



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

Juliana Cristina Milan-Mattos

Efeitos da fotobiomodulação e do exercício de carga constante na sensibilidade barorreflexa, variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial no diabetes *mellitus* tipo 2

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

SÃO CARLOS

2019

Juliana Cristina Milan-Mattos

Efeitos da fotobiomodulação e do exercício de carga constante na sensibilidade barorreflexa, variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial no diabetes *mellitus* tipo 2

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de São Carlos como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Fisioterapia. Área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia

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

SÃO CARLOS

2019

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV) – 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 140164/2015-4; 169796/2018-3), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – Proc. nº 2010/52070-4 e 2013/07953-3) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

DIREITO DE REPRODUÇÃO

Autorizamos a reprodução total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte. Após um (1) ano da data da defesa pública desta tese.

São Carlos, 29 de março de 2019.



Profa. Dra. Aparecida Maria Catai
(Orientadora)



Ma. Juliana Cristina Milan-Mattos
(Candidata ao título de Doutora)

Milan Mattos, Juliana Cristina

Efeitos da fotobiomodulação e do exercício de carga constante na sensibilidade barorreflexa, variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial no diabetes mellitus tipo 2 / Juliana Cristina Milan Mattos. -- 2019. 101 f. : 30 cm.

Tese (doutorado)-Universidade Federal de São Carlos, campus São Carlos, São Carlos

Orientador: Aparecida Maria Catai

Banca examinadora: Prof. Dr. Hugo Celso Dutra de Sousa, Prof. Dr. Rinaldo de Jesus Guirro, Prof. Dr. Richard Eloin Liebano, Prof. Dr. Thiago Luiz Russo

Bibliografia

1. Fotobiomodulação. 2. diabetes mellitus 2. 3. sensibilidade barorreflexa. I. Orientador. II. Universidade Federal de São Carlos. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada pelo Programa de Geração Automática da Secretaria Geral de Informática (SIn).

DADOS FORNECIDOS PELO(A) AUTOR(A)

Bibliotecário(a) Responsável: Ronildo Santos Prado – CRB/8 7325



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado da candidata Juliana Cristina Milan-Mattos, realizada em 29/03/2019:

Prof. Dra. Aparecida Maria Catai
UFSCar

Prof. Dr. Thiago Luiz de Russo
UFSCar

Prof. Dr. Richard Eloin Liebano
UFSCar

Prof. Dr. Rinaldo Roberto de Jesus Guirro
USP

Prof. Dr. Hugo Celso Dutra de Souza
USP

*Dedico este trabalho à minha filha Valentina que me inspira a viver, me proporciona a maravilhosa experiência de ser mãe e transforma simples momentos nos momentos mais felizes da minha vida;
e ao meu marido Ricardo, pelo amor incondicional.*

*“Que os vossos esforços desafiem as
impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes
coisas do homem foram conquistadas do que
parecia impossível”*

Charles Chaplin

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente a Deus pela minha vida e por todas as coisas maravilhosas que me foram concedidas. Com sua benção e sua força, vou trilhando os caminhos em busca da minha felicidade pessoal e profissional.

A minha filha Valentina, meu bem mais precioso, a pessoa mais importante da minha vida! Você é um presente que Deus colocou em nossas mãos! Te amo!

Ao Ricardo, meu marido e melhor amigo por estar comigo na alegria e na tristeza, na saúde e na doença, na riqueza e na pobreza...até que a morte nos separe!! Obrigada!! Te amo!!

Ao Gabriel, meu filho de coração...Agradeço a Deus todos os dias por ter te colocado em minha vida, pois agora sou uma pessoa melhor!!! Te amo!!

O meu agradecimento com muito amor aqueles que lutam todos os dias pela minha educação, choram as minhas lágrimas e sorriem com as minhas alegrias! Meus pais, Jurity e Roberto, amo vocês!

A Tia Darcy, que me criou como filha, por quem tenho um enorme carinho e amor!

Agradeço em especial a minha orientadora, amiga e parceira, por ser uma mulher tão dedicada, que sempre me convidou a correr riscos e ousar, diante das dúvidas e incertezas, encontradas em nosso caminho. Agradeço imensamente o carinho que recebi durante os quase 10 anos neste laboratório e o amor que você tem pela minha filha! Obrigada!

Aos meus sogros, Clélia e Claudio, não tenho palavras para agradecer todo o apoio e carinho dedicado a mim! Amo vocês!!!

A Dona Marta, vovó querida! O prazer de partilhar momentos com a sua presença são sempre inigualáveis!!!

Ao meu sobrinho Matheus e meus cunhados Cristiano e Mayra pelos momentos de convivência, pela amizade e carinho!!!

As famílias Machado e Milan que vibram comigo e sempre fazem propaganda positiva a meu respeito. Obrigada por todo carinho!

Aos meus cachorros Menina e Timão, por estarem sempre ao meu lado, me alegrando nos dias felizes e nos dias difíceis também!

A Cristina e Amanda, companheiras de coletas, por dividirem as angustias e alegrias deste estudo!

Aos amigos de uma terra distante, Natália e Torrinha (Vinicius). A Natalia foi minha primeira companheira de trabalho, e uma pessoa que me inspira como profissional e como mãe! O Vinicius é uma pessoa muito presente apesar da distância. Veio ao laboratório no dia do meu casamento para me substituir em uma coleta só para eu não perder o voluntario. Atitudes como essa não tem preço! A Patrícia, companheira de laboratório, com quem dividi muitas coletas e muitas angustias. Amiga antiga e sempre presente nesta jornada! Amigos que encontrei no laboratório e que levo para a vida toda!

A Mariana, Silvia e Thomas, amigos antigos do laboratório com quem dividi inúmeros bons momentos, sempre dispostos a me ajudar! Obrigada!

Aos novos amigos que fiz nos últimos anos desta jornada: Camila, Cissa, Claudio, Étore, Gabi, Giovana, Raphael e Stephanie. Em especial a Ana Carolina, minha primeira aluna de iniciação científica! Foi muito bom estar com vocês!

Aos amigos Mikaela, Maria Carolina, Tainá, Jonas, Natália e Júlio com quem tive a oportunidade de auxiliar nas coletas e análises de dados e aprender um pouco mais!

Ao Prof. Dr. Alberto Porta, da Università Degli Studi di Milano - Itália, pelo empenho e pelas sugestões durante a realização deste trabalho!

Ao prof. Dr. Vanderlei Bagnato, prof. Dr. Nivaldo Parizotto e prof. Dr. Cleber Ferraresi por todas as sugestões para engrandecer este trabalho!

Ao Dr. Adriano Del Vale e a Esmarilda L. Felipe Verdério (Liu), responsáveis pelo laboratório - Unilab de São Carlos, onde foram realizados os exames bioquímicos dos participantes de nossa pesquisa.

À Dra. Isabela A. Verzola Aniceto, cardiologista da Unidade Saúde Escola/UFSCar, por auxiliar nas avaliações clínicas de nossos voluntários.

Aos Profs. Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi e Thiago Luiz Russo por participarem da minha qualificação de doutorado e por suas valiosas considerações e correções que certamente enriqueceram este estudo

A minha banca de defesa de doutorado: Prof. Dr. Hugo Celso Dutra de Sousa, Prof. Dr. Rinaldo de Jesus Guirro, Prof. Dr. Richard Eloin Liebano e Prof. Dr. Thiago Luiz Russo e aos membros suplentes Prof^a. Dr^a. Mara Patrícia Chacon-Mikahil, Prof. Dr. Paulo de Tarso Camillo de Carvalho e Prof^a. Dr^a. Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi por terem aceitado participar deste momento tão especial para mim e por suas valiosas considerações e correções que certamente enriquecerão este estudo

A todos os professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos. Em especial a Iolanda, pessoa iluminada, com quem dividi muitas conversas regadas a um café “tremendo”!

Aos órgãos de fomento CAPES, CNPq e FAPESP, pelo suporte financeiro que viabilizou a realização desta pesquisa.

Aos voluntários dessa pesquisa, os meus mais sinceros agradecimentos, vocês disponibilizaram seu precioso tempo em prol da pesquisa científica. Obrigada!!!

E, por fim, a todos aqueles que por um lapso não mencionei, mas que colaboraram para esta pesquisa: Muito obrigada!!!

“Cada pessoa que passa em nossa vida, passa sozinha, é porque cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra! Cada pessoa que passa em nossa vida passa sozinha e não nos deixa só porque deixa um pouco de si e leva um pouquinho de nós. Essa é a mais bela responsabilidade da vida e a prova de que as pessoas não se encontram por acaso.”

Charles Chaplin

RESUMO

Estudo 1: Objetivo: avaliar o controle autonômico cardiovascular por meio de técnicas no domínio do tempo e frequência, em uma sessão de exercício de carga constante de intensidade moderada em homens diabéticos e saudáveis. **Métodos:** Foram avaliados 39 homens (40-64 anos) divididos em 2 grupos: GDM2 (n=20, diagnóstico de DM2) e GC (n=19, sem diagnóstico de DM2). Os participantes realizaram 10 min de repouso (REPOUSO), em seguida, o voluntário foi posicionado em um cicloergômetro para iniciar o teste em carga constante (1 min de repouso, 3 min de aquecimento, 6 min de exercício em carga de constante - EXERCÍCIO, 6 min de desaquecimento, 1 min de repouso) seguido de um período de 10 min de repouso sentado (RECUPERAÇÃO). A carga do exercício correspondeu a 80% do VO_2LTG (limiar de troca gasosa) identificado por teste de exercício cardiopulmonar prévio (TECP). Os intervalos R-R do eletrocardiograma (BioAmp FE132) e a onda de pressão de pulso periférica (Finometer PRO) foram coletados continuamente ao longo do protocolo. Sequências estáveis de 256 pontos foram escolhidas em REPOUSO, EXERCÍCIO e RECUPERAÇÃO. Foi realizada a análise no domínio do tempo para a variabilidade da frequência cardíaca (FC), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial sistólica (PAS) (μ : média e σ^2 : variância) e SBR (método da sequência), bem como no domínio da frequência para a variabilidade da FC, PAD, PAS (análise espectral) e SBR (análise espectral cruzada). **Resultados:** o GDM2 apresentou menores valores de μ_{iRR} e maiores valores de FC, maior valor de baixa frequência em unidades normalizadas (BFun – iRR) e fase (baixa frequência) mais negativa na RECUPERAÇÃO em comparação ao REPOUSO. **Conclusão:** O GDM2 apresentou prejuízo do controle autonômico cardiovascular na recuperação do exercício, avaliado pela VFC e SBR. **Estudo 2: Objetivo:** avaliar o efeito da fotobiomodulação (FBM) no controle autonômico cardiovascular, analisado pela sensibilidade barorreflexa (SBR) (método da sequência), em exercício de carga constante e recuperação em homens diabéticos. **Métodos:** Foram avaliados 11 homens com diabetes tipo 2 (DM2) (40-64 anos). O protocolo de exercício em carga constante (TECC) foi realizado em dois dias diferentes, com 14 dias de intervalo, para garantir o período de *washout* da FBM. Os participantes foram submetidos a FBM (150J/300J/placebo) por diodos emissores de luz (LED) em ordem randomizada, seguido pelo protocolo de exercício e equipamentos descrito no estudo 1. A FBM foi aplicada nos músculos quadríceps femoral e tríceps sural. Sequências estáveis de 256 pontos foram escolhidas em REPOUSO, EXERCÍCIO e RECUPERAÇÃO. A (SBR) foi calculada no domínio do tempo pelo método da sequência (α_{seq}). A comparação entre as terapias (150J/300J/placebo) e a condição (REPOUSO, EXERCÍCIO e RECUPERAÇÃO) foi realizada pelo teste de medidas repetidas *Anova Two-Way*. **Resultados:** Não houve interação entre terapia e condições. Houve apenas o efeito da condição ($p < 0,001$), mostrando que o comportamento de α_{seq} foi semelhante, independentemente da terapia. **Conclusão:** a FBM, aplicada previamente a um teste de exercício em carga constante de intensidade moderada no DM2, não foi capaz de promover alterações no controle autonômico cardiovascular, levando a uma melhora da SBR.

Palavras-chave: Fotobiomodulação; teste de exercício em carga constante; diabetes mellitus 2; sensibilidade barorreflexa, variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade da pressão arterial

ABSTRACT

Study 1 Aim: to evaluate cardiovascular autonomic control through time and frequency techniques in a moderate-intensity constant-load exercise session in healthy and diabetic men. **Methods:** We evaluated 39 men (40-64 years) divided into 2 groups: GDM2 (n=20, DM2 diagnosis) and GC (n=19, without DM2 diagnosis). The participants performed a 10 min of rest (REST), then the volunteer was positioned on a cycloergometer to start the constant workload test (1 min rest, 3 min warm-up, 6 min exercise at constant workload - EXERCISE, 6 min of cool down, 1 min of rest) followed by a 10 min of rest (RECOVERY). The workload exercise corresponded to 80% of the VO_2GET (gas exchange threshold) identified by a previous cardiopulmonary exercise test (CPET). The electrocardiogram R-R intervals (BioAmp FE132) and the peripheral pulse pressure (Finometer PRO) signals were continuously collected throughout the protocol. Stable sequences of 256 points were selected for REST, EXERCISE and RECOVERY. Time domain analysis for the heart rate (HR), diastolic arterial pressure (DAP), systolic arterial pressure (SAP) variability (μ : mean and σ^2 : variance) and BRS (sequence method), as well as the frequency domain analysis for the HR, DAP, SAP variability (spectral analysis) and BRS (cross spectral analysis) were performed. **Results:** GDM2 presented lower values of μ_{RRi} and higher values of HR, higher value of low frequency in normalized units (LFnu – iRR) and more negative phase (LF) in RECOVERY compared to REST. **Conclusion:** GDM2 presented cardiovascular autonomic control impairment in RECOVERY, evaluated by HRV and BRS. **Study 2: Aim:** evaluate the effect of photobiomodulation (PBM) on cardiovascular autonomic control, analyzed by baroreflex sensitivity (BRS) (sequence method) during constant workload exercise and recovery in diabetic men. **Methods:** Eleven men with DM2 (40-64 years) were evaluated. The constant workload exercise protocol was performed on two different days, with a 14 days interval, to guarantee the PBM washout period. Participants were submitted to PBM (150J/300J/placebo) by light emitting diodes (LEDs), followed by the exercise protocol and equipment described in study 1. PBM was applied to the quadriceps femoral and triceps surae. Stable sequences of 256 points were selected for REST, EXERCISE, and RECOVERY. The BRS was calculated in time domain according to the sequence method (α_{seq}). The comparison between the energies (150J/300J/placebo) and the condition (REST, EXERCISE and RECOVERY) was performed by the Two-Way Anova repeated measures test. **Results:** There was no interaction between energies and conditions. There was only the effect of the condition ($p < 0.001$), showing that the behavior of α_{seq} was similar regardless of energy. **Conclusion:** the PBM, previously applied to constant workload exercise test with moderate intensity in DM2, was not able to promote changes in the cardiovascular autonomic control, leading to an improvement of BRS.

Keywords: Photobiomodulation; exercise test at constant load; diabetes mellitus 2; baroreflex sensitivity, heart rate variability, blood pressure variability

LISTA DE FIGURAS

Contextualização

Figura 1: Lista de países com o maior número de casos estimados de diabetes para 2000 e 2030.....23

Estudo 1

Figura1: Fluxograma de perdas do estudo.....36

Figura 2: Ilustração do protocolo de teste de exercício em carga constante.....40

Figura 3: Ilustração do procedimento experimental de coleta dos sinais eletrocardiográficos e pressão de pulso, em repouso e exercício.....41

Figura 4: Ilustração de um tacograma (painel superior) e sistograma (painel inferior) de um dos sujeitos do estudo, em REPOUSO, EXERCÍCIO e RECUPERAÇÃO.....42

Figura 5: Ilustração do método da sequência utilizado para a análise da SBR.....43

Figura 6: Ilustração de um modelo bivariado autorregressivo para descrição da interação da variabilidade das séries dos intervalos R-R e pressão arterial sistólica (PAS).....44

Figura 7: Comportamento do consumo de oxigênio durante o TECC nos grupos estudados.....48

Figura 8: Comportamento das variáveis ventilatórias durante o TECC nos grupos estudados.....49

Figura 9: Comportamento das variáveis ventilatórias durante o TECC nos grupos estudados.....50

Estudo 2

Figura1: Fluxograma de perdas do estudo.....69

Figura 2: Ilustração do protocolo experimental.....70

Figura 3: Ilustração da tela de captação das variáveis ventilatórias durante um TECP de um dos voluntários estudados.....71

Figura 4: Ilustração da aplicação da manta flexível de LEDs.....73

Figura 5: Ilustração do protocolo de fotobiomodulação e exercício em carga constante.....75

Figura 6: Ganho da sensibilidade barorreflexa pelo método da sequência nas energias estudadas.....78

LISTA DE TABELAS

Estudo 1

Tabela 1: Idade, tempo de diabetes, dados antropométricos e exame de sangue dos grupos estudados.....46

Tabela 2: Variáveis obtidas no limiar de troca gasosa e pico do TECP nos grupos estudados.....47

Tabela 3: Índices da VFC, VPA e SBR no domínio do tempo dos grupos estudados.....53

Tabela 4: Índices da VFC, VPA e SBR no domínio da frequência dos grupos estudados.....55

Estudo 2

Tabela 1: Informações e parâmetros do equipamento utilizado.....74

Tabela 2: Características dos voluntários nas energias estudadas.....76

Tabela 3: Índices da VFC e VPA no domínio do tempo.....77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF: alta frequência;

BF: baixa frequência;

BF_{PAD}: potência espectral das séries da pressão arterial diastólica na baixa frequência

BF_{PAS}: potência espectral das séries da pressão arterial sistólica na baixa frequência;

BFun: baixa frequência unidades normalizadas;

bpm: batimento por minuto;

DC: débito cardíaco;

DM: diabetes *mellitus*;

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2;

ECG: eletrocardiograma;

FC: frequência cardíaca;

FBM: fotobiomodulação;

FR: frequência respiratória;

FT: função de transferência;

GC: grupo controle;

GDM2: grupo diabetes *mellitus* 2

HbA1c: hemoglobina glicada;

HDL: lipídio de alta densidade;

Hz: Hertz;

HOMA-IR: *homeostatic model assessment*;

IMC: índice de massa corpórea;

iRR: intervalo entre duas ondas R consecutivas do eletrocardiograma;

K²: coerência ao quadrado;

kg/m²: quilogramas por metro quadrado;

kg: quilogramas;

L/min: litros por minuto;

L: litros;

LDL: lipídio de baixa densidade;

LED: *light-emitting diodes*

LTG: limiar de troca gasosa;

m: metros;

min: minutos;

mg/dL: miligramas por decilitro;

mg/L: miligramas por litro;

mL/kg/min: mililitros por quilograma por minutos;

mL: mililitros;

mmHg: milímetros de mercúrio;

mmHg²: milímetros de mercúrio ao quadrado;

ms/mmHg: milissegundos por milímetros de mercúrio;

ms: milissegundos;

ms²: milissegundos ao quadrado;

NAC: neuropatia autonômica cardiovascular;

PA: pressão arterial;

PAD: pressão arterial diastólica;

PAS: pressão arterial sistólica;

PCRus: proteína C-reativa ultra sensível;

Rad: radianos;

rpm: rotações por minuto;

RVP: resistência vascular periférica;

SBR: sensibilidade barorreflexa;

SNA: sistema nervoso autonômico;

SNS: sistema nervoso simpático;

SNP: sistema nervoso parassimpático;

TECC: teste de exercício em carga constante;

TECP: teste de exercício cardiopulmonar;

VC: volume corrente;

VCO₂: produção de dióxido de carbono;

VE: ventilação;

VFC: variabilidade da frequência cardíaca;

VLDL: lipídio de muito baixa densidade

VPA: variabilidade da pressão arterial;

VS: volume sistólico;

VO₂: consumo de oxigênio;

VO₂LTG: consumo de oxigênio no limiar de troca gasosa;

VO₂pico: consumo de oxigênio no pico do exercício;

W: *watts*;

α_{FT} : sensibilidade barorreflexa calculada pela função de transferência;

α_{SEQ} : sensibilidade barorreflexa calculada pelo método da sequência;

μ_{iRR} : média do intervalo entre duas ondas R consecutivas;

μ_{PAD} : média da pressão arterial diastólica

μ_{PAS} : média pressão arterial sistólica;

σ^2_{iRR} : variância do intervalo RR;

σ^2_{PAD} : variância da pressão arterial diastólica;

σ^2_{PAS} : variância da pressão arterial sistólica;

SUMÁRIO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO	22
REFERÊNCIAS	28
2. ESTUDO 1 Versão em português com detalhes e inclusão de ilustrações	33
INTRODUÇÃO	34
OBJETIVOS	35
<i>Primário</i>	35
<i>Secundário</i>	35
MÉTODOS	36
<i>População</i>	36
<i>Critérios de exclusão</i>	37
<i>Planejamento geral da investigação</i>	37
<i>Procedimentos experimentais</i>	38
Exame de sangue.....	38
Teste de exercício clínico.....	38
Teste de exercício cardiopulmonar.....	39
Teste de exercício em carga constante.....	49
<i>Análise de dados</i>	41
Exatidão das séries batimento a batimento.....	41
Análise no domínio do tempo - Variabilidade da FC, PAS, PAD e SBR.....	42
Análise no domínio da frequência - Variabilidade da FC, PAS, PAD e SBR.....	43
Análise das variáveis cardiovasculares, metabólicas e ventilatórias.....	45
<i>Análise estatística</i>	45
RESULTADOS	45
<i>Características dos participantes do estudo</i>	45
<i>Domínio do tempo - Variabilidade da FC, PAS, PAD e SBR</i>	51
<i>Domínio da frequência - Variabilidade da FC, PAS, PAD e SBR</i>	51
DISCUSSÃO	55
CONCLUSÃO	57

Implicações clínicas	57
Limitações do estudo	58
REFERÊNCIAS	69
3. ESTUDO 2. Versão em português com detalhamentos e inclusão de ilustrações	65
INTRODUÇÃO	66
MÉTODOS	68
<i>Desenho do estudo</i>	68
<i>População do estudo</i>	68
<i>Protocolo experimental</i>	70
Teste de exercício cardiopulmonar.....	71
Fotobiomodulação e protocolo de exercício em carga constante.....	72
<i>Análise de dados no domínio do tempo</i>	75
<i>Análise estatística</i>	75
RESULTADOS	76
DISCUSSÃO	78
CONCLUSÃO	81
REFERÊNCIAS	82
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS	86
5. ATIVIDADES REALIZADAS NO PERÍODO (2014/2019)	87
6. ANEXO A - Comprovante de submissão do manuscrito (estudo 2)	96
7. ANEXO B – Comitê de Ética	98

Está tese foi estruturada no formato de artigo científico, de acordo com as normas do programa de pós-graduação em Fisioterapia da UFSCar (PPG-Ft UFSCar) e composta pelos seguintes itens:

- 1- Contextualização;
- 2- Estudo 1;
- 3- Estudo 2;
- 4- Considerações finais e desdobramentos futuros e
- 5- Atividades realizadas no período.

Os itens citados estão apresentados nas próximas sessões desta tese, escritos na língua portuguesa e com a inclusão de ilustrações.

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

O diabetes mellitus (DM) tornou-se uma epidemia generalizada. Nas últimas décadas, ocorreu um aumento expressivo no número de pessoas acometidas pela doença (COLBERG *et al.*, 2010).

De acordo com Wild e colaboradores (WILD *et al.*, 2004), em 2000, o Brasil estava entre os 10 países com o maior número de casos de DM no mundo e estima-se que em 2030, chegue a 11,3 milhões de pessoas com o diagnóstico (figura 1). O impacto humano e econômico desta epidemia é enorme, uma vez que o número de mortes pela doença e principalmente por suas complicações, como a doença cardiovascular, tem aumentado drasticamente.

Ranking	2000		2030	
	Country	People with diabetes (millions)	Country	People with diabetes (millions)
1	India	31.7	India	79.4
2	China	20.8	China	42.3
3	U.S.	17.7	U.S.	30.3
4	Indonesia	8.4	Indonesia	21.3
5	Japan	6.8	Pakistan	13.9
6	Pakistan	5.2	Brazil	11.3
7	Russian Federation	4.6	Bangladesh	11.1
8	Brazil	4.6	Japan	8.9
9	Italy	4.3	Philippines	7.8
10	Bangladesh	3.2	Egypt	6.7

Figura 1. Lista de países com o maior número de casos estimados de diabetes para 2000 e 2030. Fonte: Material adaptado de WILD, S. *et al.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, v. 27, n. 5, p. 1047–1053, 2004.

O DM tipo 2 (DM2), corresponde de 90 a 95% dos casos existentes da doença e ocorre devido à combinação da resistência à ação da insulina e resposta compensatória inadequada a secreção de insulina (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018). O aumento e predominância do DM2 nesta população está ligada ao crescimento e envelhecimento populacional, urbanização e aumento da obesidade e inatividade física (WILD *et al.*, 2004).

A principal causa de morbidade e mortalidade está relacionada as complicações crônicas em consequência da hiperglicemia prolongada. Dentre as

complicações destaca-se a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) e que afeta o controle autonômico cardiovascular (BENICHOU *et al.*, 2018).

A NAC ocorre devido a degeneração das fibras eferentes do sistema nervoso autonômico (SNA), de ambos os ramos simpático (SNS) e parassimpático (SNP) (EWING; CAMPBELL; CLARKE, 1980). Um estudo recente mostrou que pacientes com DM2 já apresentam comprometimento do controle autonômico cardiovascular, avaliado em condições de repouso, antes da manifestação da CAN (MOURA-TONELLO *et al.*, 2016).

Diversas metodologias têm sido utilizadas para avaliar a função simpática e parassimpática no coração. Dentre as metodologias invasivas, podemos citar a dosagem de catecolaminas circulantes (ESLER *et al.*, 1990), bloqueio autonômico farmacológico (AKSELROD *et al.*, 1981; CASTIGLIONI *et al.*, 2011; PORTA *et al.*, 2013) e a microneurografia (WALLIN; FAGIUS, 1988). Em relação aos métodos não invasivos correspondem a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da pressão arterial (VPA) (TASK FORCE, 1996) e a sensibilidade barorreflexa (SBR) (BERTINIERI *et al.*, 1985).

A VFC, amplamente utilizada, tem o intuito de avaliar as variações do intervalo RR ou FC, permitindo inferir sobre o controle autonômico sobre o coração (TASK FORCE 1996). Já a VPA, menos utilizada, avalia a variabilidade da pressão arterial sistólica (PAS) ou pressão arterial diastólica (PAD) a cada batimento cardíaco (DALLA VECCHIA *et al.*, 2015). A sensibilidade barorreflexa permite avaliar o braço cardíaco das flutuações espontâneas da PAS e da FC conjuntamente e quantifica a amplitude de resposta da FC por variação de unidade da PAS (PORTA *et al.*, 2018). As metodologias não invasivas permitem a avaliação de forma segura e pode ser utilizada em diversas populações (DALLA VECCHIA *et al.*, 2015).

Em indivíduos diabéticos, tem sido observado que a VFC está reduzida, com o aumento dos índices representativos da modulação simpática cardíaca em repouso (MOURA-TONELLO *et al.*, 2014) e redução do componente espectral da banda de BF, índice representativo de modulação simpática na VPA (DUCHER *et al.*, 1999). Ainda em repouso, há o aumento da modulação simpática e redução da modulação vagal para o coração o que resulta em redução da SBR (MOURA-TONELLO *et al.*, 2016; FRATTOLA *et al.*, 1997).

Embora o controle autonômico cardiovascular seja bastante estudado em condições de repouso no DM2, pouco se sabe sobre seu comportamento durante exercício físico e na sua recuperação após exercício. Assim surgiu um primeiro questionamento: *O DM2 traz prejuízo na modulação autonômica cardiovascular, avaliada pelas variabilidades da frequência cardíaca e da pressão arterial e sensibilidade barorreflexa na recuperação de um exercício de carga constante de moderada intensidade?*

Baseado nesta lacuna existente na literatura em populações diabéticas isso motivou a realização do nosso 1º. Estudo que versa sobre o controle autonômico cardiovascular durante e após o exercício físico. Assim, o manuscrito 1 desta tese, intitulado: *“Efeito do diabetes mellitus tipo 2 no controle autonômico cardiovascular na recuperação de um exercício em intensidade moderada”* teve como objetivo avaliar o controle autonômico cardiovascular por meio de técnicas no domínio do tempo e frequência, em uma sessão de exercício de carga constante de intensidade moderada em homens diabéticos e saudáveis. Para isso realizamos uma análise dos dados obtidos no dia do protocolo experimental em que foi feita a intensidade placebo. Optamos por avaliar, além da sensibilidade barorreflexa, as variabilidades da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica e diastólica, no domínio do tempo e frequência. Ainda, inserimos um grupo controle (com diagnóstico clínico de ausência de diabetes *mellitus* tipo 2) para comparação. Como resultado, identificamos o prejuízo do controle autonômico cardiovascular na recuperação do exercício em DM2, avaliado pela VFC e SBR.

Além desses resultados continuamos os questionamentos se tratamentos não farmacológicos impactariam sobre o controle autonômico cardiovascular no exercício e na sua recuperação em DM2.

Nos últimos anos, a fotobiomodulação (FBM), aplicação de luz como forma de tratamento, tem sido amplamente utilizada como ferramenta para melhorar o desempenho físico e melhora da saúde em modelos experimentais e ensaios clínicos (FERRARESI; HUANG; HAMBLIN, 2016; LEAL-JUNIOR *et al.*, 2015;).

A aplicação da luz como forma de tratamento ocorre devido a capacidade da luz em penetrar em diversos tecidos como por exemplo, tecido muscular, ósseo, epitelial, sanguíneo (HUANG *et al.*, 2009), promovendo respostas fisiológicas como

redução de processos inflamatórios e dolorosos, aceleração do processo de cicatrização e reparo tecidual (FERRARESI *et al.*, 2011; PAOLILLO *et al.*, 2013), aumento da microcirculação e melhora na vasodilatação (KELLEY *et al.*, 2002), aumento dos níveis de oxigênio nos tecidos (IHSAN, 2005), aumento da atividade morfofuncional mitocondrial (MAEGAWA *et al.*, 2000), redução do estresse oxidativo e da produção de espécies reativas de oxigênio (FERRARESI; HAMBLIN; PARIZOTTO, 2012), dentre outros.

O LASER (luz amplificada por meio de emissão de radiação estimulada) de baixa intensidade ou LED (diodos emissores de luz) podem ser utilizados como fonte de luz. Apesar da diferença nas características do LASER e do LED, sua efetividade terapêutica não mostra diferenças significativas (VLADIMIROV; OSIPOV; KLEBANOV, 2004). A FBM por LED tem sido bastante utilizada devido ao seu baixo custo e a possibilidade de estimular uma maior área (HUANG *et al.*, 2009; PAOLILLO *et al.*, 2011).

A resposta terapêutica da FBM depende da dosagem e essa determinação depende da densidade de energia e do tempo de irradiação. Doses abaixo da ideal não produzem estimulação ou seu efeito será reduzido, já doses acima do ideal acarretam em inibição da função celular (HUANG *et al.*, 2009). Porém não há uma regra ou método disponível para calcular a dose, uma vez que diversos fatores como idade, tipo de lesão, condicionamento físico, metabolismo, dentre outros, podem influenciar na resposta (BORSA; LARKIN; TRUE, 2013).

Estudos recentes mostraram que a FBM combinada ao exercício físico pode melhorar o desempenho físico, trazendo melhora da saúde (CORAZZA *et al.*, 2013; FERRARESI *et al.*, 2011; PAOLILLO *et al.*, 2013). Dentre os diversos benefícios deste recurso pode-se citar a redução de processos inflamatórios e dolorosos, aumento da cicatrização, reparo tecidual (FERRARESI *et al.*, 2011; VIEIRA *et al.*, 2012) e microcirculação (KELLEY *et al.*, 2002). Um estudo recente de nosso grupo (FRANCISCO *et al.*, 2019) mostrou que a combinação de exercício físico de curta duração e fototerapia foi capaz de reduzir os níveis de glicose sanguínea em DM2 porém não identificou alteração nos ajustes cardiopulmonares e hemodinâmicos.

Considerando que o DM2 leva a diversas complicações periféricas e sistêmicas, a FBM associada ao exercício pode beneficiar essa população, potencializando os efeitos positivos do exercício, uma vez que o mesmo é

amplamente utilizado como tratamento não farmacológico e esta população é potencialmente sedentária (MORRATO *et al.*, 2007). Ele também tem importante papel para a prevenção do DM2 e de diversas doenças (KIRWAN; SACKS; NIEUWOUDT, 2017).

A partir dos benefícios da fototerapia, já bem estabelecidos na literatura e da importância do controle autonômico cardiovascular durante e após a execução de exercício físico surgiu o segundo questionamento desta tese: *a fotobiomodulação por LEDs, aplicada previamente a realização de um exercício dinâmico de intensidade moderada poderia trazer benefícios adicionais, potencializando as respostas autonômicas cardiovasculares durante e no período de recuperação do exercício nesta população?* Desta forma elaboramos o estudo 2 desta tese, intitulado: *“Efeito agudo da fotobiomodulação por diodos emissores de luz (LEDs) na sensibilidade barorreflexa durante e após exercício de carga constante em diabéticos tipo 2”*.

Neste estudo tivemos o objetivo de avaliar o efeito da fototerapia no controle autonômico cardiovascular, analisado pela sensibilidade barorreflexa (método da sequência), durante exercício de carga constante e recuperação em homens diabéticos e concluímos que a fotobiomodulação, nas energias estudadas, não foi capaz de promover mudanças no controle autonômico cardiovascular, como a melhora da sensibilidade barorreflexa.

REFERÊNCIAS

ADERIBIGBE, M. A. et al. Effects of gender, age and treatment duration on lipid profile and renal function indices in diabetic patients attending a teaching hospital in South-Western Nigeria. **African Health Sciences**, v. 18, n. 4, p. 900–908, dez. 2018.

AKSELROD, S. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. **Science (New York, N.Y.)**, v. 213, n. 4504, p. 220–222, 10 jul. 1981.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. **Diabetes Care**, v. 41, n. Suppl 1, p. S13–S27, 2018.

BALADY, G. J. et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 122, n. 2, p. 191–225, 13 jul. 2010.

BARANTKE, M. et al. Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 19, n. 12, p. 1296–1303, dez. 2008.

BENICHO, T. et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **PloS One**, v. 13, n. 4, p. e0195166, 2018.

BERTINIERI, G. et al. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. **Journal of Hypertension. Supplement: Official Journal of the International Society of Hypertension**, v. 3, n. 3, p. S79-81, dez. 1985.

BORSA, P. A.; LARKIN, K. A.; TRUE, J. M. Does Phototherapy Enhance Skeletal Muscle Contractile Function and Postexercise Recovery? A Systematic Review. **Journal of Athletic Training**, v. 48, n. 1, p. 57–67, 2013.

BOULTON, A. J. M. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 28, n. 4, p. 956–962, abr. 2005.

BRUCE, R. A. Evaluation of functional capacity and exercise tolerance of cardiac patients. **Modern Concepts of Cardiovascular Disease**, v. 25, n. 4, p. 321–326, abr. 1956.

CASTIGLIONI, P. et al. Scale exponents of blood pressure and heart rate during autonomic blockade as assessed by detrended fluctuation analysis. **The Journal of Physiology**, v. 589, n. 2, p. 355–369, 2011.

CATAI, A. M. 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. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas**, v. 35, n. 6, p. 741–752, jun. 2002.

CHENG, Y. J. et al. Heart rate recovery following maximal exercise testing as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in men with diabetes. **Diabetes Care**, v. 26, n. 7, p. 2052–2057, jul. 2003.

COLBERG, S. R. et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. **Diabetes Care**, v. 33, n. 12, p. 2692–2696, dez. 2010.

COMMITTEE*, T. I. E. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. **Diabetes Care**, v. 32, n. 7, p. 1327–1334, 1 jul. 2009.

CORAZZA, A. V. et al. Phototherapy and resistance training prevent sarcopenia in ovariectomized rats. **Lasers in Medical Science**, v. 28, n. 6, p. 1467–1474, nov. 2013.

DALLA VECCHIA, L. et al. Cardiovascular neural regulation is impaired in amyotrophic lateral sclerosis patients. A study by spectral and complexity analysis of cardiovascular oscillations. **Physiological Measurement**, v. 36, n. 4, p. 659–670, 1 abr. 2015.

DE BOER, R. W.; KAREMAKER, J. M.; STRACKEE, J. Relationships between short-term blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects. II: A simple model. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 23, n. 4, p. 359–364, jul. 1985.

MOURA-TONELLO, S. C. G. et al. Cardiovascular Variability Analysis and Baroreflex Estimation in Patients with Type 2 Diabetes in Absence of Any Manifest Neuropathy. **PLOS ONE**, v. 11, n. 3, p. e0148903, 17 mar. 2016.

DUCHER, M. et al. Noninvasive exploration of cardiac autonomic neuropathy. Four reliable methods for diabetes? **Diabetes Care**, v. 22, n. 3, p. 388–393, mar. 1999.

ESLER, M. et al. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. **Physiological Reviews**, v. 70, n. 4, p. 963–985, out. 1990.

EWING, D. J.; CAMPBELL, I. W.; CLARKE, B. F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. **The Quarterly Journal of Medicine**, v. 49, n. 193, p. 95–108, 1980.

FANG, Z. Y. et al. Determinants of Exercise Capacity in Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 28, n. 7, p. 1643–1648, 1 jul. 2005.

FAUVEL, J.-P. et al. Aging process on spectrally determined spontaneous baroreflex sensitivity: a 5-year prospective study. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 50, n. 3, p. 543–546, set. 2007.

FERRARESI, C. et al. Effects of low level laser therapy (808 nm) on physical strength training in humans. **Lasers in Medical Science**, v. 26, n. 3, p. 349–358, maio 2011.

FERRARESI, C.; HAMBLIN, M. R.; PARIZOTTO, N. A. Low-level laser (light) therapy (LLLT) on muscle tissue: performance, fatigue and repair benefited by the power of light. **Photonics & lasers in medicine**, v. 1, n. 4, p. 267–286, 1 nov. 2012.

FERRARESI, C.; HUANG, Y.-Y.; HAMBLIN, M. R. Photobiomodulation in human muscle tissue: an advantage in sports performance? **Journal of Biophotonics**, v. 9, n. 11–12, p. 1273–1299, 2016.

FRANCISCO, C. DE O. et al. Effects of light-emitting diode therapy (LEDT) on cardiopulmonary and hemodynamic adjustments during aerobic exercise and glucose levels in patients with diabetes mellitus: A randomized, crossover, double-blind and placebo-controlled clinical trial. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 42, p. 178–183, 1 fev. 2019.

FRANCISCO, C. O. et al. Cardiorespiratory fitness, pulmonary function and C-reactive protein levels in nonsmoking individuals with diabetes. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 47, n. 5, p. 426–431, 15 abr. 2014.

FRATTOLA, A. et al. Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 40, n. 12, p. 1470–1475, 25 nov. 1997.

GULLI, G. et al. Cross-spectral analysis of cardiovascular parameters whilst supine may identify subjects with poor orthostatic tolerance. **Clinical Science (London, England: 1979)**, v. 105, n. 1, p. 119–126, jul. 2003.

HALÁMEK, J. et al. Variability of phase shift between blood pressure and heart rate fluctuations: a marker of short-term circulation control. **Circulation**, v. 108, n. 3, p. 292–297, 22 jul. 2003.

Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **European Heart Journal**, v. 17, n. 3, p. 354–381, mar. 1996.

HUANG, Y.-Y. et al. Biphasic Dose Response in Low Level Light Therapy. **Dose-Response**, v. 7, n. 4, p. 358–383, 1 set. 2009.

IHSAN, F. R. M. Low-Level Laser Therapy Accelerates Collateral Circulation and Enhances Microcirculation. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 23, n. 3, p. 289–294, 1 jun. 2005.

JAE, S. Y. et al. Heart rate recovery after exercise and incidence of type 2 diabetes in men. **Clinical Autonomic Research**, v. 19, n. 3, p. 189–192, jun. 2009.

KELLEY, D. E. et al. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 51, n. 10, p. 2944–2950, out. 2002.

KIRWAN, J. P.; SACKS, J.; NIEUWOUDT, S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 84, n. 7 Suppl 1, p. S15–S21, jul. 2017.

LEAL-JUNIOR, E. C. P. et al. Effect of phototherapy (low-level laser therapy and light-emitting diode therapy) on exercise performance and markers of exercise recovery: a systematic review with meta-analysis. **Lasers in Medical Science**, v. 30, n. 2, p. 925–939, fev. 2015.

MAEGAWA, Y. et al. Effects of near-infrared low-level laser irradiation on microcirculation. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 27, n. 5, p. 427–437, 2000.

MALLIANI, A. et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, v. 84, n. 2, p. 482–492, ago. 1991.

MILAN-MATTOS, J. C. et al. Influence of age and gender on the phase and strength of the relation between heart period and systolic blood pressure spontaneous fluctuations. **Journal of Applied Physiology**, v. 124, n. 3, p. 791–804, 6 dez. 2017.

MORRATO, E. H. et al. Physical Activity in U.S. Adults With Diabetes and At Risk for Developing Diabetes, 2003. **Diabetes Care**, v. 30, n. 2, p. 203–209, 1 fev. 2007.

MOURA-TONELLO, S. C. et al. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 6, n. 1, p. 13, 1 fev. 2014.

NOLLO, G. et al. Exploring directionality in spontaneous heart period and systolic pressure variability interactions in humans: implications in the evaluation of baroreflex gain. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 288, n. 4, p. H1777-1785, abr. 2005.

NOVAIS, L. et al. Anaerobic Threshold by Mathematical Model in Healthy and Post-Myocardial Infarction Men. **International Journal of Sports Medicine**, v. 37, n. 02, p. 112–118, 28 out. 2015.

PAGANI, M. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circulation Research**, v. 59, n. 2, p. 178–193, ago. 1986.

PAOLILLO, F. R. et al. Effects of infrared-LED illumination applied during high-intensity treadmill training in postmenopausal women. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 29, n. 9, p. 639–645, set. 2011.

PAOLILLO, F. R. et al. Infrared LED irradiation applied during high-intensity treadmill training improves maximal exercise tolerance in postmenopausal women: a 6-month longitudinal study. **Lasers in Medical Science**, v. 28, n. 2, p. 415–422, fev. 2013.

PEÇANHA, T.; SILVA-JÚNIOR, N. D.; FORJAZ, C. L. DE M. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 34, n. 5, p. 327–339, 2014.

PERSSON, P. B. et al. Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex sensitivity. **Journal of Hypertension**, v. 19, n. 10, p. 1699–1705, out. 2001.

PORTA, A. et al. Quantifying the strength of the linear causal coupling in closed loop interacting cardiovascular variability signals. **Biological Cybernetics**, v. 86, n. 3, p. 241–251, mar. 2002.

PORTA, A. et al. Cardiovascular control and time domain Granger causality: insights from selective autonomic blockade. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 371, n. 1997, p. 20120161–20120161, 15 jul. 2013.

PORTA, A. et al. Peripheral Resistance Baroreflex During Incremental Bicycle Ergometer Exercise: Characterization and Correlation With Cardiac Baroreflex. **Frontiers in Physiology**, v. 9, 2018.

RACZAK, G. et al. Cardiovascular response to acute mild exercise in young healthy subjects. **Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society**, v. 69, n. 8, p. 976–980, ago. 2005.

REGENSTEINER, J. G. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular exercise performance. **Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders**, v. 5, n. 3, p. 269–276, ago. 2004.

SILVA, L. E. V. et al. Revisiting the Sequence Method for Baroreflex Analysis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, 23 jan. 2019.

SINGH, D. et al. Spectral evaluation of aging effects on blood pressure and heart rate variations in healthy subjects. **Journal of Medical Engineering & Technology**, v. 30, n. 3, p. 145–150, jun. 2006.

VERMA, S. et al. Co-Existence of hypertension worsens post-exercise cardiac autonomic recovery in type 2 diabetes. **Indian Heart Journal**, v. 70 Suppl 3, p. S82–S89, dez. 2018.

VIEIRA, W. H. DE B. et al. Effects of low-level laser therapy (808 nm) on isokinetic muscle performance of young women submitted to endurance training: a randomized controlled clinical trial. **Lasers in Medical Science**, v. 27, n. 2, p. 497–504, mar. 2012.

VLADIMIROV, Y. A.; OSIPOV, A. N.; KLEBANOV, G. I. Photobiological principles of therapeutic applications of laser radiation. **Biochemistry. Biokhimiia**, v. 69, n. 1, p. 81–90, jan. 2004.

WALLIN, B. G.; FAGIUS, J. Peripheral sympathetic neural activity in conscious humans. **Annual Review of Physiology**, v. 50, p. 565–576, 1988.

WASSERMAN, K. et al. **Principles of exercise testing and interpretation**. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

WILD, S. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, v. 27, n. 5, p. 1047–1053, maio 2004.

2. ESTUDO 1 (versão em português com detalhes e inclusão de ilustrações)

“Efeito do diabetes mellitus tipo 2 no controle autonômico cardiovascular na recuperação de um exercício em intensidade moderada”¹

Juliana Cristina Milan-Mattos, Alberto Porta, Cristina de Oliveira Francisco, Amanda Magdalena Ferroli-Francisco, Vinicius Minatel, Ana Carolina Aparecida Marcondes, Natalia Valverde, Aparecida Maria Catai

¹ Manuscrito será submetido ao periódico Autonomic Neuroscience

INTRODUÇÃO

O Diabetes mellitus (DM) tornou-se, nas últimas décadas, um problema de saúde pública, principalmente devido ao aumento da prevalência e incidência do tipo 2 (DM2) (COLBERG *et al.*, 2010). Este achado se deve ao aumento do sedentarismo, dieta inadequada e incidência de obesidade e síndrome metabólica (BENICHOU *et al.*, 2018).

O DM é caracterizado por um defeito na ação e/ou secreção de insulina que acarreta na hiperglicemia, ou seja, aumento da glicemia sanguínea circulante. A alta concentração de glicose sanguínea por períodos prolongados leva a disfunção e deterioração de diversos sistemas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018), dentre eles, o sistema nervoso autonômico (SNA), que compreende o sistema nervoso autonômico simpático (SNS) e parassimpático (SNP) (MOURA-TONELLO *et al.*, 2016).

Benichou e colaboradores (BENICHOU *et al.*, 2018), em uma revisão sistemática e meta análise concluíram que tanto a modulação simpática quanto a parassimpática estão diminuídas no DM2, o que pode ser explicado devido aos efeitos nocivos da hiperglicemia, que leva a disfunção do controle autonômico cardiovascular e o aparecimento da neuropatia autonômica cardíaca (NAC). Porém um estudo recente demonstrou que indivíduos diabéticos sem o diagnóstico de NAC já apresentam prejuízo nesse controle em repouso (MOURA-TONELLO *et al.*, 2016). Ainda, nessa população, estudos demonstraram que há a redução na sensibilidade dos barorreceptores em repouso, resultando em instabilidade pressórica, aumento da ativação do SNS e redução do SNP (MOURA-TONELLO *et al.*, 2016; FRATTOLA *et al.*, 1997).

Atualmente, o exercício físico é utilizado como primeira estratégia para o tratamento não farmacológico do DM2 e é um componente central em programas para a prevenção (KIRWAN; SACKS; NIEUWOUDT, 2017), porém, essa população tende a não realizar atividade física regularmente (MORRATO *et al.*, 2007). Raczak e colaboradores (RACZAK *et al.*, 2005) identificaram que apenas uma sessão de exercício físico a 65% da FC máxima, é capaz de promover benefícios para a regulação cardíaca, por meio da melhora do sistema nervoso autonômico.

A SBR é caracterizada pela magnitude das respostas da FC frente as flutuações na PAS e é amplamente utilizada para avaliar os mecanismos de controle cardiovascular em humanos (MILAN-MATTOS *et al.*, 2017; NOLLO *et al.*, 2005; PORTA *et al.*, 2018; RACZAK *et al.*, 2005). Durante o exercício dinâmico o sistema nervoso autonômico é constantemente ativado pois a SBR é redefinida a todo instante para trabalhar em acordo com os incrementos da PA oriundas da progressão do exercício. Como a SBR está, predominantemente, sob o controle vagal, ocorre sua diminuição durante o exercício (PORTA *et al.*, 2018).

Imediatamente após a interrupção do exercício, ocorre a reativação vagal levando a retomada dos valores de PA, FC e SBR (PEÇANHA; SILVA-JÚNIOR; FORJAZ, 2014). Após alguns minutos ou horas, pode ocorrer a hipotensão pós-exercício, que está relacionada com a inibição simpática e redução da resistência vascular periférica (RVP) (HALLIWILL, 2001). O estudo do comportamento do sistema nervoso autonômico pós exercício faz se importante pois nesse momento o coração está mais vulnerável a eventos fatais devido ao desequilíbrio autonômico, ocasionando o aumento da modulação simpática cardíaca (VERMA *et al.*, 2018).

Assim, hipotetizamos que indivíduos com DM2 apresentam um prejuízo no controle autonômico cardiovascular após o exercício de carga constante com aumento da modulação simpática, redução da modulação parassimpática e sensibilidade barorreflexa.

OBJETIVO

Objetivo primário

O objetivo do estudo foi avaliar o controle autonômico cardiovascular por meio de técnicas no domínio do tempo e frequência, em uma sessão de exercício de carga constante de intensidade moderada em homens com DM2 e saudáveis.

Objetivo secundário

O objetivo do estudo foi avaliar o comportamento de variáveis hemodinâmicas e cardiovasculares, em uma sessão de exercício de carga constante de intensidade moderada em homens diabéticos e saudáveis.

MÉTODOS

População

O estudo foi composto por 39 homens, com idade entre 40 e 65 anos, alocados em dois grupos: GDM2, n=20, diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de acordo com os critérios da *American Diabetes Association* (ADA) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018) e GC, n=19, ausência de diabetes mellitus segundo os mesmos critérios. A figura 1 ilustra o fluxograma de perdas do presente estudo.

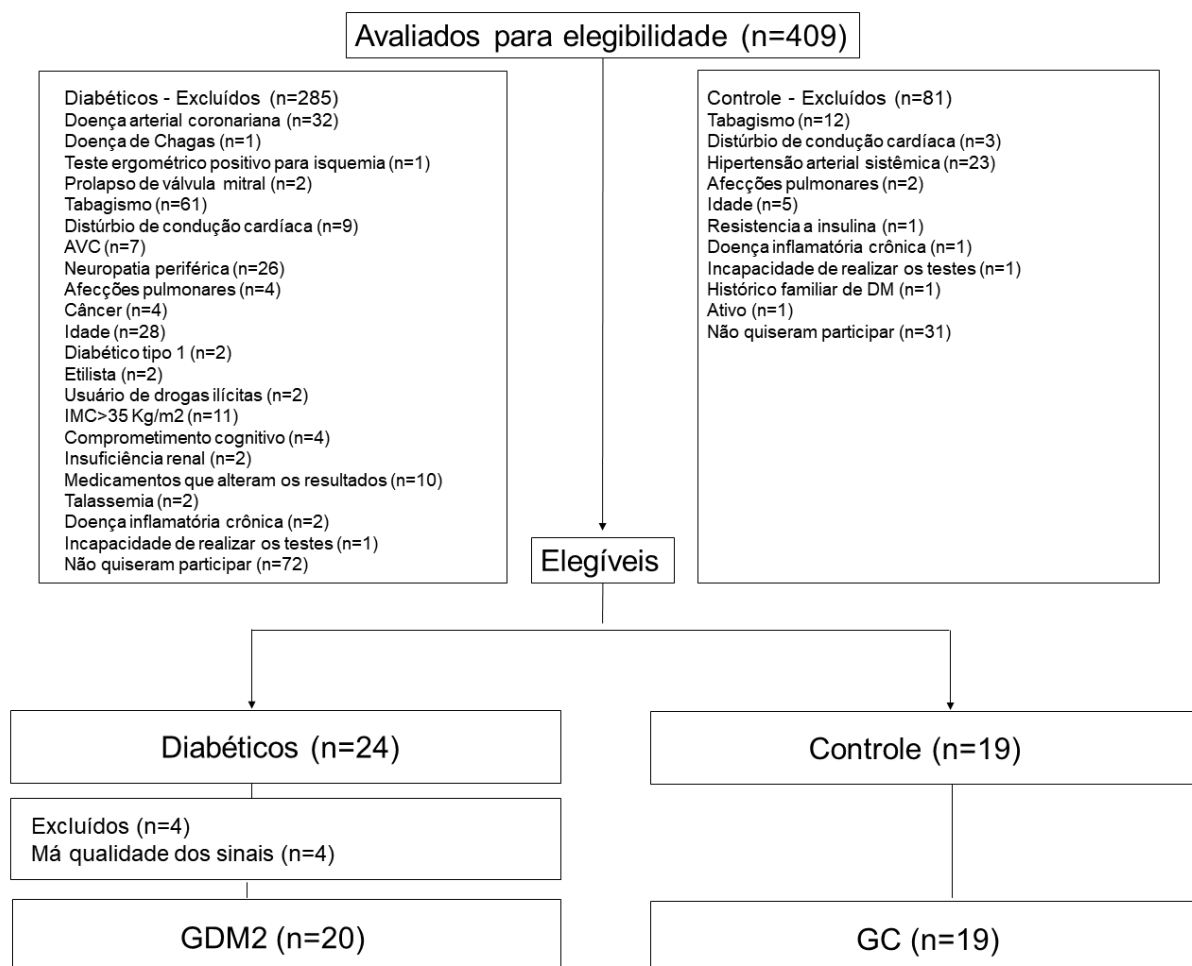


Figura 1. Fluxograma de perdas do estudo.

Os participantes foram recrutados por meio de banco de dados existente no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV) da UFSCar e por divulgação via mídia online.

Os voluntários foram informados e orientados a respeito dos procedimentos,

assim como dos métodos utilizados neste estudo e do caráter não invasivo dos experimentos. Após o esclarecimento de todas as dúvidas expostas pelos voluntários e a livre aceitação em participar da pesquisa, todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, conforme as normas do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (# 1.293.582) (ANEXO B).

Os procedimentos experimentais foram realizados no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular do Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico (NUPEF) e os procedimentos de avaliação clínica e funcional no Serviço de Fisioterapia Cardiovascular da Unidade Saúde Escola (USE), ambos no Campus da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

Critérios de não inclusão

Foram excluídos do estudo os voluntários que apresentaram: índice de massa corporal (IMC) superior a 35 kg/m²; neuropatia autonômica cardiovascular (verificada por pelo menos três testes autonômicos específico (respiração profunda e lenta – $E/I < 1,07$ e $\Delta IE < 5\text{bpm}$; taquicardia de repouso – $FC > 100\text{bpm}$; hipotensão ortostática em reação a mudança postural ativa – redução da PAS $> 30\text{mmHg}$; manobra de Valsalva - HP mais longo/mais curto $\rightarrow < 1,2$) (BOULTON *et al.*, 2005); alteração eletrocardiográfica (alterações isquêmicas do segmento ST do ECG; distúrbios de ritmo e de condução) em repouso e durante teste de exercício físico clínico ou angina induzida por esforço físico; fumantes; etilistas; usuários de drogas ilícitas ou medicamentos que afetem as repostas das variáveis estudadas; doenças cardiovasculares, respiratórias, neurológicas ou disfunções osteomioarticulares que impeçam a execução dos testes. Ainda, no grupo controle, foram excluídos os indivíduos que tinham membros diretos da família com DM2.

Planejamento geral da investigação

A sala onde foram realizados os procedimentos experimentais foi controlada artificialmente, a temperatura (22– 23°C) e a umidade relativa do ar (40–60%) foram

mantidas por condicionador de ar (Tempstar, Brasil) e, quando necessário, por umidificador de ambiente (CATAI *et al.*, 2002).

Foram feitos procedimentos de familiarização dos voluntários com os protocolos experimentais, pessoal técnico, equipamentos e materiais empregados.

Para a realização dos procedimentos experimentais, os voluntários foram orientados previamente para que na véspera e no dia do teste não realizassem esforços extenuantes, não ingerissem bebidas alcoólicas e estimulantes (chá, café, chocolate, refrigerante), alimentar-se bem e ter um bom período de sono (tempo e qualidade), fazer uma refeição leve até 2 horas antes do teste e vestir roupas e calçados confortáveis.

Procedimentos experimentais

Exame de sangue

A coleta e a análise sanguínea foram realizadas no período matutino, por profissional especializado, de acordo com os procedimentos do Laboratório onde as mesmas foram realizadas (Unilab, Unimed, São Carlos/SP).

As análises de glicemia basal, glicemia média estimada, hemoglobina glicada, insulina basal, índice HOMA R, *high density lipoprotein* (HDL), *low density lipoprotein* (LDL), *very low density lipoprotein* (VLDL), triglicérides, uréia, creatinina e proteína c-reativa ultrasensível (PCRus) foram realizadas para caracterizar os grupos estudados e para evidenciar a presença e ausência do DM2 nos grupos.

Teste de exercício clínico

O teste foi realizado com o intuito de seleção dos voluntários tendo em vista que dentre os critérios de exclusão estavam alterações eletrocardiográficas (alterações isquêmicas do segmento ST do ECG; distúrbios de ritmo e de condução) que pudessem surgir durante a realização do teste de esforço.

O procedimento foi realizado, sob a supervisão de um cardiologista, auxiliado pelo fisioterapeuta. Foi realizado um teste de esforço físico dinâmico contínuo, protocolo do tipo degrau, com o objetivo de avaliar o comportamento cardiovascular (FC, PA, ECG, sinais e sintomas) em resposta ao exercício físico dinâmico em

diferentes intensidades de esforço. O protocolo de Bruce (BRUCE, 1956) foi aplicado em esteira rolante (Master ATL, Inbramed, Porto Alegre, Brasil) e a interrupção do teste seguiu os critérios recomendados por Balady *et al.* (BALADY *et al.*, 2010).

Teste de exercício cardiopulmonar

O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) foi realizado para determinar o consumo de oxigênio (VO_2) no limiar de troca gasosa (VO_{2LTG}) e no pico do exercício (VO_{2pico}). Foi utilizado um protocolo em cicloergômetro (Quinton Corival 400, Seattle, WA, USA) com incremento contínuo de potência, baseado na fórmula proposta por Wasserman (WASSERMAN *et al.*, 2005).

As variáveis ventilatórias e metabólicas foram obtidas respiração a respiração por um sistema computadorizado de análise ergoespirométrica (Vmax Encore Série 29, Sensormedics, Yorba Linda, EUA), utilizando o *software* específico (Vmax Encore Série 29, Sensormedics, Yorba Linda, EUA) para a captação, armazenamento e processamento das variáveis.

O VO_{2LTG} foi identificado por 3 avaliadores independentes pelo método ventilatório (NOVAIS *et al.*, 2015) e o VO_{2pico} foi obtido pela média dos 30 segundos finais do exercício incremental (CATAI *et al.*, 2002). Os critérios para interrupção do teste seguiram as recomendações de Balady *et al.* (BALADY *et al.*, 2010).

Teste de exercício em carga constante (TECC)

A intensidade do TECC foi correspondente a 80% do VO_{2LTG} identificado no TECP, caracterizando desta forma um exercício de moderada intensidade.

No início do protocolo os voluntários foram instruídos a não falar desnecessariamente, respirar espontaneamente e permanecerem sentados ao lado do cicloergômetro por 10 minutos (REPOUSO). Após esse período o voluntário foi orientado a mudar-se para o cicloergômetro, onde permaneceu em repouso por mais 1 minuto e em seguida foi orientado a pedalar, em carga livre, mantendo a cadência de 60 rotações por minuto (rpm) por 3 minutos. Após essa etapa foi feito o incremento da carga pré-estabelecida e o voluntário permaneceu por 6 minutos (EXERCÍCIO), mantendo a mesma cadência. Em seguida, foi realizado o desaquecimento em carga livre por 6 minutos e 1 minuto de repouso.

Posteriormente o voluntario foi orientado a deslocar-se do cicloergômetro para a cadeira onde permaneceu por 10 minutos sentado (RECUPERAÇÃO) (figura 2).

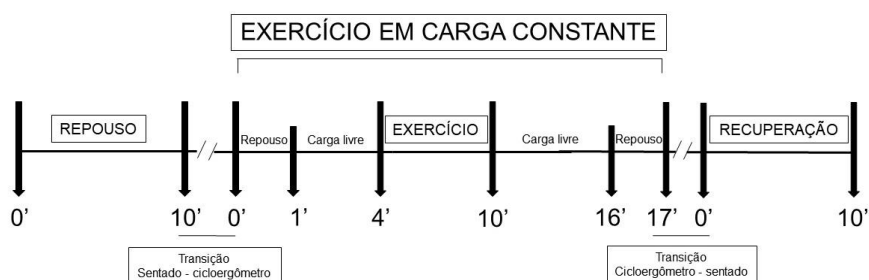


Figura 2. Ilustração do protocolo de teste de exercício em carga constante.

Durante todo o TECC, o traçado eletrocardiográfico foi monitorado continuamente na derivação MC5, por um bioamplificador para sinais de ECG (BioAmp FE132, ADInstruments, Austrália) e a pressão arterial (PA) foi obtida continuamente por fotopletismografia, utilizando o equipamento Finometer Pro® (Finapres Medical System, Amsterdam, Holanda) posicionado no dedo médio do membro superior esquerdo. Os sinais de ECG e PA foram acoplados por meio de um sistema de aquisição de sinais biológicos (Power Lab 8/35 – ADInstruments, Austrália) (Figura 3). Ainda, o voluntário foi perguntado a respeito do cansaço nos membros inferiores, dispnéia e dor no peito, escolhendo uma nota para cada um desses itens de acordo com a Escala de Borg (CR10).

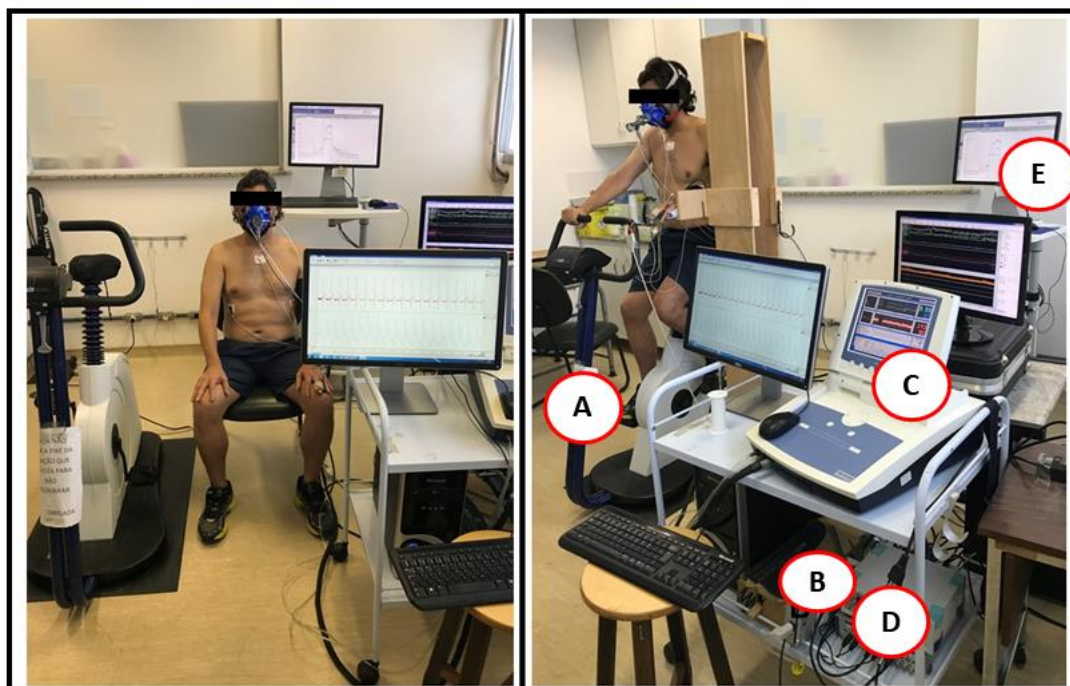


Figura 3. Ilustração do procedimento experimental de coleta dos sinais eletrocardiográficos e pressão de pulso, em repouso e exercício. A) cicloergômetro (Quinton Corival 400, Seattle, WA, USA); B) sistema de captação do ECG (BioAmp FE132, ADInstruments, Austrália); C) sistema de captação da pressão de pulso Finometer Pro® (Finapres Medical System, Amsterdam, Holanda); D) sistema de aquisição de sinais biológicos (PowerLab® 8/35, ADInstruments, Austrália); E) sistema computadorizado de análise ergoespirométrica (Vmax Encore Série 29, Sensormedics, Yorba Linda, EUA).

Análise de dados

Extração das series batimento a batimento

Após a detecção do complexo QRS no eletrocardiograma foi feita a localização de seu pico utilizando interpolação parabólica. Os intervalos R-R foram então calculados como a distância temporal entre dois vértices parabólicos consecutivos. O valor máximo de pressão arterial encontrado dentro um intervalo R-R foi considerado como a PAS e o valor mínimo foi considerado como a PAD. A ocorrência dos picos de PAS e do complexo QRS foi cuidadosamente checada para evitar detecções incorretas, batimentos não detectados e batimentos ectópicos. A sequência de valores de intervalos RR em milissegundos (ms), PAS e PAD em milímetros de mercúrio (mmHg) constituíram as séries batimento a batimento utilizadas para as análises no domínio do tempo e frequência (PORTA *et al.*, 2018).

Após a extração das séries foram escolhidas sequências estáveis de 256 pontos nas condições REPOUSO, EXERCÍCIO e RECUPERAÇÃO (TASK FORCE, 1996) para as análises no domínio do tempo e REPOUSO e RECUPERAÇÃO para as análises no domínio da frequência (figura 4). O trecho escolhido em cada uma das condições foi utilizado para todas as análises.

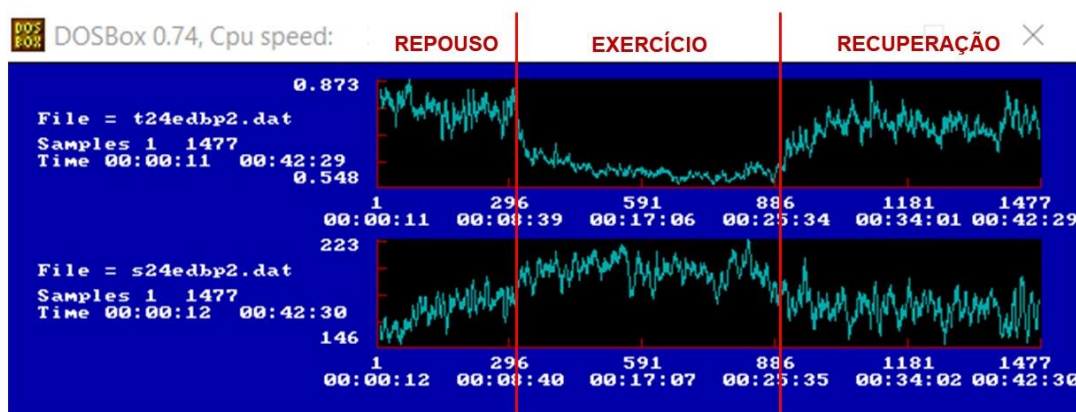


Figura 4. Ilustração de um tacograma (painel superior) e sistograma (painel inferior) de um dos sujeitos do estudo, em REPOUSO, EXERCÍCIO e RECUPERAÇÃO.

Análise no domínio do tempo – Variabilidade da FC, PAS, PAD e SBR

A média (μ) e a variância (σ^2) foram calculadas para as séries de iRR, PAS e PAD (TASK FORCE, 1996).

Para a análise da SBR foi utilizado o método da sequência (BERTINIERI *et al.*, 1985; PORTA *et al.*, 2018), que consiste na identificação de sequencias consecutivas de 3 ou mais pontos onde há o aumento ou diminuição da PAS e iRR simultaneamente. A partir desta identificação, era realizada uma regressão linear em cada sequência encontrada para estimar a inclinação da linha de regressão no plano. O índice de SBR foi calculado pela média da inclinação da linha de regressão em todas as sequencias (figura 5).

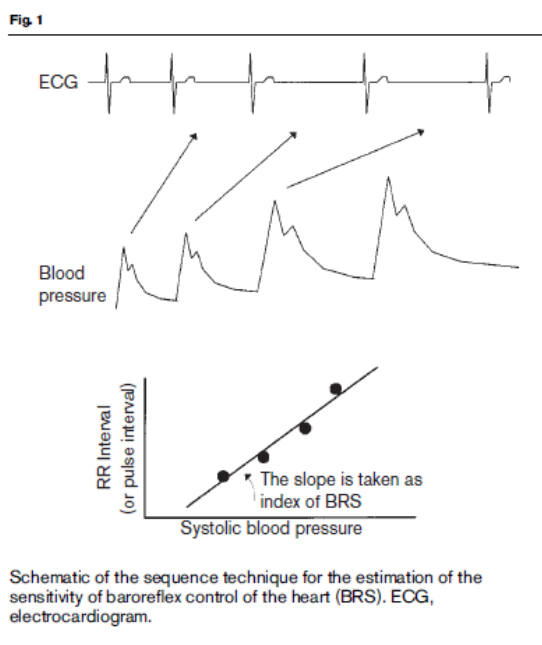


Figura 5. Ilustração do método da sequência utilizado para a análise da SBR. Adaptado de Persson *et al.*, 2001 (PERSSON *et al.*, 2001).

Análise no domínio da frequência - Variabilidade da FC, PAS, PAD e SBR

A análise espectral foi realizada por modelo auto regressivo (MALLIANI *et al.*, 1991; PAGANI *et al.*, 1986) nas sequencias de iRR, PAS e PAD previamente selecionadas.

Para as sequencias de iRR foram considerados o componente de BF em unidades normalizadas (BFun) (BF: 0,04-0,15 Hz). A normalização consistiu na divisão da potência do componente espectral (BF) pela potência total menos a potência abaixo de 0,04 Hz, multiplicando a razão por 100 (MALLIANI *et al.*, 1991; PAGANI *et al.*, 1986). E o componente AF (AF: 0,15-0,50 Hz) foi calculado em unidades absolutas (TASK FORCE, 1996)

O componente BFun representa melhor a modulação cardíaca simpática. Já o componente AF é um indicador da modulação cardíaca vagal (TASK FORCE 1996).

Para as sequencias de PAS e PAD foi avaliado apenas o componente de BF em unidades absolutas.

A frequência respiratória foi avaliada para assegurar que esta se encontrava na faixa incluída na banda de AF.

Para a SBR foi realizada a análise espectral cruzada, por modelo bivariado auto regressivo (NOLLO *et al.*, 2005), medida no ponto máximo de coerência (GULLI *et al.*, 2003) e realizada na banda de baixa frequência, relacionada com a atividade barorreflexa (TASK FORCE, 1996).

Nesta metodologia foi avaliada a função de coerência (K^2), que é definida como a magnitude ao quadrado da densidade espectral cruzada normalizada pelo produto da densidade espectral de cada um dos espectros. A coerência varia de 0 a 1, e quantifica a relação linear entre as duas séries (DE BOER; KAREMAKER; STRACKEE, 1985). Função de transferência, que compreende a fase e o ganho da função de transferência (α_{FT}). A função de transferência fornece uma caracterização, no domínio da frequência, da relação linear entre um sinal, considerado como sinal de entrada ou efeito e outro, considerado como sinal de saída ou causa. A fase da função de transferência representa a medida do atraso entre a alteração no sinal de entrada e a mudança resultante no sinal de saída. A unidade da fase é o radiano (rad). O valor de 0 rad indica que não há atraso entre as séries (PORTA *et al.*, 2002). O α_{FT} é a medida de quanto a função de saída (iRR) altera para uma dada mudança na função de entrada (PAS). A unidade do ganho é a unidade do sinal de saída dividido pela unidade do sinal de entrada, neste caso, ms/mmHg (NOLLO *et al.*, 2005) (figura 6).

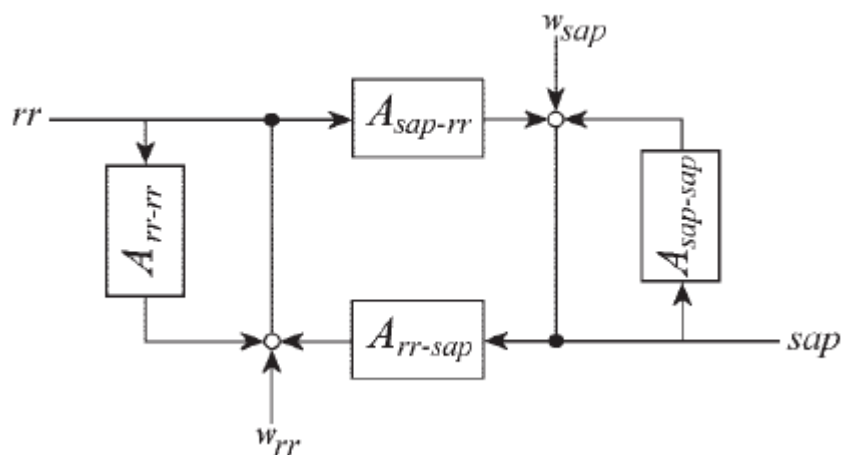


Figura 6. Ilustração de um modelo bivariado autorregressivo para descrição da interação da variabilidade das séries dos intervalos R-R e pressão arterial sistólica (PAS). O ponto inicial das séries de intervalos R-R (rr) e PAS (sap) são o resultado de auto-influências (blocos A_{rr-rr} e $sap-sap$), as influências mútuas (blocos A_{rr-sap} e A_{sap-rr}), e efeitos de fontes de ruídos independentes (representados pelos sinais de

ruído branco W_{rr} e W_{sap}). Fonte: Material adaptado de NOLLO, G. *et al.*. Am J Physiol Heart Circ Physiol., v. 288, p. H1777-H1785, 2005 (NOLLO *et al.*, 2005).

Análise das variáveis cardiovasculares, metabólicas e ventilatórias

Para as variáveis ventilatórias (VCO_2 , VE, VC e FR), metabólicas (VO_2) e cardiovasculares (FC, PAS, PAD, DC, VS e RVP) foi feita a média dos 30 segundos finais do 1°, 5° e 10° min de REPOUSO; 1° min de repouso no cicloergômetro; 3° min do aquecimento em carga livre; 1°, 3° e 6° min do EXERCÍCIO; 1°, 2° e 6° do desaquecimento em carga livre; 1° min de repouso no cicloergômetro e 1°, 5° e 10° min de RECUPERAÇÃO.

Análise estatística

Foi utilizado o *software* SigmaPlot 11.0 (Systat, USA, 2011) sendo empregado o teste de *Shapiro-Wilk* para verificar a normalidade dos dados e teste de Levene para verificar a igualdade de variância.

Para a comparação entre os grupos das variáveis idade, dados antropométricos, exames de sangue, variáveis cardiovasculares, metabólicas e ventilatórias foi realizado o Test t ou teste de Mann-Whitney, de acordo com a normalidade dos dados. Para as análises no domínio do tempo e frequência da VFC, VPA e SBR foi feito o teste *One Way* de medidas repetidas ou teste de Friedman para a comparação REPOUSO, EXERCÍCIO e RECUPERAÇÃO em cada grupo estudado.

RESULTADOS

Características dos participantes do estudo

Em relação a idade e características antropométricas, não houve diferenças entre os grupos estudados. A média do tempo de DM2 neste grupo foi de 10 anos (tabela 1).

Como esperado, o GDM2 apresentou valores significativamente maiores para as variáveis relacionadas a doença (glicemia basal, glicemia média estimada, hemoglobina glicada, insulina basal, HOMA R). Ainda o GDM2 apresentou maiores

valores de *VLDL*, triglicérides e creatinina, e menor valor de *HDL*. Os grupos foram semelhantes em relação a *LDL*, ureia e PCRus (tabela 1).

Tabela 1: Idade, tempo de diabetes, dados antropométricos e exame de sangue dos grupos estudados.

	GC (n=19)	GDM2 (n=20)
Idade (anos)	53±4	55±7
Tempo de diabetes (anos)	-	10±6
Dados antropométricos		
Estatura (m)	1,71±0,07	1,71±0,08
Massa Corporal (Kg)	80,68±6,43	82,20±7,06
IMC (Kg/m ²)	27,46±2,92	28,18±2,10
Exames de sangue		
Glicemia basal (mg/dl)	99,26±9,76	154,90±54,37*
Glicemia média estimada (mg/dl)	102,34±9,27	175,10±46,50*
Hemoglobina glicada (%)	5,19±0,32	7,75±1,67*
Insulina Basal (uU/ml)	7,83±2,93	11,95±4,60*
HOMA R	1,89±0,70	4,55±2,33*
HDL (mg/dl)	46,42±10,14	38,70±7,28*
LDL (mg/dl)	134,61±36,36	129,74±60,91
Triglicérides (mg/dl)	166,63±99,92	195,05±89,22*
VLDL (mg/dl)	29,78±13,03	35,68±9,76*
Ureia (mg/dl)	30,83±5,97	36,58±9,77
Creatinina (mg/dl)	0,93±0,11	1,08±0,27*
PCRus (mg/L)	1,71±1,52	2,00±2,30

Dados expressos em média ± desvio-padrão. Test t ou Mann-Whitney, de acordo com a normalidade dos dados. *p<0.05. IMC = Índice de Massa Corpórea; HDL = *High Density Lipoproteins*; PCRus = Proteína C Reativa-Ultra Sensível; LDL = *Low Density Lipoproteins*; VLDL = *very low density lipoprotein*; Valores de referência: Glicemia basal: 70 a 100 mg/dl; Hemoglobina glicada: <7,0%; Glicemia média estimada: <150 (mg/dl); Insulina Basal: < 29,1 uU/ml; HOMA R: < 3,0; PCRus: <3,0 mg/L; HDL: > 40 mg/dl; LDL:<129 mg/dl; Triglicérides: <150mg/dl; VLDL: <26 mg/dl; Ureia: 10 a 50mg/dl; Creatinina: 0,6 a 1,2mg/dl.

Todos os participantes do GDM2 faziam uso de medicamento para o DM2. Além dos medicamentos para controle glicêmico, oito voluntários (40% da amostra) faziam uso de medicamentos para hipertensão arterial, 12 voluntários (60% da amostra) usavam medicamento para controle da dislipidemia e ou hipertrigliceridemia.

A tabela 2 mostra os resultados do TECP realizado previamente para determinação da carga do TECC. Os grupos realizaram o TECP com carga de

incremento semelhante. Já no limiar de troca gasosa, os grupos diferiram apenas com relação a carga (W), onde o GC apresentou maiores valores. No pico do exercício, o GDM2 apresentou menores valores de FC, carga e VO₂ relativo e maior valor de PAS, já a PAD não foi diferente entre os grupos.

Tabela 2. Variáveis obtidas no limiar de troca gasosa e pico do TECP nos grupos estudados.

	GC (n=19)	GDM2 (n=20)
Incremento (W)	17±2	17±2
Limiar de troca gasosa		
FC (bpm)	107±15	98±18
PAS (mmHg)	176±19	183±15
PAD (mmHg)	85±10	88±9
VO ₂ (ml/kg/min)	14,78±4,45	12,07±2,28
Carga (Watts)	92±30	71±20*
Pico		
FC (bpm)	143±12	128±13*
PAS (mmHg)	209±17	227±16*
PAD (mmHg)	102±10	110±15
VO ₂ (ml/kg/min)	24,32±5,53	20,53±3,96*
Carga (Watts)	161±31	134±28*
Classificação (AHA)		
Regular	8 (42%)	2 (10%)
Fraca	9 (47%)	16 (80%)
Muito fraca	2 (11%)	2 (10%)

Dados expressos em média ± desvio-padrão. Test t ou Mann-Whitney, de acordo com a normalidade dos dados. *p<0.05. FC: frequência cardíaca; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; VO₂: consumo de oxigênio

A partir do TECP foi identificada a carga constante utilizada no TECC. Os grupos foram diferentes (p=0,015) com relação a esta variável, onde o GDM2 apresentou menores valores (GDM2:57±16 watts e GC: 74±24 watts).

A figura 7 mostra o comportamento do VO₂ relativo, captado respiração a respiração durante o TECC dos grupos estudados. Os grupos diferiram apenas na média dos 30 segundos finais do 1º minuto de carga constante, onde o GDM2 apresentou menores valores (8,08±1,78 x 10,40±2,98, p=0,006).

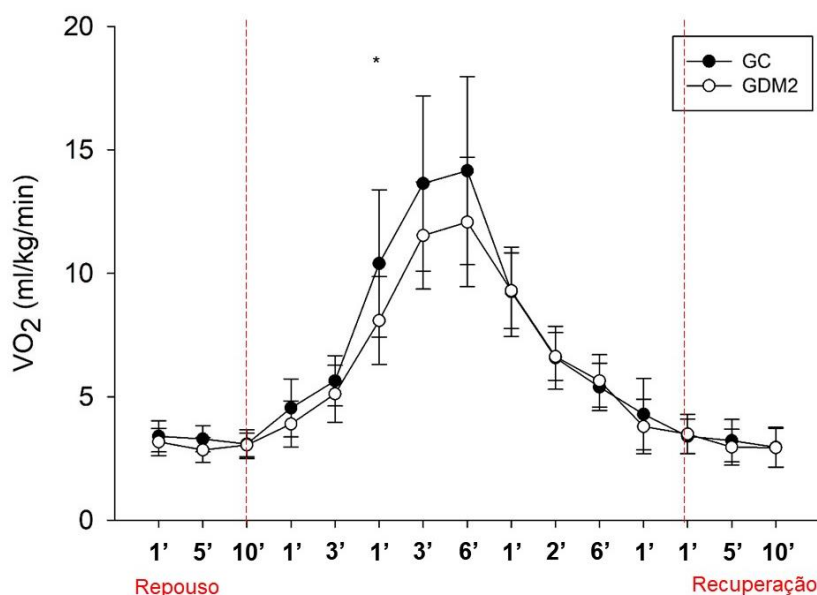


Figura 7. Comportamento do consumo de oxigênio durante o TECC nos grupos estudados. Média e desvio padrão dos 30 segundos finais do 1º, 5º e 10º min de REPOUSO; 1º min de repouso no cicloergômetro; 3º min do aquecimento em carga livre; 1º, 3º e 6º min do EXERCÍCIO; 1º, 2º e 6º do desaquecimento em carga livre; 1º min de repouso no cicloergômetro e 1º, 5º e 10º min de RECUPERAÇÃO. VO₂ (ml/Kg/min): consumo de oxigênio (mililitros/quilo/minuto).

A figura 8 mostra os gráficos referentes as variáveis ventilatórias (VCO₂, VC, VE e FR) obtidas respiração a respiração durante o TECC dos grupos estudados. Os grupos foram semelhantes em relação a ventilação (VE). A FR não foi diferente entre os grupos, com exceção do 1º REPOUSO, onde o GDM2 apresentou maiores valores (17 ± 10 x 13 ± 3 , $p=0,026$). O VC foi menor no GDM2 no 1º ($0,66 \pm 0,18$ x $0,83 \pm 0,30$, $p=0,034$), 5º ($0,62 \pm 0,16$ x $0,74 \pm 0,22$, $p=0,041$) e 10º ($0,65 \pm 0,20$ x $0,71 \pm 0,13$, $p=0,041$) do REPOUSO e 1º ($0,98 \pm 0,17$ x $1,25 \pm 0,25$, $p < 0,001$), 3º ($1,35 \pm 0,19$ x $1,55 \pm 0,33$, $p=0,027$) do EXERCÍCIO.

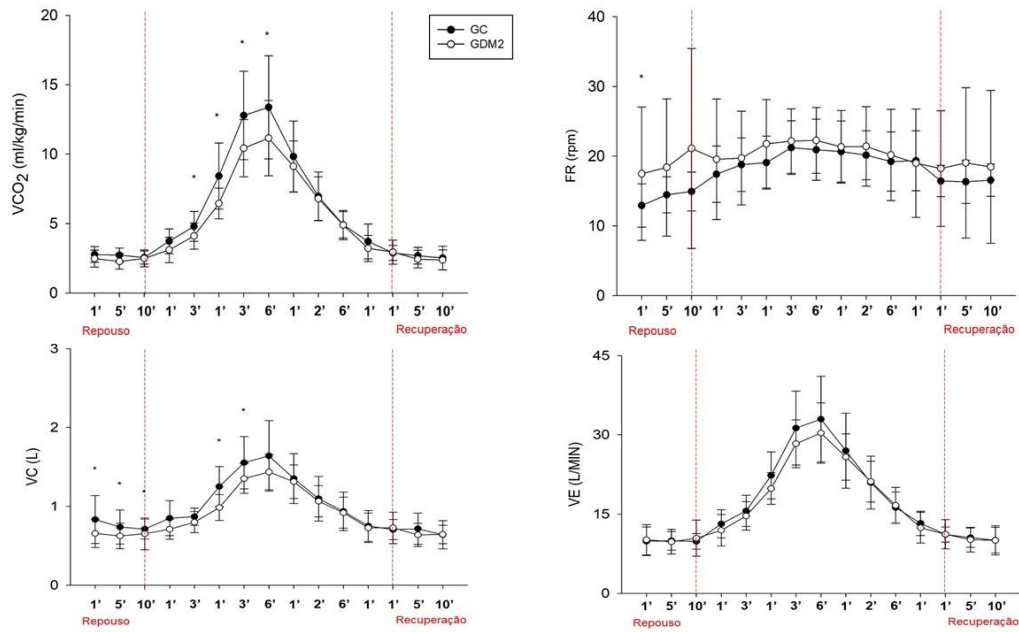


Figura 8. Comportamento das variáveis ventilatórias durante o TECC nos grupos estudados. Média e desvio padrão dos 30 segundos finais do 1°, 5° e 10° min de REPOUSO; 1° min de repouso no cicloergômetro; 3° min do aquecimento em carga livre; 1°, 3° e 6° min do EXERCÍCIO; 1°, 2° e 6° do desaquecimento em carga livre; 1° min de repouso no cicloergômetro e 1°, 5° e 10° min de RECUPERAÇÃO. VCO₂: produção de gás carbônico (mililitro/quilo/minuto); VC (L): volume corrente (litros); FR (rpm): frequência respiratória (respirações por minuto); VE (L/min): ventilação (litros/minuto). Test t ou teste de Mann-Whitney, de acordo com a normalidade dos dados. *diferença entre os grupos, $p < 0,05$.

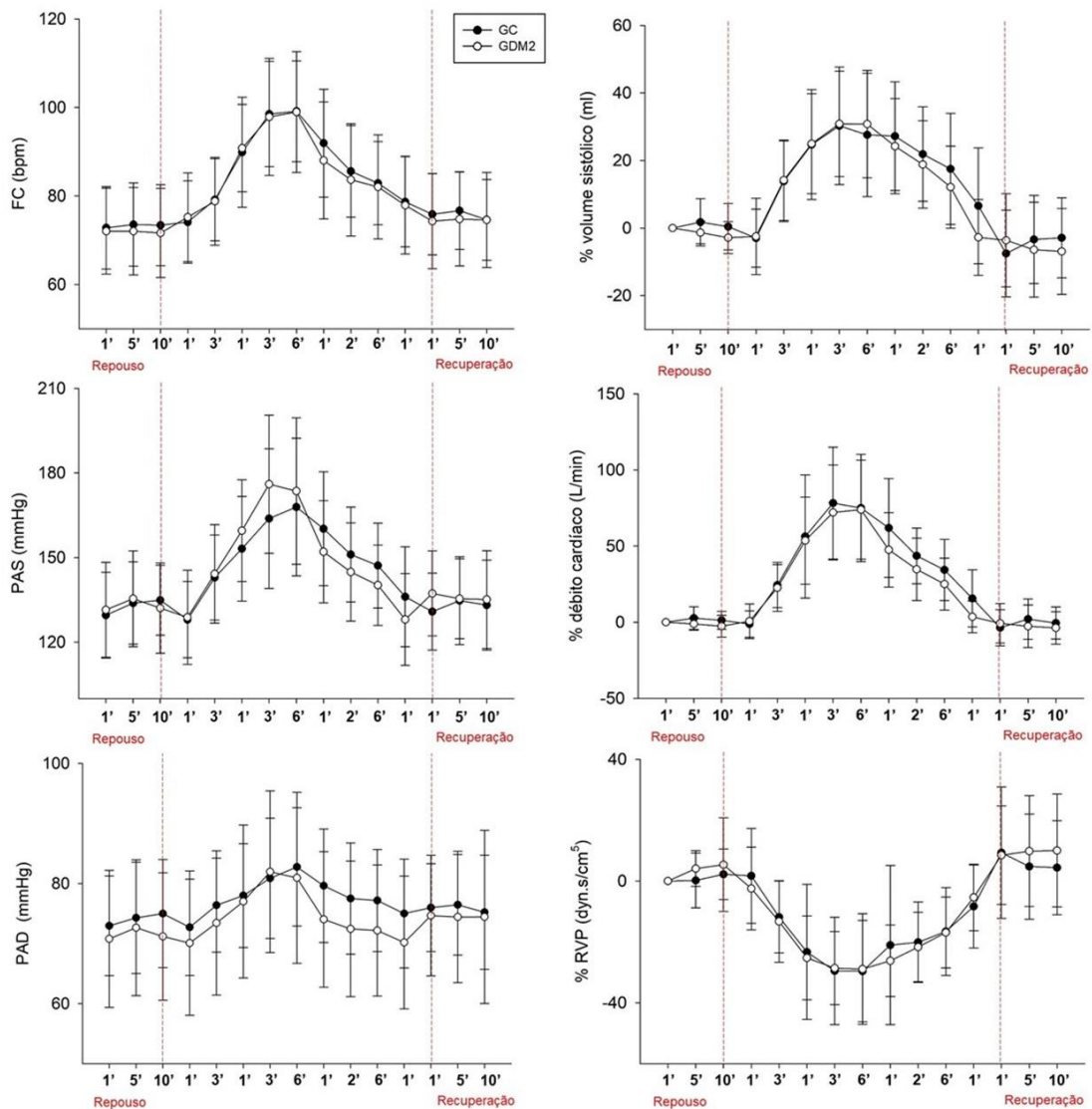


Figura 9. Comportamento das variáveis ventilatórias durante o TECC nos grupos estudados. Média e desvio padrão dos 30 segundos finais do 1^o, 5^o e 10^o min de REPOUSO; 1^o min de repouso no cicloergômetro; 3^o min do aquecimento em carga livre; 1^o, 3^o e 6^o min do EXERCÍCIO; 1^o, 2^o e 6^o do desaquecimento em carga livre; 1^o min de repouso no cicloergômetro e 1^o, 5^o e 10^o min de RECUPERAÇÃO. FC (bpm): frequência cardíaca (batimentos por minuto); PAS (mmHg): pressão arterial sistólica (milímetros de mercúrio); PAD (mmHg): pressão arterial diastólica (milímetros de mercúrio). Test t ou teste de Mann-Whitney, de acordo com a normalidade dos dados. *diferença entre os grupos, $p < 0,05$.

O VCO_2 foi menor no GDM2 no 3^o do aquecimento ($4,10 \pm 0,95$ x $4,78 \pm 1,07$, $p = 0,044$), 1^o ($6,44 \pm 1,11$ x $8,41 \pm 1,38$, $p = 0,004$), 3^o ($10,42 \pm 2,06$ x $12,78 \pm 1,18$, $p = 0,020$) e 6^o ($11,15 \pm 2,71$ x $13,37 \pm 3,71$, $p = 0,042$) do EXERCÍCIO.

A figura 9 contempla os dados referentes as variáveis cardiovasculares (FC, PAS, PAD, %volume sistólico, %débito cardíaco, (%RVP) obtidas batimento a batimento durante o TECC dos grupos estudados. Os grupos tiveram

comportamento semelhantes para todas as variáveis cardiovasculares avaliadas durante a intensidade moderada de exercício físico.

Domínio do tempo – Variabilidade da FC, PAS, PAD e SBR

Para esta análise foi feita a comparação individual dos grupos para avaliar o período de recuperação pós exercício (tabela 3).

No GC as variáveis μ_{iRR} , σ^2_{iRR} foram menores e a FC foi maior no EXERCÍCIO quando comparado ao REPOUSO e RECUPERAÇÃO.

O GDM2 apresentou os mesmos resultados, porem para as variáveis μ_{iRR} e FC houve também diferença estatística entre o REPOUSO E RECUPERAÇÃO, onde a μ_{iRR} foi menor e a FC maior na RECUPERAÇÃO quando comparado ao REPOUSO. Este achado identifica que o GDM2 não conseguiu atingir os valores basais no mesmo período de recuperação pós exercício que o GC.

A μ_{PAS} e μ_{PAD} apresentaram o mesmo comportamento para os dois grupos, com redução dos valores no EXERCÍCIO quando comparado ao REPOUSO e RECUPERAÇÃO. A σ^2_{PAS} e σ^2_{PAD} não apresentaram alteração no EXERCÍCIO comparado ao REPOUSO e RECUPERAÇÃO.

Em relação a SBR, os grupos foram semelhantes, o α_{seq} foi menor no EXERCÍCIO quando comparado ao REPOUSO e RECUPERAÇÃO. Já a porcentagem de sequências ($\%_{Seq}$) foi menor no EXERCÍCIO quando comparado ao REPOUSO e RECUPERAÇÃO no GC. No GDM2 houve diferença estatística apenas entre o EXERCÍCIO e o REPOUSO.

Domínio da frequência - Variabilidade da FC, PAS, PAD e SBR

Para esta análise foi feita a comparação individual dos grupos para avaliar o período de recuperação pós exercício (tabela 4).

O GDM2 apresentou maior modulação simpática, avaliada pelo índice BFun do iRR, no período de RECUPERAÇÃO comparado ao REPOUSO. O GC não apresentou diferença estatística nos índices da VFC.

O índice BF da PAS não foi diferente nas duas condições (REPOUSO e RECUPERAÇÃO) nos dois grupos. Já na PAD, o GC obteve maiores valores de BF na RECUPERAÇÃO quando comparado ao REPOUSO.

Para a SBR, o GDM2 apresentou fase mais negativa na RECUPERAÇÃO quando comparado ao REPOUSO. As demais variáveis (K^2 e α_{FT}) foram semelhantes no REPOUSO e RECUPERAÇÃO para ambos os grupos.

Tabela 3. Índices da VFC, VPA e SBR no domínio do tempo dos grupos estudados.

	REPOUSO		EXERCÍCIO		RECUPERAÇÃO	
	GC	GDM2	GC	GDM2	GC	GDM2
Intervalo R-R						
μ_{iRR}	855,03±117,11	846,81±106,90	590,49±74,18*	619,46±75,61*	838,69±121,76#	814,02±103,13# ⁱ
σ^2_{iRR}	1638,75±2084,05	679,30±510,00	212,76±225,12*	150,31±104,64*	1241,04±858,90#	767,55±558,81#
FC	71±10	72±9	103±13*	98±13*	73±10#	75±10# ⁱ
Pressão arterial sistólica						
μ_{PAS}	134,33±14,58	132,03±16,75	178,43±28,29*	176,29±27,42*	133,70±16,22#	130,78±13,52#
σ^2_{PAS}	43,53±20,84	41,48±24,80	55,10±29,98	52,21±31,38	45,22±22,87	56,62±41,40
Pressão arterial diastólica						
μ_{PAD}	74,13±10,04	71,18±13,98	81,04±8,91*	83,08±12,99*	75,55±9,69#	72,30±11,30#
σ^2_{PAD}	16,16±13,64	15,19±16,80	19,38±11,37	13,84±7,29	17,32±10,09	14,82±12,01
Sensibilidade barorreflexa						
% _{Seq}	7,35±4,93	5,92±5,46	1,98±1,37*	2,06±1,68*	6,06±3,51#	4,70±3,74
α_{seq}	6,09±3,58	4,57±2,79	2,01±1,53*	2,15±1,37*	5,84±2,87#	4,30±2,30#

*diferença REPOUSO X EXERCÍCIO; #diferença EXERCÍCIO x RECUPERAÇÃO; ⁱdiferença REPOUSO X RECUPERAÇÃO. μ_{iRR} : média dos intervalos R-R; σ^2_{iRR} : variância dos intervalos R-R; μ_{PAS} : média da pressão arterial da sistólica; σ^2_{PAS} : variância da pressão arterial sistólica; μ_{PAD} : média da pressão arterial diastólica; σ^2_{PAD} : variância da pressão arterial diastólica; %_{Seq}: porcentagem de sequências; α_{seq} : índice de SBR. One Way Repeated Measures Analysis of Variance ou Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks (Tukey post-hoc).

Tabela 4: Índices da VFC, VPA e sensibilidade barorreflexa no domínio da frequência dos grupos estudados.

	REPOUSO		RECUPERAÇÃO	
	GC	GDM2	GC	GDM2
<i>Intervalo R-R</i>				
BF un	58,68±26,34	59,00±20,73	66,93±23,15	73,42±14,05 [†]
AF [ms]	245,55±265,43	157,71±166,90	171,19±241,89	129,14±118,20
<i>Pressão arterial sistólica</i>				
BF [mmHg]	13,33±11,32	16,29±13,97	26,34±23,25	20,27±14,33
<i>Pressão arterial diastólica</i>				
BF [mmHg]	6,28±6,37	5,89±5,52	9,95±8,35 [†]	7,34±5,79
<i>Sensibilidade barorreflexa</i>				
K ² (BF)	0,75±0,13	0,79±0,13	0,76±0,16	0,75±0,14
Fase (BF) [rad]	-1,10±0,54	-1,13±0,40	-1,34±0,38	-1,37±0,30 [†]
α _{FT} (BF) [ms/mmHg]	6,17±3,42	4,98±2,26	5,30±2,86	5,17±3,10

Dados expressos em média±desvio padrão. BFun: baixa frequência em unidades normalizadas; AF (ms): alta frequência (milissegundos); BF (mmHg): baixa frequência (milímetros de mercúrio); K² (BF): coerência (baixa frequência); Fase (BF) [rad]: fase (baixa frequência [radianos]); α_{FT} (BF) [ms/mmHg]: índice da SBR (baixa frequência) [milissegundos/milímetros de mercúrio].[†]diferença REPOUSO X RECUPERAÇÃO: One Way Repeated Measures Analysis of Variance ou Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks (Tukey post-hoc).

DISCUSSÃO

Os principais achados do estudo foram, no domínio do tempo: 1) o GDM2 não foi capaz de retornar aos valores basais para as variáveis μ_{iRR} e FC; 2) a SBR foi semelhante em ambos os grupos em REPOUSO, EXERCÍCIO e RECUPERAÇÃO; no domínio da frequência: 3) o GDM2 apresentou maior modulação simpática (BFun - iRR) na RECUPERAÇÃO em comparação ao REPOUSO; 4) o GDM2 apresentou Fase (BF) mais negativa na RECUPERAÇÃO em comparação ao REPOUSO, indicando maior modulação simpática no período de RECUPERAÇÃO.

Como esperado, os grupos foram diferentes em relação a glicemia basal, glicemia média estimada, hemoglobina glicada, insulina basal, HOMA R, HDL, VLDL e triglicérides (COMMITTEE*, 2009; MOURA-TONELLO *et al.*, 2016). Ainda, embora dentro dos valores de normalidade, a creatinina foi maior no GDM2. O aumento nas concentrações séricas de creatinina pode estar relacionada a alterações na taxa de filtração glomerular em consequência da hiperglicemia crônica (ADERIBIGBE *et al.*, 2018).

O teste de exercício incremental também identificou que indivíduos diabéticos apresentam capacidade aeróbica reduzida evidenciada por menores valores de VO_2 pico. Em concordância com nossos achados, diversos estudos identificaram, em um teste incremental, menor VO_2 e carga no pico do exercício em diabéticos (FANG *et al.*, 2005; FRANCISCO *et al.*, 2014; REGENSTEINER, 2004). Este achado pode estar relacionado ao baixo controle glicêmico nesta população (FANG *et al.*, 2005). A hiperglicemia crônica pode levar ao comprometimento da função endotelial, prejudicando o transporte e utilização do oxigênio (FANG *et al.*, 2005; FRANCISCO *et al.*, 2014).

Durante o TECC não foram evidenciadas diferenças significativas nas variáveis cardiovasculares, metabólicas e ventilatórias, pois ambos os grupos realizaram esse teste em carga equivalente a 80% do VO_{2LTG} .

A variabilidade dos iRR demonstrou, no domínio do tempo, que os diabéticos não foram capazes de retornar aos valores basais nas variáveis média e FC. No domínio da frequência, o mesmo grupo mostrou predominância simpática no período de RECUPERAÇÃO (BFun), mostrando, mais uma vez, a inabilidade em retornar aos valores basais.

O exercício físico, tem efeitos sobre a modulação autonômica pois gera um estresse fisiológico (VERMA *et al.*, 2018), levando a redução da modulação parassimpática e predominância da modulação simpática. Em indivíduos saudáveis, a interrupção do exercício altera o equilíbrio em direção a predominância parassimpática, refletindo no retorno da FC e PAS aos valores basais (RACZAK *et al.*, 2005).

Diversos estudos se propuseram a avaliar a VFC e/ou a resposta da FC pós-exercício em diabéticos (CHENG *et al.*, 2003; JAE *et al.*, 2009; VERMA *et al.*, 2018). Em nosso estudo, o período de 10 minutos de recuperação não foi suficiente para que os diabéticos retornassem ao equilíbrio basal, ou seja, retornassem aos valores iniciais de FC, iRR e retorno da predominância da modulação parassimpática. Verma e colaboradores (VERMA *et al.*, 2018) também identificaram uma recuperação mais lenta em diabéticos após um teste de exercício máximo, nos índices da VFC no domínio do tempo. Estes achados nos permitem concluir que o DM2 impacta negativamente a resposta frente a mecanismos estressores como o exercício e o principal responsável por isso é o mecanismo de barorreflexo (VERMA *et al.*, 2018).

A SBR é uma importante ferramenta para a avaliação do controle autonômico cardiovascular e produz informações clínicas relevantes. Sabe-se que o DM afeta a SBR em situações de repouso (MOURA-TONELLO *et al.*, 2016; FRATTOLA *et al.*, 1997), porém pouco se sabe sobre seu comportamento no período de recuperação pós exercício de carga constante. Nesse sentido, não é do nosso conhecimento estudos que tiveram essa proposição.

A SBR avaliada pelo α , no domínio do tempo e frequência não obteve resultados significativos, porém a análise espectral cruzada, avaliada pela variável fase foi concordante com os achados da VFC. Na recuperação, o GDM2 não retomou aos valores basais, permanecendo com a fase mais negativa, evidenciando a predominância da modulação simpática (HALÁMEK *et al.*, 2003; MILAN-MATTOS *et al.*, 2017).

A fase representa o espaço de tempo entre a captação da alteração da PA por meio dos receptores de estiramento, localizados no arco aórtico e seio

carotídeo, e a variação dos iRR, na tentativa de normalizar os valores de PA (NOLLO *et al.*, 2005). Diversos autores realizam a análise espectral cruzada para avaliar a SBR, porém não interpretam os resultados referentes a fase e coerência. Essas variáveis são utilizadas apenas para checar a confiabilidade dos dados do α (BARANTKE *et al.*, 2008; FAUVEL *et al.*, 2007; SINGH *et al.*, 2006). Porém, segundo Halánek e colaboradores (HALÁMEK *et al.*, 2003) a fase tem um importante papel na regulação da PA, pois ela representa a estabilidade do sistema e pode estar prejudicada independente da alteração do índice α .

Um estudo recente do nosso grupo demonstrou que a fase apresentou comportamento semelhante ao α da análise espectral cruzada, no processo de envelhecimento saudável, demonstrando que esse índice pode também ser uma importante ferramenta para avaliar a redução do controle autonômico cardiovascular (MILAN-MATTOS *et al.*, 2017).

A variabilidade da pressão arterial sistólica e diastólica não evidenciou o comportamento identificado na análise da VFC, provavelmente devido ao fato de que 40% dos participantes do GDM2 utilizavam medicamentos para hipertensão. Vale ressaltar que não foram incluídos no estudo participantes que faziam uso de medicamentos anti-hipertensivos da classe de betabloqueadores.

CONCLUSÃO

Este é o primeiro estudo a avaliar o controle autonômico cardiovascular de diabéticos pós exercício de carga constante. O presente estudo identificou prejuízo do controle autonômico cardiovascular na recuperação do exercício em DM2, avaliado pela VFC e SBR.

Implicações clínicas

Esses achados têm implicações clínicas pois o exercício de carga constante (exercício aeróbico) tem sido utilizado como tratamento não farmacológico desta população e o entendimento do controle autonômico

cardiovascular na recuperação traz informações importantes acerca do comprometimento deste controle e de sua segurança na prescrição deste tipo de exercício

Limitações do estudo

O pequeno número de participantes é uma limitação do estudo. Estudos futuros com maior número de participantes podem trazer resultados adicionais ao encontrado nesse estudo, comprovando o comprometimento do sistema nervoso autônomo cardiovascular na recuperação do exercício dinâmico nesta população.

Agradecimentos

O estudo teve apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, número: 2013/07953-3), e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, número: 140164/2015 e 169796/2018-3). Os órgãos de financiamento não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, coleta e análise de dados, decisão de publicar ou preparação do manuscrito.

REFERENCIAS

- ADERIBIGBE, M. A. et al. Effects of gender, age and treatment duration on lipid profile and renal function indices in diabetic patients attending a teaching hospital in South-Western Nigeria. **African Health Sciences**, v. 18, n. 4, p. 900–908, dez. 2018.
- AKSELROD, S. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. **Science (New York, N.Y.)**, v. 213, n. 4504, p. 220–222, 10 jul. 1981.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. **Diabetes Care**, v. 41, n. Suppl 1, p. S13–S27, 2018.
- BALADY, G. J. et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 122, n. 2, p. 191–225, 13 jul. 2010.
- BARANTKE, M. et al. Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 19, n. 12, p. 1296–1303, dez. 2008.
- BENICHO, T. et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **PloS One**, v. 13, n. 4, p. e0195166, 2018.
- BERTINIERI, G. et al. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. **Journal of Hypertension. Supplement: Official Journal of the International Society of Hypertension**, v. 3, n. 3, p. S79-81, dez. 1985.
- BORSA, P. A.; LARKIN, K. A.; TRUE, J. M. Does Phototherapy Enhance Skeletal Muscle Contractile Function and Postexercise Recovery? A Systematic Review. **Journal of Athletic Training**, v. 48, n. 1, p. 57–67, 2013.
- BOULTON, A. J. M. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 28, n. 4, p. 956–962, abr. 2005.
- BRUCE, R. A. Evaluation of functional capacity and exercise tolerance of cardiac patients. **Modern Concepts of Cardiovascular Disease**, v. 25, n. 4, p. 321–326, abr. 1956.
- CASTIGLIONI, P. et al. Scale exponents of blood pressure and heart rate during autonomic blockade as assessed by detrended fluctuation analysis. **The Journal of Physiology**, v. 589, n. 2, p. 355–369, 2011.
- CATAI, A. M. 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. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas**, v. 35, n. 6, p. 741–752, jun. 2002.

CHENG, Y. J. et al. Heart rate recovery following maximal exercise testing as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in men with diabetes. **Diabetes Care**, v. 26, n. 7, p. 2052–2057, jul. 2003.

COLBERG, S. R. et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. **Diabetes Care**, v. 33, n. 12, p. 2692–2696, dez. 2010.

COMMITTEE*, T. I. E. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. **Diabetes Care**, v. 32, n. 7, p. 1327–1334, 1 jul. 2009.

CORAZZA, A. V. et al. Phototherapy and resistance training prevent sarcopenia in ovariectomized rats. **Lasers in Medical Science**, v. 28, n. 6, p. 1467–1474, nov. 2013.

DALLA VECCHIA, L. et al. Cardiovascular neural regulation is impaired in amyotrophic lateral sclerosis patients. A study by spectral and complexity analysis of cardiovascular oscillations. **Physiological Measurement**, v. 36, n. 4, p. 659–670, 1 abr. 2015.

DE BOER, R. W.; KAREMAKER, J. M.; STRACKEE, J. Relationships between short-term blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects. II: A simple model. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 23, n. 4, p. 359–364, jul. 1985.

MOURA-TONELLO, S. C. G. et al. Cardiovascular Variability Analysis and Baroreflex Estimation in Patients with Type 2 Diabetes in Absence of Any Manifest Neuropathy. **PLOS ONE**, v. 11, n. 3, p. e0148903, 17 mar. 2016.

DUCHER, M. et al. Noninvasive exploration of cardiac autonomic neuropathy. Four reliable methods for diabetes? **Diabetes Care**, v. 22, n. 3, p. 388–393, mar. 1999.

ESLER, M. et al. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. **Physiological Reviews**, v. 70, n. 4, p. 963–985, out. 1990.

EWING, D. J.; CAMPBELL, I. W.; CLARKE, B. F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. **The Quarterly Journal of Medicine**, v. 49, n. 193, p. 95–108, 1980.

FANG, Z. Y. et al. Determinants of Exercise Capacity in Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 28, n. 7, p. 1643–1648, 1 jul. 2005.

FAUVEL, J.-P. et al. Aging process on spectrally determined spontaneous baroreflex sensitivity: a 5-year prospective study. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 50, n. 3, p. 543–546, set. 2007.

FERRARESI, C. et al. Effects of low level laser therapy (808 nm) on physical strength training in humans. **Lasers in Medical Science**, v. 26, n. 3, p. 349–358, maio 2011.

FERRARESI, C.; HAMBLIN, M. R.; PARIZOTTO, N. A. Low-level laser (light) therapy (LLLT) on muscle tissue: performance, fatigue and repair benefited by the power of light. **Photonics & lasers in medicine**, v. 1, n. 4, p. 267–286, 1 nov. 2012.

FERRARESI, C.; HUANG, Y.-Y.; HAMBLIN, M. R. Photobiomodulation in human muscle tissue: an advantage in sports performance? **Journal of Biophotonics**, v. 9, n. 11–12, p. 1273–1299, 2016.

FRANCISCO, C. DE O. et al. Effects of light-emitting diode therapy (LEDT) on cardiopulmonary and hemodynamic adjustments during aerobic exercise and glucose levels in patients with diabetes mellitus: A randomized, crossover, double-blind and placebo-controlled clinical trial. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 42, p. 178–183, 1 fev. 2019.

FRANCISCO, C. O. et al. Cardiorespiratory fitness, pulmonary function and C-reactive protein levels in nonsmoking individuals with diabetes. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 47, n. 5, p. 426–431, 15 abr. 2014.

FRATTOLA, A. et al. Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 40, n. 12, p. 1470–1475, 25 nov. 1997.

GULLI, G. et al. Cross-spectral analysis of cardiovascular parameters whilst supine may identify subjects with poor orthostatic tolerance. **Clinical Science (London, England: 1979)**, v. 105, n. 1, p. 119–126, jul. 2003.

HALÁMEK, J. et al. Variability of phase shift between blood pressure and heart rate fluctuations: a marker of short-term circulation control. **Circulation**, v. 108, n. 3, p. 292–297, 22 jul. 2003.

Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **European Heart Journal**, v. 17, n. 3, p. 354–381, mar. 1996.

HUANG, Y.-Y. et al. Biphasic Dose Response in Low Level Light Therapy. **Dose-Response**, v. 7, n. 4, p. 358–383, 1 set. 2009.

IHSAN, F. R. M. Low-Level Laser Therapy Accelerates Collateral Circulation and Enhances Microcirculation. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 23, n. 3, p. 289–294, 1 jun. 2005.

JAE, S. Y. et al. Heart rate recovery after exercise and incidence of type 2 diabetes in men. **Clinical Autonomic Research**, v. 19, n. 3, p. 189–192, jun. 2009.

KELLEY, D. E. et al. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 51, n. 10, p. 2944–2950, out. 2002.

KIRWAN, J. P.; SACKS, J.; NIEUWOUDT, S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 84, n. 7 Suppl 1, p. S15–S21, jul. 2017.

LEAL-JUNIOR, E. C. P. et al. Effect of phototherapy (low-level laser therapy and light-emitting diode therapy) on exercise performance and markers of exercise recovery: a systematic review with meta-analysis. **Lasers in Medical Science**, v. 30, n. 2, p. 925–939, fev. 2015.

MAEGAWA, Y. et al. Effects of near-infrared low-level laser irradiation on microcirculation. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 27, n. 5, p. 427–437, 2000.

MALLIANI, A. et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, v. 84, n. 2, p. 482–492, ago. 1991.

MILAN-MATTOS, J. C. et al. Influence of age and gender on the phase and strength of the relation between heart period and systolic blood pressure spontaneous fluctuations. **Journal of Applied Physiology**, v. 124, n. 3, p. 791–804, 6 dez. 2017.

MORRATO, E. H. et al. Physical Activity in U.S. Adults With Diabetes and At Risk for Developing Diabetes, 2003. **Diabetes Care**, v. 30, n. 2, p. 203–209, 1 fev. 2007.

MOURA-TONELLO, S. C. et al. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 6, n. 1, p. 13, 1 fev. 2014.

NOLLO, G. et al. Exploring directionality in spontaneous heart period and systolic pressure variability interactions in humans: implications in the evaluation of baroreflex gain. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 288, n. 4, p. H1777-1785, abr. 2005.

NOVAIS, L. et al. Anaerobic Threshold by Mathematical Model in Healthy and Post-Myocardial Infarction Men. **International Journal of Sports Medicine**, v. 37, n. 02, p. 112–118, 28 out. 2015.

PAGANI, M. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circulation Research**, v. 59, n. 2, p. 178–193, ago. 1986.

PAOLILLO, F. R. et al. Effects of infrared-LED illumination applied during high-intensity treadmill training in postmenopausal women. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 29, n. 9, p. 639–645, set. 2011.

PAOLILLO, F. R. et al. Infrared LED irradiation applied during high-intensity treadmill training improves maximal exercise tolerance in postmenopausal

women: a 6-month longitudinal study. **Lasers in Medical Science**, v. 28, n. 2, p. 415–422, fev. 2013.

PEÇANHA, T.; SILVA-JÚNIOR, N. D.; FORJAZ, C. L. DE M. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 34, n. 5, p. 327–339, 2014.

PERSSON, P. B. et al. Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex sensitivity. **Journal of Hypertension**, v. 19, n. 10, p. 1699–1705, out. 2001.

PORTA, A. et al. Quantifying the strength of the linear causal coupling in closed loop interacting cardiovascular variability signals. **Biological Cybernetics**, v. 86, n. 3, p. 241–251, mar. 2002.

PORTA, A. et al. Cardiovascular control and time domain Granger causality: insights from selective autonomic blockade. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 371, n. 1997, p. 20120161–20120161, 15 jul. 2013.

PORTA, A. et al. Peripheral Resistance Baroreflex During Incremental Bicycle Ergometer Exercise: Characterization and Correlation With Cardiac Baroreflex. **Frontiers in Physiology**, v. 9, 2018.

RACZAK, G. et al. Cardiovagal response to acute mild exercise in young healthy subjects. **Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society**, v. 69, n. 8, p. 976–980, ago. 2005.

REGENSTEINER, J. G. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular exercise performance. **Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders**, v. 5, n. 3, p. 269–276, ago. 2004.

SILVA, L. E. V. et al. Revisiting the Sequence Method for Baroreflex Analysis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, 23 jan. 2019.

SINGH, D. et al. Spectral evaluation of aging effects on blood pressure and heart rate variations in healthy subjects. **Journal of Medical Engineering & Technology**, v. 30, n. 3, p. 145–150, jun. 2006.

VERMA, S. et al. Co-Existence of hypertension worsens post-exercise cardiac autonomic recovery in type 2 diabetes. **Indian Heart Journal**, v. 70 Suppl 3, p. S82–S89, dez. 2018.

VIEIRA, W. H. DE B. et al. Effects of low-level laser therapy (808 nm) on isokinetic muscle performance of young women submitted to endurance training: a randomized controlled clinical trial. **Lasers in Medical Science**, v. 27, n. 2, p. 497–504, mar. 2012.

VLADIMIROV, Y. A.; OSIPOV, A. N.; KLEBANOV, G. I. Photobiological principles of therapeutic applications of laser radiation. **Biochemistry. Biokhimiia**, v. 69, n. 1, p. 81–90, jan. 2004.

WALLIN, B. G.; FAGIUS, J. Peripheral sympathetic neural activity in conscious humans. **Annual Review of Physiology**, v. 50, p. 565–576, 1988.

WASSERMAN, K. et al. **Principles of exercise testing and interpretation**. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

WILD, S. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, v. 27, n. 5, p. 1047–1053, maio 2004.

3. ESTUDO 2 (versão em português com detalhamentos e inclusão de ilustrações)

“Efeito agudo da fototerapia por diodos emissores de luz (LEDs) na sensibilidade barorreflexa durante e após exercício de carga constante em pacientes com diabetes mellitus tipo 2”¹

Juliana Cristina Milan-Mattos, Cristina de Oliveira Francisco, Amanda Magdalena Ferroli-Francisco, Vinicius Minatel, Ana Carolina Aparecida Marcondes, Alberto Porta, T. Beltrame, Nivaldo Antônio Parizotto, Cleber Ferraresi, Vanderlei Salvador Bagnato, Aparecida Maria Catai

¹ Manuscrito submetido ao periódico Lasers in Medical Science (ANEXO A)

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) tornou-se, nas últimas décadas, uma epidemia generalizada, principalmente devido ao aumento da prevalência e incidência do tipo 2 (MARWICK *et al.*, 2009).

Várias complicações estão diretamente relacionadas ao DM2, dentre elas, hipertensão, dislipidemia, aterosclerose, degenerações microvasculares, como retinopatia, nefropatia e neuropatia (VINIK; ERBAS, 2001) e redução da tolerância ao exercício, que é um preditor independente de mortalidade (MARWICK *et al.*, 2009). A associação de vários fatores mencionados acima aumenta significativamente o risco cardiovascular nesta população (MARWICK *et al.*, 2009).

Além do comprometimento metabólico, o DM afeta o controle autonômico cardiovascular e causa disfunção na inervação cardíaca simpática e parassimpática, mesmo na ausência de neuropatia (MOURA-TONELLO *et al.*, 2016; TARVAINEN *et al.*, 2014). Na maioria das vezes, as fibras do sistema nervoso parassimpático (SNP) são as primeiras afetadas, causando aumento da modulação simpática (MOURA-TONELLO *et al.*, 2016; TARVAINEN *et al.*, 2014). Além disso, há o comprometimento na sensibilidade dos barorreceptores, resultando em aumento da instabilidade pressórica, aumento da ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e redução da ativação do SNP (FRATTOLA *et al.*, 1997).

O exercício físico tem sido amplamente utilizado como tratamento não farmacológico no DM2. O exercício aeróbico de intensidade moderada pode melhorar a concentração de glicose sanguínea e a ação da insulina de forma aguda, melhorando o controle glicêmico (COLBERG *et al.*, 2010). Esses efeitos podem prevenir ou retardar complicações, como a neuropatia autonômica cardiovascular, porém essa população é em sua maioria inativa (MORRATO *et al.*, 2007; PAGKALOS *et al.*, 2007). Para um bom controle da doença, é necessário que os indivíduos sejam inseridos em programas de exercícios ou encontrem outras táticas que possam aumentar a atividade física total (COLBERG *et al.*, 2010). Recentemente, um estudo do nosso grupo (FRANCISCO *et al.*, 2019), identificou que a combinação de fotobiomodulação (PBM) e exercício de curta duração foi capaz de reduzir os níveis de glicose sanguínea em homens diabéticos. No entanto,

o mesmo estudo não encontrou efeitos sobre os ajustes cardiopulmonares e hemodinâmicos durante a transição do repouso para o exercício moderado.

Um grande número de estudos demonstrou os benefícios do FBM como alívio da dor (DE SOUSA *et al.*, 2018; PIRES DE SOUSA *et al.*, 2016); melhora do desempenho muscular quando aplicada antes ou depois de exercícios físicos (FERRARESI; HUANG; HAMBLIN, 2016; LEAL-JUNIOR *et al.*, 2015), aumento da resistência à fadiga e aceleração da recuperação muscular após exercícios dinâmicos intensos, redução do estresse oxidativo e produção de espécies reativas de oxigênio (FERRARESI; HAMBLIN; PARIZOTTO, 2012), estimulação da cadeia respiratória mitocondrial [20] e aumento da microcirculação (MAEGAWA *et al.*, 2000). Paolillo *et al.* (PAOLILLO *et al.*, 2014) constataram que a FBM após treinamento de exercício resistido de alta intensidade no músculo tibial anterior em ratos Wistar melhorou alguns índices do domínio da frequência da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). No entanto, poucos estudos investigaram os efeitos da fototerapia na modulação autonômica cardiovascular.

Nos últimos anos, para melhorar o desempenho físico e melhorar a saúde, a FBM tem sido usada em combinação com o exercício em ambos os modelos experimentais e ensaios clínicos. (FERRARESI; HUANG; HAMBLIN, 2016; LEAL-JUNIOR *et al.*, 2015).

Raczak e colaboradores (RACZAK *et al.*, 2005) identificaram que uma única seção de exercício moderado pode melhorar a sensibilidade barorreflexa (SBR) e a modulação vagal em pessoas sedentárias saudáveis. Durante o exercício dinâmico, a SBR é constantemente redefinida para funcionar de acordo com a PA evocada pela intensidade do exercício e, como a SBR está predominantemente sob controle vagal, há uma diminuição em seus valores no exercício (PORTA *et al.*, 2018). Imediatamente após a interrupção do exercício, ocorre a reativação vagal e posteriormente, a redução simpática, levando à redução da FC, PA e aumento progressivo da SBR (PEÇANHA; SILVA-JÚNIOR; FORJAZ, 2014).

A SBR pode ser mensurada a partir de alterações na FC em resposta a variações na PA e é bem estabelecido na literatura, que este valor pode ser utilizado para avaliar o controle autonômico cardiovascular (OKADA *et al.*, 2010). Estudos clínicos mostraram que a análise da SBR foi eficiente para estratificar o risco em

populações com insuficiência cardíaca (BARTHEL *et al.*, 2012) e infarto do miocárdio (PINNA *et al.*, 2017).

Portanto, hipotetizamos que a FBM associada ao exercício físico de curta duração e intensidade moderada pode causar alterações da modulação autonômica cardiovascular, levando a melhora no controle autonômico cardiovascular no período de recuperação, medido pela sensibilidade barorreflexa.

O objetivo do estudo foi avaliar o efeito da FBM utilizando duas energias distintas (150J e 300J) no acoplamento cardiovascular, analisada pela sensibilidade barorreflexa (método da sequência), durante exercício de carga constante e período de recuperação em homens diabéticos.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Estudo aleatorizado, duplo-cego, placebo controlado com planejamento experimental cruzado, realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki para pesquisa médica envolvendo seres humanos, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil, sob número de protocolo 1.293.582 e registrado no ClinicalTrials.gov (número NCT01889784). Todos os participantes assinaram um termo de consentimento por escrito.

População do estudo

Foram avaliados 11 homens, com idade entre 40-64 anos e diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 de acordo com as recomendações da American Diabetes Association (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018).

Indivíduos com índice de massa corporal (IMC) $> 35 \text{ kg/m}^2$ (obesidade grau II e III), neuropatia autonômica cardiovascular (verificada por pelo menos três testes autonômicos específicos de acordo com Boulton *et al.* (BOULTON *et al.*, 2005), alteração eletrocardiográfica ou angina induzida por esforço físico, tabagistas, etilistas, usuários de drogas ilícitas ou medicamentos que afetem as respostas das variáveis estudadas, pacientes com disfunções respiratórias, neurológicas ou

osteomioarticulares que impeçam a execução dos testes. A figura 1 apresenta o fluxograma de perdas do estudo.

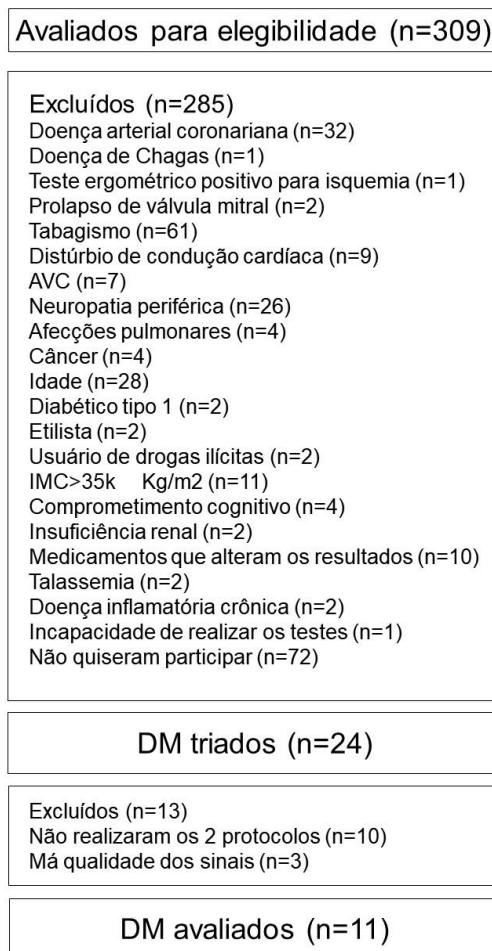


Fig1. Fluxograma de perdas do estudo.

Para a caracterização da amostra, os participantes realizaram o exame laboratorial de hemoglobina glicada (HbA1c), insulina de jejum, glicemia basal e perfil lipídico. Os exames de sangue foram realizados em laboratório especializado, após 10-12 horas de jejum, utilizando o analisador ADVIA 1800 Chemistry System (Siemens, Tarrytown, NY, EUA). O grau de resistência à insulina foi determinado pelo HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*).

Além disso, os voluntários realizaram um teste de exercício clínico na presença de um cardiologista, considerando que dentre os critérios de exclusão estavam as possíveis alterações que possam surgir durante o teste ergométrico.

Protocolo Experimental

O protocolo experimental incluiu 3 visitas (Figura 2) e consistiu em um teste de exercício cardiopulmonar (TECP) e dois testes de exercício em carga constante (intensidade moderada - 80% VO₂LTG), com a FBM por LEDs ou placebo, respeitando 14 dias de intervalo entre as sessões. Todos os voluntários completaram as avaliações.

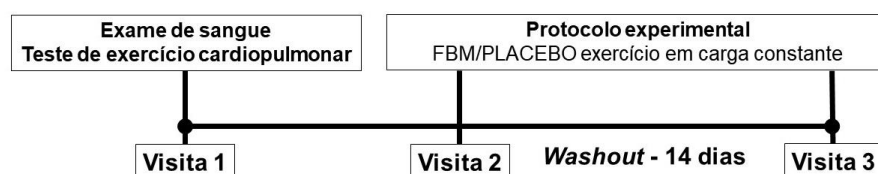


Fig 2. Ilustração do protocolo experimental.

A ordem de randomização foi definida utilizando envelopes opacos selados. Blocos de 6 envelopes foram preparados por um investigador que não participou da análise dos dados. Todos os participantes receberam ambas as terapias (PBM por LED e placebo).

Duas energias (150J e 300J) foram aplicadas neste estudo. Os participantes realizaram o protocolo experimental de 150J em ordem randomizada (150J ou PLACEBO) com um período de *washout* de 14 dias. Após o término do protocolo experimental de 150J, foi esperado um intervalo de 3 meses para o início do protocolo experimental de 300J. Este protocolo seguiu o mesmo procedimento ilustrado na figura 2.

Durante todo o procedimento, o traçado eletrocardiográfico foi monitorado continuamente, por meio de um bioamplificador para sinais de ECG (BioAmp FE132, ADInstruments, Austrália), a pressão arterial foi obtida continuamente por fotopletismografia, utilizando o equipamento Finometer Pro[®] (Finapres Medical System, Amsterdam, Holanda) posicionado no dedo médio do membro superior esquerdo e ambos os sinais foram acoplados por um sistema de aquisição de sinais biológicos (Power Lab 8/35 – ADInstruments, Austrália) e um microcomputador, ainda, o voluntário foi perguntado a respeito do cansaço nos

membros inferiores, dispneia e dor no peito, escolhendo uma nota para cada um desses itens de acordo com a Escala de Borg (CR10).

As variáveis metabólicas e ventilatórias foram obtidas respiração-a-respiração utilizando um analisador metabólico (Vmax29c, Sensor Medics, Yorba Linda, CA, EUA).

Durante a coleta, os voluntários foram orientados a não falar desnecessariamente, respirar espontaneamente e informar possíveis sinais e sintomas como tontura, turbidez visual, náuseas, dor, dor em membros inferiores, para interrupção dos testes.

Teste de exercício cardiopulmonar - TECP

O teste de exercício cardiopulmonar (figura 3) foi executado em cicloergômetro (Quinton Corival 400, USA) para determinação do consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) no limiar de troca gasosa (LTG) e $\dot{V}O_2$ pico. O incremento de carga foi determinado de acordo com a fórmula proposta por Wasserman *et al.* (WASSERMAN; HANSEN, 2005).

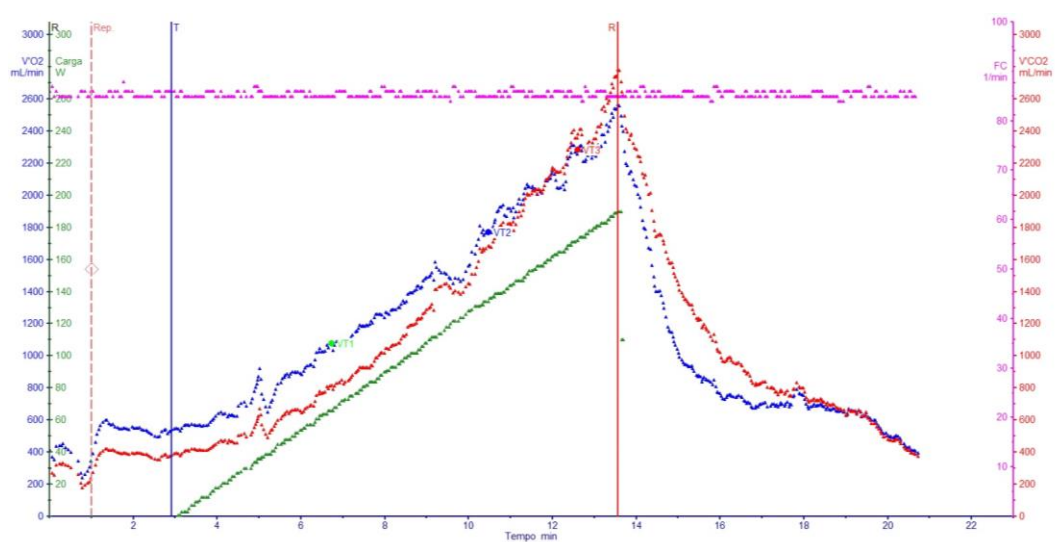


Fig 3. Ilustração da tela de captação das variáveis ventilatórias durante um TECP de um dos voluntários estudados.

A identificação do limiar de troca gasosa foi realizada por 3 pesquisadores independentes, utilizando o método ventilatório (NOVAIS *et al.*, 2015) e o $\dot{V}O_2$ pico

foi obtido a partir da média dos últimos 30 segundos de exercício incremental (CATAI *et al.*, 2002).

Fotobiomodulação e protocolo de exercício em carga constante

A fotobiomodulação foi realizada utilizando uma manta flexível de diodos emissores de luz (LEDs) (FERRARESI *et al.*, 2015; FRANCISCO *et al.*, 2019) (figura 4) por contato direto com a pele nos músculos quadríceps femoral e tríceps sural, bilateralmente, antes do protocolo de exercício. Os parâmetros utilizados para as duas energias testadas (150J e 300J) estão descritos na tabela 1. O quadríceps femoral e o tríceps sural foram os músculos escolhidos para a irradiação, uma vez que são músculos bem recrutados durante o exercício em cicloergômetro. O placebo seguiu o mesmo procedimento, mas com o aparelho desligado.



Fig. 4. Ilustração da aplicação da manta flexível de LEDs.

A: manta de LEDs; B: aplicação no quadriceps femoral; C: aplicação no tríceps sural.

Tabela 1. Informações e parâmetros utilizados na FBM.

	150J	300J
Tipo	GaAIAs	GaAIAs
Número de diodos	50	50
Comprimento de onda	850 ± 20nm	850 ± 20nm
Frequência	Contínuo	contínuo
Saída óptica	75 mW por diodo	75 mW por diodo
Área	0,2 cm ²	0,2 cm ²
Densidade de potência	375 mW/cm ²	375 mW/cm ²
Densidade de potência por diodo	15 J/cm ²	15 J/cm ²
Energia por diodo	3J	6J
Tempo de exposição por grupo muscular	40s	80s
Energia total por grupo muscular	150J	300J
Número de locais de irradiação por membro inferior	2	2
Energia total por membro inferior	300J	600J
Modo de aplicação	Contato com a pe	Contato com a pele

Ga-Al-As: Arseneto de Gálio e Alumínio nm: nanômetro; mW: Megawatt; cm²: centímetros ao quadrado; mW/cm²: miliwatts por centímetro ao quadrado; J/cm²: joule por centímetro ao quadrado; J: Joule; s: segundos.

Após a aplicação da FBM, os voluntários foram instruídos a permanecer sentados, respirar espontaneamente e não falar desnecessariamente por 10 minutos (REPOUSO). Em seguida, os voluntários deslocaram-se para o cicloergômetro para iniciar o protocolo em carga constante, composto por 1 minuto de repouso, 3 minutos de aquecimento em carga livre, 6 minutos de exercício em carga constante em intensidade moderada (80% de $\dot{V}O_2$ LTG) (EXERCÍCIO), 6 minutos de desaquecimento em carga livre e 1 minuto em repouso. Em seguida, os voluntários foram orientados a mudar-se para a cadeira e permaneceram sentados por 10 minutos (RECUPERAÇÃO) (Figura 5). Durante todo o procedimento as variáveis cardiovasculares, respiratórias e metabólicas foram registradas.

RESULTADOS

Todos os voluntários completaram as avaliações. A média de idade dos participantes foi de 56 ± 6 anos, o peso foi de 83 ± 7 Kg, a estatura de $1,71 \pm 0,06$ m e o IMC de 28 ± 2 Kg/m². O tempo de diabetes foi de 8 ± 5 anos e seis voluntários (54,55%) utilizavam medicação anti-hipertensiva.

A Tabela 2 mostra o consumo de oxigênio no LTG e pico do exercício e exames de sangue nas energias estudadas. Não foram encontradas diferenças significativas para estas variáveis (tabela 2).

Tabela 2. Consumo de oxigênio e exames de sangue dos participantes nas energias estudadas.

	FBM– 150J	FBM – 300J
Consumo de oxigênio		
$\dot{V}O_2$ LTG (mL/Kg/min)	11,94 \pm 2,32	12,06 \pm 3,34
$\dot{V}O_2$ pico (mL/Kg/min)	21,07 \pm 3,77	20,50 \pm 3,30
Exames de sangue		
HbA1c (%)	7,88 \pm 1,06	8,11 \pm 1,10
Glicemia de jejum (mg/dL)	179,45 \pm 30,39	185,14 \pm 31,27
Insulina	13,08 \pm 3,96	13,59 \pm 4,29
Colesterol total (mg/dL)	209,00 \pm 67,47	215,73 \pm 64,00
HDL-Colesterol (mg/dL)	35,91 \pm 6,02	35,00 \pm 12,01
LDL-Colesterol (mg/dL)	134,36 \pm 61,01	143,09 \pm 56,61
Triglicérides (mg/dL)	193,09 \pm 50,29	174,18 \pm 59,71

Valores são expressos em média \pm desvio padrão. $\dot{V}O_2$ LTG: consumo de oxigênio no limiar de troca gasosa; $\dot{V}O_2$ pico: consumo de oxigênio no pico do exercício; HbA1c: hemoglobina glicada; Teste estatístico: teste t ou teste de Mann-Whitney. O símbolo *indica $p < 0.05$

Todos os participantes (100%) utilizavam medicação para o controle do DM2, seis participantes (54,55%) utilizavam medicamento para tratamento para hipertensão arterial, quatro participantes (25%) utilizavam medicação para dislipidemia ou hipertrigliceridemia. Não houve alteração na medicação dos participantes entre os protocolos experimentais de 150J e 300J.

Foi realizada a média (μ) e variância (σ^2) do período cardíaco (PC), PAS e PAD e foi realizada a SBR sensibilidade barorreflexa (α seq). Os resultados obtidos no 150J-placebo e 300J-placebo foram comparados e como não houve diferenças entre os placebos, optamos por usar a média.

A Tabela 3 apresenta a μ e σ^2 do PC, PAS e PAD em REPOUSO, EXERCÍCIO e RECUPERAÇÃO. Não foram encontradas diferenças significativas entre 150J, 300J e Placebo

Tabela 3. Índices no domínio do tempo do PC, PAS, PAD e SBR.

	Placebo	PBM- 150J	PBM – 300J
REPOUSO			
μ_{PC} (ms)	852,45±127,34	878,02±129,61	866,37±142,83
σ^2_{PC} (ms ²)	554,21±378,21	807,82±692,69	567,75±502,54
FC (bpm)	72±11	70±10	71±13
μ_{PAS} (mmHg)	135,30±13,37	134,50±21,15	137,56±16,02
σ^2_{PAS} (mmHg ²)	49,52±28,17	43,46±28,26	40,91±36,05
μ_{PAD} (mmHg)	73,09±12,12	71,59±9,29	76,07±5,81
σ^2_{PAD} (mmHg ²)	13,57±13,84	8,83±4,80	10,04±9,27
EXERCÍCIO			
μ_{PC} (ms)	623,42±99,49	630,15±108,94	636,07±115,87
σ^2_{PC} (ms ²)	146,15±94,21	152,67±107,53	155,84±122,85
FC (bpm)	99±17	98±18	98±20
μ_{PAS} (mmHg)	169,20±35,00	180,01±22,60	187,58±21,70
σ^2_{PAS} (mmHg ²)	50,41±30,88	62,71±37,42	53,17±40,18
μ_{PAD} (mmHg)	83,08±10,68	83,08±13,31	88,17±7,57
σ^2_{PAD} (mmHg ²)	13,69±7,15	13,08±9,70	18,20±20,66
RECUPERAÇÃO			
μ_{PC} (ms)	826,25±136,83	853,65±142,90	847,36±154,17
σ^2_{PC} (ms ²)	674,52±410,16	707,44±394,23	637,67±650,11
FC (bpm)	75±12	72±12	73±15
μ_{PAS} (mmHg)	134,33±11,91	139,01±13,91	133,11±14,93
σ^2_{PAS} (mmHg ²)	53,71±25,61	45,49±28,31	41,02±26,22
μ_{PAD} (mmHg)	75,82±7,99	78,04±7,15	76,60±9,72
σ^2_{PAD} (mmHg ²)	18,89±25,65	11,70±8,01	11,22±9,48

Valores expressos em média \pm desvio padrão, FC: frequência cardíaca; PC: período cardíaco; μ_{PC} : média do período cardíaco; σ^2_{PC} : variância do período cardíaco; μ_{PAS} : média da pressão arterial sistólica; σ^2_{PAS} : variância da pressão arterial sistólica; μ_{PAD} : média da pressão arterial diastólica; σ^2_{PAD} : variância da pressão arterial diastólica. Teste de Anova One Way ou Kruskal-Wallis. The symbol * indicates $p < 0,05$

Além disso, foi realizada a *Anova One-way* de medidas repetidas em cada intensidade de energia, as intensidades estudadas apresentaram as mesmas respostas: redução de μ_{PC} e σ^2_{PC} e aumento da FC durante o EXERCÍCIO, seguido da retomada aos valores de REPOUSO no período de RECUPERAÇÃO.

Em relação a PAS, houve aumento da μ_{PAS} no EXERCÍCIO, seguido da retomada aos valores de REPOUSO no período de RECUPERAÇÃO, em todas as energias estudadas. A σ^2_{PAS} não apresentou alteração significativa.

A figura 6 apresenta os resultados do α_{seq} nas energias estudadas. Não houve interação entre as energias (Placebo; FBM-150J e FBM-300J) e condições (REPOUSO, EXERCÍCIO e RECUPERAÇÃO) durante o protocolo. Houve apenas o efeito da condição ($p < 0,001$), mostrando que, independentemente das energias, o comportamento de α_{seq} é similar.

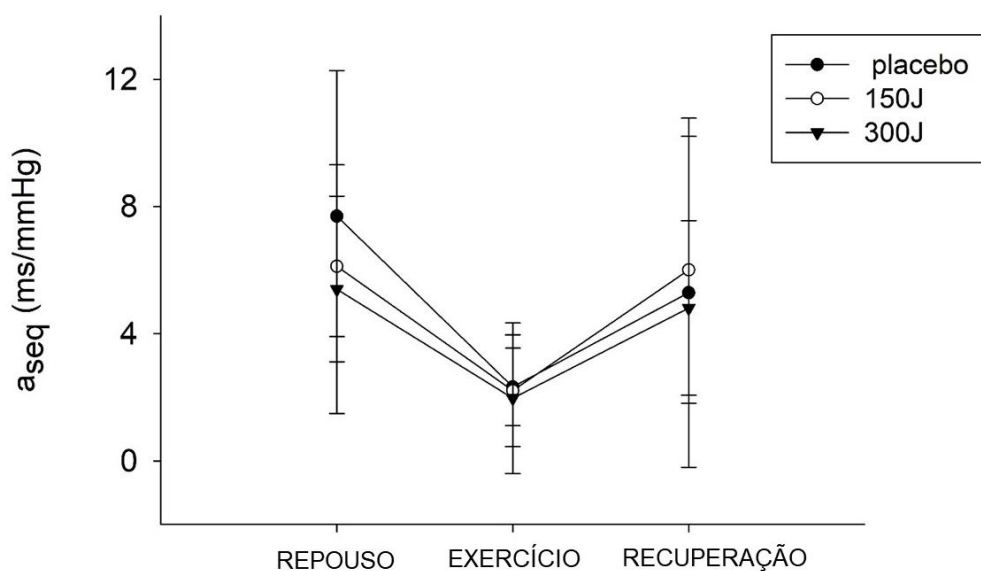


Fig. 6 Ganho da SBR pelo método da sequência (α_{seq}) nas energias de fototerapia estudadas.

DISCUSSÃO

O objetivo do estudo foi avaliar o efeito da FBM no acoplamento cardiovascular, analisado pela sensibilidade barorreflexa (método de sequência), durante exercício em carga constante e recuperação em homens diabéticos. O principal resultado foi que ambas as energias estudadas (150J e 300J) não apresentaram diferenças quando comparadas ao placebo, mostrando que a FBM não modificou o controle autonômico cardiovascular, avaliado pela sensibilidade barorreflexa, em homens diabéticos, submetidos a um exercício de carga constante e recuperação.

Os efeitos da FBM para melhorar o desempenho no exercício têm sido estudados há pelo menos duas décadas (FERRARESI; HUANG; HAMBLIN, 2016; LEAL-JUNIOR *et al.*, 2015). Sabe-se que a FBM pode reduzir a fadiga, aumentar a força de contração, melhorando o desempenho muscular humano em diferentes exercícios, acelerar a recuperação após exercícios dinâmicos intensos e de lesões musculares por diferentes mecanismos de ação (FERRARESI; HAMBLIN; PARIZOTTO, 2012).

Entretanto, na literatura, os estudos que avaliam os efeitos da FBM e do exercício físico no controle autonômico cardíaco são escassos (PAOLILLO *et al.*, 2014). Estudos que avaliam o controle autonômico cardiovascular são ainda mais escassos devido à necessidade de coletar, simultaneamente, dois sinais biológicos (PAS e FC) para avaliar a sensibilidade barorreflexa. A SBR tem sido amplamente utilizada como medida para avaliação do controle do sistema cardiovascular (LA ROVERE; PINNA; RACZAK, 2008).

Em concordância com nosso estudo, Machado *et al.* (MACHADO *et al.*, 2017) não encontraram alterações significativas na modulação autonômica cardíaca avaliada pela VFC no período de recuperação após a combinação de fototerapia e exercício de alta intensidade (corrida) em jovens saudáveis. Os pesquisadores também avaliaram o controle autonômico cardíaco 24 e 48 horas após o teste, sem identificar diferenças significativas. Foram avaliados também marcadores de recuperação (lactato sanguíneo, creatina quinase) e dor muscular de início tardio e concluíram que a FBM não foi capaz de modificar marcadores de recuperação e performance na corrida, apenas a dor muscular de início tardio foi atenuada. Neste estudo foram utilizados diferentes comprimento de onda (630 ± 20 nm), e parâmetros de luz quando comparado ao nosso estudo.

O exercício físico é amplamente utilizado para avaliar a integridade do sistema nervoso autônomo (SNA), por ser um estímulo simpático, que gera a necessidade de ajustes precisos por meio da interação entre os ramos parassimpático e simpático do SNA que atuam no coração e nos vasos (LELLAMO *et al.*, 1996),

Nesse sentido, a avaliação do SBR durante e após o exercício é importante, pois a pressão arterial aumenta continuamente, exigindo ajustes do barorreflexo.

Estudos prévios mostraram que o barorreflexo arterial é constantemente reinicializado para operar em função da nova pressão arterial gerada pelo exercício (DICARLO; BISHOP, 1992; POTTS; SHI; RAVEN, 1993), levando ao aumento da ativação simpática e da retirada vagal associada ao desafio (PORTA *et al.*, 2018).

No período de recuperação, indivíduos com integridade do controle autonômico cardiovascular podem apresentar hipotensão pós-exercício, ou seja, a pressão arterial tende a cair a valores mais baixos quando comparados aos valores pré-exercício devido à influência do sistema nervoso autonômico, que leva a reduções na resistência vascular periférica. Em nosso estudo, não foi possível, identificar a hipotensão pós-exercício, provavelmente devido ao prejuízo do controle autonômico cardiovascular ocasionado pela doença (MOURA-TONELLO *et al.*, 2016).

Ferreira Junior *et al.* (FERREIRA JUNIOR *et al.*, 2018) também não identificaram alterações significativas na modulação autonômica cardíaca (VFC no domínio do tempo e da frequência) de jovens saudáveis no período de recuperação após a aplicação de FBM e exercício de resistência de membro inferior. Os autores identificaram que FBM induziu o aumento no número de repetições do exercício, e diminuição do índice de fadiga quando comparado ao placebo apenas quando a FBM foi aplicada no membro inferior ipsilateral.

É importante notar que apenas o estudo de Paolillo *et al.* (PAOLILLO *et al.*, 2014), o efeito crônico da FBM em ratos, foi capaz de identificar o efeito sistêmico na modulação autonômica cardíaca, já estudos em humanos não conseguiram identificar o mesmo resultado. Ainda, os poucos estudos com humanos encontrados, avaliaram indivíduos jovens e saudáveis, sem comprometimento cardiovascular e metabólico. Portanto, mais estudos são necessários tanto em indivíduos saudáveis quanto em paciente com doenças cardiovasculares para tentar elucidar os efeitos do FBM combinada ao exercício físico no sistema nervoso autônomo cardiovascular.

Além disso, como o FBM é uma técnica relativamente recente (MACHADO *et al.*, 2017), mais estudos são necessários para determinar os melhores parâmetros da FBM para a melhora do controle autonômico cardiovascular no período de recuperação (MACHADO *et al.*, 2017), já que a FBM com diferentes fontes de luz, comprimentos de onda, dosimetria e protocolos de aplicação são decisivos para

alcançar efeitos positivos na interação tecido-luz (FERRARESI; HUANG; HAMBLIN, 2016; LEAL-JUNIOR *et al.*, 2015).

CONCLUSÃO

A FBM (150J e 300J), aplicada previamente a um exercício em carga constante de intensidade moderada em diabéticos não foi capaz de promover mudanças no controle autonômico cardiovascular para levar a melhora da sensibilidade barorreflexa. Mais estudos são necessários para verificar a janela terapêutica e a dose-resposta com o objetivo de modificar o controle autonômico cardiovascular durante o exercício e na recuperação.

Agradecimentos

O estudo teve o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (# 2013/07953-3), e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (# 140164/2015 e 169796/2018-3).

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. **Diabetes Care**, v. 41, n. Suppl 1, p. S13–S27, 2018.
- BARTHEL, P. et al. Spontaneous baroreflex sensitivity: prospective validation trial of a novel technique in survivors of acute myocardial infarction. **Heart Rhythm**, v. 9, n. 8, p. 1288–1294, ago. 2012.
- BERTINIERI, G. et al. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. **Journal of Hypertension. Supplement: Official Journal of the International Society of Hypertension**, v. 3, n. 3, p. S79-81, dez. 1985.
- BOULTON, A. J. M. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 28, n. 4, p. 956–962, abr. 2005.
- CATAI, A. M. 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. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas**, v. 35, n. 6, p. 741–752, jun. 2002.
- COLBERG, S. R. et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. **Diabetes Care**, v. 33, n. 12, p. 2692–2696, dez. 2010.
- MOURA-TONELLO, S. C. G. et al. Cardiovascular Variability Analysis and Baroreflex Estimation in Patients with Type 2 Diabetes in Absence of Any Manifest Neuropathy. **PLOS ONE**, v. 11, n. 3, p. e0148903, 17 mar. 2016.
- DE SOUSA, M. V. P. et al. Pain management using photobiomodulation: Mechanisms, location, and repeatability quantified by pain threshold and neural biomarkers in mice. **Journal of Biophotonics**, v. 11, n. 7, p. e201700370, jul. 2018.
- DICARLO, S. E.; BISHOP, V. S. Onset of exercise shifts operating point of arterial baroreflex to higher pressures. **The American Journal of Physiology**, v. 262, n. 1 Pt 2, p. H303-307, jan. 1992.
- FERRARESI, C. et al. Muscular pre-conditioning using light-emitting diode therapy (LEDT) for high-intensity exercise: a randomized double-blind placebo-controlled trial with a single elite runner. **Physiotherapy Theory and Practice**, v. 31, n. 5, p. 354–361, jul. 2015.
- FERRARESI, C.; HAMBLIN, M. R.; PARIZOTTO, N. A. Low-level laser (light) therapy (LLLT) on muscle tissue: performance, fatigue and repair benefited by the power of light. **Photonics & lasers in medicine**, v. 1, n. 4, p. 267–286, 1 nov. 2012.
- FERRARESI, C.; HUANG, Y.-Y.; HAMBLIN, M. R. Photobiomodulation in human muscle tissue: an advantage in sports performance? **Journal of Biophotonics**, v. 9, n. 11–12, p. 1273–1299, 2016.

FERREIRA JUNIOR, A. et al. Cardiac autonomic responses and number of repetitions maximum after LED irradiation in the ipsilateral and contralateral lower limb. **Lasers in Medical Science**, v. 33, n. 2, p. 353–359, fev. 2018.

FRANCISCO, C. DE O. et al. Effects of light-emitting diode therapy (LEDT) on cardiopulmonary and hemodynamic adjustments during aerobic exercise and glucose levels in patients with diabetes mellitus: A randomized, crossover, double-blind and placebo-controlled clinical trial. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 42, p. 178–183, 1 fev. 2019.

FRATTOLA, A. et al. Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 40, n. 12, p. 1470–1475, 25 nov. 1997.

HALLIWILL, J. R. Mechanisms and Clinical Implications of Post-exercise Hypotension in Humans. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 29, n. 2, p. 65–70, 1 abr. 2001.

Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **European Heart Journal**, v. 17, n. 3, p. 354–381, mar. 1996.

LA ROVERE, M. T.; PINNA, G. D.; RACZAK, G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. **Annals of Noninvasive Electrocardiology: The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc**, v. 13, n. 2, p. 191–207, abr. 2008.

LEAL-JUNIOR, E. C. P. et al. Effect of phototherapy (low-level laser therapy and light-emitting diode therapy) on exercise performance and markers of exercise recovery: a systematic review with meta-analysis. **Lasers in Medical Science**, v. 30, n. 2, p. 925–939, fev. 2015.

LELLAMO, F. et al. Evaluation of reproducibility of spontaneous baroreflex sensitivity at rest and during laboratory tests. **Journal of Hypertension**, v. 14, n. 9, p. 1099–1104, 1 set. 1996.

MACHADO, F. A. et al. Light-emitting diodes (LED) therapy applied between two running time trials has a moderate effect on attenuating delayed onset muscle soreness but does not change recovery markers and running performance. **Science & Sports**, v. 32, n. 5, p. 286–294, 1 out. 2017.

MAEGAWA, Y. et al. Effects of near-infrared low-level laser irradiation on microcirculation. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 27, n. 5, p. 427–437, 2000.

MARWICK, T. H. et al. Exercise Training for Type 2 Diabetes Mellitus: Impact on Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 119, n. 25, p. 3244–3262, 30 jun. 2009.

MORRATO, E. H. et al. Physical Activity in U.S. Adults With Diabetes and At Risk for Developing Diabetes, 2003. **Diabetes Care**, v. 30, n. 2, p. 203–209, 1 fev. 2007.

NOVAIS, L. et al. Anaerobic Threshold by Mathematical Model in Healthy and Post-Myocardial Infarction Men. **International Journal of Sports Medicine**, v. 37, n. 02, p. 112–118, 28 out. 2015.

OKADA, N. et al. Baroreflex sensitivity predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus without structural heart disease. **Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society**, v. 74, n. 7, p. 1379–1383, jul. 2010.

PAGKALOS, M. et al. Heart rate variability modifications following exercise training in type 2 diabetic patients with definite cardiac autonomic neuropathy. **British Journal of Sports Medicine**, v. 42, n. 1, p. 47–54, 5 jun. 2007.

PAOLILLO, F. R. et al. Low-level laser therapy associated with high intensity resistance training on cardiac autonomic control of heart rate and skeletal muscle remodeling in wistar rats. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 46, n. 10, p. 796–803, dez. 2014.

PEÇANHA, T.; FORJAZ, C. L. M.; LOW, D. A. Additive effects of heating and exercise on baroreflex control of heart rate in healthy males. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 123, n. 6, p. 1555–1562, 01 2017.

PEÇANHA, T.; SILVA-JÚNIOR, N. D.; FORJAZ, C. L. DE M. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 34, n. 5, p. 327–339, 2014.

PINNA, G. D. et al. Different estimation methods of spontaneous baroreflex sensitivity have different predictive value in heart failure patients. **Journal of Hypertension**, v. 35, n. 8, p. 1666–1675, 2017.

PIRES DE SOUSA, M. V. et al. Transcranial low-level laser therapy (810 nm) temporarily inhibits peripheral nociception: photoneuromodulation of glutamate receptors, prostatic acid phosphatase, and adenosine triphosphate. **Neurophotonics**, v. 3, n. 1, p. 015003, jan. 2016.

PORTA, A. et al. Model-based causal closed-loop approach to the estimate of baroreflex sensitivity during propofol anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft. **Journal of Applied Physiology**, v. 115, n. 7, p. 1032–1042, 18 jul. 2013.

PORTA, A. et al. Peripheral Resistance Baroreflex During Incremental Bicycle Ergometer Exercise: Characterization and Correlation With Cardiac Baroreflex. **Frontiers in Physiology**, v. 9, 2018.

POTTS, J. T.; SHI, X. R.; RAVEN, P. B. Carotid baroreflex responsiveness during dynamic exercise in humans. **The American Journal of Physiology**, v. 265, n. 6 Pt 2, p. H1928-1938, dez. 1993.

RACZAK, G. et al. Cardiovascular response to acute mild exercise in young healthy subjects. **Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society**, v. 69, n. 8, p. 976–980, ago. 2005.

TARVAINEN, M. P. et al. Cardiac Autonomic Dysfunction in Type 2 Diabetes – Effect of Hyperglycemia and Disease Duration. **Frontiers in Endocrinology**, v. 5, 2014.

VINIK, A. I.; ERBAS, T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 68, n. 11, p. 928–930, 932, 934–944, nov. 2001.

WASSERMAN, K.; HANSEN, J. **Principles of Exercise Testing and Interpretation**. 4. ed. [s.l: s.n.]. v. 23

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS

Com base nos resultados obtidos no *estudo 1* desta tese, nos permitiram concluir que o DM2 impacta negativamente o controle autonômico cardiovascular no período de recuperação de um exercício de moderada intensidade. Estudos futuros com diabéticos e doenças associadas como por exemplo, a obesidade e a hipertensão, bem como a NAC podem trazer informações adicionais.

Quanto aos resultados do *estudo 2*, a fotobiomodulação nas energias estudadas, em conjunto com o exercício físico não foi capaz de promover a melhora do controle autonômico cardiovascular de homens diabéticos durante e após o exercício.

Dessa forma, esse estudo abre caminho para novos estudos que possam verificar os efeitos agudos e crônicos de outras energias de fotobiomodulação para verificar a janela terapêutica e estabelecer qual a melhor dose-resposta que pode modificar positivamente o controle autonômico cardiovascular nessa população.

Como desdobramentos futuros, iremos realizar uma nova análise da sensibilidade barorreflexa, pelo método da sequência, baseado em um estudo recente de Silva e colaboradores (Silva LEV, Dias DPM, da Silva CAA, Salgado HC, Fazan R. Revisiting the Sequence Method for Baroreflex Analysis. *Front Neurosci.* 2019;13:17. Published 2019 Jan 23. doi:10.3389/fnins.2019.00017).

**5. ATIVIDADES REALIZADAS NO PERÍODO
(2014/2019)**

Artigos completos publicados em periódicos

1. Francisco C de O, Beltrame T, Hughson RL, **Juliana Cristina Milan-Mattos**, Amanda Magdalena Ferroli-Fabricio, Benedito Galvão Benze, Cleber Ferraresi, Nivaldo Antônio Parizotto, Vanderlei Salvador Bagnato, Audrey Borghi-Silva, Alberto Porta, Aparecida Maria Catai (2019) Effects of light-emitting diode therapy (LEDT) on cardiopulmonary and hemodynamic adjustments during aerobic exercise and glucose levels in patients with diabetes mellitus: A randomized, crossover, double-blind and placebo-controlled clinical trial. **Complement Ther Med** 42:178–183. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.11.015>
2. Porta, Alberto; Bari, Vlasta; De Maria, Beatrice; Cairo, Beatrice; Vaini, Emanuele; Perseguini, Natalia M; **Milan-Mattos, Juliana**; Rehder-Santos, Patricia; Minatel, Vinícius; Takahashi, Anielle C M and Catai, Aparecida M. Comparison between probabilistic and Wiener–Granger causality in assessing modifications of the cardiac baroreflex control with age. **Physiol Meas.** 2018 Oct 22;39(10):104004. doi: 10.1088/1361-6579/aae0ec.
3. **Milan-Mattos, Juliana C.**; Porta, Alberto; Perseguini, Natália M.; Minatel, Vinicius; Rehder-Santos, Patricia; Takahashi, Anielle C. M.; Mattiello, Stela M.; Catai, Aparecida M. Influence of age and gender on the phase and strength of the relation between heart period and systolic blood pressure spontaneous fluctuations. **Journal of Applied Physiology**, v. 124, p. 791-804, 2018.
4. Libardi, Cleiton; Catai, Aparecida; Miquelini, Maiara; Borghi-Silva, Audrey; Minatel, Vinicius; Alvarez, Ieda; **Milan-Mattos, Juliana**; Roschel, Hamilton; Tricoli, Valmor; Ugrinowitsch, Carlos. Hemodynamic Responses to Blood Flow Restriction and Resistance Exercise to Muscular Failure. **International J of Sports Medicine**, v. 38, p. 134-140, 2017.
5. Porta, Alberto; Bari, Vlasta; De Maria, Beatrice; Perseguini, Natália M.; **Milan, Juliana**; Rehder-Santos, Patricia; Minatel, Vinícius; Takahashi, Anielle C M; Catai, Aparecida M. Assessing the evolution of redundancy/synergy of spontaneous variability regulation with age. **Physiological Measurement**, v. 38, p. 940-958, 2017.
6. Moura-Tonello, Sílvia Cristina Garcia; Porta, Alberto; Marchi, Andrea; De Almeida Fagundes, Alessandra; Francisco, Cristina De Oliveira; Rehder-Santos, Patrícia; **Milan-Mattos, Juliana Cristina**; Simões, Rodrigo Polaquini; Gois, Mariana De Oliveira; Catai, Aparecida Maria. Cardiovascular Variability Analysis and Baroreflex Estimation in Patients with Type 2 Diabetes in Absence of Any Manifest Neuropathy. **PLoS One**, v. 11, p. e0148903, 2016.
7. Minatel, Vinicius; Takahashi, Anielle C. M.; Perseguini, Natália Maria; **Milan, Juliana Cristina**; Castello-Simões, Viviane; Gomes, Ellen C.; Borghi-Silva, Audrey; Catai, Aparecida Maria. Maximal expiratory pressure and valsalva manoeuvre do not produce similar cardiovascular responses in healthy men. **Experimental Physiology** (Print), 2016.
8. Perseguini, Natália M.; Verlengia, Rozangela; **Milan, Juliana C.**; Minatel, Vinicius; Rehder-Santos, Patrícia; Takahashi, Anielle C.M.; Santana-Lemos, Bárbara A.; Calado, Rodrigo T.; Ferreira Filho, Pedro; Porta, Alberto; Catai,

- Aparecida M. Cardiac autonomic modulation, C-reactive protein or telomere length: Which of these variables has greater importance to aging?. **International Journal of Cardiology** (Print), v. 178, p. 79-81, 2015.
9. Zamuner, A.; Andrade, C.; Forti, M.; Marchi, A.; **Milan, J.**; Avila, M.; Catai, Aparecida; Porta, A.; Silva, Ester. Effects of a hydrotherapy programme on symbolic and complexity dynamics of heart rate variability and aerobic capacity in fibromyalgia patients. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 33, p. 0073, 2015.
 10. Castello-Simões, Viviane; Minatel, Vinicius; Karsten, Marlus; Simões, Rodrigo Polaquini; Persequini, Natália Maria; **Milan, Juliana Cristina**; Arena, Ross; Neves, Laura Maria Tomazi; Borghi-Silva, Audrey; Catai, Aparecida Maria. Circulatory and Ventilatory Power: Characterization in Patients with Coronary Artery Disease. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** (Impresso), v. 104, p. 476-485, 2015.
 11. Porta, Alberto; Faes, Luca; Bari, Vlasta; Marchi, Andrea; Bassani, Tito; Nollo, Giandomenico; Persequini, Natália Maria; **Milan, Juliana**; Minatel, Vinicius; Borghi-Silva, Audrey; Takahashi, Anielle C. M.; Catai, Aparecida M. Effect of Age on Complexity and Causality of the Cardiovascular Control: Comparison between Model-Based and Model-Free Approaches. **Plos One**, v. 9, p. e89463, 2014.
 12. Persequini, Natália Maria; Medeiros Takahashi, Anielle Cristhine; **Milan, Juliana Cristina**; Santos, Patrícia Rehder; Neves, Valéria Ferreira Camargo; Borghi-Silva, Audrey; Silva, Ester; Montano, Nicola; Porta, Alberto; Catai, Aparecida Maria. Effect of hormone replacement therapy on cardiac autonomic modulation. **Clinical Autonomic Research**, v. 24, p. 63-70, 2014.
 13. Catai, Aparecida; Takahashi, Anielle; Persequini, Natália; **Milan, Juliana**; Minatel, Vinicius; Rehder-Santos, Patrícia; Marchi, Andrea; Bari, Vlasta; Porta, Alberto. Effect of the Postural Challenge on the Dependence of the Cardiovascular Control Complexity on Age. **Entropy**, v. 16, p. 6686-6704, 2014.
 14. Paolillo, Fernanda Rossi; **Milan, Juliana Cristina**; Paolillo, Alessandra Rossi; Lopes, Sérgio Luiz Brasileiro; Kurachi, Cristina; Bagnato, Vanderlei Salvador; Borghi-Silva, Audrey. Impact of fat distribution on metabolic, cardiovascular and symptomatic aspects in postmenopausal women. **International Journal of Diabetes in Developing Countries**, v. 34, p. 32-39, 2014.

Resumos expandidos publicados em anais de congressos

1. Catai, Aparecida M.; Takahashi, Anielle C. M.; Persequini, Natalia M.; **Milan, Juliana C.**; Minatel, Vinicius; Santos, Patricia R.; Bassani, Tito; Bari, Vlasta; Borghi-Silva, Audrey; Montano, Nicola; Porta, Alberto. Baroreflex response to orthostatic challenge: Effect of aging. In: 2014 8th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2014, Trento. 2014 8th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2014. p. 45.
2. Catai, Aparecida M.; Takahashi, Anielle C.M.; Persequini, Natalia M.; **Milan, Juliana C.**; Minatel, Vinicius; Bassani, Tito; Bari, Vlasta; Marchi, Andrea;

Santos, Patricia R.; Borghi-Silva, Audrey; Montano, Nicola; Porta, Alberto. Short-term complexity of cardiovascular oscillations during orthostatic change in aging. In: 2014 8th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2014, Trento. 2014 8th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2014. p. 49.

Resumos publicados em anais de congressos

1. **J.C. Milan-Mattos**, F.F. Anibal, N.M. Perseguini, V. Minatel, P.R. Santos, C.A. Castro, F.A. Vasilceac, S.M. Mattiello, A.C.M.Takahashi, A. Porta, A M. Catai. Relationship between baroreflex sensitivity and pro-inflammatory markers in natural human aging is gender-dependent. In: 2018 10th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2018, Vienna. Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2018.
2. Alberto Porta, Vlasta Bari, Beatrice De Maria, Beatrice Cairo, Emanuele Vaini, **Juliana Milan-Mattos**, Patricia Rehder-Santos, Natália M. Perseguini, Vinícius Minatel, Anielle C.M. Takahashi, Aparecida M. Catai. Wiener-Granger versus probabilistic causality in monitoring the modifications of physiological control mechanisms with age. In: 2018 10th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2018, Vienna. Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2018.
3. **J.C. Milan-Mattos**, C.O. Francisco, A.M. Ferroli-Fabrício, V. Minatel, A.C.A. Marcondes, M.O. Góis, T. Beltrame, N.A. Parizotto, A.M. Catai. Efeito agudo da fototerapia por diodos emissores de luz (LEDs) na sensibilidade baroreflexa após exercício de carga constante no diabetes mellitus 2. In: XXXIX Congresso de Cardiologia do Estado de São Paulo, departamento de Fisioterapia, 2018, São Paulo. Suplemento da Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2018. v. 28. p. 317.
4. A.C.A. Marcondes, **J.C. Milan-Mattos**, C.O. Francisco, A.M. Ferroli-Fabrício, V. Minatel, M.O. Góis, A.M. Catai. Comparação da variabilidade pressão arterial pós-exercício de carga constante de diabéticos tipo II com e sem controle glicêmico. In: XXXIX Congresso de Cardiologia do Estado de São Paulo, departamento de Fisioterapia, 2018, São Paulo. Suplemento da Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2018. v. 28. p. 323.
5. Jonas Alves de Araujo Junior, Daniele Andreza Antonelli, João Hueb, Tainá Fabri, Tatiana Sato, Maryanne Zilli, Aparecida Maria Catai, **Juliana Milan**, Newton Key Hokama, Meliza Goi Roscani. Impacto da prescrição de exercício físico regular na qualidade de vida e função cardiovascular de pacientes com doença falciforme. In: XXXIX Congresso de Cardiologia do Estado de São Paulo, departamento de Fisioterapia, 2018, São Paulo. Suplemento da

- Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2018. v. 28. p. 290.
6. Maria Carolina Derencio Oliveira, Aparecida Maria Catai, Leticia V. Leis, Luiz A. S. Araújo, Márcio J. V. Martins, Tainá F. C. Valadão, **Juliana C. M. Mattos**, Guilherme P. T. Arêas, Meliza G. Roscani, Angela M. O. Leal. Avaliação da capacidade funcional de pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida na presença e ausência de diabetes mellitus. In: XXXVIII Congresso de Cardiologia do Estado de São Paulo, departamento de Fisioterapia, 2017, São Paulo. Suplemento da Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2017. v. 27. p. 338.
 7. Mikaela Correia Silva, Aparecida Maria Catai, **Juliana Cristina Milan-Mattos**, Patricia Driusso. Análise simbólica da variabilidade da FC à manobra postural ativa de mulheres no segundo trimestre gestacional. In: XXXVIII Congresso de Cardiologia do Estado de São Paulo, departamento de Fisioterapia, 2017, São Paulo. Suplemento da Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2017. v. 27. p. 336.
 8. Pantoni, C. B. F. ; Porta, A. ; **Milan-Mattos, Juliana Cristina**; Persequini, Natália M. ; Minatel, V. ; Santos, Patrícia Rehder ; Moura-Tonello, S. C. G. ; Gois, M. O. ; Takahashi, Anielle C.M. ; Catai, Aparecida Maria. A influência do processo de envelhecimento na variabilidade do intervalo QT. In: XXXVII Congresso de Cardiologia do Estado de São Paulo, departamento de Fisioterapia, 2016, São Paulo. Suplemento da Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2016. v. 26. p. 203.
 9. **Milan-Mattos, Juliana Cristina**; Anibal, F. F.; Persequini, Natália M.; Minatel, Vinicius; Santos, Patrícia Rehder; Vasilceac, F. A.; Mattiello, S. M.; Takahashi, Anielle C. M.; Porta, Alberto; Catai, Aparecida M.. Analise da relação entre sensibilidade barorreflexa e marcadores pró-inflamatórios no envelhecimento natural humano. In: XXXVII Congresso de Cardiologia do Estado de São Paulo, departamento de Fisioterapia, 2016, São Paulo. Suplemento da Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2016. v. 26. p. 204.
 10. Ferroli, A. ;Francisco, Cristina de Oliveira; **Milan, J. C.** ;Catai, Aparecida Maria. Associações entre potência aeróbica e respostas de oxigenação e desoxigenação muscular e do córtex cerebral no DM2: resultados preliminares. In: XXXVII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2016, São Paulo. Suplemento da Revista de Cardiologia do Estado de São Paulo. São Paulo: Farol Editora, 2016. v. 26.
 11. Roscani, M. G. ; Valadao, T. F. C. ; Ribeiro, F. H. O. ; Araujo Junior, J. A. ; **Milan, J.**; Borra, R. C. ; Zanati, S. G. ; Catai, Aparecida M. ; Hueb, J. C. ; Matsubara, B. B. . Papel da função diastólica na qualidade de vida e capacidade funcional de pacientes com insuficiência cardíaca submetidos a um programa de exercício físico combinado. In: XXXVII Congresso de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2016, São Paulo. Suplemento da Revista de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2016. v. 26. p. 113.
 12. **Milan, Juliana Cristina**; Anibal, F. F. ; Persequini, Natália Maria ; Minatel, Vinicius ; Rehder-Santos, Patrícia ; Castro, C. A. ; Vasilceac, F. A. ; Mattiello, S. M. ;Catai, Aparecida Maria. Análise da relação de marcadores pró-

- inflamatórios no processo de envelhecimento natural. In: 67ª Reunião Anual da SBPC, 2015, São Carlos. 67ª Reunião Anual da SBPC, 2015. v. X. p. X-X.
13. Ducatti, R. ; Minatel, Vinicius ; Castello-Simões, Viviane ; Perseguini, Natália Maria ; **Milan, Juliana C.**; Catai, Aparecida M. Respostas cardiovasculares às diferentes formas de execução da medida de pressão expiratória máxima estática em homens saudáveis. In: 67ª Reunião Anual da SBPC, 2015, São Carlos. 67ª Reunião Anual da SBPC, 2015. v. X. p. X-X.
 14. Francisco, C. O. ; **Milan, J. C.**; Ferrolí, A. M. ; Beltrame, T. ; Ferraresi, C. ; Moura-Tonello, S. C. G. ; Parizotto, N.A.; Bagnato, Vanderlei Salvador ; Borghi-Silva, Audrey ; Hughson, R. L. ; Porta, A. ; Catai, Aparecida Maria. Peripheral microvascular changes and glycemic control associations in type 2 diabetes - preliminary reports. In: World Diabetes Congress 2015, 2015, Vancouver. World Diabetes Congress 2015, 2015. v. x. p. x-x.
 15. **Milan, J. C.**; Anibal, F. F. ; Perseguini, Natalia M. ; Minatel, V. ; Rehder-Santos, Patrícia ; Castro, C. A. ; Vasilceac, F. A. ; Mattiello, S. M. ; Catai, Aparecida Maria. Relationship between baroreflex sensitivity and hsCRP in natural human aging is dependent of gender. In: ISAN 2015, 2015, Stresa. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, 2015. v. 192. p. 86-87.
 16. Valadao, T. F. C. ; Ribeiro, F. H. O. ; Araujo Junior, J. A. ; Zanati, S. G. ; **Milan, Juliana** ; Hueb, J. C. ; Peracoli, M. T. S. ; Matsubara, B. B. ; Catai, Aparecida Maria ; Roscani, M. G. Associação entre a melhora da capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida submetidos a um programa de exercício físico combinado. In: XXXVI Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2015, São Paulo. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2015. v. x. p. x.
 17. Valadao, T. F. C. ; Ribeiro, F. H. O. ; Araujo Junior, J. A. ; **Milan, Juliana C.**; Zanati, S. G. ; Catai, Aparecida M. ; Coneglian, R. ; Peracoli, M. T. S. ; Hueb, J. C. ; Matsubara, B. B. ; Roscani, M. G. Efeitos de um programa de exercícios físicos combinado sobre a qualidade de vida de pacientes hipertensos com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida. In: XXIII Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2015, Rio de Janeiro. Suplemento Revista Hipertensão, 2015. v. 2. p. 109.
 18. Gomes, E. C. ; Minatel, V. ; Shimojo, A. T. ; Perseguini, N. M. ; **Milan, J. C.** ; Francisco, C. O. ; Takahashi, A. C. M. ; Catai, A. M. O tempo de recuperação da frequência cardíaca após a manobra de valsalva pode detectar distúrbios do sistema nervoso autonômico?. In: XXXV Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2014, São Paulo. Suplemento Especial da Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2014. v. 24. p. 279.
 19. Santos, P. R. ; Perseguini, N. M. ; **Milan, J. C.** ; Minatel, V. ; Takahashi, A. C. M. ; Borgui - Silva, A. ; Porta, A. ; Catai, A. M. Relação entre DFA espectral e índices espectrais, simbólicos e de complexidade da variabilidade da frequência cardíaca.. In: XXXV Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2014, São Paulo. Suplemento Especial da Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2014. v. 24. p. 225.

Colaboração em projetos de pesquisa

1. Mikaela Silva Correia – doutorado PPG-Ft (2018)

Título do projeto: resposta da modulação autonômica cardiovascular à mudança postural, contração e treinamento da musculatura do assoalho pélvico em gestantes.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Patrícia Driusso

Co orientadora: Prof^a. Dr^a Aparecida Maria Catai

2. Jonas Alves Araujo Junior - Doutorado em Fisiopatologia em Clínica Médica - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (2018).

Título do projeto: impacto da prescrição de exercício físico regular na qualidade de vida e função cardiovascular de pacientes com doença falciforme.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Meliza Goi Roscani

3. Maria Carolina Derencio Oliveira – mestrado PPG-biotec (2018)

Título do projeto: avaliação de variáveis cardiovasculares e de qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida na presença e ausência de diabetes mellitus tipo 2

Orientadora: Prof^a. Dr^a Angela Leal

Co orientadora: Prof^a. Dr^a Aparecida Maria Catai e Prof^a. Dr^a Meliza Goi Roscani

4. Tainá Fabri Carneiro Valadão - Mestrado em Fisiopatologia em Clínica Médica - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (2015)

Título do projeto: Impacto do exercício físico combinado na função diastólica de pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Meliza Goi Roscani

5. Julio Mizuno - Doutorado em Ciências da Motricidade, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP (2015)

Título do projeto: Efeito da hatha ioga na aptidão funcional, pressão arterial e modulação autonômica cardíaca em mulheres com hipertensão arterial.

Orientador: Prof. Dr. Henrique Luiz Monteiro

Co orientação em projeto de iniciação científica

1. Ana Carolina Aparecida Marcondes – graduação em fisioterapia - UFSCar

Bolsa PIBIC/CNPq (Agosto de 2017 a Julho de 2018)

Título do projeto: Comparação da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial em repouso, exercício de carga constante e recuperação de diabéticos tipo 2 com e sem controle glicêmico

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

2. Ana Carolina Aparecida Marcondes – graduação em fisioterapia - UFSCar

Bolsa PIBIC/CNPq (Agosto de 2018 a Janeiro de 2019)

Título do projeto: Análise da complexidade da modulação autonômica cardíaca durante e após exercício de carga constante em diabéticos do tipo 2

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

**6. ANEXO A – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO –
ESTUDO 2**

20/03/2019

Gmail - LIMS: Your PDF Has Been Built



Juliana Cristina Milan <julianacristinamilan@gmail.com>

LIMS: Your PDF Has Been Built

1 mensagem

Lasers in Medical Science <em@editorialmanager.com>

20 de março de 2019 11:56

Responder a: Lasers in Medical Science <josephinedenise.elmedo@springernature.com>

Para: Juliana Cristina Milan-Mattos <julianacristinamilan@gmail.com>

Dear Mrs. Milan-Mattos,

The PDF for your manuscript, "Acute effect of photobiomodulation using light-emitting diodes (LEDs) on baroreflex sensitivity during and after constant loading exercise in patients with type 2 diabetes mellitus" is ready for viewing.

In order to formally submit your manuscript to the journal, you must approve the PDF.

Please access the following web site:

<https://www.editorialmanager.com/lims/>

Your username is: JulianaMilan-Mattos

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page.

Click "Author Login".

In your main menu, you will see there is a category entitled "Submission Waiting for Author's Approval". Click on that category, view your submission and approve it. In the unlikely case of conversion issues you may submit your manuscript data as a PDF file.

Your manuscript will then be formally submitted to the journal.

Thank you very much.

With kind regards,
Springer Journals Editorial Office
Lasers in Medical Science

Recipients of this email are registered users within the Editorial Manager database for this journal. We will keep your information on file to use in the process of submitting, evaluating and publishing a manuscript. For more information on how we use your personal details please see our privacy policy at <https://www.springernature.com/production-privacy-policy>. If you no longer wish to receive messages from this journal or you have questions regarding database management, please contact the Publication Office at the link below.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/lims/login.asp?a=r>) Please contact the publication office if you have any questions.

7. ANEXO B – Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito agudo da fototerapia por meio de diodos emissores de luz (LEDs) no acoplamento cardiovascular após exercício de carga constante em pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Pesquisador: Aparecida Maria Catai

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 49683115.2.0000.5504

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Carlos/UFSCar

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.293.582

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo longitudinal, experimental, randomizado e com uso de placebo. Trinta e oito homens diabéticos, maiores de 18 anos, serão submetidos às seguintes avaliações: teste de exercício cardiopulmonar, com protocolo incremental e dois testes de exercício com protocolo de carga constante idênticos em dias separados posteriores a aplicação de fototerapia por LED (LED-efetivo) ou placebo (LED-placebo), de maneira aleatória. Conjuntamente com os protocolos de carga constante ocorrerá a coleta da frequência cardíaca, pressão arterial, sinal respiratório, variáveis ventilatórias e metabólicas (respiração a respiração) (analisador metabólico), e coleta de amostra de sangue para quantificação das concentrações de glicose e lactato sanguíneo. No dia anterior ao primeiro teste do protocolo experimental (teste de carga incremental) será realizada a dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c) e proteína C-reativa (PCR).

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisadora aponta que o objetivo primário deste estudo é avaliar o efeito da fototerapia aplicada previamente ao exercício de carga constante, sobre o acoplamento cardiovascular no período da recuperação, analisado por meio da sensibilidade barorreflexa (análise espectral cruzada e análise espectral cruzada causal) de homens diabéticos. E como objetivo secundário: comparar o efeito agudo da fototerapia aplicada previamente ao exercício de carga constante

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

Continuação do Parecer: 1.293.582

sobre o controle autonômico cardiovascular de indivíduos com DM e em saudáveis.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora aponta a possibilidade de cansaço, falta de ar, fadiga muscular, boca seca durante a avaliação. Também indica que 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:

O projeto de pesquisa possui relevância à área em questão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto foi anexada e foi assinada. O TCLE foi apresentado, porém não informa que, caso haja detecção de alguma alteração na função cardiorrespiratória, ao voluntário (a) estará assegurado o encaminhamento para seguimento/tratamento, conforme determina a Resolução CNS 466/12.

Recomendações:

Solicita-se à pesquisadora que inclua no TCLE a informação de que caso haja detecção de alguma alteração, haverá encaminhamento para seguimento/tratamento do voluntário.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado com recomendações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado com recomendações.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_583277.pdf	10/09/2015 12:01:00		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.docx	10/09/2015 12:00:19	Aparecida Maria Catai	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	02/09/2015 09:43:53	Aparecida Maria Catai	Aceito

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



Continuação do Parecer: 1.293.582

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_comite.doc	02/09/2015 09:43:25	Aparecida Maria Catai	Aceito
---	--------------------	------------------------	--------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 23 de Outubro de 2015

Assinado por:
Ricardo Carneiro Borra
(Coordenador)

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br