v. 5, 2017.

13. CHARTTERJEE, et al. Type 2 diabetes. *The Lancet*. Available online: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2), 2017
14. CHRISTIAN, et al. Peripheral fatigue is not critically regulated during maximal, intermittent, dynamic leg extensions. *J Appl Physiol*. 2014.
15. COLBERG, et al. Exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010. v. 33, p. 147-167, 2010.
16. DEMIR, et al. Serum HbA_{1c} levels and exercise capacity in diabetes patients. *Jpn Heart J*. v. 42, p. 607-616, 2001.
17. FERRARI, et al. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *J Appl Physiol*. v. 29, p. 463-487, 2004.
18. FERREIRA, et al. Muscle capillary blood flow kinetics estimated from pulmonary O₂ uptake and near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol*. v. 98, p. 1820-1828, 2005.
19. FLETCHER, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. v. 128, p. 873–934, 2014.
20. FLORINO & LATORRE. Validação e reprodutibilidade do questionário de Baecke de avaliação da atividade física habitual em homens adultos. *Rev Bras Med Esporte*. v. 9, p. 121-128, 2003.
21. FRANCISCO, et al. Cardiorespiratory fitness, pulmonary function and C-reactive protein levels in nonsmoking individuals with diabetes. *Braz J Med Biol Res*. v. 47, p. 426-431, 2014.
22. GOMES. Glitazonas e síndrome metabólica: mecanismos de ação, fisiopatologia e indicações terapêuticas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v. 60, p. 217-280, 2006.
23. GUYTON & HALL. Tratado de fisiologia médica. 11^a Ed., Rio de Janeiro: *Elsevier*. 2006.
24. HIGA, et al. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res*. v. 40, p. 501-508, 2007.
25. HOMMA, et al. A. Influence of adipose tissue thickness on near infrared spectroscopic signals in the measurement of human muscle. *J Biomed Optics*. v. 1, p. 418-424, 1996.

26. HWANG & LEE. Insulin resistance: vascular function and exercise. *Integr Med Res.* v.5, p. 198-203, 2016
27. IJZERMAN, et al. Lower extremity muscle strength is reduced in people with type 2 diabetes, with and without polyneuropathy, and is associated with impaired mobility and reduced quality of life. *Diabetes Research and Clinical Practice.* V.95, p. 345-351, 2012.
28. KADOGLOU, et al. Cardiorespiratory capacity is associated with favourable cardiovascular risk profile in patients with Type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* v. 23, p. 160-6, 2009.
29. KIM, et. al. Dynamic cerebral autoregulatory capacity is affected early in type 2 diabetes. *Clinical Science.* v. 115, p. 255-262, 2008.
30. KINGWELL, et al. Type 2 diabetic individuals have impaired leg blood flow responses to exercise: role of endothelium-dependent vasodilation. *Diabetes Care.* v. 23, p. 899-904, 2003.
31. KOMATSU, et al. Aerobic exercise capacity in normal adolescents and those with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes.* v.6, p. 145-149, 2005.
32. LALANDE, et al. Reduced leg blood flow during submaximal exercise in type 2 diabetes. *Med. Sci. Sports Exerc.* v. 40, p. 612-617, 2008.
33. LIMA & BAKKER. Espectroscopia no infravermelho próximo para a monitorização da perfusão tecidual. *Rev Bras Ter Intensiva,* 2011. v.23, p. 341-351, 2011.
34. LUKASKI, et al. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr.* v. 41, p. 810-7, 1985.
35. MARWICK, et al. Exercise training for type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* v. 119, p. 3244-3262, 2009
36. MOORADIAN. Central nervous system complications of diabetes mellitus--a perspective from the blood-brain barrier. *Brain Res Rev.* v. 23, p. 210-218, 1997.
37. MUCKE, et al. Moderate-to-vigorous physical activity, executive functions and pré-frontal brain oxygenation in children: a function near-infrared spectroscopy study. *J Sports Sciences,* 2017.

38. NADEAU, et al. Insulin resistance in adolescents with type 2 diabetes is associated with impaired exercise capacity. *J Clin Endocrinol Metab.* v. 94, p. 3687-3695, 2009.
39. NEDER & NERY. Fisiologia Clínica do Exercício – Teoria e prática. **Artes médicas**, 1ª Ed., 2003.
40. NIELSEN, et al. Near-infrared spectroscopy determined brain and muscle oxygenation during exercise with normal and resistive breathing. *Acta Physiol Scand.* v. 171, p. 63-70, 2001.
41. NIRANJAN, et al. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med.* v. 103, p. 504-13, 1997.
42. NOVAIS, et al. Anaerobic threshold by mathematical model in healthy and post-myocardial infarction men. *Int J Sports Med.* v. 37, p. 112-118, 2016.
43. O'BRIEN, et al. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J.* v. 55, p. 348-54, 1986.
44. OBERBACH, et al. Altered fiber distribution and fiber specific glycolytic and oxidative enzyme activity in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* v. 29, p. 895-900, 2006.
45. OLIVEIRA, et al. Effects of heart failure on cerebral blood flow in COPD: rest and exercise. *Resp Phys Neur.* v. 221, p. 41-48, 2016.
46. OUSSAIDENE, et al. Aerobic fitness influences cerebral oxygenation response to maximal exercise in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol.* v.205, p.53-60, 2015.
47. PEDERSEN, et al. Muscle mitochondrial function in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral arterial disease: implications in vascular surgery. *Eur J vasc Endovasc Surg.* v. 38, p. 356-364, 2009.
48. PELTONEN, et al. Alveolar gas exchange and tissue deoxygenation during exercise in type 1 diabetes patients and healthy controls. *Respir Physiol Neurobiol.* v. 181, p.267-276, 2012.
49. PELTONEN, et al. Alveolar gas Exchange, oxygen delivery and tissue deoxygenation in men and women during incremental exercise. *Respir Physiol Neurobiol.* V. 1888, p. 102-112, 2013.

50. PRASAD, et. al. Diabetes Mellitus and blood-brain barrier dysfunction: an overview. *J Pharmacovigil*, v. 2, 2014.
51. REGENSTEINER, et al. Abnormal oxygen uptake kinetic responses in women with type II diabetes mellitus. *J Appl Physiol*. v. 85, p. 310-317, 1998.
52. REGENSTEINER. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular exercise performance. *Endocrine & Metabolic Disorders*. v. 5, p 269-276, 2004.
53. REIS, et al. Determination of anaerobic threshold through heart rate and near infrared spectroscopy in elderly healthy men. *Braz J Phys Ther*. v. 17, p. 506-515, 2013.
54. ROOKS, et. al. Effects of incremental exercise on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: a systematic review. *Progress in Neurobiology*. v. 92, p. 134-150., 2010.
55. SCHAAN, et al. Perfil de risco cardíaco no diabetes mellitus e na glicemia de jejum alterada. *Rev Saúde Pública*. v. 38, p. 529-36, 2004.
56. SCHEUERMANN-FREESTONE, et al. Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 Diabetes. *Circulation*. v. 107, p. 3040-3046, 2003.
57. SEYOUM, et al. Exercise capacity is a predictor of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res*. v. 3, p. 197-201, 2006.
58. STRATTON, et al., Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. v. 321, p.405-412, 2000.
59. VINIK & ZIEGLER. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation*. v. 115, p. 387-397, 2007.
60. VINIK, et al. Diabetic Neuropathy. *Endocrinol Metab Clin N Am*. v. 42, p. 747-787, 2013.
61. WASSERMAN, et al. Principles of exercise testing and interpretation. 4^a Ed. *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*, 2005.
62. WEI, et al. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. v. 132p. 605-11, 2000.
63. WILKERSON, et al. Older type 2 diabetic males do not exhibit abnormal pulmonary oxygen uptake and muscle oxygen utilization dynamics during

- submaximal cycling exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. v. 300, p. 685-692, 2011.
64. YOKOTA, et al. Oxidative stress in skeletal muscle impairs mitochondrial respiration and limits exercise capacity in type 2 diabetic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. v. 297, p. 1069-77, 2009.
65. ZANUSO, et al. Exercise in type 2 diabetes: genetic, metabolic and neuromuscular adaptations. A review of the evidence. *Br J Sports Med*. 2017.

5. ANEXOS

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do efeito agudo da fototerapia por meio de diodos emissores de luz (LEDs) na cinética do consumo de oxigênio muscular e pulmonar em pacientes com diabetes mellitus

Pesquisador: Aparecida Maria Catali

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 13573013.1.0000.5504

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Carlos/UFSCar

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 256.076

Data da Relatoria: 14/05/2013

Apresentação do Projeto:

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é responsável por redução significativa na qualidade de vida devido ao seu impacto negativo na capacidade de realização de exercícios físicos. A diminuição do condicionamento cardiopulmonar e os menores valores de consumo de oxigênio pico ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$) em testes de exercício têm sido associados com múltiplos fatores envolvidos nas complicações do diabetes. A fototerapia é um recurso amplamente

utilizado devido sua ação nos sistemas biológicos, podendo ser um coadjuvante do exercício na melhora da eficiência do trabalho muscular e aumento da capacidade aeróbia.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o efeito agudo da fototerapia por meio do LED na cinética de consumo do oxigênio muscular e pulmonar, bem como na cinética da FC e PA em indivíduos com DM para avaliar os ajustes cardiovasculares sistêmicos envolvidos com a aplicação da fotoestimulação e seu potencial terapêutico na melhora da tolerância ao exercício físico.

Objetivo Secundário:

Comparar os efeitos da fototerapia em indivíduos com DM com indivíduos saudáveis, com intuito de verificar se as respostas a fototerapia ocorrerão da mesma maneira em ambos os grupos.

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SÃO CARLOS

Telefone: (16)3351-9883

E-mail: cep@ufscar.br

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos que podem haver com a participação são cansaço, falta de ar, fadiga muscular, boca seca durante a avaliação. Em qualquer situação de desconforto para o voluntário, haverá uma equipe de profissionais presentes pronta para auxiliar, e a avaliação será interrompida até que o voluntário esteja apto a prosseguir com os testes.

Benefícios:

Os benefícios que podem advir com a participação na pesquisa são os voluntários conhecerem detalhadamente seu estado de saúde no que se refere à função cardio-respiratória. Esta pesquisa proporcionará dados de relevância clínica sobre o potencial terapêutico de diodos emissores de luz no Diabetes Mellitus.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A justificativa da pesquisa está embasada no fato de que estratégias de tratamento com foco no aumento da capacidade de exercício físico em indivíduos com DM são de grande importância pois a intolerância ao esforço reduz significativamente a qualidade de vida e estão relacionadas ao aumento do risco cardiovascular dessa população. Assim, o presente estudo pode ajudar a elucidar os mecanismos envolvidos com a aplicação de fototerapia e a expandir o potencial terapêutico desse importante recurso. Trata-se de uma pesquisa para obter o título de doutor pelo Programa de fisioterapia/UFSCar

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

FR de acordo;

TCLE claro e objetivo, dando as devidas garantias ao sujeito de pesquisa;

Protocolo de pesquisa embasado teoricamente e detalhado;

Declara valor financeiro destinado ao traslado dos sujeitos de pesquisa até o laboratório onde serão realizados os testes;

Cronograma e detalhamento financeiro de acordo.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto de acordo com a Resolução 196/96.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-805

UF: SP

Município: SÃO CARLOS

Telefone: (15)3351-0683

E-mail: cq@ufscar.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



Considerações Finais a critério do CEP:

SAO CARLOS, 25 de Abril de 2013

Assinador por:
Maria Isabel Ruiz Beretta
(Coordenador)

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-805

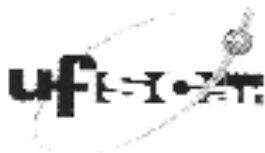
UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-0683

E-mail: cep@ufscar.br

ANEXO B- PARECER DA COMISSÃO DE PESQUISA E EXTENSÃO DA UNIDADE SAÚDE ESCOLA (USE)



Universidade Federal de São Carlos

Unidade Saúde Escola (USE)

Redeoviz Washington Luis, km 235 – CP 676

13.567-905 – São Carlos – SP

Fone (16) 3351.8645 – e-mail: use@poea.ufscar.br



São Carlos, 25 de agosto de 2014.

Parecer da Comissão de Pesquisa e Extensão da USE

Projeto: (x) Doutorado () Mestrado () Outro: _____
Título do Projeto: Efeito agudo de fototerapia por meio de diodos emissores de luz (LEDs) na cinética do consumo de oxigênio muscular e pulmonar em homens com diabetes mellitus e saudáveis

Proponente: Cristina Oliveira Francisco
Instituição de Origem: DFisio / UFSCar
Orientadora: Aparecida Maria Catai

Considerando que os documentos enviados a esta comissão contém as informações necessárias para análise do projeto de pesquisa, esta comissão é FAVORÁVEL à sua realização com a condição:

Condições:

1. Entregar e cumprir o Termo de Compromisso de Pesquisa na USE e os documentos relacionados ao Projeto.
2. Entregar ANTES do início da pesquisa o parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade.
3. Comunicar por escrito a Secretária de Apoio Acadêmico (email: apoiacademico@ufscar.br), toda alteração de projeto relacionado a USE, principalmente quando estiver relacionado a prazo, pesquisadores e sujeitos de pesquisa.
4. Encaminhar ao FINAL da pesquisa os resultados dos dados coletados na USE

Comissão de Pesquisa e Extensão – USE
Parecerista

ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO A REVISTA DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE

Successfully received: submission Pulmonary gas exchange and muscular and cerebral deoxygenation during incremental exercise in men with type 2 diabetes and healthy for Diabetes Research and Clinical Practice



Entrada x



Diabetes Research and Clinical Practice <Evisupport@elsevier.com>

14:07 (Há 3 horas)



para mim

This message was sent automatically. Please do not reply.

Ref: DIAB_2017_712

Title: Pulmonary gas exchange and muscular and cerebral deoxygenation during incremental exercise in men with type 2 diabetes and healthy
Journal: Diabetes Research and Clinical Practice

Dear Mrs. Ferroli-Fabricio,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Diabetes Research and Clinical Practice . Your submission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into EVISE® at: http://www.elsevier.com/elsevier/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=DIAB and locate your submission under the header 'My Submissions with Journal' on your 'My Author Tasks' view.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Diabetes Research and Clinical Practice

Have questions or need assistance?

For further assistance, please visit our [Customer Support](#) site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

Copyright © 2017 Elsevier B.V. | [Privacy Policy](#)

Elsevier B.V., Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands, Reg. No. 33156677.

6. APÊNDICES

APÊNDICE A – OFÍCIO DE ADITAMENTO PARA INCLUSÃO DA ALUNA EM PROJETO MAIOR



Ofício: 01/2016-LFCV-NUPEF/DFisio

São Carlos, 13 de julho de 2015.

A/C Coordenador do CEP/UFSCar

Venho por meio deste, solicitar um aditamento ao projeto de pesquisa "Avaliação do efeito agudo da fototerapia por meio de diodos emissores de luz (LEDs) na cinética do consumo de oxigênio muscular e pulmonar em pacientes com diabetes mellitus" aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar com parecer nº256.076.

O aditamento refere-se a inclusão da aluna Amanda M Ferrolì, mestranda do programa de pós-graduação em Fisioterapia/UFSCar como integrante desse projeto maior.

Ainda solicitamos a inserção da utilização do equipamento NIRS durante o teste de exercício cardiopulmonar (item 3.6.2 do projeto de pesquisa em anexo). A presente solicitação justifica-se, pois a realização do teste cardiopulmonar (TCP) foi prevista no projeto maior e já estava sendo realizada e o adendo seria a inserção do NIRS durante avaliação do TCP para a medida da oxigenação dos músculos vasto lateral, gastrocnêmio e oxigenação cerebral (lobo frontal), também nesta avaliação.

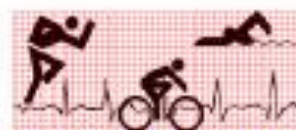
Ressaltamos que os critérios de inclusão e exclusão, bem como os demais procedimentos, não serão alterados, portanto os voluntários não serão expostos a riscos adicionais aos anteriormente citados no projeto.

Segue em anexo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com a adesão da aluna citada acima e o projeto de pesquisa com as alterações destacadas em *highlight*.

Atenciosamente,

Profª Drª Aparecida Maria Catai
Orientadora

Universidade Federal de São Carlos
Rodovia Washington Luís, km 235 – Caixa Postal 676
Fone: (16) 33518111 – Fax: (16) 33612081
CEP 13565-905 – São Carlos – SP – Brasil
E-mail: webmaster@power.ufscar.br



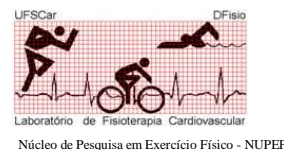
Lab. de Fisioterapia Cardiovascular
Fone: (16) 33518705

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Via Washington Luís, Km 235 Caixa Postal 676
13565-905 – São Carlos – SP – Brasil
Tel: (016)3351-8448/ Fax: (016)3361-2081
e-mail: ppg-cr@power.ufscar.br



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO DE PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE PESQUISA:

“Avaliação do efeito agudo da fototerapia por meio de diodos emissores de luz (LEDs) na cinética do consumo de oxigênio muscular e pulmonar em pacientes com diabetes mellitus”

RESPONSÁVEIS PELO PROJETO

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Aparecida Maria Catai.

Doutoranda: Cristina de Oliveira Francisco

Mestranda: Amanda M. Ferroli

LOCAL DO DESENVOLVIMENTO DO PROJETO: Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico (NUPEF) - Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar)

Eu, _____, _____ anos de idade, portador do RG n. _____, residente à Rua (Av): _____, n. _____, Bairro: _____, Cidade de: _____, Estado: _____,

fui convidado a participar voluntariamente do projeto de pesquisa “Avaliação do efeito agudo da fototerapia por meio de diodos emissores de luz (LEDs) na cinética do consumo de oxigênio muscular e pulmonar em pacientes com diabetes mellitus”.

A pesquisa tem por finalidade avaliar e correlacionar a influência do diabetes sobre o coração, a capacidade de fazer exercício e a inflamação.

A sua participação na pesquisa constará em coleta de sangue para ver como estão os níveis de colesterol, as células do sangue (hemograma), a quantidade de glicose no sangue e a concentração da proteína c-reativa (que é uma substância liberada pelo organismo quando há uma reação inflamatória), teste de exercício cardiopulmonar em bicicleta para avaliar a sua capacidade de fazer exercício, teste de carga constante com aplicação de fototerapia por diodos emissores de luz para verificar se esse equipamento ajuda na melhora da capacidade de fazer exercício e coleta de sangue no lóbulo da orelha antes e depois do exercício de carga constante para verificar se o exercício modifica as concentrações de lactato e glicose no sangue.

Antes de iniciar os testes, você receberá várias instruções e será acompanhado por uma equipe treinada que estará alerta a qualquer alteração que possa sugerir a interrupção da avaliação.

Os benefícios que podem haver com a sua participação são conhecer detalhadamente como estão funcionando o seu coração e como está sua capacidade de fazer exercício, como está o nível do seu colesterol, a quantidade de açúcar no sangue, como estão as células do sangue (hemograma). Além disso, os resultados podem contribuir para o melhor controle da diabetes na sua vida, para orientar sobre a quantidade de atividade física que poderá realizar e que auxiliará a melhorar a sua qualidade de vida e a descoberta dos potenciais terapêuticos da fototerapia no

exercício poderá beneficiar pessoas com diabetes bem como pessoas saudáveis. Os riscos que pode haver com a participação são cansaço, falta de ar, fadiga muscular, boca seca durante a avaliação. Em qualquer situação de desconforto para o voluntário, haverá uma equipe de profissionais presentes pronta para auxiliar, e a avaliação será interrompida até que o voluntário esteja apto a prosseguir com os testes. As informações obtidas durante as avaliações e os exames de sangue serão mantidas em sigilo. Além disso, essas informações não poderão ser consultadas por pessoas não ligadas ao estudo sem a sua autorização expressa por escrito. As informações serão usadas, exclusivamente, para fins científicos, sem que você precise ser identificado.

Você tem a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos e benefícios e de outras situações relacionadas a pesquisa. Além disso, os pesquisadores responsáveis se comprometem a fornecer todos os resultados de suas avaliações, de exames de sangue e informações atualizadas sobre o estudo.

Você poderá desistir de participar desta pesquisa, a qualquer momento e se isso acontecer, não haverá nenhum prejuízo.

O presente termo será emitido em duas vias, sendo que uma delas ficará em posse dos pesquisadores e outra será entregue para você, assim poderá se comunicar com os pesquisadores responsáveis pela pesquisa, a qualquer momento, nos telefones abaixo.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar que funciona na Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, cujo endereço e telefone estão apresentados neste termo.

São Carlos, _____ de _____.

Assinatura do voluntário

Responsáveis:

Prof.^a Dr.^a Aparecida Maria Catai
Coordenadora do Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico
e do Lab. de Fisioterapia Cardiovascular/UFSCar
Telefone do Laboratório: (16) 3351-8705

Ft. Cristina de Oliveira Francisco
Doutoranda do programa de pós-graduação
em fisioterapia da UFSCAR
CREFITO-3/128049-F

Ft. Amanda M. Ferroli
Mestranda do programa de pós-graduação
em fisioterapia da UFSCAR
CREFITO-3/196130-F

E-MAILS PARA CONTATOS:

Prof.^a Dr.^a Aparecida Maria Catai: mcatai@ufscar.br

Ft. Cristina de Oliveira Francisco: cristinaft05@gmail.com

Ft. Amanda M. Ferroli: amferroli@gmail.com

LABORATÓRIO DE FISIOTERAPIA CARDIOVASCULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (NUPEF) – Departamento de Fisioterapia: Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brasil. Telefone (16) 3351-8705.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DA UFSCAR (Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos): Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brasil. Telefone (16) 3351-8110 ou (16) 3351-8109. Endereço eletrônico: cephumanos@power.ufscar.br

APÊNDICE C – MANUSCRITO SUBMETIDO A REVISTA *DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE*

PAGE TITLE

Pulmonary gas exchange and muscular and cerebral deoxygenation during incremental exercise in men with type 2 diabetes and healthy

Amanda Magdalena Ferroli-Fabricio^a, Cristina de Oliveira Francisco^a, Juliana Cristina Milan-Mattos^a, Audrey Borghi Silva^a, Aparecida Maria Catai^a

^aDepartment of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, São Carlos, SP, Brazil

amferroli@gmail.com

cristinaft05@gmail.com

juliana_milan10@hotmail.com

audreyborghi@ufscar.br

mcatai@ufscar.br

Corresponding author:

Aparecida Maria Catai

Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos,

Rod Washington Washington, km 235, 13,565-905, São Carlos, São Paulo, Brazil.

Tel .: +55 16 3361-8631