



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

***Efeitos do treinamento físico combinado no desempenho cardiovascular e metabólico em indivíduos diabéticos –  
Ensaio clínico randomizado e controlado.***

**Estudo 1:** Pobre controle glicêmico impacta a dinâmica linear e não-linear da frequência cardíaca no DM2 (*Poor glycemic control impacts linear and nonlinear dynamics of heart rate in DM type 2*).

**Estudo 2:** Efeitos da coexistência da diabetes tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica na variabilidade da frequência cardíaca e no desempenho cardiorrespiratório (*Effects of concurrent type 2 diabetes and hypertension on heart rate variability and cardiorespiratory fitness*).

**Estudo 3:** Potenciais efeitos na função cardiorrespiratória e metabólica após um programa de treinamento físico concorrente aeróbio e resistido em diabéticos – **Estudo Randomizado e controlado** (*Potential effects of cardiorespiratory and metabolic status after Concurrent Strength and Endurance Training Program in Diabetes Patients - A Randomized Controlled Trial*).

**Aluna: Daniela Bassi**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Audrey Borghi e Silva**

**São Carlos - SP**

**2016**



**Daniela Bassi**

***Efeitos do treinamento físico combinado no desempenho cardiovascular e metabólico em indivíduos diabéticos – Ensaio clínico randomizado e controlado.***

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Audrey Borghi e Silva

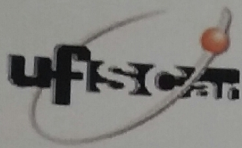
Tese apresentada ao programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos como parte dos requisitos para obtenção do Título de Doutora em Fisioterapia, área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da Biblioteca Comunitária UFSCar  
Processamento Técnico  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B321et Bassi, Daniela  
Efeitos do treinamento físico combinado no desempenho cardiovascular e metabólico em indivíduos diabéticos - ensaio clínico randomizado e controlado. / Daniela Bassi Dutra. -- São Carlos : UFSCar, 2016. 121 p.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2016.

1. Diabetes mellitus tipo 2. 2. Hipertensão. 3. Treino concorrente. 4. Controle glicêmico. 5. Variabilidade da frequência cardíaca. I. Título.



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 Daniela Bassi Dutra, realizada em 22/03/2016:

Prof. Dra. Audrey Borghi e Silva  
UFSCar

Prof. Dra. Rita de Cássia Marqueti Durigan  
UnB

Prof. Dr. Cleiton Augusto Libardi  
UFSCar

Prof. Dr. Pedro Velloso Schwartzmann  
USP

Prof. Dr. Rodrigo Polaquini Simões  
UFSCar



# Dedicatória

---

Aos meus amados pais, Audrei e Gilberto.

Meus caminhos foram iluminados pelos seus ensinamentos e orientações, através do exemplo de vida que sempre me deram.

Obrigado, por todos os momentos de amor, pela dedicação e sacrifício de suas vidas, dedicados à minha criação, visando minha formação ética, moral e intelectual, e a realização dos meus sonhos e da minha felicidade. Nada seria possível sem o apoio de vocês em todos os sentidos. Gratidão eterna!!!

À minha querida e amada Tia Gis, minha segunda mãe que sempre me ouviu, me apoiou e também puxou minha orelha quando necessário! Obrigado por tudo!

À minha querida orientadora,  
Audrey Borghi e Silva, minha mestre!!!

Passaram-se aproximadamente 11 anos de idas e vindas, convivência e durante todo este período aprendi muito contigo. Minhas palavras a você são de gratidão, pelos constantes ensinamentos, pela orientação, incentivo, paciência e companheirismo. Por respeitar as minhas limitações e me ensinar a superá-las; por me mostrar os caminhos da pesquisa, pelos conselhos (e olha que não foram poucos), e principalmente pela grande amizade. O meu crescimento profissional e pessoal certamente se deve a sua competência e exemplo.

À professora Renata Mendes pela grande amizade, pelos ensinamentos, conselhos e fundamental contribuição na realização deste estudo. *Sobre a amizade basta lembrar que você sempre esteve ao meu lado nos momentos mais difíceis e também nos mais felizes da minha vida. Pelas críticas construtivas e palavras de incentivo que me fizeram enxergar mais longe.*





# *Agradecimentos*

---

À Professora Aparecida Maria Catai pela contribuição, e ensinamentos ao longo de todo o período de convivência.

À todos os amigos do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar e NUPEF: Vivian, Clara, Camila Nogi, Rê Trimer, Rê Basso, Camila, Luciana, Lívia, Milena, Bruno, Ramona, Dani Andaku, Dri Mazzuco, Natália, Kath, Paulinha, Mari, Rodrigo e Vivi Polaquini, Torrinha, Juliana, Path, Mari, Cristina e Silvinha pela amizade e ensinamentos.

À Profa. Dra. Heloísa Selistre, do Departamento de Ciências Fisiológicas, por todo o aprendizado compartilhado e pelas portas sempre abertas seja profissional ou pessoal. Pela troca de experiências, sugestões, atenção e principalmente pela amizade e carinho.

Aos amigos e colegas do Departamento de Ciências Fisiológicas: Márcia Cominetti, Profa. Keico Leu Ruffoni, Charles, Salsicha, Gustavo Canevazzi, Anderson, pelo auxílio, troca de experiências, aprendizado, churrascos e amizade. Sou imensamente grata.

À amiga Silvana, não porque choraste comigo nos momentos difíceis, mas porque riste comigo nos momentos alegres. “Eu também jamais vou me esquecer de tudo que passamos juntas”.

Às minhas sempre amigas Dani Sciasci e Tati Araújo, pela compreensão, convivência e verdadeira amizade... Por sempre me mostrarem o que de verdade vale na vida e nos traz real felicidade!

Às amigas Daici e Fátima pela compreensão, auxílio, aprendizado da vida, risadas, vinhos... enfim pela amizade. Vocês fizeram minha caminhada mais leve!!!

Ao querido Daniel Moraes, que como um anjo apareceu e permaneceu! Obrigado “Tracks”, por todo cuidado e compreensão, pelas risadas e momentos de descontração!



As parceiras Renata Galvão, Mariana Garcia, Tati Zanichelli por todos os momentos de descontração, churrascos e principalmente sambas!!! Em especial nessa reta final... Obrigado pela paciência, carinho e compreensão. “Eu também jamais vou me esquecer de tudo que passamos juntas”.

Aos amigos Thaís e Clayton Bevilacqua pelo carinho, amizade e atenção!

À amiga Carol Martin, pela compreensão, auxílio, aprendizado da vida e conselhos!!! Obrigado minha amiga!

Aos Tios Marcelo e Beto que sempre me incentivaram nesse longo caminho!!! Meu muito obrigado

À amiga, parceira e braço direito e parte do esquerdo, Clara Monteiro, Obrigado pela paciência, carinho, compreensão, por sempre fazer e me levar café!!! Foi essencial!!!

À Academia Eco 3, em especial Fernanda Sverzut, por ceder seu espaço para que todo o protocolo de exercício pudesse ser realizado, foi de extrema importância.

Aos queridos Voluntários, que se tornaram amigos, tenho muito a agradecer, sem vocês nada disso seria possível. Obrigado pela disposição, disponibilidade e paciência, sabemos que não foi fácil a rotina de testes e treinamentos! Assim como não foi fácil aguentar meus “olhares fulminantes” quando vocês abusavam nos finais de semana! Obrigado meus queridos!

À Vivi Arakelin, minha amiga e parceira, meu braço direito e parte do esquerdo! Agradeço de coração, você foi essencial nesse caminho!

Ao Laboratório Maricondi, em especial ao Doutor Wagner Maricondi, por compreender a importância dessa pesquisa e assim colaborar de maneira intensa para que toda parte de exames laboratoriais fosse realizada.

I would like to express my gratitude to Dr. Jacob Haus, who accepted me into the laboratory, for his support, advice and patience in improving my career at the University of Illinois at Chicago - UIC. I would also like



to address my special thanks to collaborators Dr. Ross Arena, Alexander Rosenberg and Tracy Baynard who helped me immensely.

They were also a valuable source of ideas and motivation.

I want to extend special thanks to my friends: Edwin Miranda, Tori Mayers, Jacob Mey, Abeer, Brian, Rebecca Kappus and, Tommy. Their collaboration was greatly appreciated. I am grateful to my roommates Pinar, Adriana Milani and Parama...I am very grateful for the warmth and friendship I received and for the many lessons I learned during my time with you my "sisters". I have only good memories and I will never forget the moments and opportunities that allowed me to grow professionally and personally.

Gostaria de expressar minha gratidão ao Dr. Jacob Haus, que me aceitou em seu laboratório, por seu apoio, aconselhamento e paciência para aprimorar minha carreira na Universidade de Illinois em Chicago - UIC. Eu também gostaria de dirigir os meus agradecimentos especiais para os colaboradores Dr. Ross Arena, Alexander Rosenberg e Tracy Baynard que me ajudaram imensamente.

Eles também foram uma fonte valiosa de idéias e motivação diária.

Eu quero estender um agradecimento especial aos meus amigos: Edwin Miranda, Tori Mayers, Jacob Mey, Abeer, Brian, Rebecca Kappus e, Tommy. Sou grato a meus companheiros de quarto Pinar, Adriana Milani e Parama... Eu sou muito grato pelo carinho e amizade que recebi e pelas muitas lições que aprendi durante o meu tempo com vocês minhas "irmãs". Eu só tenho boas lembranças e eu nunca vou esquecer os momentos e oportunidades que me permitiram crescer profissionalmente e pessoalmente.



## SUMÁRIO

---

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>I</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>III</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>V</b>
<b>RESUMO</b>	<b>VI</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>VII</b>
<b>1. CONTEXTUALIZAÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2. ESTUDO I: “Pobre controle glicêmico impacta a dinâmica linear e não-linear da frequência cardíaca no DM2”</b>	<b>17</b>
RESUMO	18
ABSTRACT	19
INTRODUÇÃO	20
MATERIAIS E MÉTODOS	21
RESULTADOS	24
DISCUSSÃO	27
REFERÊNCIAS	32
<b>3. ESTUDO II: “Efeitos da coexistência da diabetes tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica na variabilidade da frequência cardíaca e no desempenho cardiorrespiratório”</b>	<b>38</b>
RESUMO	39
ABSTRACT	40
INTRODUÇÃO	41
MATERIAIS E MÉTODOS	42
RESULTADOS	48
DISCUSSÃO	52
REFERÊNCIAS	58
<b>4. ESTUDO III: “Potenciais efeitos na função cardiorrespiratória e metabólica após um programa de treinamento físico concorrente aeróbio e resistido em voluntários diabéticos – Estudo Randomizado e controlado”</b>	<b>66</b>
RESUMO	67
ABSTRACT	68
INTRODUÇÃO	69
MATERIAIS E MÉTODOS	70
RESULTADOS	82
DISCUSSÃO	94
REFERÊNCIAS	101
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS</b>	<b>109</b>
<b>6. APÊNDICE</b>	<b>111</b>
<b>APÊNDICE A: Versão em inglês do estudo I</b>	<b>112</b>
<b>7. ANEXOS</b>	<b>115</b>
<b>ANEXO A: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa</b>	<b>116</b>
<b>ANEXO B: Termo de consentimento livre e esclarecido</b>	<b>118</b>





**LISTA DE ABREVIATURAS**

---

<b>ACSM</b>	<b>American College of Sports in Medicine</b>
<b>AF</b>	<b>Alta frequência</b>
<b>AHA</b>	<b>American Heart Association</b>
<b>ApEn</b>	<b>Entropia aproximada</b>
<b>BF</b>	<b>Baixa frequência</b>
<b>DM2</b>	<b>Diabetes Mellitus tipo 2</b>
<b>ECR</b>	<b>Ensaio Clínico Randomizado</b>
<b>FC</b>	<b>Frequência Cardíaca</b>
<b>GPJ</b>	<b>Glicemia Plasmática de Jejum</b>
<b>HAS</b>	<b>Hipertensão Arterial Sistêmica</b>
<b>HbA1c</b>	<b>Hemoglobina Glicada</b>
<b>HOMA-IR</b>	<i>Homeostatic model assessment – Insulin Resistance</i>
<b>IDF</b>	<i>International Diabetes Federation</i>
<b>IMC</b>	<b>Índice de massa corporal</b>
<b>IECA</b>	<b>Inibidor de Enzima Conversora da Angiotensina</b>
<b>iR-R</b>	<b>Intervalo R-R</b>
<b>LACAP</b>	<b>Laboratório de fisioterapia cardiopulmonar</b>
<b>MAC</b>	<b>Modulação autonômica cardíaca</b>
<b>NAC</b>	<b>Neuropatia Autonômica Cardíaca</b>
<b>PA</b>	<b>Pressão arterial</b>
<b>PAD</b>	<b>Pressão arterial diastólica</b>
<b>PAS</b>	<b>Pressão arterial sistólica</b>



II

<b>RM</b>	<b>Repetição máxima</b>
<b>rMSSD</b>	<b>Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-</b> <b>R Raiz quadrada</b>
<b>SD1</b>	<b>Desvio padrão dos intervalos RR instantâneos da plotagem de</b>
<b>TECI</b>	<b>Teste de Exercício Cardiopulmonar Incremental</b>
<b>TECP</b>	<b>Teste de Exercício Cardiopulmonar</b>
<b>VCO<sub>2</sub></b>	<b>Produção de Dióxido de Carbono</b>
<b>V<sub>E</sub></b>	<b>Ventilação por minuto</b>
<b>VE/VCO<sub>2</sub></b>	<b>Equivalente ventilatório de dióxido de carbono</b>
<b>VFC</b>	<b>Variabilidade da frequência cardíaca</b>
<b>VO<sub>2</sub></b>	<b>Consumo de oxigênio</b>



**LISTA DE FIGURAS**

---

**Estudo I****Figura 1:** Imagem ilustrativa do Polar S810 \_\_\_\_\_ **23****Figura 2:** Ilustração da tela dos resultados da análise da variabilidade da frequência cardíaca pelo software Kubios de análise de VFC \_\_\_\_\_ **24****Estudo II****Figura 1:** Ilustração do teste cardiopulmonar em cicloergômetro \_\_\_\_\_ **48****Figura 2:** Ilustração do comportamento VE/VCO<sub>2</sub> slope (A) e OUES (B) durante Teste de Exercício Cardiopulmonar \_\_\_\_\_ **49****Estudo III****Figura 1:** Imagem ilustrativa do adipômetro utilizado para as medidas de dobras cutâneas \_\_\_\_\_ **77****Figura 2:** Imagem ilustrativa fita métrica flexível com incrementos de 0,1 cm \_\_\_\_\_ **78****Figura 3:** Imagem ilustrativa da bicicleta ergométrica recumbente utilizada do teste ergoespirométrico \_\_\_\_\_ **79****Figura 4:** Ilustração da tela de coleta de dados das variáveis ventilatórias, hemodinâmicas e metabólicas durante o exercício resistido \_\_\_\_\_ **80****Figura 5:** Posicionamento do voluntário no teste isocinético \_\_\_\_\_ **81****Figura 6:** Ilustração dos equipamentos utilizados durante o treinamento concorrente aeróbio e resistido para membros superiores: (A) supino reto; (B) remada sentada; (C) tríceps, bíceps com pesos livres em pé \_\_\_\_\_ **83****Figura 7:** Ilustração dos equipamentos utilizados durante o treinamento concorrente aeróbio e resistido para membros inferiores: (F) leg press; (G) cadeira flexora; (H) cadeira extensora, (I) panturrilhas \_\_\_\_\_ **84**

**Figura 8:** Imagem ilustrativa da bicicleta ergométrica utilizada no treinamento aeróbio \_\_\_\_\_ **82**

**Figura 9:** Fluxograma da randomização do estudo \_\_\_\_\_ **85**

**Figura 10:** Correlação entre VO<sub>2</sub> (ml/Kg/min) e mudança na HbA1c (mmol/L) em resposta a 12 semanas de TC-AR (•) em sedentários (o) pacientes diabéticos \_\_\_\_\_ **91**



**LISTA DE TABELAS**

---

**Estudo I**

**Tabela 1:** Características basais dos voluntários estratificados pela hemoglobina glicosilada (HbA1c) \_\_\_\_\_ **26**

**Tabela 2:** Índices lineares e não-lineares da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) para ambos os grupos \_\_\_\_\_ **27**

**Tabela 3:** Coeficiente de correlação de Spearmann (r) entre os índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e exames laboratoriais \_\_\_\_\_ **28**

**Estudo II**

**Tabela 1:** Características demográficas e antropométricas dos voluntários \_\_\_\_\_ **50**

**Tabela 2:** Índices lineares e não-lineares da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em condições de repouso \_\_\_\_\_ **50**

**Tabela 3:** Respostas das variáveis ao teste cardiopulmonar para ambos os grupos **53**

**Estudo III**

**Tabela 1:** Progressão do protocolo usado no treinamento concorrente aeróbio e resistido (TC-AR) \_\_\_\_\_ **83**

**Tabela 2:** Características basais do grupo sedentário (GS) e do grupo Treinamento concorrente Aeróbio e Resistido (TC-AR) \_\_\_\_\_ **86**

**Tabela 3:** Sumário dos resultados pré e pós 3 meses para ambos os grupos \_\_\_\_\_ **87**

**Tabela 4:** Respostas ao Teste de Exercício Cardiopulmonar pré e pós 3 meses \_\_\_\_\_ **90**

**Tabela 5:** Respostas do teste isocinético pré e pós três meses \_\_\_\_\_ **93**





## RESUMO

---

A tese constou de três estudos descritos a seguir. O **Estudo I**, intitulado: *Pobre controle glicêmico impacta a dinâmica linear e não-linear da frequência cardíaca no diabetes mellitus tipo 2 (DM2)*, cujo objetivo foi avaliar a relação entre controle glicêmico e modulação autonômica cardíaca em indivíduos com DM2 sem neuropatia autonômica cardiovascular. Trata-se de um estudo descritivo, prospectivo e transversal. A frequência cardíaca de repouso (FC) e intervalo RR (iRR) foram obtidos e calculados por métodos lineares e não-lineares de variabilidade de frequência cardíaca (VFC). Insulina, HOMA-IR, glicemia de jejum e HbA1c foram obtidas por análises sanguíneas. Concluímos que o controle glicêmico deficiente relaciona-se com índices de modulação autonômica cardíaca em indivíduos com DM2, ainda que não apresentem neuropatia autonômica cardiovascular. Na sequência, o **Estudo II**, intitulado: *Efeitos da coexistência da diabetes tipo 2 e da hipertensão arterial sistêmica (HAS) na VFC e no desempenho cardiorrespiratório*, que objetivou avaliar a influência da HAS na modulação autonômica cardíaca e aptidão cardiorrespiratória de sujeitos com diabetes mellitus tipo 2. A avaliação incluiu coleta de dos iRR, para posterior análise da VFC, a mesma foi coletada na posição supina seguida de teste de exercício cardiopulmonar incremental (TECI) no cicloergômetro. Os resultados revelaram um maior prejuízo da VFC quando há sobreposição das doenças. Adicionalmente, houve associação das respostas prejudicadas da VFC com marcadores de função cardiopulmonar prejudicada ao exercício. Finalmente, o **Estudo III**, intitulado: *Potenciais efeitos no status cardiorrespiratório e metabólico após um programa de treinamento físico concorrente aeróbio e resistido em diabéticos – Estudo Randomizado e Controlado*. O objetivo foi avaliar perfil metabólico, controle glicêmico e capacidade de exercício em voluntários diabéticos após participarem de um programa de treinamento concorrente aeróbio e resistido (TC-AR) por um período de 3 meses. A avaliação incluiu o TECI no cicloergômetro, exames laboratoriais, teste isocinético e teste de 1-RM. Foram realizadas medidas ventilatórias, hemodinâmicas durante o TECI bem como da força muscular periférica por meio da dinamometria isocinética. O programa foi constituído por 30 minutos de exercícios aeróbios e 30 minutos de exercícios resistidos de membros superiores e inferiores. Os resultados mostraram melhora do controle glicêmico e do perfil lipídico, além de aumento da força muscular periférica e da capacidade de exercício. Esses dados juntos sugerem que o programa de exercícios constitui-se uma importante estratégia no tratamento de DM2, produzindo melhoras tanto fisiológicas como funcionais nessa população.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, treino concorrente, controle glicêmico, variabilidade da frequência cardíaca



**ABSTRACT**

---

The thesis consists of three studies described below. **Study I**, entitled: Poor glycemic control impacts the linear dynamic and nonlinear heart rate in type 2 diabetes mellitus (T2DM) whose objective was to evaluate the relationship between glycemic control and cardiac autonomic modulation in patients with T2DM without autonomic neuropathy cardiovascular. This is a descriptive, prospective and cross-sectional study. The resting heart rate (HR) and RR interval (RR intervals) were obtained and calculated by linear methods and nonlinear heart rate variability (HRV). Insulin, HOMA-IR, fasting glucose and HbA1c were obtained by blood tests. We concluded that the poor glycemic control associated with cardiac autonomic modulation indices in patients with type 2 diabetes, though not exhibit cardiovascular autonomic neuropathy. Following the **Study II**, entitled Type 2 diabetes coexistence of effects and systemic hypertension (SH) in HRV and cardiorespiratory performance, which aimed to evaluate the influence of hypertension in cardiac autonomic neuropathy and cardiorespiratory fitness in subjects with diabetes mellitus type 2. The evaluation included collection of iRR for further analysis of HRV, it was collected in the supine position followed by incremental cardiopulmonary exercise test (ICET) on a cycle ergometer. The results revealed a greater loss of HRV when there is overlapping of diseases. Additionally, there was an association of responses affected HRV with cardiopulmonary function markers impaired to exercise. Finally, the **Study III**, entitled: Potential effects on cardiorespiratory and metabolic status after a physical aerobic concurrent training program and has resisted in diabetic volunteers - Randomized Study and controlled. The objective was to evaluate metabolic profile, glycemic control and exercise capacity in diabetic volunteers after participating in an aerobic and resistance concurrent training program (AR-CT) for a period of three months. The evaluation included the ICET the cycle ergometer and 1-RM tests. Ventilation, hemodynamic measurements were performed during the ICET and peripheral muscle strength by isokinetic dynamometer. The program consisted of 30 minutes of aerobic exercise and 30 minutes of resistance exercise of upper and lower limbs. The results showed an improvement in glycemic control and lipid profile in addition to increased peripheral muscle strength and exercise capacity. These data together suggest that the exercise program constitutes an important strategy in the treatment of type 2 diabetes, producing both physiological and functional improvements in this population.

**Key-words:** type 2 diabetes mellitus, hypertension, concurrent training, glycemic control, heart rate variability.



# **1. CONTEXTUALIZAÇÃO**

## Contextualização

Diabetes Mellitus é uma doença crônica com alta morbimortalidade e elevado custo social, segundo a *International Diabetes Federation – IDF*<sup>1</sup>. No Brasil, a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) atualmente assume uma proeminente posição entre as doenças não comunicáveis, a qual afetou 11,3 milhões de pessoas em 2011 e as projeções indicam que esse número pode triplicar em 2030<sup>2</sup>.

Estudos apontam que hiperinsulinemia, isolada ou associada com hiperglicemia, pode danificar os nervos periféricos, conduzindo a disfunção autonômica, mesmo entre as pessoas sem diabetes<sup>3,4</sup>.

Já em diabéticos, sabe-se que o pobre controle glicêmico parece ser um dos mais importantes fatores etiológicos, que levam à complicações relacionadas à doença<sup>5</sup>. Emdin et al., avaliando a hiperinsulinemia e o sistema nervoso autônomo na obesidade, concluiu que os níveis elevados de glicose de forma persistente levam à danos dos nervos periféricos, aumentando a atividade simpática com diminuição do controle parassimpático<sup>6</sup>. Existem vários mecanismos patológicos, como alterações bioquímicas, ligados à neuropatia autonômica diabética como: via do poliol; via da proteína C kinase; aumento do estresse oxidativo e aumento dos produtos finais de glicação, todos eles levando à uma via comum de danos nas fibras nervosas, com diminuição de fluxo sanguíneo para as mesmas com consequentes danos vasculares<sup>7</sup>. Nesse sentido, obter um melhor entendimento sobre hiperglicemia crônica e modulação autonômica cardíaca (MAC), ainda se faz necessário, mais estudos com intuito de aprofundar o entendimento do efeito da hiperglicemia na variabilidade da frequência cardíaca (VFC). A VFC fornece informações sobre as oscilações instantâneas da frequência cardíaca (FC), bem como dos intervalos entre batimentos cardíacos, chamados intervalos R-R (intervalo de tempo entre os picos do complexo QRS), os quais são determinados pela modulação do sistema nervoso simpático e parassimpático<sup>8</sup>

A VFC é considerada o indicador mais precoce e frequente encontrado na disfunção autonômica cardiovascular sintomática<sup>9</sup>.

O estudo da VFC tornou-se uma ferramenta útil, acessível, de baixo custo e validada tanto para caracterizar quanto para analisar a função do sistema nervoso autonômico, com o benefício adicional, por se tratar de um método simples e não invasivo<sup>10</sup>. Tanto a detecção quanto o monitoramento da disfunção autonômica, tem sido prejudicados pela alta complexidade e baixa reprodutibilidade dos testes utilizados para avaliar o sistema nervoso autônomo. Tal prejuízo é preocupante, visto que, causa uma limitação na utilidade dos mesmos<sup>10</sup>. Jeong et al., considerou a VFC um marcador vital e independente de mortalidade após infarto do miocárdio. Já é bem descrito na literatura que disfunção autonômica é o principal fator para doenças cardíacas<sup>11-13</sup>.

O estudo da VFC tem se mostrado útil na avaliação do controle autonômico cardiovascular também em pacientes diabéticos<sup>14</sup>. Embora, alguns estudos mostrem que um componente neuropático reversível possa existir, a melhoria do mesmo, se daria normalmente e de maneira evidente durante o primeiro ano de tratamento<sup>15</sup>. A análise da VFC pode ser realizada por três métodos diferentes, ou seja, método no domínio do tempo, método de domínio frequência (chamados também de métodos lineares) e métodos não-lineares<sup>16</sup>. Porém, ressalta-se que a análise por métodos lineares apresentam algumas limitações para discriminar as contribuições dos ramos simpático e parassimpático<sup>17</sup>, embora a análise no domínio da frequência supere tal limitação, fornecendo maiores informações sobre ramo parassimpático. Contudo, a análise linear apresenta potencial limitação por não considerar a dinâmica caótica da FC<sup>17</sup>. Nesse sentido, permanece pouco claro o efeito do pobre controle glicêmico sobre as dinâmicas lineares, mas principalmente não-lineares da FC, em pacientes assintomáticos do ponto de vista cardiovascular, o que motivou essa investigação atual.



Não obstante, um grande número de estudos tenha mostrado a existência de um prejuízo na MAC de diabéticos tipo 2<sup>18-20</sup>, contudo, os mesmos se utilizaram da análise convencional da VFC, ou seja, métodos lineares<sup>21,22</sup>. A questão é que os métodos lineares negligenciam a presença das flutuações da FC<sup>23,24</sup>, uma vez que, a VFC nada mais é do que as flutuações em torno da FC, tal característica de sinal não estacionário deve ser considerado para este tipo de avaliação. A gênese da VFC envolve interações complexas entre fenômenos não lineares tais como variáveis hemodinâmicas, eletrofisiológicas e humorais<sup>25</sup>.

Posto que, tal análise venha sendo amplamente proposta, os métodos não lineares permanecem pouco investigados nessa população. A análise não linear da dinâmica da VFC tem-se mostrado superior quando comparada aos métodos mais convencionais dessa análise, representados pelos índices lineares<sup>26</sup>. Esse novo tipo de abordagem para analisar a dinâmica da FC vem chamando a atenção pela capacidade de identificar de maneira precoce mudanças muitas vezes ainda escondidas na MAC, as quais índices lineares não são capazes de mostrar<sup>26</sup>.

Ao fim desse estudo inicial, concluímos que a falta de controle glicêmico no DM2, produz prejuízos no controle nervoso autonômico da FC.

Já é bem descrito na literatura que a prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) em pacientes diabéticos é três vezes maior do que em pessoas sem a diabetes<sup>27</sup>. Muitos desses diabéticos desenvolvem neuropatia autonômica, a qual é uma das complicações mais comuns desta doença<sup>28</sup>. Danos nas fibras nervosas autonômicas que inervam o coração e vasos sanguíneos levam conseqüentemente a anormalidades do controle da FC bem como da dinâmica vascular<sup>29,30</sup>. Entretanto, ainda há uma lacuna no entendimento do impacto da coexistência da DM2 e HAS na VFC, considerando a dinâmica linear e não linear.

Com a conclusão desse segundo estudo, foi possível observar que a coexistência de DM2 e HAS leva a um prejuízo autonômico cardíaco ainda maior. Esses achados são de grande importância clínica, uma vez que, potencialmente podem indicar um maior risco de eventos adversos cardiovasculares nesses pacientes. Além disso, a alteração da dinâmica não linear da VFC observada já em condições de repouso podem indicar consequências negativas para as respostas cardiorrespiratórias e cardiocirculatórias desses pacientes frente a esforços físicos.

Tem sido previamente bem documentado, que a DM2 e o sedentarismo são importantes e independentes fatores de risco para mortalidade e morbidade cardiovascular<sup>31,32</sup>. Por outro lado, sabe-se que a capacidade de exercício é reduzida não somente em diabéticos<sup>33</sup>, mas também na população hipertensa<sup>34</sup>. O exercício tem sido considerado uma eficaz opção não só na prevenção, mas também no tratamento da diabetes<sup>35,36</sup>. Embora ainda não seja clara as causas dessa capacidade de exercício reduzida em ambas as populações, a disfunção cardíaca autonômica parece ter importante papel da doença cardíaca diabética<sup>37</sup>, bem como no controle glicêmico<sup>38</sup>, uma vez que a hiperglicemia persistente pode prejudicar o controle parassimpático, aumentando a atividade simpática<sup>39</sup>, levando assim à um prejuízo na capacidade de exercício<sup>40</sup>.

Em vista desse cenário complexo, intervenções no estilo de vida, as quais incluem dieta balanceada, exercícios físicos e educação em auto cuidado, tem demonstrado benefícios no que diz respeito à redução dos riscos cardiovasculares em voluntários com DM2<sup>41</sup>. Em particular, os programas de exercício físico têm sido considerados um dos pilares na prevenção bem como no manejo da DM2<sup>42</sup>.

Há algum tempo atrás, somente exercícios aeróbios eram recomendados para pacientes diabéticos. Contudo, hoje já se sabe que os benefícios alcançados com os exercícios aeróbios podem ser ampliados quando usada a combinação de exercício

aeróbio e resistido<sup>43</sup>. Embora os mecanismos para a promoção e recuperação da saúde possam ser diferentes, tanto o exercício aeróbio como o resistido parece ter efeitos semelhantes sobre a densidade mineral óssea, tolerância a glicose e sensibilidade a insulina<sup>44-47</sup>.

Além disso, atualmente tem sido fortemente recomendado a inclusão de exercícios resistidos como parte integrante dos programas de prevenção da doença cardiovascular primária e secundária<sup>48</sup>. Embora, estudo de Tem et al., após realizar treinamento combinado por seis meses em pacientes com mais de 10 anos de diagnóstico de DM2, observou diminuição no peso porém sem alteração da massa corporal, sugerindo um possível ganho de massa magra pós programa de treinamento<sup>49</sup>. Cuff et al., 2003, estudando mulheres com DM2, relata que o aumento da massa muscular conseguida pelo treino resistido contribui para a captação da glicose sem alterar a capacidade intrínseca do músculo em responder a insulina, enquanto o exercício aeróbio melhora sua capacidade de absorção através de uma maior ação da insulina independentes de alterações na massa muscular<sup>50</sup>.

Neste contexto, a última diretriz Brasileira de Diabetes<sup>51</sup> traz como recomendação para prescrição de exercícios físicos no DM, a combinação de exercícios aeróbios com resistidos para melhora do controle glicêmico, sendo o aeróbio numa frequência de 3 a 5 vezes na semana, com duração de 30 a 60 minutos ou ainda 150minutos/semana contínuos, numa intensidade de 50 a 70% do VO<sub>2</sub> máximo.

Adicionalmente, a *American College of Sports Medicine* e *American Diabetes Association*<sup>43</sup> preconizaram o treino resistido, o qual deve ser parte integrante de um programa de atividade física, numa frequência ideal de três vezes na semana, com intensidade moderada (50% de uma repetição máxima – 1-RM) à vigorosa (75% a 80% de 1-RM), com duração que englobe de 5 a 10 exercícios envolvendo grandes

grupamentos musculares, realizando de 10 a 15 repetições no início, com a progressão da carga pode realizar então de 8-10 repetições. Assim, parece que a combinação do treino aeróbio com o resistido pode ser a melhor forma para obter ganhos desejados na força e endurance, bem como na potência aeróbia. No entanto, a maioria dos artigos que utilizam-se do treino combinado, o fazem em dias diferentes, sendo as sessões exclusivas para treinamento aeróbio e resistido<sup>52,53</sup> ou numa mesma sessão porém em reduzida intensidade de ambos<sup>54</sup>. Fisher et al., investigando os efeitos da frequência de exercício combinado em mulheres, concluiu que o mesmo, sendo realizado mesmo que 1x na semana por 16 semanas, foi efetivo em aumentar tanto a força periférica (aumento de 21%) quanto VO<sub>2</sub> pico (aumento de 3%)<sup>55</sup>.

Neste contexto, o treinamento concorrente tem sido pouco investigado na população diabética. Embora, alguns estudos envolvendo indivíduos com síndrome metabólica e DM2, mostraram que o treinamento concorrente por 20 semanas a 70-80% do VO<sub>2</sub> pico, foi eficaz em reduzir HOMA-IR, bem como peso e circunferência da cintura<sup>56</sup>, nada foi citado quanto ao controle glicêmico. O controle glicêmico pode ser avaliado utilizando-se da medida da hemoglobina glicada (HbA1c), a qual é representativa da média glicêmica referente a 6-12 semanas<sup>57</sup>.

O treinamento concorrente, concebido para ativar de forma elevada as duas vias metabólicas diferentes em uma mesma sessão (aeróbia e anaeróbia), e, portanto, melhorar os efeitos de ambas, potencializando a capacidade aeróbia e das propriedades de força e resistência<sup>58</sup>, também tem sido descrito por alguns autores que neste tipo de treinamento, o treino aeróbio quando realizado em alta intensidade acarretou em acentuada perda de geração de força, e vice versa<sup>59</sup>.

Por outro lado, estudos prévios tem mostrado que o exercício concorrente, em pacientes tem mostrado melhora da hemoglobina glicada - HbA1c<sup>60</sup> bem como aumento

da força muscular<sup>61</sup>. Sabe-se que o exercício resistido tem sido associado à melhora da sensibilidade insulínica em diabéticos não obesos<sup>62</sup>, bem como melhora do controle glicêmico<sup>63</sup>. Além disso, o aumento da força muscular, proporcionado pelo exercício resistido tem sido associado ao aumento do desempenho no pico do exercício, á melhora da resistência submáxima e redução nos níveis de esforço dos membros inferiores<sup>64</sup>.

Embora exista algumas teorias trazendo que esse desenho de treinamento, estimule adaptações concorrentes no decorrer de um programa de treinamento de longo prazo<sup>65</sup>, Wilson et al., abordou em uma meta-análise quais componentes do treinamento aeróbio poderiam prejudicar os resultados de treinamento de resistência ou força, e neste contexto encoraja incorporar o treinamento de força nos programas de exercício sem receios que o mesmo interfira na capacidade aeróbia<sup>61</sup>. Ainda nessa linha, investigações recentes em adultos têm mostrado que o treino aeróbio associado ao de resistência pode levar à ganhos semelhantes ou superiores no que concerne a força muscular e aptidão cardiovascular, quando comparados a desenhos experimentais que utilizaram exercícios resistidos ou ainda exercícios aeróbios de maneira isolada<sup>66,67</sup>. Contudo, ainda não se tem claro sobre o efeito deste tipo de treinamento especificamente na performance cardiorrespiratória após o programa de treino concorrente em diabéticos.

Assim sendo, essa era uma importante lacuna que ainda mereciam futuras investigações. Tendo em vista todos os benefícios que esses dois tipos de exercício promovem, se faz necessário um maior conhecimento sobre as adaptações fisiológicas bem como sobre a integração entre os sistemas metabólicos; cardiorrespiratório e muscular frente à programas combinados e supervisionados de exercício físico, pois ainda é pouco claro o entendimento da interação desses sistemas quando se associa essas modalidades numa única sessão de exercício físico na população com DM2.

Ressalta-se na literatura que a interferência de um treino no outro dependerá da frequência, intensidade ou duração de um deles<sup>68</sup>. McCarthy e colaboradores, estudando homens sedentários bem como mulheres de meia idade, mostraram que o ciclismo realizado por três dias na semana, por 50 minutos a 70% VO<sub>2</sub>max não foi suficiente para prejudicar a força<sup>69</sup> ou hipertrofia<sup>70</sup>, como resultado do treinamento de força concorrente. Nessa perspectiva, estudos tem mostrado que o efeito do treinamento concorrente na capacidade aeróbia, quando comparado com o exercício aeróbio isolado, parece indicar que VO<sub>2</sub>max não é afetado por adaptações concorrentes<sup>61</sup> podendo até ser benéfico uma vez que há aumento proporcional de fibras tipo IIA<sup>71</sup>.

Frente a todos esses questionamentos, com objetivo de determinar parte das respostas frente a esse tipo de treinamento, propomos, como ensaio original, avaliar perfil metabólico, controle glicêmico e capacidade de exercício em voluntários diabéticos após participarem de um programa de treinamento concorrente aeróbio e resistido (TC-AR) por um período de três meses.

Com a conclusão do terceiro estudo, foi observado que um programa personalizado e supervisionado de TC-AR durante 12 semanas, trouxe impacto positivo na aptidão cardiorrespiratória e performance muscular, adicionalmente o controle glicêmico e composição corporal.

## REFERÊNCIAS - CONTEXTUALIZAÇÃO

1. IDF diabetes atlas - Home. at <<http://www.diabetesatlas.org/>>
2. Schmidt, M. I. *et al.* Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet* **377**, 1949–61 (2011).
3. National Diabetes Education Initiative (NDEI) - Is There a Glycemic Threshold for Impaired Autonomic Control? at <[http://www.ndei.org/litalert\\_dtls.aspx?id=311](http://www.ndei.org/litalert_dtls.aspx?id=311)>
4. Liao, D. *et al.* Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus--The ARIC Study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **30**, 211–21 (1995).
5. Stolar, M. Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am. J. Med.* **123**, S3–S11 (2010).
6. Emdin, M. *et al.* Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: effects of weight loss. *Circulation* **103**, 513–9 (2001).
7. Diabetic Autonomic Neuropathy: Biochemical Factors, Diagnosis, Treatment-Literature Review | Diabetes Open | Sans Group. at <[http://www.sansgroup.org/article.php?journal=51&article=8&article\\_title=Diabetic Autonomic Neuropathy: Biochemical Factors, Diagnosis, Treatment-Literature Review](http://www.sansgroup.org/article.php?journal=51&article=8&article_title=Diabetic%20Autonomic%20Neuropathy:%20Biochemical%20Factors,%20Diagnosis,%20Treatment-Literature%20Review)>
8. Sandercock, G. R. H. & Brodie, D. A. The use of heart rate variability measures to assess autonomic control during exercise. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **16**, 302–13 (2006).
9. Vinik, A. I., Maser, R. E., Mitchell, B. D. & Freeman, R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* **26**, 1553–79 (2003).
10. Risk, M., Bril, V., Broadbridge, C. & Cohen, A. Heart rate variability measurement in diabetic neuropathy: review of methods. *Diabetes Technol. Ther.* **3**, 63–76 (2001).
11. Jeong, K. *et al.* Development of Qrs Detection Method for Real-Time Ambulatory Cardiac Monitor. in *Proceedings of the 19th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 'Magnificent Milestones and Emerging Opportunities in Medical Engineering'* (Cat. No.97CH36136) **1**, 289–292 (IEEE, 1997).

12. Dimier-David, L., Billon, N., Costagliola, D., Jaillon, P. & Funck-Brentano, C. Reproducibility of non-invasive measurement and of short-term variability of blood pressure and heart rate in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **38**, 109–15 (1994).
13. HUIKURI, H. V. Heart rate variability in coronary artery disease. *J. Intern. Med.* **237**, 349–357 (1995).
14. Malpas, S. C. & Maling, T. J. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* **39**, 1177–81 (1990).
15. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann. Intern. Med.* **122**, 561–8 (1995).
16. Hyndman, B. W. & Zeelenberg, C. Spectral analysis of heart rate variability revisited: comparison of the methods. in *Proceedings of Computers in Cardiology Conference* 719–722 (IEEE Comput. Soc. Press). doi:10.1109/CIC.1993.378301
17. Acharya, R. *et al.* Classification of cardiac abnormalities using heart rate signals. *Med. Biol. Eng. Comput.* **42**, 288–93 (2004).
18. Boer-Martins, L. *et al.* Relationship of autonomic imbalance and circadian disruption with obesity and type 2 diabetes in resistant hypertensive patients. *Cardiovasc. Diabetol.* **10**, 24 (2011).
19. Goulopoulou, S. *et al.* Exercise training improves cardiovascular autonomic modulation in response to glucose ingestion in obese adults with and without type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* **59**, 901–10 (2010).
20. Baumert, M. & Sacre, J. W. Heart rate complexity and cardiac sympathetic dysinnervation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Conf. Proc. ... Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Conf.* **2013**, 5570–3 (2013).
21. Schroeder, E. B. *et al.* Diabetes, Glucose, Insulin, and Heart Rate Variability: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* **28**, 668– 674 (2005).
22. Burger, A. J. & Aronson, D. Effect of diabetes mellitus on heart rate variability in



- patients with congestive heart failure. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **24**, 53–9 (2001).
23. Ainuddin, J. A. HEART RATE VARIABILITY – A REVIEW Nasim Karim 1, Jahan Ara Hasan 2 and Syed Sanowar Ali Journal of Basic and Applied Sciences Vol. 7, No. 1, 71-77, 2011 ISSN: 1814-8085:72-75. **7**, 71–77 (2011).
  24. Neves, V. R. *et al.* Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in coronary disease. *Clin. Auton. Res.* **22**, 175–83 (2012).
  25. Villareal, R. P., Liu, B. C. & Massumi, A. Heart rate variability and cardiovascular mortality. *Curr. Atheroscler. Rep.* **4**, 120–7 (2002).
  26. Roy, B. & Ghatak, S. Nonlinear methods to assess changes in heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Arq. Bras. Cardiol.* **101**, 317–27 (2013).
  27. Sowers, J. R. Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension* **61**, 943–7 (2013).
  28. Chen, G., McAlister, F. A., Walker, R. L., Hemmelgarn, B. R. & Campbell, N. R. C. Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension* **57**, 891–7 (2011).
  29. Poljicanin, T. *et al.* Diabetes mellitus and hypertension have comparable adverse effects on health-related quality of life. *BMC Public Health* **10**, 12 (2010).
  30. Fisman, E. Z. & Tenenbaum, A. Cardiovascular diabetology: clinical, metabolic and inflammatory facets. Preface. *Adv. Cardiol.* **45**, xi–xiii (2008).
  31. Wei, M., Gaskill, S. P., Haffner, S. M. & Stern, M. P. Effects of Diabetes and Level of Glycemia on All-Cause and Cardiovascular Mortality: The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* **21**, 1167–1172 (1998).
  32. Sigal, R. J., Kenny, G. P., Wasserman, D. H., Castaneda-Sceppa, C. & White, R. D. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* **29**, 1433–8 (2006).
  33. Schneider, S. H., Khachaturian, A. K., Amorosa, L. F., Clemow, L. & Ruderman, N. B. Ten-Year Experience with an Exercise-Based Outpatient Life- Style Modification Program in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **15**, 1800–1810 (1992).

34. Regensteiner, J. G., Sippel, J., McFarling, E. T., Wolfel, E. E. & Hiatt, W. R. Effects of non-insulin-dependent diabetes on oxygen consumption during treadmill exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* **27**, 875–81 (1995).
35. Albright, A. *et al.* American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Med. Sci. Sports Exerc.* **32**, 1345–60 (2000).
36. Praet, S. F. E. & van Loon, L. J. C. Exercise therapy in type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* **46**, 263–78 (2009).
37. Broadstone, V. L., Roy, T., Self, M. & Pfeifer, M. A. Cardiovascular autonomic dysfunction: diagnosis and prognosis. *Diabet. Med.* **8 Spec No**, S88–93 (1991).
38. Balcıoğlu, A. S. & Müderrisoğlu, H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J. Diabetes* **6**, 80–91 (2015).
39. Vanninen, E., Uusitupa, M., Länsimies, E., Siitonen, O. & Laitinen, J. Effect of metabolic control on autonomic function in obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabet. Med.* **10**, 66–73
40. Fang, Z. Y., Prins, J. B. & Marwick, T. H. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr. Rev.* **25**, 543–67 (2004).
41. Chen, L. *et al.* Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism.* **64**, 338–47 (2015).
42. Colberg, S. R. *et al.* Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* **33**, e147–67 (2010).
43. 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* **33**, 2692–6 (2010).
44. Katznel, L. I. *et al.* Effects of weight loss vs aerobic exercise training on risk factors for coronary disease in healthy, obese, middle-aged and older men. A randomized controlled trial. *JAMA* **274**, 1915–21 (1995).
45. McAuley, K. A. *et al.* Intensive lifestyle changes are necessary to improve insulin sensitivity: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* **25**, 445–52 (2002).

46. Tuomilehto, J. *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* **344**, 1343–50 (2001).
47. Fagard, R. H. & Cornelissen, V. A. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* **14**, 12–7 (2007).
48. Pollock, M. L. *et al.* Resistance Exercise in Individuals With and Without Cardiovascular Disease: Benefits, Rationale, Safety, and Prescription An Advisory From the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* **101**, 828–833 (2000).
49. Tan, S., Li, W. & Wang, J. Effects of six months of combined aerobic and resistance training for elderly patients with a long history of type 2 diabetes. *J. Sports Sci. Med.* **11**, 495–501 (2012).
50. Cuff, D. J. *et al.* Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **26**, 2977–82 (2003).
51. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009*. (2009).
52. Sparks, L. M. *et al.* Nine months of combined training improves ex vivo skeletal muscle metabolism in individuals with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, 1694–702 (2013).
53. Grelier, S., Serresse, O., Boudreau-Lariviere, C. & Zory, R. Effects of a three-month combined training program on the cardiopulmonary and muscle strength capacities of type 2 diabetic subjects. *J. Sports Med. Phys. Fitness* **53**, 56–64 (2013).
54. Jorge, M. L. M. P. *et al.* The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. **60**, 1244–52 (2011).
55. Fisher, G. *et al.* Frequency of combined resistance and aerobic training in older women. *J. Strength Cond. Res.* **27**, 1868–76 (2013).
56. Balducci, S. *et al.* Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with

- type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **20**, 608–17 (2010).
57. Kilpatrick, E. S. Haemoglobin A1c in the diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. *J. Clin. Pathol.* **61**, 977–82 (2008).
  58. Monteiro, P. A. *et al.* Concurrent and aerobic exercise training promote similar benefits in body composition and metabolic profiles in obese adolescents. *Lipids Health Dis.* **14**, 153 (2015).
  59. Doma, K. & Deakin, G. The Acute Effect of Concurrent Training on Running Performance Over 6 Days. *Res. Q. Exerc. Sport* **86**, 387–96 (2015).
  60. Church, T. S. *et al.* Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* **304**, 2253–62 (2010).
  61. Wilson, J. M. *et al.* Concurrent training: a meta-analysis examining interference of aerobic and resistance exercises. *J. Strength Cond. Res.* **26**, 2293–307 (2012).
  62. Ishii, T., Yamakita, T., Sato, T., Tanaka, S. & Fujii, S. Resistance Training Improves Insulin Sensitivity in NIDDM Subjects Without Altering Maximal Oxygen Uptake. *Diabetes Care* **21**, 1353–1355 (1998).
  63. Bweir, S. *et al.* Resistance exercise training lowers HbA1c more than aerobic training in adults with type 2 diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* **1**, 27 (2009).
  64. Haskell, W. L. *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med. Sci. Sports Exerc.* **39**, 1423–34 (2007).
  65. Leveritt, M., Abernethy, P. J., Barry, B. K. & Logan, P. A. Concurrent strength and endurance training. A review. *Sports Med.* **28**, 413–27 (1999).
  66. Izquierdo, M., Häkkinen, K., Ibáñez, J., Kraemer, W. J. & Gorostiaga, E. M. Effects of combined resistance and cardiovascular training on strength, power, muscle cross-sectional area, and endurance markers in middle-aged men. *Eur. J. Appl. Physiol.* **94**, 70–5 (2005).
  67. Holviala, J. *et al.* Effects of combined strength and endurance training on treadmill load carrying walking performance in aging men. *J. Strength Cond.*

- Res.* **24**, 1584–95 (2010).
68. Baar, K. Using molecular biology to maximize concurrent training. *Sports Med.* **44 Suppl 2**, S117–25 (2014).
69. McCarthy, J. P., Agre, J. C., Graf, B. K., Pozniak, M. A. & Vailas, A. C. Compatibility of adaptive responses with combining strength and endurance training. *Med. Sci. Sports Exerc.* **27**, 429–36 (1995).
70. McCarthy, J. P., Pozniak, M. A. & Agre, J. C. Neuromuscular adaptations to concurrent strength and endurance training. *Med. Sci. Sports Exerc.* **34**, 511–9 (2002).
71. Aagaard, P. & Andersen, J. L. Effects of strength training on endurance capacity in top-level endurance athletes. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **20 Suppl 2**, 39–47 (2010).

## 2. Estudo I

---

### **Pobre controle glicêmico impacta a dinâmica linear e não-linear da frequência cardíaca no DM2.**

*Poor glycemic control impacts linear and nonlinear dynamics of heart rate in dm type 2.*

Este artigo foi aceito na revista **Rev Bras Med Esporte – Vol. 21, No 4 – Jul/Ago, 2015.**

**Autores:** Daniela Bassi, Vivian M. Arakelian, Renata G. Mendes, Flávia C.R. Caruso, José C. Bonjorno-Junior, Katiany Thays Lopes Zangrando, Cláudio Ricardo de Oliveira, Jacob Haus, Ross Arena , Borghi-Silva A.

**RESUMO**

**Introdução:** Já está bem documentado que o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) produz neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), que pode afetar a modulação autonômica cardíaca. Entretanto, não é claro ainda se a falta de controle glicêmico em diabéticos tipo 2 sem NAC, poderia trazer impacto negativo na modulação autonômica cardíaca (MAC). **Objetivo:** Avaliar a relação entre controle glicêmico e MAC em indivíduos com DM2 sem neuropatia autonômica cardiovascular. Estudo descritivo, prospectivo e transversal. **Métodos:** Foram avaliados 49 voluntários com DM2 ( $51 \pm 7$  anos) que foram divididos em dois grupos de acordo com a hemoglobina glicosilada (HbA1c): G1:  $\leq 7\%$  e G2:  $>7,0\%$ . A frequência cardíaca (FC) de repouso e os intervalos RR (iRR) foram obtidos e calculados por métodos lineares (média iRR; média FC; rMSSD; STD RR; LF; HF; LF/HF, TINN e RR Tri) e não-lineares (SD1; SD2; DF1; DF2, Entropia de Shannon; ApEn; SampEn e dimensão de correlação (DC). Insulina, HOMA-IR, glicemia de jejum e HbA1c foram obtidas por análises sanguíneas. **Resultados:** O G2 (HbA1c  $\leq 7\%$ ) mostrou valores menores para média de iRR; STD RR; RR Tri, TINN, SD2, CD e maiores para média de FC quando comparado ao G1 (HbA1c  $>7\%$ ). Adicionalmente, HbA1c correlacionou-se negativamente com média de iRR ( $r=0,28$ ,  $p=0,04$ ); STD RR ( $r=0,33$ ,  $p=0,01$ ); RR Tri ( $r=-0,35$ ,  $p=0,01$ ), SD2 ( $r=-0,39$ ,  $p=0,004$ ) e positivamente com média de FC ( $r=0,28$ ,  $p=0,04$ ). Finalmente, a glicemia de jejum correlacionou-se negativamente com STD RR ( $r=-0,36$ ,  $p=0,01$ ); RR Tri ( $r=-0,36$ ,  $p=0,01$ ); TINN ( $r=-0,33$ ,  $p=0,01$ ) e SD2 ( $r=-0,42$ ,  $p=0,002$ ). **Conclusão:** Podemos concluir que o controle glicêmico deficiente está associado ao prejuízo da dinâmica linear e não linear da FC em indivíduos com DM2, mesmo que ainda que não apresentem sinais clínicos de neuropatia autonômica cardiovascular.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus tipo 2, glicemia, frequência cardíaca, sistema nervoso autônomo, hemoglobina glicosilada.

**ABSTRACT**

**Introduction:** It is well known that type 2 diabetes mellitus (T2DM) produces cardiovascular autonomic neuropathy (CAN), which may affect the cardiac autonomic modulation. However, it is unclear whether the lack of glycemic control in T2DM without CAN could impact negatively on cardiac autonomic modulation. **Objective:** To evaluate the relationship between glycemic control and cardiac autonomic modulation in individuals with T2DM without CAN. Descriptive, prospective and cross sectional study. **Methods:** Forty-nine patients with T2DM ( $51 \pm 7$  years) were divided into two groups according to glycosylated hemoglobin (HbA1c):  $G1 \leq 7\%$  and  $G2 > 7.0\%$ . Resting heart rate (HR) and RR interval (RRi) were obtained and calculated by linear (Mean iRR; Mean HR; rMSSD; STD RR; LF; HF; LF/HF, TINN and RR Tri,) and non-linear (SD1; SD2; DF $\alpha$ 1; DF $\alpha$ 2, Shannon entropy; ApEn; SampEn and CD) methods of heart rate variability (HRV). Insulin, HOMA-IR, fasting glucose and HbA1c were obtained by blood tests. **Results:** G2 ( $HbA1c \leq 7\%$ ) showed lower values for the mean of iRR; STD RR; RR Tri, TINN, SD2, CD and higher mean HR when compared with G1 ( $HbA1c > 7\%$ ). Additionally, HbA1c correlated negatively with mean RRi ( $r=0.28$ ,  $p=0.04$ ); STD RR ( $r=0.33$ ,  $p=0.01$ ); RR Tri ( $r=-0.35$ ,  $p=0.01$ ), SD2 ( $r=-0.39$ ,  $p=0.004$ ) and positively with mean HR ( $r=0.28$ ,  $p=0.04$ ). Finally, fasting glucose correlated negatively with STD RR ( $r=-0.36$ ,  $p=0.01$ ); RR Tri ( $r=-0.36$ ,  $p=0.01$ ); TINN ( $r=-0.33$ ,  $p=0.01$ ) and SD2 ( $r=-0.42$ ,  $p=0.002$ ). **Conclusion:** We concluded that poor glycemic control is related to cardiac autonomic modulation indices in individuals with T2DM even if they do not present cardiovascular autonomic neuropathy.

**Keywords:** diabetes mellitus, type 2; blood glucose; heart rate; autonomic nervous system; hemoglobin A, glycosylated.



## INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é um dos distúrbios metabólicos mais comuns no mundo, nos quais mais de 90% dos casos, são diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (1). Além disso, é bem sabido que a DM2 é um importante e independente fator de risco para a mortalidade e morbidade cardiovascular (2). A maioria dos pacientes com DM desenvolvem neuropatia autonômica, que é uma das complicações mais comuns nesta população (3). Os danos às fibras nervosas autonômicas que inervam o coração e vasos sanguíneos, conseqüentemente, levam a anormalidade no controle da frequência cardíaca (FC) e na dinâmica vascular (4,5). Comparativamente, a mortalidade dos indivíduos com DM manifestando neuropatia autonômica é marcadamente maior (6,7) do que indivíduos com diabéticos sem neuropatia autonômica. Assim, o diagnóstico precoce desta desregulação autonômica cardíaca é de grande importância clínica em indivíduos com DM (8).

Em 2007, Vinik e Dan Ziegler (9) mostraram que a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), pode detectar com exatidão a presença de uma neuropatia autonômica cardíaca. Na verdade, a reduzida VFC tem sido reconhecida como um indicador precoce de neuropatia autonômica cardíaca e também predizendo mortalidade em indivíduos com doença cardíaca isquêmica e DM (10,11). A VFC foi o primeiramente analisada utilizando modelos lineares, como a análise espectral (12), no entanto, a modelagem não linear foi recentemente proposta como um método superior para descrever as complexidades da dinâmica da frequência cardíaca (FC) (13-19), sobretudo em fases mais precoces da disfunção autonômica.

Embora, o pobre controle glicêmico seja um dos fatores etiológicos mais importantes das complicações na DM, seu efeito sobre a dinâmica linear e não-linear da FC em indivíduos assintomáticos para doenças cardiovasculares ainda é desconhecida, o que foi o primeiro passo para iniciar essa investigação. Nossa hipótese é que falta de controle glicêmico leva à um impacto negativo na dinâmica linear e não linear da FC e ainda que os índices não lineares, em particular, podem ser potenciais indicadores precoces da desregulação do sistema nervoso autonômico.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal descritivo e prospectivo. Um total de 49 participantes diagnosticados com DM2, de ambos os sexos (34 homens e 15 mulheres), com idade de  $51,8 \pm 6$  anos, foram divididos em dois grupos de acordo com a hemoglobina glicosilada (HbA1c): 1) G1:  $\leq 7,0\%$  (n = 10) e 2) G2:  $> 7,0\%$ , (n = 39) (20), com ou sem fatores de risco adicionais para doenças cardíacas, incluindo a hipertensão arterial ( $\geq 130$  mmHg sistólica ou diastólica  $\geq 80$  mmHg) e a dislipidemia. O tempo de duração da diabetes foi baseado em um auto relato à partir da data de diagnóstico médico. Os critérios de exclusão consistiram de história de cardiopatia comprovada clinicamente e/ou por meio de exames, hipertensão arterial não controlada, distúrbios músculo esqueléticos e/ou respiratórios.

O estudo seguiu as orientações da Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Instituição (protocolo número 1318/1). Os procedimentos foram explicados a cada voluntário separadamente e todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participação na pesquisa.

Todos os voluntários foram avaliados em uma sala silenciosa, no mesmo período do dia (período da manhã), a fim de minimizar a influência do ciclo circadiano. Os mesmos foram instruídos a evitar bebidas com cafeína e alcoólicas, 12 horas antes do exame, e não executar atividades físicas ou esforço físico de intensidade moderada a pesada no dia anterior.

### *Coleta da FC e dos intervalos R-R*

A FC e os intervalos RR (iRR) foram registrados e gravados continuamente por um sistema de telemetria, usando um cardiofrequencímetro da marca Polar S810i (*Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia*) (**Figura 1**). Esses dados foram utilizados para quantificar a VFC. Cada sujeito descansou por 10 min antes do início da coleta de dados para garantir a estabilização da FC. A frequência cardíaca foi, então, registrada continuamente durante um período de 10 min, com o voluntário na posição supina.



**Figura 1:** Imagem ilustrativa do Polar S810

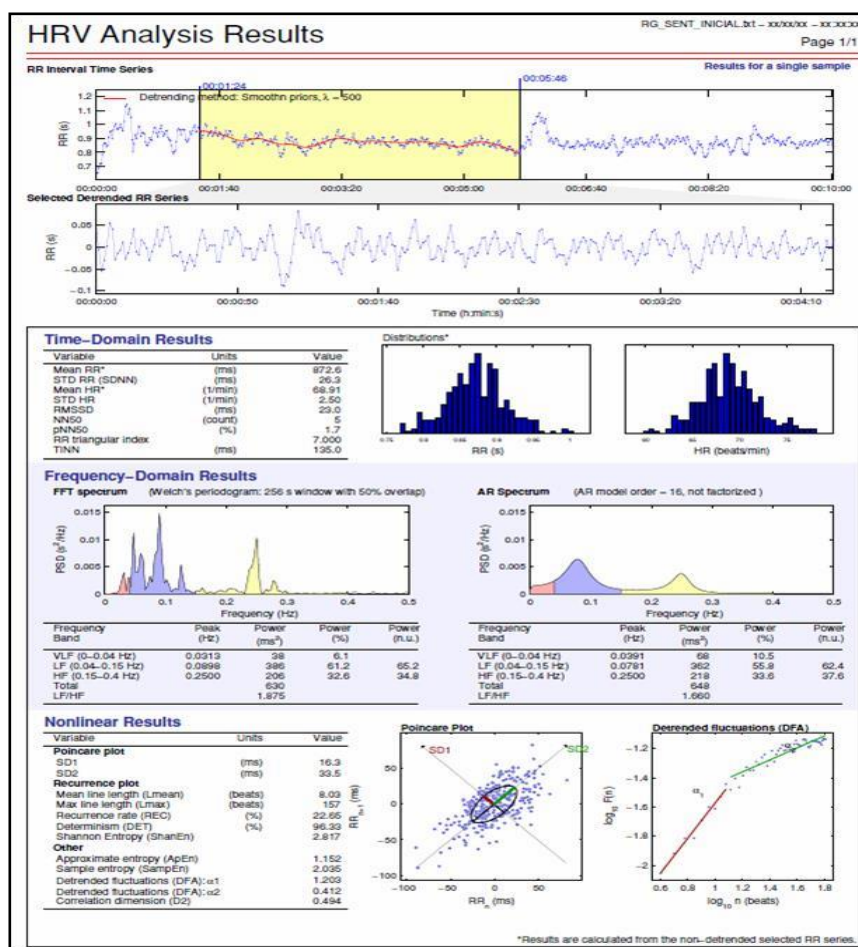
### *Análise da VFC*

Os sinais de FC foram transferidos para um microcomputador e a série de iRR foram revisadas por inspeção visual. Somente segmentos com mais de 90% de batimentos puramente sinusais foram incluídos na análise final. As séries dos iR-R foram amostradas novamente com frequência de 5 Hz. Os dados foram filtrados com a finalidade de remover variações abaixo de 0,04 Hz e acima de 1,0 Hz. Os dados foram transferidos para um software de análise chamado Kubios HRV (*MATLAB, versão 2 beta, The Signal Biomédica e Medical Imaging, Grupo de Análise do Departamento de Física Aplicada da Universidade de Kuopio, Finlândia*) e analisados utilizando uma série de 256 iRR sequenciais, sendo escolhido o trecho de maior estabilidade do sinal.

As propriedades dinâmicas não lineares da VFC foram analisadas utilizando os seguintes índices: Entropia aproximada (ApEn) (21), dimensão de correlação (DC) (22) e plot de Poincaré (23). ApEn quantifica a regularidade de dados de séries temporais e é representada como um simples índice para a complexidade global e previsibilidade de cada série temporal. Altos valores de ApEn indicam alta irregularidade e menores valores de ApEn indicam um sinal mais regular. Assim, um maior o valor de ApEn reflete um melhor estado de saúde (21). A análise não linear do plot de Poincaré foi aplicada e os seguintes descritores foram utilizados no estudo: (I) SD1 –que forneceu informações sobre o desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento, que se caracteriza como um marcador parassimpático da modulação cardíaca. Este parâmetro é geralmente interpretado como uma medida da VFC de curto prazo, que é causada principalmente por arritmia sinusal respiratória (modulação parassimpática); e (II) SD2 - desvio padrão medida pela dispersão de pontos ao longo da linha de

identidade, que é interpretado como uma medida tanto de curto quanto longo prazo da VFC (VFC global) (23).

Medidas tradicionais lineares da VFC no domínio do tempo foram avaliadas por índices amplamente aceitos, sendo estes: (I) média de iRR e seu desvio padrão (STD RR), também chamado de SDNN, em ms; (II) raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças entre os iR-R no registro, divididos pelo número de iR-R em um determinado tempo menos um (rMSSD) em ms; e (III) índice triangular (RR tri) e a interpolação triangular dos intervalos RR (TINN) em ms (8). STD RR representa um índice da VFC global e reflete todos os componentes cíclicos responsáveis pela variabilidade no período de gravação; (II) rMSSD reflete as alterações na modulação autonômica que são predominantemente vagais; e (III) índices geométricos da VFC, o qual refletem a VFC total global (24). Esta abordagem permite uma avaliação multivariada e abrangente da função autonômica cardíaca (**Figura 2**).



**Figura 2:** Ilustração da tela dos resultados da análise da variabilidade da frequência cardíaca pelo software Kubios de análise de VFC

## **Análise laboratorial**

As amostras de sangue foram obtidas após um jejum entre 12-14 horas. A HbA1c foi avaliada por meio da cromatografia líquida de alta performance (*Variant II, Bio Rad, Berkeley, Califórnia*), acoplado com um detector de fluorescência, método certificado pelo Programa Nacional de Normalização da Glicohemoglobina (20).

A resistência à insulina foi avaliada pelo modelo de *Homeostatic model assessment* (HOMA-IR), que é calculado pela seguinte fórmula: glicose plasmática de jejum (mg/dl) x insulina plasmática em jejum (mU/ml) /22.5] (25). A glicemia plasmática de jejum (GPJ); o colesterol total (total-C), o LDL-Colesterol, o HDL-Colesterol e os triglicérides (26) foram medidos por meio do método enzimático, utilizando um AU 680<sup>®</sup> (*Beckman Couter, Suarlée (NAMUR) Bélgica*) e a insulina plasmática de jejum foi medida por um ensaio de quimioluminescência (*UniCel<sup>®</sup>Dxl 800, Pasadena, Califórnia*). Todas estas medidas foram realizadas laboratorialmente, por um único técnico responsável para tal.

### ***Análise estatística***

Os dados estão apresentados como média±DP, a menos que especificado de outra forma. Todos dados foram verificados quanto a normalidade e as comparações entre os grupos (G1 vs G2) foram realizadas utilizando T-teste de *Student* não pareado.

As correlações entre as variáveis chaves foram realizadas através do coeficiente de correlação de *Spearman*. Valores de p <0,05 foram considerados estatisticamente significativos. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa *Statistica 5.5* (*Stat-Soft Inc., Tulsa, EUA*).

## **RESULTADOS**

Um total de 49 voluntários foram avaliados durante um período de 1 ano. A **Tabela 1** descreve as características clínicas basais dos sujeitos e as compararam conforme a divisão dos grupos (G1 e G2). Não houve diferenças significativas nas características basais como: idade, altura, peso e índice de massa corpórea (IMC).

**Tabela 1:** Características basais dos voluntários estratificados pela hemoglobina glicosilada (HbA1c).

	<b>G1</b> <b>HbA1c ≤ 7%</b> <b>(n=10)</b>	<b>G2</b> <b>HbA1c &gt; 7%</b> <b>(n=39)</b>	<b>P valor</b>
<b>Gênero (M/F)</b>	6 / 4	28 / 11	—
<b>Idade (anos)</b>	51,2 ± 7,7	51,2 ± 7,2	0,86
<b>Peso (Kg)</b>	82 ± 17,6	82,9 ± 17,2	0,59
<b>Altura (cm)</b>	170 ± 0,1	170 ± 0,1	0,41
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,7 ± 5,2	29,6 ± 5,3	0,95
<b>HbA1C (%)</b>	6,4 ± 0,4	9,2 ± 1,5	< 0,0001
<b>GPJ (mg/dL)</b>	125,1 ± 50,3	168,9 ± 59,7	0,01
<b>Duração DM2 (anos)</b>	1,9 ± 1,0	6,5 ± 4,1	< 0,001
<b>Fatores de risco DCV</b>			
HAS	5 (50%)	20 (51,3%)	1,00
Sp/Ob	8 (80%)	31 (79,5%)	1,00
Dislipidemia	8 (80%)	28 (71,79%)	1,00
<b>Hipoglicemiante Oral</b>			
Sulfoniuréia	4 (40%)	20 (51,3%)	0,57
Inibidor de DPP4	1 (10%)	--	0,40
Combinação	3 (30%)	10 (25,6%)	0,19

Dados expressos em média±DP. IMC: Índice de massa corpórea; HbA1c: hemoglobina glicosilada; GPJ: Glicemia plasmática de jejum, DCV: doença cardiovascular; HAS: hipertensão arterial sistêmica; Sp/Ob: sobre peso/obesidade, DPP4: Dipeptidil peptidase 4, Combinação: combinação de dois ou mais agentes hipoglicemiantes orais.

A GPJ foi significativamente maior no G2 quando comparada ao G1 (P<0.05). Além disso, a duração da DM foi significativamente maior no G2 quando comparado ao G1. Adicionalmente, não houve diferenças significativas em relação aos fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV) e uso de hipoglicemiantes orais.

Os resultados dos índices de VFC são apresentados na **Tabela 2**. Os índices lineares (Média iRR, STD RR, RR Tri e TINN) foram significativamente menores no G2 quando comparados ao G1, exceto para a média da FC, a qual foi significativamente maior no G2 quando em comparação com G1 (P<0,05). Os índices não lineares da FC (SD2 e CD) mostraram valores significativamente mais baixos no G2 quando comparados ao G1(P<0,05).

**Tabela 2:** Índices lineares e não-lineares da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) para ambos os grupos.

	<b>HbA1c &lt; 7%</b> <b>(n=10)</b>	<b>HbA1c &gt; 7%</b> <b>(n=39)</b>	<b>P valor</b>
<b>Índices Lineares</b>			
Média iRR	928,47 ± 67,83	844,25 ± 117,64	0,01
Média FC	65,12 ± 4,91	72,45 ± 9,55	0,01
rMSSD	26,33 ± 15,24	18,26 ± 13,92	0,09
STD RR	34,92 ± 19,51	21,13 ± 12,85	0,02
BF	70,77 ± 26,89	65 ± 20,36	0,22
AF	29,23 ± 26,89	35 ± 20,36	0,22
BF/AF	6,28 ± 6,3	3,28 ± 3,64	0,22
TINN	149 ± 50,32	107,82 ± 65,72	0,04
RR Tri	9,02 ± 5,12	5,57 ± 3,07	0,01
<b>Índices Não-lineares</b>			
SD1	18,94 ± 10,65	13,08 ± 9,89	0,07
SD2	61,94 ± 25,06	37,7 ± 19,11	0,006
DF α1	1,31 ± 0,41	1,26 ± 0,29	0,66
DF α2	0,95 ± 0,12	0,92 ± 0,19	0,57
SE	3,2 ± 0,28	3,21 ± 0,33	0,80
ApEn	0,97 ± 0,13	1,03 ± 0,12	0,07
SampEn	1,35 ± 0,37	1,41 ± 0,32	0,88
DC	2,46 ± 1,14	1,08 ± 1,38	0,004

Dados expressos em média ± DP, Média iRR: média dos intervalos R-R; Média FC: média de frequência cardíaca; rMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos; STD RR: Desvio-padrão de todos os intervalos entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos; BF un: banda de baixa frequência em unidades arbitrárias; AF un: banda de alta frequência em unidades arbitrárias; BF/AF: razão entre as bandas BF e AF; TINN: interpolação triangular; RR tri: índice triangular; SD: medida do desvio-padrão da dispersão dos pontos perpendicular à linha de identidade, DF: flutuações depuradas de tendência; ES: Entropia de Shannon; ApEn: Entropia aproximada; SampEn: Entropia amostral, DC: dimensão de correlação.

A **Tabela 3** mostra o coeficiente de correlação de *Spearman* ( $r$ ), demonstrando uma associação significativa e negativa entre os índices lineares da VFC com os valores de HbA1c e GPJ. Além disso, uma relação negativa dos índices não lineares SD2 e DC foram observadas com HbA1c e GPJ.

Curiosamente, a duração da DM2 não se correlacionou com nenhum dos índices de VFC.

**Tabela 3:** Coeficiente de correlação de *Spearman* ( $r$ ) entre os índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e exames laboratoriais.

Índices da VFC	Testes laboratoriais	
	HbA1c	P valor
Média iRR (ms)	$r = -0,28$	0,044
Média FC	$r = 0,28$	0,045
STD RR	$r = -0,33$	0,017
RR Tri	$r = -0,35$	0,013
SD2 (ms)	$r = -0,39$	0,004
	Glicose plasmática de jejum	
TINN	$r = -0,33$	0,019
STD RR	$r = -0,36$	0,010
RR Tri	$r = -0,36$	0,010
SD2	$r = -0,42$	0,002

Média iRR: média dos intervalos RR; Média FC: média de frequência cardíaca; rMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iRR sucessivos; STD RR: Desvio-padrão de todos os intervalos entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos; RR tri: índice triangular; SD: medida do desvio-padrão da dispersão dos pontos perpendicular à linha de identidade; TINN: interpolação triangular

## DISCUSSÃO

Como principais resultados do presente estudo, encontramos que : (I) os indivíduos com DM2 com controle glicêmico inadequado apresentam maior comprometimento da dinâmica linear e não linear da VFC em comparação com aqueles com melhor controle glicêmico; e (II) o controle glicêmico inadequado está associado a dinâmica da VFC, confirmando a nossa hipótese. Para o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a abordar essas relações. Os resultados do presente estudo enfatizam a importância clínica de se adotar estratégias iniciais e contínuas para manter os níveis de glicose sanguínea em níveis desejáveis no DM2, a fim de evitar as inúmeras consequências fisiológicas desta condição, incluindo um efeito negativo sobre a MAC.

### *Efeitos negativos do pobre controle glicêmico no controle autonômico cardíaco*

A redução da VFC é comum em indivíduos com DM e é também associada com mau prognóstico (27,28) cardiovascular e acidente vascular cerebral (29).O presente estudo demonstrou que o mau controle metabólico afeta de maneira negativa a MAC



nestes pacientes, como observado pelos valores reduzidos de VFC. Portanto, em indivíduos com DM2, os quais já são propensos à disfunção autonômica cardíaca, a falta de controle glicêmico pode indicar um pobre controle autonômico da FC. Vale ressaltar que a VFC reduzida é um indicador mais precoce de neuropatia autonômica cardiovascular.

Um dos achados interessantes, porém preocupante do presente estudo, foi que a maioria dos voluntários analisados apresentava um controle glicêmico inadequado (79,6%). Esperávamos o inverso, uma vez que todos eles estavam em tratamento medicamentoso e com frequente acompanhamento médico. Nesse contexto, a falta de controle glicêmico, presente em nosso estudo é consistente com os resultados de Viana et al. (30), em 2013, que descreveu o perfil clínico dos brasileiros com DM2 gerenciado pelo sistema público de saúde.

### *Análise linear da VFC e controle glicêmico*

Especificamente, no presente estudo, observou-se que a análise de VFC no domínio do tempo indicou que os diabéticos com  $HbA1c > 7$  apresentaram a menor média de iRR, STD RR, RR Tri e TINN. Em 2005, Faulkner et al., em 2005, comparando o controle autonômico da FC de adolescentes com DM2, os quais tinham sido diagnosticados há pelo menos um ano, com um grupo diabético tipo 1, encontraram valores significativamente menores para os índices de VFC no domínio do tempo para o grupo DM2 (31).

A neuropatia autonômica cardíaca (NAC) no DM é o resultado de complexas interações entre a duração da doença e os níveis glicêmicos. Tem sido demonstrado que a hiperglicemia crônica promove disfunção neural autonômica progressiva de maneira que se assemelha ao desenvolvimento da neuropatia periférica (32). Corroborando com nosso estudo, Poãnta et al., em 2011, também demonstrou a falta de controle autonômico avaliada pela VFC em indivíduos com DM2 sem sinais de doença (33) cardiovascular corroborando com nosso estudo.

No estudo atual, nós avaliamos os níveis de insulina, portanto, não encontramos correlações com os índices de VFC. Charles et al., recentemente descobriram que os níveis de insulina foram significativamente e inversamente associados tanto com as bandas de AF como BF, embora somente naqueles pacientes com níveis mais elevados

de obesidade e baixos níveis de atividade física (34). Portanto, futuros estudos são necessários para avaliar essa relação.

Recentemente, Pal et al., mostraram correlação positiva entre HOMA-IR e índices lineares da VFC, tais como a razão BF/AF, no grupo com uma história familiar de DM2 (35). No entanto, no presente estudo, não identificamos associações entre índices da VFC e HOMA-IR. Estas diferenças podem estar relacionadas a diferenças de características entre a população estudada, uma vez que no estudo de Pal houve diferença entre os grupos para o IMC.

### *Análise não-linear da VFC e controle glicêmico*

A análise não-linear da VFC indicou que indivíduos com HbA1c > 7% apresentaram valores mais baixos para esses índices (ou seja, SD2), indicando que a VFC total, bem como a modulação parassimpática é reduzida neste subgrupo. Além disso, o índice DC, o qual é um importante índice não linear representativo da capacidade de adaptação do sistema autonômico, foi também reduzido na presença de maiores níveis de HbA1c. Menores valores de DC refletem pobres graus de liberdade do marcapasso cardíaco e, portanto, reduzida possibilidade de respostas adaptativas frente aos estímulos em um ambiente em constantes ajustes (22).

Aumentar o controle metabólico é uma tarefa clinicamente desafiadora em indivíduos com DM2. Os resultados do presente estudo mostraram que a maioria dos nossos sujeitos não têm um controle adequado da glicemia ( $HbA1c > 7 = 79,6\%$ ), mesmo nos casos recentemente diagnosticados. Por outro lado, Khattab et al., estudando fatores associados à falta de controle glicêmico, mostraram que alta proporção de indivíduos com controle glicêmico inadequado além da associação destes valores com a duração mais longa desde diagnóstico bem com a baixa adesão no auto-cuidado da diabetes (36).

A hiperglicemia é considerada um fator de patogênese permissiva (37), porque ativa várias vias bioquímicas que conduzem ao desenvolvimento e progressão da NAC (32). Contudo, ainda não estão completamente esclarecidos os mecanismos de lesão dos ramos simpático e parassimpático no DM.

A patogênese da NAC é complexa e envolve uma cascata de vias ativadas pela hiperglicemia, resultando em isquemia neuronal e morte celular (38,39).

De acordo com nossos resultados, Lind et al., observaram que o pobre controle glicêmico, definido por  $HbA1c > 7\%$  foi um fator de risco independente para interações por disfunção cardíaca em indivíduos com DM2 (40). Considerando que a pobre VFC e a reduzida complexidade da FC estão associados com mau prognóstico cardiovascular e maior risco de arritmias (41) e morte súbita (42), o controle glicêmico inadequado pode resultar em uma perda de ajustes do sistema nervoso autônomo. Desta forma, Matsushita et. al., usando um ponto de corte para  $HbA1c$  de 5,5-6,0%, mostraram uma maior incidência de insuficiência cardíaca em uma população de meia idade sem DM, sugerindo que a hiperglicemia crônica pode contribuir para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (43).

A VFC é comumente analisada utilizando modelos lineares como a análise espectral. A análise não linear difere das abordagens tradicionais, pois considera propriedades qualitativas das séries temporais da FC e pode fornecer de forma precoce informações adicionais da dinâmica da FC (13,17-19). Assim sendo, no presente estudo, indivíduos com  $HbA1c > 7\%$  mostraram redução da complexidade cardiovascular, que é considerada um marcador precoce de risco para doença cardiovascular (13).

Um estudo recente avaliando a VFC em indivíduos com DM2, sem NAC, em resposta a manobra postural ativa, mostrou que os mesmos apresentaram uma maior modulação autonômica cardíaca simpática quando comparados à um grupo controle (44). No entanto, a complexidade da VFC não foi influenciada pelo desequilíbrio da modulação autonômica nos indivíduos com DM2. Em paralelo, o atual estudo foi o primeiro a mostrar que maiores valores de  $HbA1c$ , em outras palavras, glicemia não controlada e a hiperglicemia persistente afetam a dinâmica não linear da FC, a qual tem sido considerada um importante e precoce marcador de danos da modulação autonômica cardíaca (MAC). O presente estudo corrobora com os achados de Nayak et al., os quais observaram que indivíduos com DM2 submetidos à tratamento regular com insulina e hipoglicemiantes orais não demonstraram uma correlação entre os *scores* de NAC e a duração do diabetes (45). No entanto, Nolan et al., constataram que a duração do DM foi independentemente e inversamente associada com marcadores da modulação vagal da VFC (AF e rMSSD), bem como a variabilidade total de RR (SDNN) entre homens (46). Em conjunto, estes dados sugerem que o controle glicêmico pode ser tempo dependente com a duração do DM.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados do presente estudo sugerem que os indivíduos com DM2 apresentando controle glicêmico inadequado, como demonstrado pelos valores de HbA1c mais elevados, ou seja, acima da meta recomendada, são mais suscetíveis à falta de controle nervoso autonômico da FC.

Desta forma, novas estratégias são necessárias para melhorar esse controle glicêmico nesta população, o qual realizado de forma inadequada acarreta uma série de anormalidades fisiológicas, incluindo a MAC alterada, o que pode ser um dos primeiros passos para a manifestação de uma doença cardiovascular.

**REFERÊNCIAS – ESTUDO I**

1. Korc M. Diabetes mellitus in the era of proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2003;2(6):399-404.
2. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1998;21(7):1167-72.
3. Spallone V, Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes*. 1997;46 Suppl 2:S67-76.
4. Osterhues HH, Grossmann G, Kochs M, Hombach V. Heart-rate variability for discrimination of different types of neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 1998;21(1):24-30.
5. Schumer MPJS, Pfeifer MA. Cardiovascular autonomic neuropathy testing in patients with diabetes. *Diabet Spectr*. 1998;11:223-7.
6. Ewing DJ, Borseley DQ, Bellavere F, Clarke BF. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: comparison of measures of R-R interval variation. *Diabetologia*. 1981;21(1):18-24.
7. Moțățăianu A, Bălașa R, Voidăzan S, Bajkó Z. Cardiovascular autonomic neuropathy in context of other complications of type 2 diabetes mellitus. *Biomed Res Int*. 2013;2013:507216.
8. 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 Electro- physiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
9. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97.

10. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1895-901.
11. Valensi P, Extramiana F, Lange C, Cailleau M, Haggui A, Maison Blanche P, et al. Influence of blood glucose on heart rate and cardiac autonomic function. The DESIR study. *Diabet Med*. 2011;28(4):440-9.
12. Melkonian D, Korner A, Meares R, Bahramali H. Increasing sensitivity in the measurement of heart rate variability: the method of non-stationary RR time-frequency analysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2012;108(1):53-67.
13. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Perkiömäki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol*. 2003;36(Suppl):95-9.
14. Wagner CD, Persson PB. Chaos in the cardiovascular system: an update. *Cardiovasc Res*. 1998;40(2):257-64.
15. Signorini MG. Nonlinear analysis of heart rate variability signal: physiological knowledge and diagnostic indications. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2004;7:5407-10.
16. Saeed M. Fractals analysis of cardiac arrhythmias. *Scientific World Journal*. 2005;5:691-701.
17. Huikuri HV, Mäkikallio T, Airaksinen KE, Mitrani R, Castellanos A, Myerburg RJ. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(7):1878-83.
18. Jokinen V, Tapanainen JM, Seppänen T, Huikuri HV. Temporal changes and prognostic significance of measures of heart rate dynamics after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *Am J Cardiol*. 2003;92(8):907-12.

19. Mäkikallio TH, Huikuri HV, Hintze U, Videbaek J, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2001;87(2):178-82.
20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care.* 2013;36(Suppl 1):11-66.
21. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(6):2297-301.
22. Schubert C, Lambertz M, Nelesen RA, Bardwell W, Choi JB, Dimsdale JE. Effects of stress on heart rate complexity--a comparison between short-term and chronic stress. *Biol Psychol.* 2009;80(3):325-32.
23. Piskorski J, Guzik P. Geometry of the Poincaré plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults. *Physiol Meas.* 2007;28(3):287-300.
24. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly.* 2004;134(35-36):514-22.
25. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2009.
26. Matthews DR, resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
26. Forsblom CM, Sane T, Groop PH, Tötterman KJ, Kallio M, Saloranta C, et al. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia.* 1998;41(11):1253-62.
27. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After

- Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998;351(9101):478-84.
28. Töyry JP, Niskanen LK, Länsimies EA, Partanen KP, Uusitupa MI. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1996;27(8):1316-8.
  29. Viana LV, Leitão CB, Kramer CK, Zucatti AT, Jezini DL, Felício J, et al. Poor glycaemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(9):e003336.
  30. Faulkner MS, Quinn L, Rimmer JH, Rich BH. Cardiovascular endurance and heart rate variability in adolescents with type 1 or type 2 diabetes. *Biol Res Nurs*. 2005;7(1):16-29.
  31. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434-41.
  32. Poanta L, Porojan M, Dumitrascu DL. Heart rate variability and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2011;48(3):191-6.
  33. Charles LE, Andrew ME, Sarkisian K, Shengqiao L, Mnatsakanova A, Violanti JM, et al. Associations between insulin and heart rate variability in police officers. *Am J Hum Biol*. 2014;26(1):56-63.
  34. Pal GK, Adithan C, Ananthanarayanan PH, Pal P, Nanda N, Durgadevi T. Sympathovagal imbalance contributes to pre hypertension status and cardiovascular risks attributed by insulin resistance, inflammation, dyslipidemia and oxidative stress in first degree relatives of type 2 diabetics. *PLoS One*. 2013;8(11):e78072.
  35. Khattab M, Khader YS, Al-Khawaldeh A, Ajlouni K. Factors associated with poor glycemic control among patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2010;24(2):84-9.



36. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev.* 1994;10(4):339-83.
37. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014;5(1):17-39.
38. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther.* 2008;120(1):1-34.
39. Lind M, Olsson M, Rosengren A, Svensson AM, Bounias I, Gudbjörnsdóttir S. The relationship between glycaemic control and heart failure in 83,021 patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012;55(11):2946-53.
40. Veglio M, Borra M, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complication Study Group. *Diabetologia.* 1999;42(1):68-75.
41. Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI. Prediction of sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Nucl Med.* 1988;29(9):1605-6.
42. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, et al. The association of hemoglobin A1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes.* 2010;59(8):2020-6.
43. Moura-Tonello SC, Takahashi AC, Francisco CO, Lopes SL, Del Vale AM, Borghi-Silva A, et al. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(1):13.
44. Nayak UB, Acharya V, Jain H, Lenka S. Clinical assessment of the autonomic nervous system in diabetes mellitus and its correlation with glycemic control. *Indian J Med Sci.* 2013;67(1-2):13-22.

45. Nolan RP, Barry-Bianchi SM, Mechetiuc AE, Chen MH. Sex-based differences in the association between duration of type 2 diabetes and heart rate variability. *Diab Vasc Dis Res.* 2009;6(4):276-82.

## 3. Estudo II

---

**Efeitos da coexistência da diabetes tipo 2 e da hipertensão arterial sistêmica na variabilidade da frequência cardíaca e no desempenho cardiorrespiratório.**

*(Effects of coexistence of type 2 diabetes and systemic arterial hypertension on heart rate variability and cardiorespiratory fitness).*

Este artigo encontra-se submetido na revista **Plos One**

**Autores:** Daniela Bassi, Natália Tossini, Ramona Cabiddu, Vivian M. Arakelian, Renata G. Mendes, Flávia C.R. Caruso, José C. Bonjorno-Junior, Katiany Lopes Zangrando, Borghi-Silva A.

## RESUMO

**Contextualização:** A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está associada com disfunção autonômica cardíaca, que é um importante preditor independente de mortalidade para doenças cardiovasculares crônicas. No entanto, a coexistência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) com DM2 na modulação autonômica cardíaca (MAC) permanece desconhecida. **Objetivo:** Avaliar a influência da HAS na MAC e na aptidão cardiorrespiratória em indivíduos com DM2. **Material e métodos:** 56 voluntários de ambos os sexos foram avaliados e distribuídos em dois grupos: DM2 (n= 32; 51±7,5 anos) e DM2+HAS (n=28; 51±6,9 anos). A frequência cardíaca (FC) e intervalo RR (iRR) foram obtidos durante o repouso na posição supina. Índices lineares e não-lineares de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foram calculados utilizando software Kubios HRV. As trocas gasosas pulmonares foram medidas respiração por respiração, utilizando um sistema telemétrico portátil durante o teste ergométrico incremental máximo em bicicleta ergométrica. A análise estatística foi feita por meio do teste de Shapiro-Wilk, seguido pelo teste t de Student não pareado, correlação de Pearson e regressão linear. **Resultados:** O grupo DM2+HAS apresentaram menores valores de média iRR (801,1 vs 871,5ms); entropia de Shannon (3 vs 3,2); SD1 (9,5 vs 14,5), e  $DF\alpha 1$  (0,9 vs 1,3) e maior média de FC (73 vs 59 bpm) quando comparado com DM2. Foram encontradas correlações negativas entre índices de VFC não-lineares e índices de intolerância ao exercício. **Conclusão:** A HAS afeta negativamente a função autonômica cardíaca em voluntários diabéticos, que já são propensas a disfunção autonômica. Estes resultados podem, potencialmente, indicar um risco cardiovascular aumentado para eventos adversos nesta subpopulação. Estratégias para melhorar a MAC, como programas de treinamento físico, são fundamentais nesta população.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, doença arterial coronariana, fatores de risco, hiperatividade simpática.

**ABSTRACT**

**Background:** Type 2 diabetes Mellitus (T2DM) is associated with cardiac autonomic dysfunction, which is an independent predictor of mortality in chronic diseases. However, whether the coexistence of systemic arterial hypertension (SAH) with T2DM impairs cardiac autonomic modulation remains unknown. **Objectives:** The aim of this study was to evaluate the influence of SAH on cardiac autonomic neuropathy (CAM) and cardiorespiratory fitness in subjects with T2DM. **Material and methods:** 56 patients of both genders were evaluated and allocated to two groups: T2DM patients (n=32; 51±7.5 years old) and T2DM + SAH patients (n=28; 51±6.9 years old). Heart rate (HR) and RR interval (RRi) were obtained during rest in supine position. Linear and nonlinear indices of heart rate variability (HRV) were calculated using Kubios HRV software. Pulmonary gas exchange was measured breath-by-breath, using a portable telemetric system during maximal incremental exercise testing on a cycle ergometer. Statistical analysis included Shapiro-Wilk test follow by Student's Test T unpaired and Pearson correlation and linear regression **Results:** We found that T2DM+SAH showed lower values of mean RRi (801.1 vs 871.5ms); Shannon entropy (3 vs 3.2); SD1 (9.5 vs 14.5), and DF $\alpha$ 1 (0.9 vs 1.3) and higher mean of HR (73 vs 59 bpm) when contrasted with T2DM. Negative correlations were found between some HRV nonlinear indices and exercise intolerance indices. **Conclusion:** SAH negatively affects the cardiac autonomic function in diabetic patients, who are already prone to autonomic dysfunction. These results can potentially indicate increased cardiovascular risk for adverse events. Strategies to improve CAM, as physical training programs, are imperative in this population.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, Hypertension, Coronary artery disease, Risk factors, Sympathetic overactivity.

## INTRODUÇÃO

A prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é até três vezes maior do que em indivíduos sem diabetes mellitus - DM (1). Além disso, a coexistência de HAS em indivíduos diabéticos aumenta significativamente a probabilidade de desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) (2) e doença renal crônica (3), e pode afetar negativamente a sua qualidade de vida (4).

A associação destas duas condições pode causar efeitos prejudiciais sobre o sistema cardiovascular (5), acelerando o processo de aterosclerose envolvidos em ambos DM2 e HAS (6). Além disso, é sabido que a neuropatia autonômica cardíaca (NAC), resultante de danos as fibras nervosas autonômicas, que inervam o coração e os vasos sanguíneos, é uma complicação grave da DM2 (7) e (HAS) (8).

A função nervosa autonômica tem um papel significativo no sistema circulatório e na regulação da pressão arterial (9). Danos as fibras nervosas autonômicas que inervam o coração e os vasos sanguíneos, conseqüentemente, levam à alterações na FC de no controle e dinâmica vascular (10,11). Neste contexto, a VFC é uma ferramenta comumente útil para avaliar o funcionamento e regulação autonômica cardíaca (12-14). A VFC foi primeiramente analisada utilizando modelos lineares, como a análise espectral (15); no entanto, a modelação não linear foi recentemente proposta como um novo método para descrever a complexidade da dinâmica de FC (16-18).

Tem sido bem documentado que a redução da VFC está associada com doenças cardiovasculares, como o infarto agudo do miocárdio (19), hipertensão (20), diabetes (21) e com o aumento da mortalidade (22). Entretanto, mesmo já havendo dados que mostrem que a VFC é reduzida na presença de uma dessas condições, ainda não é claro se a associação da DM2+HAS pode impactar negativamente nas dinâmicas lineares e não lineares da FC do que quando um fator de risco isolado.

Além disso, está bem estabelecido na literatura que a capacidade de exercício, a qual é um forte preditor de doenças cardiovasculares e mortalidade geral (23), é reduzida em indivíduos com DM2 em comparação com indivíduos não diabéticos (24), bem como nos hipertensos (25). Embora as causas da redução da capacidade de exercício nessas populações sejam desconhecidas, a disfunção autonômica cardíaca pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da doença cardíaca diabética, levando ao comprometimento da capacidade de exercício (26).

Recentemente, novas variáveis derivadas do teste de exercício cardiopulmonar (TECP), tais como a potência circulatória (PC), a potência ventilatória (PV) e a eficiência do consumo de oxigênio (*oxygen uptake efficiency slope- OUES*), têm sido utilizadas para a avaliação clínica de indivíduos com insuficiência cardíaca, sendo considerados como marcadores importantes de limitação cardiocirculatória ao exercício (27). Esses índices poderiam fornecer medidas potencialmente valiosas da função cardiopulmonar na coexistência de DM2 e HAS.

Considerando-se essa lacuna no conhecimento, o objetivo principal do presente estudo foi avaliar o impacto sobre o sistema nervoso autônomo em condições de repouso e exercício em voluntários com DM2 com e sem HAS. O objetivo secundário do estudo foi verificar se os índices de VFC são capazes de refletir a capacidade de exercício bem como o prejuízo cardiorrespiratório nesses pacientes.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### *Desenho do estudo*

Trata-se de um estudo prospectivo e transversal.

### *Participantes*

Um total de 60 voluntários (18 mulheres e 42 homens) com diagnóstico de DM2, idade entre  $51 \pm 7$  anos, acompanhados no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) da nossa Instituição, participaram do estudo. Os voluntários foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou não de HAS: 1) DM2 (n=32) e 2) DM2+HAS (n=28). O tempo de diagnóstico de DM2 e HAS foi baseado em um auto relato obtido na anamnese. Os critérios de inclusão consistiram em diagnóstico clínico de DM2 e HAS. Os voluntários não deveriam estar realizando exercícios físicos por pelo menos 6 meses, atualmente em uso de hipoglicemiantes e terapia anti-hipertensiva e clinicamente estáveis. Os critérios de exclusão consistiram em histórico de doenças cardíacas coronarianas pré-existentes, arritmias cardíacas, hipertensão arterial não controlada, e outras doenças respiratórias concomitantes. O estudo seguiu as orientações da Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Araraquara (protocolo número 1318/1). O procedimento foi explicado e os voluntários confirmaram posteriormente sua participação assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

### ***Coleta de dados***

Todos os indivíduos foram avaliados na parte da manhã para considerar as alterações do ciclo circadiano. Foram instruídos também a: (I) evitar bebidas com cafeína, bebidas alcoólicas e alimentos ou quaisquer outros estimulantes (ex: medicamentos ou drogas) na noite anterior e no dia da coleta de dados; (II) não realizar atividades que exigissem esforço físico de moderado a intenso no dia antes da coleta de dados e (III) não falar durante a avaliação para evitar a interferência de sinais de FC. Os experimentos foram realizados em condições de Umidade relativa do ar (40 a 60%) e temperatura controlados (22-24°C).

### ***Registro de FC e intervalos RR***

A FC e os iRR foram registrados continuamente por meio de um sistema de telemetria Polar S810i (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia) e esses dados foram utilizados para obter os índices de VFC. Cada paciente descansou por 10 min antes do início da coleta de dados para garantir a estabilização da FC. A FC foi então registrada continuamente em repouso durante 10 minutos em decúbito dorsal e os voluntários foram orientados a respirar espontaneamente.

### ***Análise da VFC***

Os dados de FC foram transferidos para um microcomputador e os iRR foram revistos por inspeção visual por um examinador independente. Apenas segmentos com mais de 90% de batimentos sinusais puros foram incluídos na análise final. As séries dos iR-R foram amostradas novamente com frequência de 5 Hz, utilizando-se. Os dados foram filtrados com a finalidade de remover variações abaixo de 0,04 Hz e acima de 1,0 Hz. Os dados foram transferidos para o software de análise Kubios HRV (MATLAB, versão 2 beta, Kuopio, Finlândia) e uma série estável e livre de artefatos de 256 pontos de iRR foi selecionado e analisado.

As propriedades dinâmicas não-lineares da VFC foram analisadas à partir dos seguintes índices: entropia aproximada (ApEn) (28), dimensão de correlação (DC) (29) e plot de Poincaré (30). ApEn quantifica a regularidade de dados de séries temporais e representa um índice simples da complexidade geral e previsibilidade de cada série



temporal. Altos valores de ApEn indicam alta irregularidade, enquanto menores valores de ApEn indicam um sinal mais regular. Assim, os valores mais elevados de Apen refletem uma melhor saúde e função cardíaca (28). O índice dimensão de correlação (DC) representa uma medida da dimensionalidade do espaço ocupado pelos vetores de estado ou o número de graus de liberdade de uma série de tempo, também referida como dimensão fractal. Uma DC maior reflete mais graus de liberdade do nó sinusal cardíaco e, por isso, uma maior gama de possíveis respostas adaptativas a estímulos internos ou externos em um ambiente em constante mudança (29).

A análise não-linear do plot de Poincaré foi aplicada sobre os iRR e os seguintes descritores foram usadas no estudo: (I) SD1 - o desvio padrão da medida da dispersão de pontos da trama perpendicularmente à linha de identidade. Este parâmetro normalmente é interpretado como uma medida da VFC de curto prazo, que é influenciada principalmente pela arritmia sinusal respiratória (modulação parassimpático) e (II) SD2 - o desvio padrão da medida da dispersão de pontos ao longo da linha de identidade, que é interpretado como uma medida tanto a curto quanto em longo prazo VFC (VFC geral) (31). Alfa1 e alfa2 foram usadas para quantificar a propriedade fractal da série temporal do iRR e, em condições saudáveis, o valor alfa1 deve ser perto de 1 e mais elevado do que o valor alfa2 (32). A Entropia de Shannon (ES) calcula o grau de complexidade da distribuição das amostras de um sinal (12).

Medidas lineares de VFC tradicional no domínio do tempo foram avaliadas pelo cálculo dos seguintes parâmetros: (I) média iRR e desvio padrão (STD RR), também chamado de SDNN em ms; (II) raiz quadrada do quadrado médio da diferença de sucessivos iRR (RMSSD) em ms; e (III) as formas geométricas como a integral do histograma iRR dividido pela altura do histograma (índice tri RR) e a largura da linha de base do histograma RRi (TINN) em ms. Além disso, a análise espectral dos iRR mostram duas componentes principais: uma componente de frequência entre 0,03-0,14 Hz (pico de baixa frequência [BF]) e um segundo componente de iRR em uma frequência maior (acima de 0,15 Hz, alta frequência [AF]), ambos expressos em unidades normalizadas, bem como a razão BF/AF foi calculado para verificar o equilíbrio simpátovagal (33). STD RR representa um índice global da VFC e reflete todos os componentes cíclicos responsáveis pela variabilidade no período de gravação; RMSSD reflete alterações no tônus autonômico que é predominantemente vagal; os índices de VFC geométricas são uma estimativa da VFC global (30). Esta abordagem multivariada permite uma avaliação abrangente da função autonômica cardíaca.

### ***Exames laboratoriais***

As amostras de sangue foram obtidas após um jejum de 12-14 horas para todas as medições. HbA1c foi analisada por meio de cromatografia líquida de alta resolução de permuta aniônica (Variante II, Bio Rad, Berkeley, Califórnia), acoplado com um detector de fluorescência, método certificado pelo Programa Nacional de Normalização Hemoglobina Glicosilada (34).

A resistência à insulina foi avaliada pelo modelo homeostático (HOMA-IR), que é calculado pela seguinte fórmula: [glicose em jejum no plasma (mg/dl) x insulina no plasma em jejum (mU/ml) / 22,5] (34). Glicose plasmática de jejum, colesterol total (C-total), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e triglicérides foram analisados por método enzimático utilizando o UA 680® (Beckman Coulter, Suarlée (NAMUR)) Bélgica) (35) e insulina plasmática de jejum foi analisada através de ensaio quimioluminescente (UniCel® DxI 800, Pasadena, Califórnia).

### ***Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)***

Foi realizado um TECP incremental sintoma limitado em uma bicicleta ergométrica (*Recumbent Corival de MedGraphics - Minnesota, EUA*), com a coleta de troca gasosa e variáveis ventilatórias usando um sistema de análise de gases portátil (Modulo para análise metabólica por telemetria Oxycon -Mobile, Jaeger, Hoechberg, Alemanha) (**Figura 1**).

No dia anterior ao TECP, os voluntários foram familiarizados com a sala experimental e com os procedimentos e equipamentos a serem realizados e utilizados. Todos os indivíduos foram instruídos a: (I) evitar bebidas com cafeína e/ou alcoólicas ou quaisquer outros estimulantes na noite anterior e no dia da coleta de dados; (II) não realizar atividades que exigissem esforço físico de moderado a intenso no dia antes da coleta de dados; e (III) não falar durante a avaliação para evitar interferências na captação dos sinais de FC. O teste de esforço foi descrito previamente em estudo do nosso grupo (36).

O VO<sub>2</sub> pico foi definido como o maior valor dentro dos últimos 15 segundos de exercício (37), bem como a ventilação (V<sub>E</sub>) e produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>),

obtidos à partir do início do exercício até o pico, em seguida esses dados foram inseridos em uma planilha (*Microsoft Excel, Microsoft Corp., Bellevue, WA, EUA*).

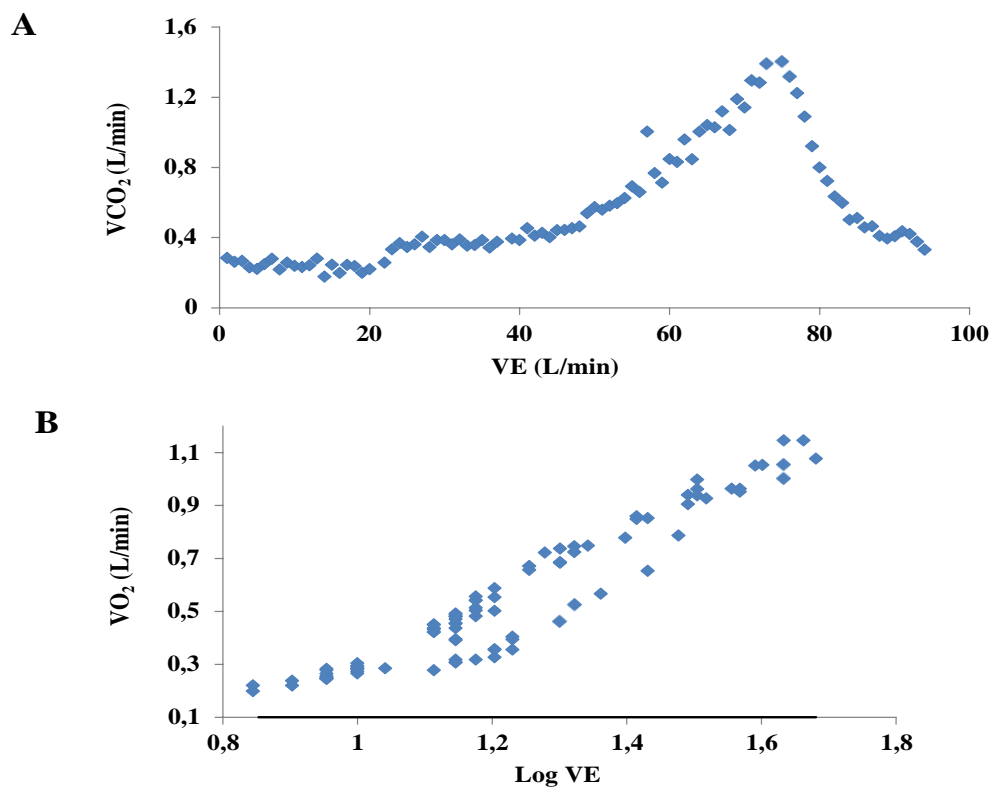


**Figura 1:** Ilustração do teste cardiopulmonar em cicloergômetro.

A  $V_E$  e respostas do  $VCO_2$  durante todo o período de exercício foram utilizados para calcular  $VE/VCO_2$  slope através de regressão linear ( $y = mx + b$ ,  $m =$  slope ou inclinação) (**Figura 2**).

O  $VE/VCO_2$  slope e o OUES foram calculados à partir do início do exercício até o pico (38,39). O  $VE/VCO_2$  slope foi obtido por meio da análise de relação linear entre  $V_E$  e  $VCO_2$ , sendo  $V_E$  no eixo Y e  $VCO_2$  no eixo X (40). O OUES foi obtido por meio da análise da relação linear entre o  $VO_2$  e  $V_E$ , com  $VO_2$  no eixo Y e a transformação logarítmica de  $V_E$  no eixo X (41,42) (Figura 2). Outras variáveis foram calculadas: 1) PC = produto do  $VO_2$  pico e pico de pressão sistólica (27) e 2) PV = pico de pressão sistólica dividida pela  $VE/VCO_2$  slope (43).

A PC é resultante do produto do  $VO_2$  pico e da Pressão Arterial (PA) sistólica pico (43), avaliando os componentes central e periférico do trabalho cardíaco. Enquanto o índice PV combina a avaliação do sistema hemodinâmico com a eficiência ventilatória durante o exercício (27,44). A avaliação desses dois índices, PC e PV índices únicos relacionados à integridade cardiovascular (39).



**Figura 2:** Ilustração do comportamento VE/ $VCO_2$  slope (A) e OUES (B) durante Teste de Exercício Cardiopulmonar

## Resultados

*Desfecho primário:* Utilizamos como desfecho primário os índices lineares (Ex.: RMSSD e STD RR) e não lineares (Ex.: SD1, SD2 e Entropia de Shannon) da VFC, os quais podem detectar anormalidades no sistema autonômico cardíaco.

*Desfecho secundário:* Utilizamos como medida de desfecho secundário a capacidade de exercício por novas variáveis como PC e PV, sendo que ambos foram utilizados como indicadores substitutos de mortalidade e prognóstico (45,46).

### *Análise estatística*

Os dados foram apresentados como média $\pm$ DP, a menos que especificado de outra forma. Todos os dados foram verificados a fim de checar a normalidade dos dados. Seguiu-se então com as comparações entre os grupos (DM2 vs DM2 + HAS), as quais foram realizadas utilizando teste T não pareado. O programa estatístico utilizado foi o Statistica 5.5 (StatSoft Inc., Tulsa, EUA).

O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para examinar a relação entre os índices lineares e não lineares e variáveis cardiorrespiratórias. A magnitude das correlações foram determinadas considerando o seguinte esquema de classificação para valores  $r$ :  $\leq 0,35$  baixa ou fraca;  $0,36 \leq 0,67$  moderada;  $\geq 0,68$  forte ou alta;  $\geq 0,9$  muito elevada; e perfeito: 1 (47). A probabilidade de um erro tipo I foi estabelecido em 5% para todos os testes ( $\alpha = 0,05$ ).

## RESULTADOS

### *Características dos pacientes*

Um total de 60 voluntários foram avaliados durante um período de 1 ano. A **Tabela 1** mostra as características clínicas de todos os voluntários e compara-os de acordo com a presença ou não de HAS (DM2 e DM2 + HAS)

**Tabela 1:** Características demográficas e antropométricas dos voluntários.

<i>Variáveis</i>	<b>DM2 (n=32)</b>	<b>DM2+HAS (n=28)</b>	<b>P valor</b>
Idade (anos)	51 ± 7,5	51 ± 6,9	0,66
Peso (Kg)	79,3 ± 9,6	86,2 ± 14* <sup>‡</sup>	0,03
Altura (cm)	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,45
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,5 ± 4,4	31 ± 3,8* <sup>‡</sup>	0,03
DuraçãoDM2 (anos)	5,7 ± 5,3	6,6 ± 6,4	0,33
Duração HAS (anos)	-	3 ± 2,6	-
PAS (mmHg)	129 ± 16	140 ± 20	0,02
PAD (mmHg)	87 ± 7	94 ± 12	0,01
<b>MEDICAMENTOS</b>			
<b><i>Antiglicêmico - % (n)</i></b>			
Biguanidas	87,5 (28)	75 (21)	0,31
Sulfoniluréias	50 (16)	57,1 (16)	0,61
Inibidor de DPP-4	6,2 (2)	-	0,49
<b><i>Anti-hipertensivo - % (n)</i></b>			
ARAII	-	50 (14)	-
Diurético	-	25 (7)	-

Inibidor de ECA	-	21,4 (6)	-
Inibidor de renina	-	10,7 (3)	-
$\beta$ bloqueador	-	7,1 (2)	-
<b><i>Fatores de risco</i></b>			
Tabagismo	-	-	-
Histórico de DAC	7	7	1,00
Sedentarismo	2,0 $\pm$ 0,8	1,7 $\pm$ 0,34	0,90
Dislipidemia	14	13	1,00
<b><i>Exames laboratoriais</i></b>			
Insulina	12 $\pm$ 8	19,1 $\pm$ 12,5*	0,01
QUICKI	0,34 $\pm$ 0,07	0,29 $\pm$ 0,02*	0,01
HOMA-IR	4 $\pm$ 4	8 $\pm$ 6,6*	0,02

Dados expressos em média $\pm$ DP. DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: Índice de Massa Corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DPP4: dipeptidil-peptidase-4; ARAII: antagonistas dos receptores de angiotensina II; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina I; DAC: doença arterial coronariana; QUICKI: índice de verificação quantitativa da sensibilidade à insulina; HOMA-IR: *homeostatic model assessment insulin resistance*. \*p

<0,05, Teste T de Student não pareado e † DM2+HAS x DM2.

Não houve diferenças significativas entre os grupos para características basais como: idade, altura e duração da DM2. No entanto, o IMC foi significativamente maior no grupo com ambas as doenças (p = 0,03). Não houve diferenças significativas em relação à outros fatores de risco para doenças cardiovasculares e hipoglicemiantes orais. Além disso, a insulina e HOMA-IR foram significativamente maiores em DM2+HAS quando comparados com o grupo somente DM2, demonstrando assim uma maior resistência à insulina nesse grupo. Não houve diferenças significativas para a glicemia de jejum, colesterol-total, LDL-C e HDL-C e HbA1c.

Os índices de VFC são apresentados na **Tabela 2**. A média de iRR e índices não lineares como SD1, DF $\alpha$ 1, Entropia de Shannon e ApEn foram significativamente menores no DM2+HAS quando comparado com DM2 (p <0,05).

**Tabela 2:** Índices lineares e não-lineares da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em condições de repouso

Variáveis	DM2 (n=32)	DM2+HAS (n=28)	P valor
<i>Linear</i>			
Média iRR (ms)	871,5 ± 105,8	801,1 ± 89,0* <sup>‡</sup>	0,01
Média FC (bpm)	59 ± 2,8	73,0 ± 9,7* <sup>‡</sup>	0,01
RMSSD (ms)	17,9 ± 11,1	21,2 ± 15,2	0,35
STD RR	29,3 ± 21,5	31,5 ± 23,2	0,71
BF (nu)	66,3 ± 19,8	59,7 ± 22,9	0,24
AF (nu)	33,7 ± 19,8	40,3 ± 22,9	0,24
BF/AF	3,7 ± 4,3	2,8 ± 3,2	0,40
TINN	110,5 ± 59,8	121,3 ± 67,5	0,52
RR Tri	5,5 ± 2,6	7,1 ± 4,5	0,08
<i>Não linear</i>			
SD1	14,5 ± 8,2	9,5 ± 4,4* <sup>‡</sup>	0,02
SD2	40,4 ± 20,0	43,0 ± 23,1	0,66
DF α1	1,3 ± 0,3	0,9 ± 0,2* <sup>‡</sup>	0,04
DF α2	0,9 ± 0,12	0,9 ± 0,2	0,92
ES	3,2 ± 0,3	3,0 ± 0,3* <sup>‡</sup>	0,01
ApEn	14,5 ± 8,2	9,5 ± 4,4* <sup>‡</sup>	0,02
SampEn	1,4 ± 0,3	1,5 ± 0,3	0,60
DC	1,2 ± 1,3	1,6 ± 1,6	0,27

Dados expressos como média±DP. VFC: variabilidade da frequência cardíaca; A média de iRR: média de intervalos R-R; HR dizer: frequência cardíaca média; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado diferenças de sucessivas RR; STD RR: desvio padrão da RR; LF nu: unidade normalizada na banda de baixa frequência; Nu AF: unidade normalizada na banda de alta frequência; BF / AF: relação entre poder e poder BF AF; TINN: largura da linha de base do histograma RR; RR tri: integrante do histograma RR dividido pela altura do histograma; SD: desvio padrão da variabilidade instantânea RR intervalo, DF: propriedades de correlação de curto prazo de iRR; ES: Entropia de Shannon; ApEn: entropia aproximada; SampEn: entropia amostra, DC: dimensão de correlação. \*P <0,05, <sup>‡</sup>Teste T de Student não pareado e <sup>‡</sup> DM2+HAS x DM2.

### *Teste de exercício cardiopulmonar*

A **Tabela 3** mostra a comparação entre os grupos em relação às variáveis de pico obtidos durante o TECP. O grupo DM2+HAS apresentaram valores significativamente mais elevados de pressão arterial sistólica (PAS) de pico (p = 0,05) em comparação com DM2. Ao mesmo tempo, DM2+HAS apresentaram valores significativamente mais elevados para pressão arterial diastólica (PAD) em repouso (p = 0,02).

**Tabela 3.** Respostas das variáveis ao teste cardiopulmonar para ambos os grupos.

Variáveis	DM2 (n=32)	DM2+HAS (n=28)	P valor
VO <sub>2</sub> (ml/Kg/min)	22,6±7,5	20,4±3,5	0,18
VCO <sub>2</sub> (mL/min)	2126,7±673,5	2186,8±510,3	0,72
V <sub>E</sub> (L/min)	63,9±19,7	69,5±15,7	0,26
RER	1,2±0,1	1,2±0,1	0,59
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope	28,4±4,6	29,9±4,6	0,27
OUES	2,0±0,6	2,0±0,7	0,65
PC	4902,7±2004,9	4642,3±1157,1	0,58
PV	1,4±0,5	1,5±0,4	0,26
PAS repouso (mmHg)	130,03±16,08	137,6±17,4	0,10
PAD repouso (mmHg)	86,7±7,6	92,7±11,2* <sup>‡</sup>	0,02
PAS pico (mmHg)	209±32,1	225,4±24,6* <sup>‡</sup>	0,04
PAD pico (mmHg)	100,38±16,35	104,1±16,4	0,41
Carga (watts)	125,4±37,4	126,5±36,5	0,92

Dados expressos como média±DP. VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; VCO<sub>2</sub>: produção de dióxido de carbono; RER: relação de troca respiratória; VE/VCO<sub>2</sub>slope: relação de produção de dióxido de ventilação / carbono minutos desde o início do exercício para exercício de pico; OUES: eficiência na captação de oxigênio; PC: poder circulatório; PV: poder ventilatório; PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica. \* P <0,05, <sup>‡</sup>Teste T de Student não pareado.

Quanto aos resultados da análise de correlação, quando se considerou apenas o grupo DM2, observamos que ApEn se associou negativamente com o OUES (r= -0,40, p <0,03) (**Figura 3**).



Considerando apenas o grupo DM2+HAS, verificou-se que ApEn foi associada ao índice de eficiência ventilatória (VE/VCO<sub>2</sub> slope) ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ) e para a potência ventilatória ( $R^2 = -0,48$ ,  $p < 0,02$ ).

Finalmente, quando consideramos ambos os grupos DM2 e DM2 + HAS, verificamos que os índices não lineares influenciaram o VP ( $r = -0,10$ ,  $p < 0,03$ ) e o VE/VCO<sub>2</sub> slope ( $r = -0,08$ ,  $p < 0,05$ ).

A carga de trabalho máxima obtida entre os grupos não foi diferente, bem como VO<sub>2</sub>, VCO<sub>2</sub>, RER, VE/VCO<sub>2</sub> slope, OUES, CP e VP.

A análise de regressão foi realizada para determinar a possível influência dos índices de VFC no TECP nas variáveis de interesse. Verificou-se que duas das variáveis foram afetadas por fatores de risco. As seguintes influências foram determinadas: 1) VE/VCO<sub>2</sub> slope foi influenciada pelo SD1 (efeitos de interação:  $R^2 = -0,28$ ,  $p < 0,005$ ) e pela PV ( $R^2 = -0,32$ ,  $p < 0,03$ ) quando ambos os grupos considerados em conjunto.

## **DISCUSSÃO**

### *Resumo dos resultados*

Os principais resultados do presente estudo foram: (I) os indivíduos com DM2 associada à HAS, mesmo quando controlada, apresentam maior comprometimento da dinâmica linear e não linear da FC em comparação com os sujeitos somente com DM2; e (II) A dinâmica linear e não linear da FC prejudicada esta associada com a disfunção cardiocirculatória e da eficiência ventilatória ao exercício tanto na a DM2 isolada

quanto associada a HAS. Para o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a abordar a dinâmica não linear da FC nesta população específica. Os resultados do presente estudo reforçam a importância clínica da avaliação precoce da funcionalidade do sistema nervoso cardíaco e sua associação com a função cardiopulmonar ao exercício físico, uma vez que a associação entre o DM2 e HAS prejudica a modulação autonômica cardíaca e os ajustes cardiorrespiratórios ao exercício máximo, o que pode expor esses voluntários a maior probabilidade de riscos cardiovasculares.

#### *Relevância do estudo*

Este é o primeiro estudo, para o nosso conhecimento, avaliar a dinâmica linear e não linear da VFC na coexistência de DM2 e HAS. Estudos prévios relataram disfunção autonômica cardíaca em indivíduos diabéticos e em indivíduos hipertensos de forma separada (48); porém o atual estudo torna-se relevante, pois mostrou que há uma influência da coexistência de duas patologias altamente prevalentes, HAS e DM2 alterando de maneira negativa os índices de VFC não-lineares, bem como, os novos parâmetros derivados do TECP.

#### *Efeitos da coexistência de HAS e DM2 na dinâmicas linear e não linear da VFC*

A VFC é comumente reduzida em indivíduos com DM2 (35), bem como em na HAS (20) e sua redução está associada com pobre prognóstico cardiovascular (49,50). O desequilíbrio autonômico pode ser uma via final comum para o aumento da morbidade e mortalidade na presença de várias condições, incluindo doenças cardiovasculares (51).

Embora os parâmetros da VFC no domínio do tempo e da frequência mostraram-se mais sensíveis em um estudo anterior (52), no presente estudo, não foram encontradas diferenças significativas nestes parâmetros quando contrastamos as duas

subpopulações. Ghatak et al., em seu estudo com indivíduos diabéticos tipo 2 diagnosticados há mais de 5 anos, mostraram que os índices espectrais de VFC foram melhores indicadores da prevalência da NAC do que os testes de reflexos cardiovasculares (53). Entretanto, o uso da análise espectral da VFC para diagnosticar NAC deve ser cuidadosamente considerada, uma vez que estudos anteriores (48,54) apresentaram baixa reprodutibilidade na avaliação da VFC utilizando essa análise. A presença de NAC está estreitamente associada à complicações macrovasculares, a mortalidade devido a arritmia cardíaca fatal, hipoglicemia grave e morte súbita (55). Anormalidades funcionais ou danos estruturais orgânicos para os diferentes componentes do sistema nervoso autônomo pode ser atribuído ao NAC (55).

No entanto, recentes estudos consideram que os índices não lineares parecem ser mais expressivos para mostrar as diferenças sutis em subgrupos, quando comparados aos métodos convencionais para a identificação de alterações da MAC (13,56,57). A análise não linear tem proporcionado uma nova visão sobre a dinâmica da VFC em diversas condições fisiológicas e fisiopatológicas, fornecendo informações prognósticas adicionais e complementares às análises tradicionais (58). No presente estudo, os índices não lineares encontraram-se reduzidos no grupo DM2+HAS quando comparados com o grupo DM2. Além disso, observou-se que os índices não lineares da VFC foram mais sensíveis na detecção de diferenças de prejuízo autonômico entre voluntários diabéticos e aqueles com diabetes associados à HAS. ApEn e ES indicaram mudanças que sugerem que a coexistência das duas doenças está associada à essa complexidade reduzida (59). Da mesma forma, Roy e Ghatak, de 2013, mostraram que os métodos de análise não lineares foram eficazes para encontrar diferenças nos padrões da VFC entre os diabéticos e saudáveis (53). Recentemente, nosso grupo verificou que indivíduos com DM2 apresentando pobre controle glicêmico são mais susceptíveis à prejuízos no

controle nervoso autonômico da FC demonstrado por índices lineares e não lineares (14). No entanto, o presente estudo é o primeiro a analisar a coexistência de HAS e DM2 por meio da análise da VFC linear e não linear.

A *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) mostrou que o controle glicêmico pode reduzir a incidência de NAC (60). Estudos prévios demonstraram que uma redução de cerca de 11% na HbA1c melhorou a VFC em diabéticos tipo 1 (61). Resultados semelhantes foram obtidos por Mamta, et al., que observaram que o bom controle glicêmico teve um papel decisivo na regulação autonômica cardíaca em jovens com DM1 (62).

Além disso, Vinik et al., mostraram que as taxas de prevalência e mortalidade foram maiores entre os indivíduos com DM2, provavelmente por causa da longa duração da anormalidade glicêmica antes do diagnóstico (7). Nossos resultados mostraram que, mesmo depois de um curto período a partir do diagnóstico DM2, os dois grupos demonstram falta de controle glicêmico, o que pode afetar negativamente a VFC e, conseqüentemente, aumentar o risco cardiovascular dos pacientes.

Vale lembrar ainda, que existe uma forte relação entre o desenvolvimento e a manutenção de pressão arterial elevada com o sistema nervoso simpático (SNS), uma vez que os vasos sanguíneos são inervados quase que exclusivamente por fibras do SNS, as quais regulam o tônus vasomotor. Sendo assim, o aumento da atividade do SNS resulta em aumento do tônus vasomotor (63). A HAS tem sido com frequência associada à hiperatividade simpática (64).

Langewitz et al., estudando sujeitos hipertensos durante repouso e estresse mental, verificou uma perturbação no controle cardiovascular simpático e parassimpático nessa população, devido a redução de controle parassimpático cardíaco (65). Pouco se sabe sobre uma possível melhora da regulação autonômica estaria

relacionada à redução da pressão arterial ou ainda à um efeito imediato de droga anti hipertensivas. Nesse sentido, Menezes-Júnior et al., conduziu um estudo onde um dos objetivos era observar o comportamento do SNA após administração de inibidores da enzima conversora de angiotensina-II em pacientes com hipertensão. Após três meses de tratamento com anti-hipertensivos do tipo inibidores de enzima conversora de angiotensina II, encontraram melhoria da atividade de modulação autonômica (66). O que não observamos em nosso estudo, uma vez que todos os hipertensos eram medicados, porém sem recuperação da função autonômica.

#### *Efeitos de coexistência da HAS e DM2 no teste de exercício cardiopulmonar*

O TECP representa uma maneira fácil e não invasiva de se obter informações sobre a capacidade de exercício (67) e de aptidão cardiorrespiratória (68). Ugur-Altun B et al., demonstraram correlação negativa entre a resistência à insulina e a capacidade máxima de exercício em diabéticos (69). Curiosamente, em nosso estudo, não conseguimos encontrar quaisquer diferenças entre os grupos quando analisada a capacidade máxima de exercício, talvez porque ambos os grupos apresentem controle glicêmico inadequado, como mostrado pela HbA1c, embora o grupo DM2+HAS tenha demonstrado maior resistência à insulina do que o grupo DM2.

A potência circulatória, o qual está relacionada com o débito cardíaco e a pressão sanguínea arterial média no pico de exercício, têm sido considerado um preditor de mortalidade mais poderoso do que o consumo máximo de oxigênio (70). Em nosso estudo, não encontramos diferenças na PC e PV entre os grupos; no entanto, correlações negativas foram mostradas entre PC e PV com os índices não lineares de VFC. Castello-Simões et al., estudaram indivíduos com doenças cardiovasculares (sem insuficiência cardíaca) e demonstraram que ambos, PC e PV podem ser poderosas ferramentas de triagem para avaliar não só para o significado (dis) funcional da doença, mas também

para avaliar a (in) tolerância ao exercício, bem como o comprometimento da modulação do sistema nervoso autonômico em relação à redução do desempenho circulatório e ventilatório (46).

É importante considerar que por meio de uma análise de regressão pelo método *stepwise* observamos que o índice SD1, reflete a variabilidade instantânea de batimento-abatimento da frequência cardíaca e representa a atividade parassimpática (71), influenciou a eficiência ventilatória ( $V_E/VCO_2$  slope) bem como a PV.

## **CONCLUSÃO**

Em resumo, foi observado prejuízo autonômico cardíaco na coexistência de DM2 e HAS. Estes resultados podem potencialmente indicar um maior risco de eventos adversos cardiovasculares nesses pacientes. Além disso, a alteração da dinâmica não linear da VFC observada em condições de repouso podem indicar consequências negativas para as respostas cardiorrespiratórias e cardiocirculatórias desses pacientes.

## **Agradecimentos**

Os autores agradecem a todos os colegas da Unidade de Fisioterapia Cardiopulmonar da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), por sua valiosa colaboração. Agradecemos também ao esforço e aderência ao protocolo de pesquisa dos nossos voluntários, pois sem eles nada seria possível.

## **Conflito de interesse**

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses.

**REFERÊNCIAS – ESTUDO II**

1. Sowers JR. Diabetes mellitus and vascular disease. Hypertension [Internet]. 2013 May 1 [cited 2015 Nov 24];61(5):943–7. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/content/61/5/943.extract>
2. De Marco M, de Simone G, Roman MJ, Chinali M, Lee ET, Russell M, et al. Cardiovascular and metabolic predictors of progression of prehypertension into hypertension: the Strong Heart Study. Hypertension [Internet]. 2009 Nov [cited 2015 Nov 24];54(5):974–80. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2776057&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
3. Chen G, McAlister FA, Walker RL, Hemmelgarn BR, Campbell NRC. Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. Hypertension [Internet]. 2011 May [cited 2015 Nov 24];57(5):891–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3785072&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
4. Poljicanin T, Ajduković D, Sekerija M, Pibernik-Okanović M, Metelko Z, Vuletić Mavrinac G. Diabetes mellitus and hypertension have comparable adverse effects on health-related quality of life. BMC Public Health [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Nov 24];10:12. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2845103&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
5. Fisman EZ, Tenenbaum A. Cardiovascular diabetology: clinical, metabolic and inflammatory facets. Preface. Adv Cardiol [Internet]. 2008 Jan [cited 2015 Nov 24];45:xi – xiii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18409234>
6. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. An update. Hypertension [Internet]. 1995 Dec [cited 2015 Nov 3];26(6 Pt 1):869–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7490142>
7. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care [Internet]. 2003 May [cited 2015 Oct 25];26(5):1553–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12716821>
8. Carthy ER. Autonomic dysfunction in essential hypertension: A systematic review. Ann Med Surg [Internet]. 2014 Mar [cited 2015 Nov 24];3(1):2–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4268473&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
9. Mori H, Saito I, Eguchi E, Maruyama K, Kato T, Tanigawa T. Heart rate

- variability and blood pressure among Japanese men and women: a community-based cross-sectional study. *Hypertens Res* [Internet]. 2014 Aug [cited 2015 Nov 24];37(8):779–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24646646>
10. Osterhues HH, Grossmann G, Kochs M, Hombach V. Heart-rate variability for discrimination of different types of neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 1998 Jan [cited 2015 Nov 24];21(1):24–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9633019>
  11. Pop-Busui R. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: A clinical perspective. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Jan 26 [cited 2015 Oct 12];33(2):434–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2809298&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
  12. Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng* [Internet]. 2001 Nov [cited 2015 Oct 1];48(11):1282–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11686627>
  13. Pantoni CBF, Mendes RG, Di Thommazo-Luporini L, Simões RP, Amaral-Neto O, Arena R, et al. Recovery of linear and nonlinear heart rate dynamics after coronary artery bypass grafting surgery. *Clin Physiol Funct Imaging* [Internet]. 2014 Nov [cited 2015 Nov 25];34(6):449–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24666784>
  14. Bassi D, Arakelian VM, Mendes RG, Caruso FCR, Bonjorno Júnior JC, Zangrando KTL, et al. Poor glycemic control impacts linear and non-linear dynamics of heart rate in DM type 2. *Rev Bras Med do Esporte* [Internet]. 2015 Aug [cited 2015 Nov 24];21(4):313–7. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1517-86922015000400313&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922015000400313&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  15. Melkonian D, Korner A, Meares R, Bahramali H. Increasing sensitivity in the measurement of heart rate variability: the method of non-stationary RR time-frequency analysis. *Comput Methods Programs Biomed* [Internet]. 2012 Oct [cited 2015 Nov 24];108(1):53–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22306071>
  16. Huikuri H V, Mäkikallio TH, Perkiömäki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol* [Internet]. 2003 Jan [cited 2015 Nov 4];36 Suppl:95–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14716599>
  17. Jokinen V, Tapanainen JM, Seppänen T, Huikuri H V. Temporal changes and prognostic significance of measures of heart rate dynamics after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *Am J Cardiol* [Internet]. 2003



- Oct 15 [cited 2015 Nov 24];92(8):907–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556864>
18. Mäkikallio TH, Huikuri H V, Hintze U, Videbaek J, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* [Internet]. 2001 Jan 15 [cited 2015 Nov 25];87(2):178–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11152835>
  19. Bošković A, Belada N, Knežević B. Prognostic value of heart rate variability in post-infarction patients. *Vojnosanit Pregl* [Internet]. 2014 Oct [cited 2015 Nov 24];71(10):925–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25518271>
  20. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension* [Internet]. 2003 Dec [cited 2015 Nov 24];42(6):1106–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581296>
  21. Cardoso CR, Moraes RA, Leite NC, Salles GF. Relationships between reduced heart rate variability and pre-clinical cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014 Oct [cited 2015 Nov 24];106(1):110–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25145830>
  22. Villareal RP, Liu BC, Massumi A. Heart rate variability and cardiovascular mortality. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2002 Mar [cited 2015 Nov 24];4(2):120–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11822975>
  23. Snader CE, Marwick TH, Pashkow FJ, Harvey SA, Thomas JD, Lauer MS. Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single-photon emission computed tomography: report of 3,400 patients from a single center. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1997 Sep [cited 2015 Nov 21];30(3):641–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9283520>
  24. Schneider SH, Khachaturian AK, Amorosa LF, Clemow L, Ruderman NB. Ten-year experience with an exercise-based outpatient life-style modification program in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 1992 Nov [cited 2015 Nov 25];15(11):1800–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1468318>
  25. Regensteiner JG, Sippel J, McFarling ET, Wolfel EE, Hiatt WR. Effects of non-insulin-dependent diabetes on oxygen consumption during treadmill exercise. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 1995 Jun [cited 2015 Nov 25];27(6):875–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658949>
  26. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence,

- mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* [Internet]. 2004 Aug [cited 2015 Nov 25];25(4):543–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15294881>
27. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2002 May [cited 2015 Nov 25];23(10):806–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12009721>
  28. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1991 Mar 15 [cited 2015 Nov 24];88(6):2297–301. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=51218&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  29. Schubert C, Lambertz M, Nelesen RA, Bardwell W, Choi J-B, Dimsdale JE. Effects of stress on heart rate complexity—A comparison between short-term and chronic stress. *Biol Psychol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2015 Oct 16];80(3):325–32. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2653595&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
  30. Piskorski J, Guzik P. Geometry of the Poincaré plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults. *Physiol Meas* [Internet]. 2007 Mar [cited 2015 Nov 24];28(3):287–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17322593>
  31. 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. *Circulation* [Internet]. 1996 Mar 1 [cited 2015 Mar 22];93(5):1043–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598068>
  32. Mazzuco A, Medeiros WM, Sperling MPR, de Souza AS, Alencar MCN, Arbex FF, et al. Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. Dove Press; 2015 Jan [cited 2016 Jan 5];10:1651–61. Available from: [/pmc/articles/PMC4544724/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC4544724/?report=abstract)
  33. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2004 Sep 4 [cited 2015 Nov 24];134(35-36):514–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15517504>
  34. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* [Internet]. 1985 Jul [cited 2015 Jan 20];28(7):412–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3899825>

35. Laitio T, Jalonen J, Kuusela T, Scheinin H. The role of heart rate variability in risk stratification for adverse postoperative cardiac events. *Anesth Analg* [Internet]. 2007 Dec [cited 2015 Nov 24];105(6):1548–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042846>
36. Caruso FR, Arena R, Phillips SA, Bonjorno JC, Mendes RG, Arakelian VM, et al. Resistance exercise training improves heart rate variability and muscle performance: a randomized controlled trial in coronary artery disease patients. *Eur J Phys Rehabil Med* [Internet]. 2015 Jun [cited 2015 Nov 25];51(3):281–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25384514>
37. Guazzi M, Arena R. CardioPulse. New clinical cardiopulmonary exercise testing joint statement from the European Society of Cardiology and American Heart Association. *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Nov [cited 2015 Nov 23];33(21):2627–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23281541>
38. Forman DE, Guazzi M, Myers J, Chase P, Bensimhon D, Cahalin LP, et al. A novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):621-6.
39. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.
40. Sun XG, Hansen EJ, Garatachea N, Storer TW, Wasserman K. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(11):1443-8.
41. Baba R, Nagashima M, Masahiko G, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, et al. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1567-72.
42. Baba R, Kubo N, Morotome Y, Iwagaki S. Reproducibility of the oxygen uptake efficiency slope in normal healthy subjects. *J Sports Med Phys Fitness*. 1999;39(3):202-6.
43. Jaussaud J, Blanc P, Derval N, Bordachar P, Courregelongue M, Roudaut R, et al. Ventilatory response and peak circulatory power: new functional markers of response after cardiac resynchronization therapy. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(3):184-91.
44. Borghi-Silva A, Labate V, Arena R, Bandera F, Generati G, Pellegrino M, et al. Exercise ventilatory power in heart failure patients: functional phenotypes definition by combining cardiopulmonary exercise testing with stress echocardiography. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):1348-9.

45. Giardini A, Specchia S, Berton E, Sangiorgi D, Coutsoumbas G, Gargiulo G, et al. Strong and independent prognostic value of peak circulatory power in adults with congenital heart disease. *Am Heart J* [Internet]. 2007 Sep [cited 2015 Nov 24];154(3):441–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17719287>
46. Castello-Simões V, Minatel V, Karsten M, Simões RP, Perseguini NM, Milan JC, et al. Circulatory and Ventilatory Power: Characterization in Patients with Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*; 2015 Jun [cited 2015 Nov 25];104(6):476–85. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2015000600007&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2015000600007&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
47. Taylor R. Interpretation of the Correlation Coefficient: A Basic Review. *J Diagnostic Med Sonogr* [Internet]. 1990 Jan 1 [cited 2015 Sep 25];6(1):35–9. Available from: <http://jdm.sagepub.com/content/6/1/35.short?rss=1&ssource=mfc>
48. Takahashi N, Nakagawa M, Saikawa T, Ooie T, Yufu K, Shigematsu S, et al. Effect of essential hypertension on cardiac autonomic function in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2001 Jul [cited 2015 Nov 24];38(1):232–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11451280>
49. Forsblom CM, Sane T, Groop PH, Tötterman KJ, Kallio M, Saloranta C, et al. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia* [Internet]. 1998 Nov [cited 2015 Nov 24];41(11):1253–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9833930>
50. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1998 Feb 14 [cited 2015 Nov 24];351(9101):478–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9482439>
51. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* [Internet]. 2010 May 28 [cited 2015 Nov 24];141(2):122–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910061>
52. Cambri LT, Oliveira FR de, Gevaerd M da S. Cardiac autonomic modulation in rest and metabolic control in subjects with type 2 diabetes. *HU rev* [Internet]. [cited 2015 Nov 25];34(2):115–21. Available from: <http://hurevista.ufjf.emnuvens.com.br/hurevista/article/viewFile/92/105>
53. Roy B, Ghatak S. Nonlinear methods to assess changes in heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2015 Nov 24];101(4):317–27. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4062368&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>

54. Ding W, Zhou L, Bao Y, Zhou L, Yang Y, Lu B, et al. Autonomic nervous function and baroreflex sensitivity in hypertensive diabetic patients. *Acta Cardiol* [Internet]. 2011 Aug [cited 2015 Nov 24];66(4):465–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21894803>
55. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* [Internet]. 2007 Jan 23 [cited 2015 Nov 24];115(3):387–97. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/115/3/387>
56. Neves VR, Takahashi ACM, do Santos-Hiss MDB, Kiviniemi AM, Tulppo MP, de Moura SCG, et al. Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in coronary disease. *Clin Auton Res* [Internet]. 2012 Aug [cited 2015 Nov 25];22(4):175–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22476435>
57. Kunz VC, Borges EN, Coelho RC, Gubolino LA, Martins LEB, Silva E. Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in healthy subjects and after acute myocardial infarction in patients. *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*; 2012 May [cited 2015 Nov 25];45(5):450–8. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-879X2012000500011&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2012000500011&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
58. Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* [Internet]. 2009 Jan 28 [cited 2015 Nov 24];367(1887):277–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18977726>
59. Park Y-S, Hoh J-K. Complex and irregular heart rate dynamics in fetuses compromised by maternal anemia as a high-risk pregnancy. *J Perinat Med* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2015 Nov 24];43(6):741–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25178901>
60. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Sep 30 [cited 2014 Jul 22];329(14):977–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366922>
61. Burger AJ, Weinrauch LA, D’Elia JA, Aronson D. Effect of glycemic control on heart rate variability in type I diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* [Internet]. 1999 Sep 15 [cited 2015 Oct 19];84(6):687–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10498140>
62. Jaiswal M, Fingerlin TE, Urbina EM, Wadwa RP, Talton JW, D’Agostino RB, et al. Impact of glycemic control on heart rate variability in youth with type 1

- diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2013 Dec [cited 2015 Nov 24];15(12):977–83. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3868395&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
63. Rupp H, Jäger B. The renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system in hypertension and congestive heart failure: implications for therapeutic interventions. *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 2001; 4 (1), 47-51.
  64. Piccirilo G, Munizzi MR, Fimognari FL et al. Heart rate variability in hypertensive subjects. *Int J Cardiol* 1996; 53: 291-8.
  65. Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress. *American heart journal* January 1994 Volume 127, Issue 1, Pages 122–128.
  66. Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes Hipertensos, Antes e Depois do Tratamento com Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina II Antônio da Silva Menezes Júnior, Humberto Graner Moreira, Murilo Tavares Daher Goiânia, GO. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 83, Nº 2, Agosto 2004.*
  67. Corrà U, Mezzani A, Giordano A, Bosimini E, Giannuzzi P. Exercise haemodynamic variables rather than ventilatory efficiency indexes contribute to risk assessment in chronic heart failure patients treated with carvedilol. *Eur Heart J* [Internet]. 2009 Dec [cited 2015 Nov 24];30(24):3000–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406866>
  68. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2003 Jan 15 [cited 2015 Jun 23];167(2):211–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12524257>
  69. Ugur-Altun B, Altun A, Tatli E, Arikan E, Tugrul A. Relationship between insulin resistance assessed by HOMA-IR and exercise test variables in asymptomatic middle-aged patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2004 May [cited 2015 Nov 24];27(5):455–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15279079>
  70. Lang CC, Karlin P, Haythe J, Lim TK, Mancini DM. Peak cardiac power output, measured noninvasively, is a powerful predictor of outcome in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Nov 24];2(1):33–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19808313>.
  71. Lombardi, Chaos theory, heart rate variability and arrhythmic mortality, *Circulation*, 101 (2000), 8–10.

## 4. Estudo III

---

**Potenciais efeitos no status cardiorespiratório e metabólico após um programa de treinamento físico concorrente aeróbio e resistido em indivíduos diabéticos – Estudo Randomizado e controlado**

*(Potential effects of cardiorrespiratory and metabolic status after Concurrent Strength and Endurance Training Program in Diabetes Patients - A Randomized Controlled Trial).*

Este artigo encontra-se submetido na revista **Sports Medicine**

**Autores:** Daniela Bassi; Vivian Maria Arakelian; Flávia Cristina Rossi Caruso; Renata Gonçalves Mendes; José Carlos Bonjorno Júnior; Ross Arena; Audrey Borghi-Silva.

## RESUMO

**Introdução:** O treinamento concorrente envolvendo exercícios aeróbios e resistidos tem sido amplamente recomendado como estratégia importante para melhorar o desempenho fisiológico e funcional de indivíduos com doenças crônicas. No entanto, o impacto de um treinamento concorrente aeróbio e resistido (TC-AR) personalizado e individualizado em indivíduos com diabetes tipo 2 (DM2) requer investigação.

**Objetivo:** O objetivo primário do estudo foi investigar o impacto do programa TC-AR no perfil metabólico, controle glicêmico e na capacidade máxima de exercício em indivíduos diabéticos. **Métodos:** Foram avaliados 41 voluntários DM2 (15 mulheres e 19 homens,  $50,8 \pm 7$  anos). Estes foram randomizados em dois grupos: sedentário (GS) e treinamento concorrente aeróbio e resistido (TC-AR). O TC-AR foi realizado com duração aproximada de uma hora (30 minutos de exercícios aeróbios e 30 minutos de resistido), 3x/semana durante 12 semanas. Foram realizadas medidas de composição corporal, análises bioquímicas, teste de força muscular periférica e teste cardiopulmonar. **Resultados:** A HbA1c ( $65,4 \pm 17,9$  para  $55,9 \pm 12,7$  mmol/mol), colesterol total ( $198,4 \pm 50,3$  para  $186,8 \pm 35,1$  mg/dL) e HOMA-IR ( $6,4 \pm 6,8$  para  $5,0 \pm 1,4$ ) diminuíram no grupo TC-AR em comparação ao GS. Embora o peso corporal não tenha se alterado significativamente após o treinamento, as dobras cutâneas indicaram diminuição da gordura corporal apenas no TC-AR ( $P < 0,05$ ). Houve aumento significativo da força muscular periférica no grupo TC-AR quando comparado ao GS ( $p < 0,05$ ). TC-AR também foi associado com aumento significativo no consumo de oxigênio e da carga máxima em comparação ao GS ( $p < 0,05$ ). **Conclusão:** Podemos concluir que o TC-AR é uma estratégia importante no tratamento da diabetes tipo 2, produzindo melhorias tanto fisiológicas quanto funcionais nessa população.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus, programa de treinamento concorrente, HbA1c, consumo de oxigênio, perfil metabólico.



**Abstract**

**Background:** Concurrent aerobic and resistance training programs (CART) have been widely recommended as an important strategy to improve physiologic and functional performance in patients with chronic diseases. However, the impact of a personalized CART program in patients with type 2 diabetes (T2D) requires investigation.

**Objective:** The primary aim of the current study is to investigate the impact of CART programs on metabolic profile, glycemic control and exercise capacity status in patients with diabetes. **Methods:** We evaluated 41 T2D patients (15 female and 19 male,  $50.8 \pm 7$  years); subjects were randomized into two groups: sedentary (SG) and CART (CART-G). CART was performed 1.10 hour sessions (30 minutes aerobic and 30 minutes resistance exercises) 3 times/week for 12 weeks. Body composition, biochemical analyses, peripheral muscular strength and cardiopulmonary exercise testing were primary measurements. **Results:** The HbA1c ( $65.4 \pm 17.9$  to  $55.9 \pm 12.7$  mmol/mol), cholesterol ( $198.4 \pm 50.3$  to  $186.8 \pm 35.1$  mg/dL) and HOMA IR ( $6.4 \pm 6.8$  to  $5.0 \pm 1.4$ ) decreased in the CART-G compared to the SG. Although body weight did not significantly change after training, skinfold measurement indicated decreased body fat in the CART-G only. CART significantly enhanced muscle strength compared to the SG ( $p < 0.05$ ). CART was also associated with significant increase in peak oxygen uptake and the maximal workload compared to the SG ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** Together, these data support CART is an important strategy in a treatment of type 2 diabetes, producing both physiologic and functional improvements in this population.

Trial Registration: ensaiosclinicos.gov.br, RBR 492q8z.

**Key-words:** *Diabetes Mellitus*; Concurrent training program; HbA1c, oxygen uptake, metabolic profile.

## INTRODUÇÃO

No Brasil, a diabetes tipo 2 (DM2) assume atualmente uma posição de destaque entre as doenças não transmissíveis, afetando cerca de 11,3 milhões de pessoas em 2011; e projeções indicam que este número tende a triplicar até 2030 (1). Tendo em vista esse cenário, as intervenções nos estilos de vida que incluem mudança na dieta, exercício e educação demonstram benefício significativo na redução de fatores de risco cardiovascular em pacientes com DM 2 (2).

Em particular, o treinamento físico (TF) tem sido considerado fundamental no tratamento e manuseio da DM2 (3). Idealmente, exercícios aeróbios e resistidos estão incluídos no programa individualizado do TF (3). A inclusão de ambas as modalidades de exercícios melhoram a capacidade/performance, força muscular e resistência, e preservam a massa muscular (4), contribuindo assim para a redução do perfil de risco cardiovascular, morbidade e mortalidade (5).

O TC-AR refere-se aos programas que combinam componentes aeróbios e resistidos durante uma determinada sessão de treinamento (6). Estudos anteriores demonstraram o valor do TC-AR em diabéticos tipo 2, com melhorias significativas em hemoglobina glicosilada (HbA1c) (7). No entanto, evidências recentes indicam que o TC-AR leva a menores ganhos de força muscular (8). Além disso, outros estudos mostraram que o TC-AR não traz melhoria no consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) em homens. Considerando especificamente a população de DM2, no entanto, a maioria dos estudos não individualiza o TC-AR em relação ao tipo de exercício de resistência, intensidade, sua ordem de execução, a duração de cada sessão, impactando negativamente na reprodutibilidade destes estudos e consequentemente, nos resultados (7, 10).

Ademais, a maioria dos estudos anteriores utilizaram longos períodos de TC-AR (22 semanas) (11). No entanto, não é de nosso conhecimento, estudos que utilizaram de programas de TC-AR individualizados e de curto período com o objetivo de avaliar as mudanças que os mesmos provocam na HbA1c, na força muscular e na aptidão cardiorrespiratória.

Nossa hipótese é que um programa de TC-AR individualizado e de curto período pode impactar positivamente no perfil metabólico, força muscular periférica, VO<sub>2</sub> pico, na aptidão cardiorrespiratória (ACR) e na redução de biomarcadores de risco cardiovascular na população com DM2.

## **DESENHO DO ESTUDO E MÉTODOS**

### ***Design, processo de recrutamento e população***

Os participantes foram recrutados por meio de anúncios de rádio, serviços de assinatura de e-mail locais, mídias sociais e folhetos. Os potenciais participantes foram identificados por meio de triagem por telefone e entrevistas presenciais com os mesmos.

O estudo recrutou um total de 41 voluntários (20 no grupo sedentário e 21 no TC-AR) com diagnóstico confirmado de DM2 (51±7 anos). A duração da DM2 baseou-se numa data auto referida de diagnóstico médico.

Os procedimentos experimentais foram realizados no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar da Universidade Federal de São Carlos e a coleta de sangue foi realizada no Laboratório de Análises Clínicas, também situado em São Carlos.

Os critérios de elegibilidade foram: 1) diagnóstico estabelecido de DM2 confirmado por um médico; e 2) ausência de participação em protocolos de exercício

físico ou programas de reabilitação por um período prévio de pelo menos 6 meses, de acordo com os critérios da *American Heart Association* (12). Os critérios de exclusão foram: 1) diagnóstico de doença cardíaca; 2) hipertensão não controlada; 3) lesões musculoesqueléticas; e 4) diagnóstico de doença respiratória. O estudo seguiu as orientações da Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (protocolo número 1318/1). O procedimento foi explicado e, posteriormente, os voluntários confirmaram a sua participação no estudo por meio de um termo de consentimento informado por escrito e assinado pelos mesmos.

### ***Resultados esperados***

*Desfecho primário:* Os desfechos primários esperados foram a mudança na capacidade de exercício ( $VO_2$  pico) de ~ 1,2 mL/kg/min e nas análises bioquímicas, em especial da HbA1c, com diminuição de ~ 20 mmol/L (ou 1.8%) (13) após a 12<sup>a</sup> semanas no programa de TC-AR.

*Desfecho secundário:* Como resultado secundário, analisamos possíveis alterações na força muscular periférica e composição corporal após um programa de 12 semanas do programa de TC-AR.

### ***Randomização***

Estudo controlado e randomizado - ECR (RBR 492q8z). Disponível em <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/?q=RBR-492q8z>. O sorteio foi realizado por uma pessoa não envolvida no estudo, selecionando o envelope de uma caixa. Os participantes incluídos no estudo foram randomizados por 41 envelopes opacos e fechados, 21 para o grupo de TC-AR e 20 para o grupo sedentário (GS). Os voluntários foram randomizados em igual proporção (1: 1) com um tamanho de bloco aleatório de 4.

Os dados foram analisados por um especialista que desconhecia a alocação grupo participantes.

### *Procedimentos e Coleta de dados*

Todos os sujeitos foram avaliados durante o mesmo período do dia (a fim de minimizar as variações da VFC pelo ciclo circadiano) numa sala com uma temperatura de 22°C e uma umidade relativa do ar entre 50% e 60%.

### *Pregas Cutâneas*

As dobras cutâneas do bíceps, tríceps, subescapular, supra ilíaca, abdômen e coxa foram medidos três vezes usando adipomêtro (**Figura 1**) (Cescorf, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil). A média das três medidas de dobras cutâneas foi utilizada para o cálculo do percentual de gordura corporal (14).

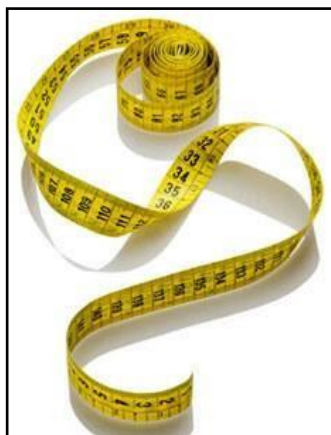


**Figura 1:** Imagem ilustrativa do adipomêtro utilizado para as medidas de dobras cutâneas.

### *Circunferência Corporal*

As circunferências do braço, axilar, xifoide, quadril, cintura e coxa foram medidas usando uma fita métrica flexível com incrementos de 0,1 cm (**Figura 2**). O

perímetro da cintura foi medido ao nível da cicatriz umbilical e os quadris ao nível da crista ilíaca realizado com o paciente na posição de pé. Todas as medidas foram realizadas três vezes por um pesquisador previamente treinado e certificado para realizar esses procedimentos; a média das três medidas foram utilizadas para o cálculo (14).



**Figura 2:** Imagem ilustrativa fita métrica flexível com incrementos de 0,1 cm.

### *Determinações bioquímicas*

As amostras de sangue foram obtidas após um jejum de 12-14 horas para todas as medições.

A HbA1c foi analisada por meio de cromatografia líquida de alta resolução de permuta aniônica (Variante II, BioRad, Berkeley, Califórnia), acoplado com um detector de fluorescência, método certificado pelo Programa Nacional de Normalização Hemoglobina Glicosilada(15). A glicose plasmática de jejum; colesterol total (C-total); lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e triglicérides foram medidos por um método enzimático usando um AU 680® (Beckman Coulter, Suarlée (NAMUR) Bélgica) (16). A insulina plasmática de jejum foi medida através de um ensaio quimioluminescente (UniCel® DxI 800, Pasadena, Califórnia).

### ***Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)***

Foi realizado um teste ergométrico incremental sintoma limitado em bicicleta ergométrica (Recumbent Corival de MedGraphics - Minnesota, EUA) (**Figura 3**), com coleta de variáveis ventilatórias e metabólicas utilizando um sistema de telemetria (*Oxycon -Mobile, Jaeger, Hoechberg, Alemanha*) (**Figura 4**).

No dia anterior ao TECP, os voluntários foram levados para o quarto experimental para a familiarização com os procedimentos e equipamentos a serem utilizados. Todos os voluntários foram instruídos a: 1) evitar bebidas com cafeína e alcoólicas ou quaisquer outros estimulantes na noite anterior e no dia da coleta de dados; 2) não realizar atividades que exijam esforço físico de moderado a intenso no dia anterior; e 3) não falar durante a avaliação para evitar interferência no sinal da FC.



**Figura 3:** Imagem ilustrativa da bicicleta ergométrica recumbente utilizada do teste ergoespirométrico.

O teste de exercício consistiu em: 1) 5 minutos de descanso; 2) 4 minutos com carga de trabalho igual a "zero", obtido por meio de um sistema que foi movido a 60 rotações por minuto (rpm); 3) a fase de incremento; 4) 1 minuto de recuperação ativa; e 5) 5 minutos de recuperação passiva. A carga de trabalho (W) aumentou de forma linear

padrão "rampa" de 15 W/min(17), de modo que a duração de teste de exercício incremental foi entre 8 e 12 min (18). O teste foi encerrado quando o sujeito pedalava no limite de sua tolerância (esgotamento físico), e foram utilizados os seguintes critérios para estabelecer um esforço máximo: FC máxima (220 - idade), máxima relação de troca respiratória  $R > 1,20$  ou presença de platô na resposta de  $VO_2$ , mesmo com o aumento da carga de trabalho ( $VO_2$  pico), e incapacidade de manter a velocidade de pedalada em torno de 60rpm. O  $VO_2$  pico foi definido como o maior valor dentro dos últimos 15 segundos de exercício (19), bem como a ventilação ( $V_E$ ) e produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$ ), obtidos a partir do início do exercício até o pico, em seguida esses dados foram inseridos em uma planilha (*Microsoft Excel, Microsoft Corp., Bellevue, WA, EUA*). A  $V_E$  e respostas do  $VCO_2$  em todo o exercício foram utilizados para calcular a inclinação de  $VE/VCO_2$  através de regressão linear ( $y = mx + b$ ,  $m =$  inclinação) (20).



**Figura 4:** Ilustração da tela de coleta de dados das variáveis ventilatórias, hemodinâmicas e metabólicas durante o exercício resistido.



### *Teste de força isocinética*

O teste de força isocinética concêntrica do extensor do joelho foi realizado com o lado dominante, em uma velocidade de  $60^\circ/\text{seg}$ , utilizando um dinamômetro isocinético (*Biomed Medical Systems 3, Shirley, Nova Iorque*). O posicionamento e a estabilização dos voluntários foram padronizados (Figura 5). O eixo mecânico de rotação do braço de nível foi alinhado com o eixo de rotação da articulação em teste. O braço de resistência foi fixado à parte mais distal da tíbia. Foi feita a correção do efeito da gravidade. Após curto período de aquecimento em cicloergômetro (5 min.) foi realizado os testes isocinéticos no dinamômetro



**Figura 5:** Posicionamento do voluntário no teste isocinético

A ordem aplicada dos testes musculares periféricos foram: 1) *Protocolo 1*, que foi para a análise da força isocinética máxima, os voluntários realizaram cinco

repetições máximas para determinar pico máximo de torque (em newton-metros) em baixa velocidade angular (U) de 60° por segundo; 2) *Protocolo 2*, que foi para a análise da resistência isocinética, os participantes realizaram esforço durante 1 minuto a uma alta velocidade angular de 300° por segundo para determinar a potência média (em W). Este protocolo avalia a eficiência muscular e o trabalho total (em joules) (21).

### ***Teste de uma repetição máxima (1RM)***

Para determinar as cargas do protocolo o teste de 1RM foi aplicado gradualmente aumentando a resistência até que o voluntário conseguisse operar não mais do que uma repetição (22).

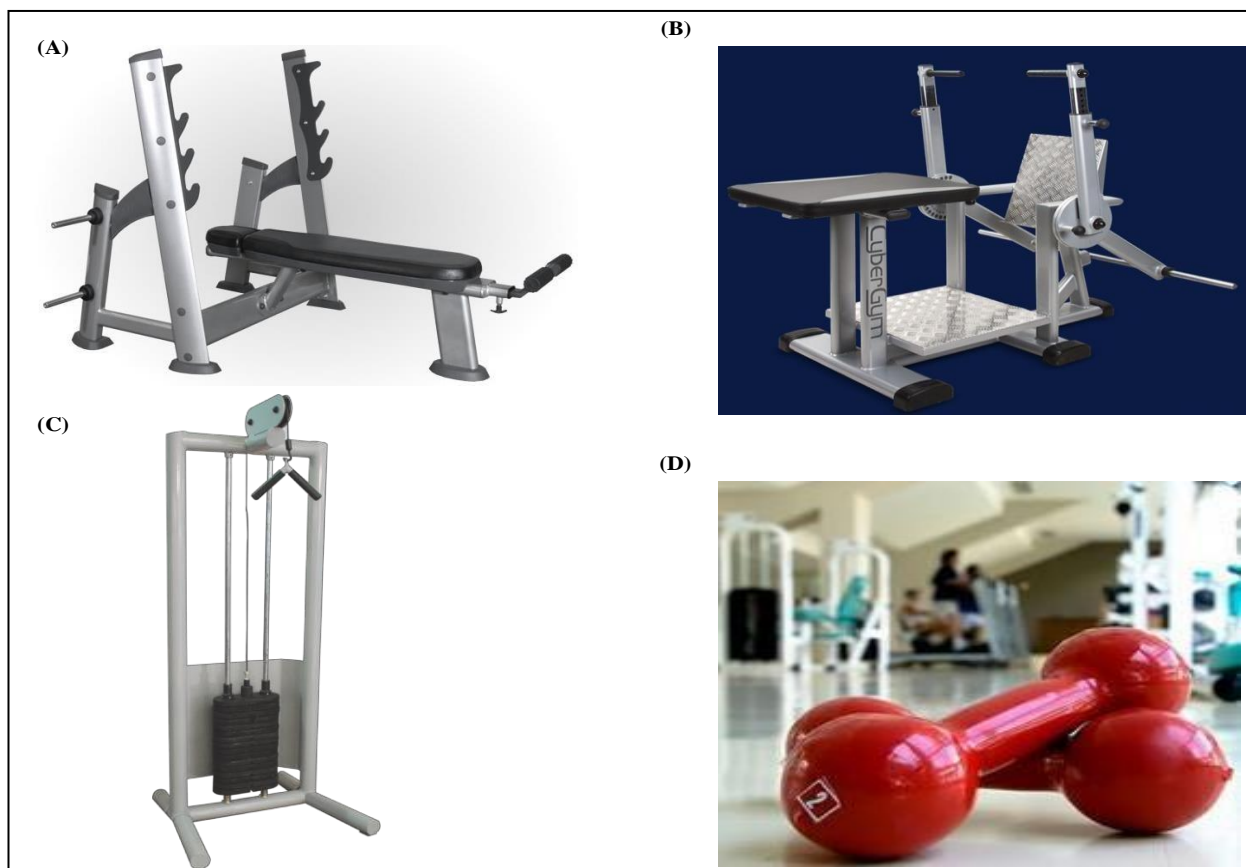
### ***Programa de treinamento concorrente aeróbio e resistido***

O protocolo de treinamento para o TC-AR consistiu de sessões supervisionadas individualmente em dias alternados, com duração ~ 210 min/semana, 3x/semana, durante 12 semanas, totalizando 36 sessões.

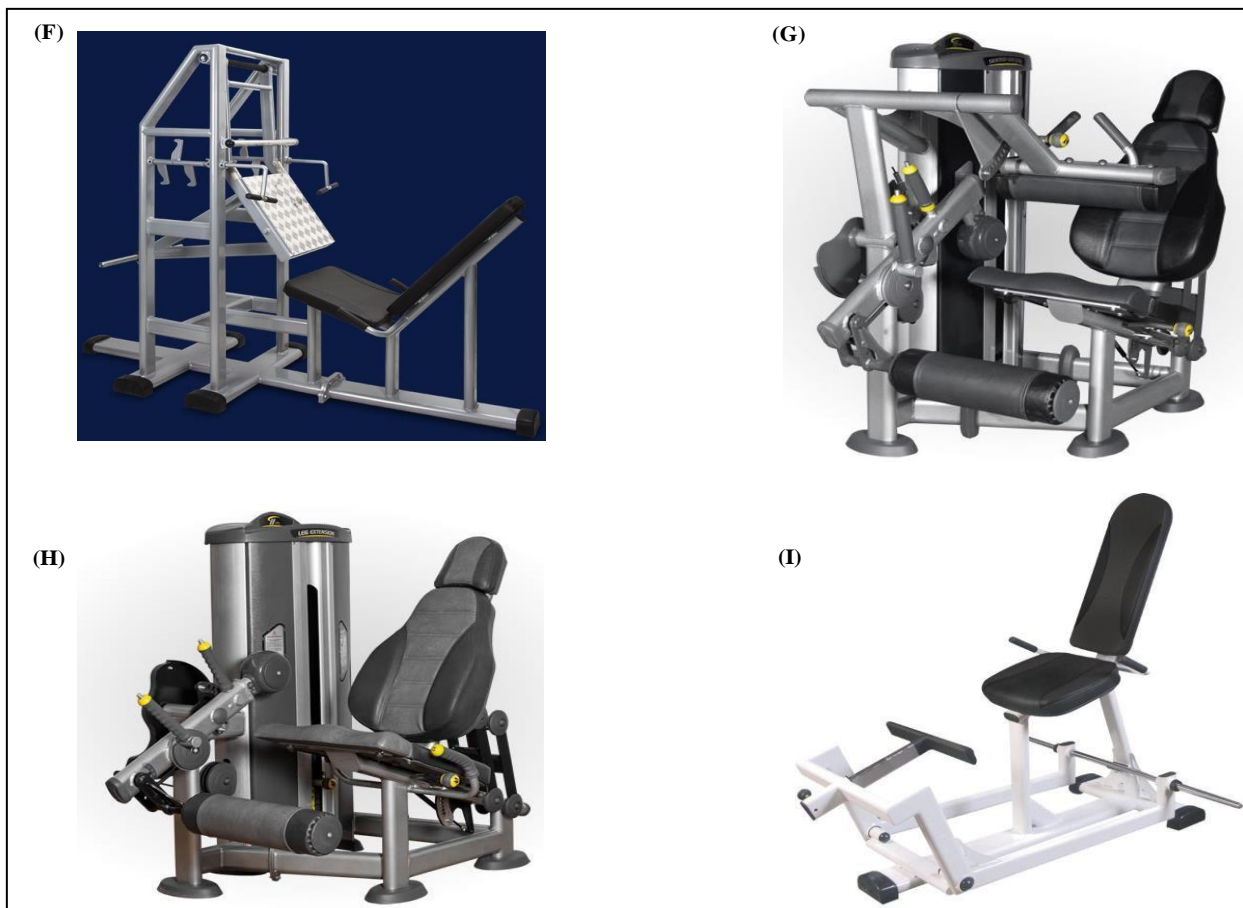
Todas as sessões de treinamento foram realizadas sob a supervisão individual de especialistas do exercício. Cada sessão durou ~ 1 hora e 10 minutos e incluíram: 1) 5 min de aquecimento; 2) protocolo TC-AR por 60 min; e 3) 5 min de desaquecimento. A familiarização nos equipamentos foi realizado em três sessões anteriores da determinação da 1RM. A fim de evitar qualquer viés durante o programa de treinamento, a cada sessão de exercício, os voluntários alternaram a ordem dos treinos (ou seja, o treinamento aeróbio primeiro seguido do treino de resistência e posteriormente resistência seguida de treinamento aeróbio).

O treinamento resistido foi realizado com a intensidade de 60-80% de 1RM (23). O programa consistiu de oito exercícios de resistência; onde foram trabalhados os

principais grupos musculares, como recomendado pela Associação Americana de Diabetes (24). Os indivíduos realizaram quatro exercícios para membros superiores (bíceps com pesos livres; remada sentada, tríceps e supino) (**Figura 6**) e quatro exercícios para membros inferiores (leg press; cadeira extensora; panturrilha e cadeira flexora) (**Figura 7**). Cada exercício consistiu em três séries de 10-12 repetições. A quantidade de peso levantada foi aumentada progressivamente a cada sessão, a fim de manter repetições consistentes, ou seja, com movimentos corretos e completos durante o programa de treino. Os participantes foram aconselhados a descansar de 2 a 3 minutos entre as séries para permitir a recuperação muscular máxima.



**Figura 6:** Ilustração dos equipamentos utilizados durante o treinamento concorrente aeróbio e resistido para membros superiores: (A) supino reto; (B) remada sentada; (C) tríceps, bíceps com pesos livres em pé.



**Figura 7:** Ilustração dos equipamentos utilizados durante o treinamento concorrente aeróbio e resistido para membros inferiores: (F) leg press; (G) cadeira flexora; (H) cadeira extensora, (I) panturrilhas.

O treinamento aeróbio foi realizado com FC correspondente a 60-70% do  $VO_2$  pico por um período de 30 minutos por sessão em bicicleta ergométrica (**Figura 8**) (24).



**Figura 8:** Imagem ilustrativa da bicicleta ergométrica utilizada no treinamento aeróbio.

A carga de trabalho durante o treinamento aeróbio e resistido foi aumentada gradualmente após as medidas experimentais. Dobras cutâneas, perímetros corporais, medidas bioquímicas, TECP, teste de força isocinética e teste de 1RM foram avaliados no meio do protocolo (ou seja, 6 semanas). A **Tabela 1** lista a progressão do TC-AR.

A FC, pressão arterial e glicemia, foram monitoradas pré e pós cada sessão de exercício. Se a glicose no sangue estivesse  $> 13,9$  mmol/l (250 mg/dL) antes de iniciar o exercício, a mesma seria cancelada. Se estivesse  $> 13,9$  mmol/l mais de 2 vezes em uma mesma semana, o paciente seria encaminhado para uma visita médica. Todos os indivíduos completaram 36 sessões. Seguindo o protocolo TC-AR de 12 semanas, os indivíduos foram novamente avaliados.

Todos os participantes foram instruídos a manter seus cuidados médicos habituais e receberam aconselhamento para uma alimentação saudável, mas não houve orientação de uma dieta específica no que diz respeito aos hábitos alimentares.

**Tabela1:** Progressão do protocolo usado no treinamento concorrente aeróbio e resistido (TC-AR)

Semanas	AERÓBICO		RESISTIDO	
	Intensidade (VO <sub>2</sub> )	Duração (minutos)	Intensidade	Sets/repetições
1	60%	30	60% 1RM	3/10
2	60%	30	60% 1RM	3/10
3	65%	30	70% 1RM	3/10-12
4	65%	30	70% 1RM	3/10-12
5	70%	30	75% 1RM	3/10-12
6	70%	30	75% 1RM	3/12
7	70%	30	75% 1RM	3/12
8	70%	30	75% 1RM	3/12
9	80%	30	80% 1RM	3/10
10	80%	30	80% 1RM	3/10-12
11	80%	30	80% 1RM	3/10-12
12	80%	30	80% 1RM	3/12

### *Análise estatística*

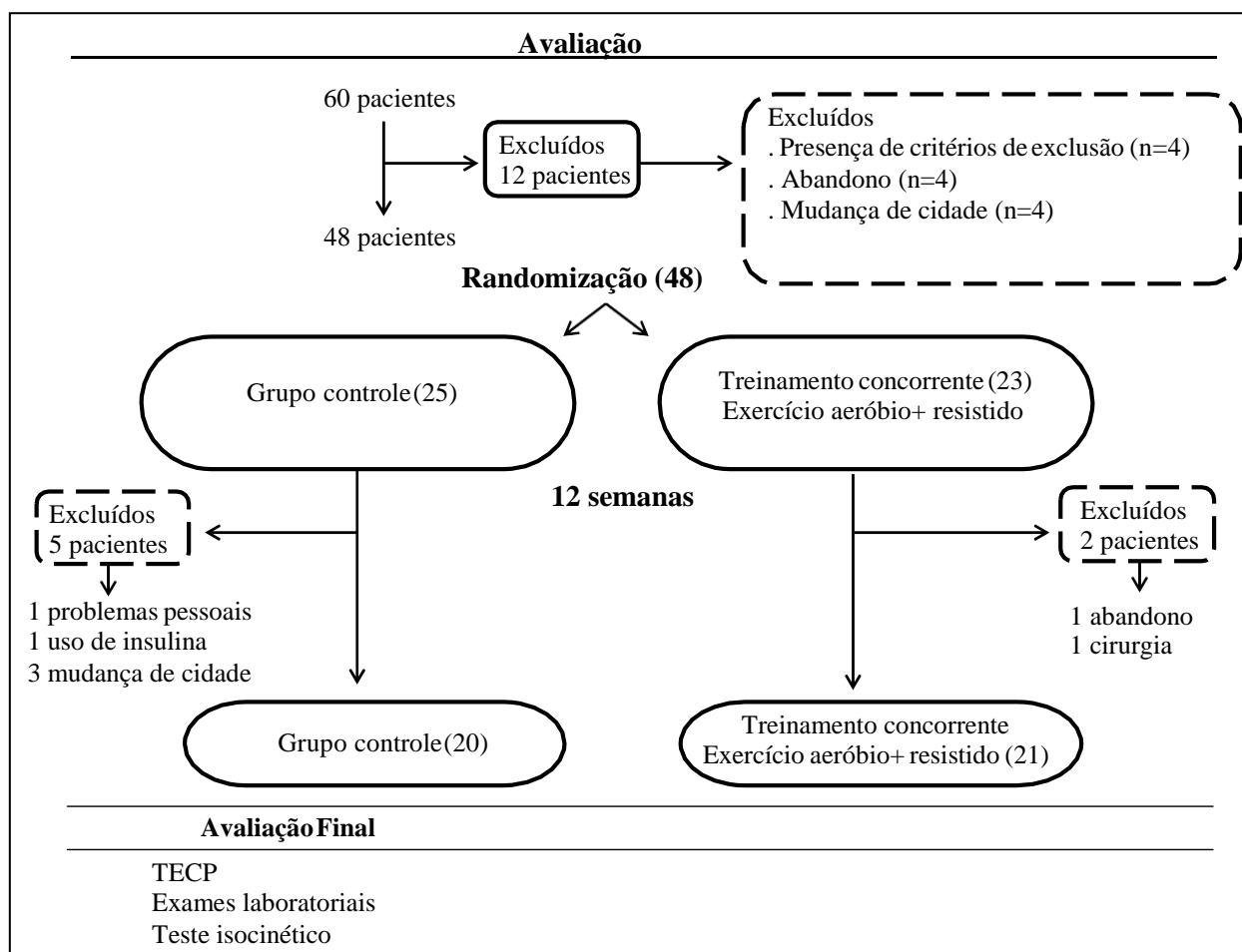
O cálculo do tamanho da amostra, com base em um estudo anterior (25), sugeriu que o recrutamento de 12 voluntários em cada grupo forneceria um poder estatístico suficiente para o objetivo primário (ou seja, o pico de VO<sub>2</sub>). O poder do teste (80%) foi calculado à um nível  $\alpha$  de 0,05 para detectar uma diferença significativa no pico de VO<sub>2</sub> (ml/kg/min) de ~ 1,2 mL/kg/min foi usado entre os grupos.

A distribuição dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk e, quando a normalidade foi confirmada, os dados foram expressos em média e desvio padrão. Foi utilizada *ANOVA two-way* de medidas repetidas para comparar as variáveis. A Correlação de Pearson foi utilizada para contrastar a associação entre as mudanças de variáveis pré e pós-treinamento. Todas as outras análises dos dados foram realizadas

utilizando o software Statistica 5.5 (Stat SOFT®). O nível de significância foi estabelecido em  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

Um total de 60 voluntários foram recrutados para participar do estudo. Antes da aleatorização, 12 indivíduos saíram do estudo. Destes, 8 saíram voluntariamente e quatro não se encaixaram nos critérios de inclusão. Após randomização, dos 23 pacientes que entraram no protocolo de treinamento, mais dois participantes foram excluídos do grupo treinamento: sendo uma devido cirurgia ginecológica e outro saiu voluntariamente na primeira semana de treinamento por motivos pessoais. Os 21 voluntários restantes completaram com sucesso o protocolo de treinamento. Dos 25 pacientes incluídos no grupo controle, 5 saíram do estudo, sendo que 1 necessitou iniciar uso de insulina e 4 saíram do estudo alegando motivos diversos. Portanto, 20 concluíram o protocolo do grupo controle. O fluxograma de randomização é ilustrado na **Figura 9**.



**Figura 9:** Fluxograma da randomização do estudo

Conforme resumido na **Tabela 2**, não houve diferenças estatisticamente significativas nas características antropométricas e demográficas, fatores de risco e/ou medicações entre os dois grupos no início do estudo, demonstrando que a randomização foi bem sucedida.



**Tabela2:** Características basais do grupo sedentário (GS) e do grupo Treinamento concorrente Aeróbio e Resistido (TC-AR).

<b>Variables</b>	<b>SG (N=20)</b>	<b>TC-AR (N=21)</b>	<b>P</b>
Idade (anos)	52,1±7,3	49,5±6,1	0,21
Altura (cm)	167±0,1	169±0,1	0,53
Peso (kg)	85±18,6	82,2±19,4	0,63
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,4±5,8	30,1±5,4	0,28
Duração da DM2 (anos)	7,4±5,8	5,7±5,5	0,17
PAS (mmHg)	131,1±16,5	129,7±15,8	0,79
PAD rest (mmHg)	89,4±8,0	92±11,1	0,40
FC (bpm)	83±12,5	85,5±13,1	0,54
<b>Fatores de risco % (n)</b>			
Tabagismo	0	0	--
História familiar de DAC	20 (4)	23,8 (5)	1,00
Dislipidemia	50 (10)	42,8 (9)	0,75
Obesidade	55 (11)	38 (8)	0,35
HAS	60 (12)	47,6 (10)	0,53
<b>Medicações</b>			
<b>Hipoglicemiantes - % (n)</b>			
Biguanidas	95 (19)	85,7 (18)	0,60
Sulfonilureia	45 (9)	47,6 (10)	1,00
<b>Antihipertensivos</b>			
Inibidores de ECA	15 (3)	14,3 (3)	1,00
Inibidores de renina			1,00
ARAII	25(5)	20 (4)	0,71
Diuréticos	5 (1)	9,5 (2)	0,60
<b>Hipolipemiantes</b>			
Estatinas	15 (3)	19 (4)	1,00
Fibratos	10 (2)	--	0,23

Dados apresentados em média±DP. IMC: índice de massa corporal, PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica, FC: frequência cardíaca; DAC: doença arterial coronariana; ECA: enzima conversora de angiotensina I; ARAII: antagonistas dos receptores da angiotensina II.

A ANOVA *two-way* foi conduzida para examinar o efeito do tempo (efeito do pré e pós 3 meses) e dos grupos (GS vs TC-AR) no perfil metabólico, controle glicêmico, força muscular periférica e status de capacidade de exercício. Na **Tabela 3**, em relação à composição corporal, não houve diferenças de peso e no IMC pós-exercício. No entanto, a gordura visceral diminuiu significativamente apenas no TC-AR (11%).

Além disso, HbA1c diminuiu 9,9% no TC-AR em relação ao basal. Quando comparamos as avaliações realizadas após três meses, em ambos os grupos, GS e TC-AR, a diferença na HbA1c atingiu 17,1% de diminuição após os 3 meses de exercício quando comparado a situação pós entre os grupos..

Além disso, LDL/HDL diminuiu no TC-AR ( $p < 0,05$ ), quando comparado pós 3 meses de ambos os grupos (GS X TC-AR).

das as dobras cutâneas diminuíram no pós-exercício no grupo TC-AR., de acordo com o tempo e bem como foi diferente entre os grupos [(isto é, tempo e interação (efeito do exercício) vs. grupo (GS vs TC-AR), ( $p < 0,05$ )). No entanto, as circunferências do braço, umbigo, quadril e coxa não diminuíram após 3 meses de exercício.

**Tabela 3:** Sumário dos resultados pré e pós 3 meses para ambos os grupos.

Variáveis	GS (N=20)		TC-AR (N=21)		Fator tempo	Fator exercício	Interação
	Pré	Pós	Pré	Pós			
Peso (Kg)	85,0 ± 18,6	84,1 ± 17,9	82,2 ± 19,4	81,5 ± 19,5	0,64	0,06	0,80
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,4 ± 5,8	30,1 ± 5,4	28,6 ± 5,2	28,3 ± 5,3	0,29	0,06	0,80
GV (%)	12,5 ± 5	12,7 ± 4,8	10,9 ± 4,1	9,7 ± 4,2 ‡ †	0,10	0,16	0,04
HbA1c (mmol/mol)	71,7 ± 18,9	72,5 ± 20,9	65,4 ± 17,9	55,9 ± 12,7 ‡ † †	0,04	0,08	0,03
HOMA IR	5,6 ± 4,7	5,2 ± 4,4	6,4 ± 6,8	5,0 ± 4,4	0,84	0,05	0,31
Colesterol (mg/dL)	196,3 ± 44,2	216,9 ± 47,9*	198,3 ± 50,3	186,8 ± 35,1	0,33	0,35	0,002
LDL/HDL (mg/dL)	2,6 ± 0,9	3,0 ± 1,1*	2,5 ± 0,5	2,4 ± 0,6 †	0,2	0,2	0,03
<b>Dobras cutâneas (cm)</b>							
Tricipital	2,3 ± 1	2,1 ± 0,7	2,2 ± 0,6	1,6 ± 0,5 ‡ †	0,16	<0,001	<0,001
Bicipital	1,4 ± 0,8	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,4	0,7 ± 0,3 ‡ †	0,06	<0,001	<0,001
Subescapular	3,4 ± 1,1	3,6 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,4 ± 0,9 ‡ †	0,02	<0,001	<0,001
Suprailíaca	3,2 ± 1,3	3,5 ± 1,5	3,3 ± 1,1	2,2 ± 0,9 ‡ †	0,11	0,003	<0,001
Abdominal	4,8 ± 1,8	4,7 ± 1,8	4,3 ± 1,6	3,1 ± 1,1 ‡ †	<0,001	<0,001	<0,001
Coxa	2,8 ± 1,0	2,7 ± 0,9	3,0 ± 1,4	1,7 ± 0,8 ‡ †	0,34	<0,001	<0,001
<b>Cirtometria (cm)</b>							
Braço	34,4 ± 4,2	36,1 ± 7,8	33,8 ± 3,7	33,3 ± 3,8	0,25	0,44	0,13
Axilar	108 ± 11,5	106,7 ± 11,6	105,9 ± 11,3	101,2 ± 13 †	0,30	0,002	0,06
Xifóide	102,2 ± 12,6	101,6 ± 12,5	99 ± 12,3	96,7 ± 12,5 ‡ †	0,31	<0,001	0,02
Cintura	100,8 ± 13,5	100,4 ± 13,3	95,3 ± 13	91,5 ± 13,6 ‡ †	0,09	<0,001	<0,001
Umbigo	105,2 ± 12,5	104,6 ± 12,1	98 ± 16,4	95 ± 11,9	0,04	0,15	0,32
Quadril	104,2 ± 11,2	103,3 ± 8,6	102,9 ± 9,8	99 ± 8,7	0,33	0,02	0,17
Coxa	57,4 ± 5,4	56,7 ± 5,7	55,8 ± 7,5	56,7 ± 6,1	0,70	0,91	0,22

Dados apresentados em média ± DP. IMC: índice de massa corporal; HOMA-IR: *homeostatic model assessment insulin resistance*. LDL/HDL: Lipoproteína de baixa densidade/ Lipoproteína de alta densidade.  $P \leq 0,05$ , \* Grupo Sedentário pré x Grupo Sedentário Pós; ‡ TC-AR pré x TC-AR pós, † Grupo Sedentário pós x TC-AR pós.

Após 3 meses, TC-AR teve um aumento o pico de  $VO_2$  em 18,7% ( $p = 0,002$ ), bem como a carga de pico ( $p = <0,001$ ),  $V_E$  ( $p = <0,001$ ),  $VCO_2$  ( $p = 0,004$ ) e a  $V_E/VCO_2$  ( $p = 0,006$ ). Estas diferenças estatísticas, de acordo com o tempo e grupo [(isto é, tempo de interação (efeito Pré e Pós) vs. grupo (GS vs. CART-G)], descrevem a influência positiva simultânea de um programa TC-AR supervisionado e individualizado na ACR (**Tabela 4**).

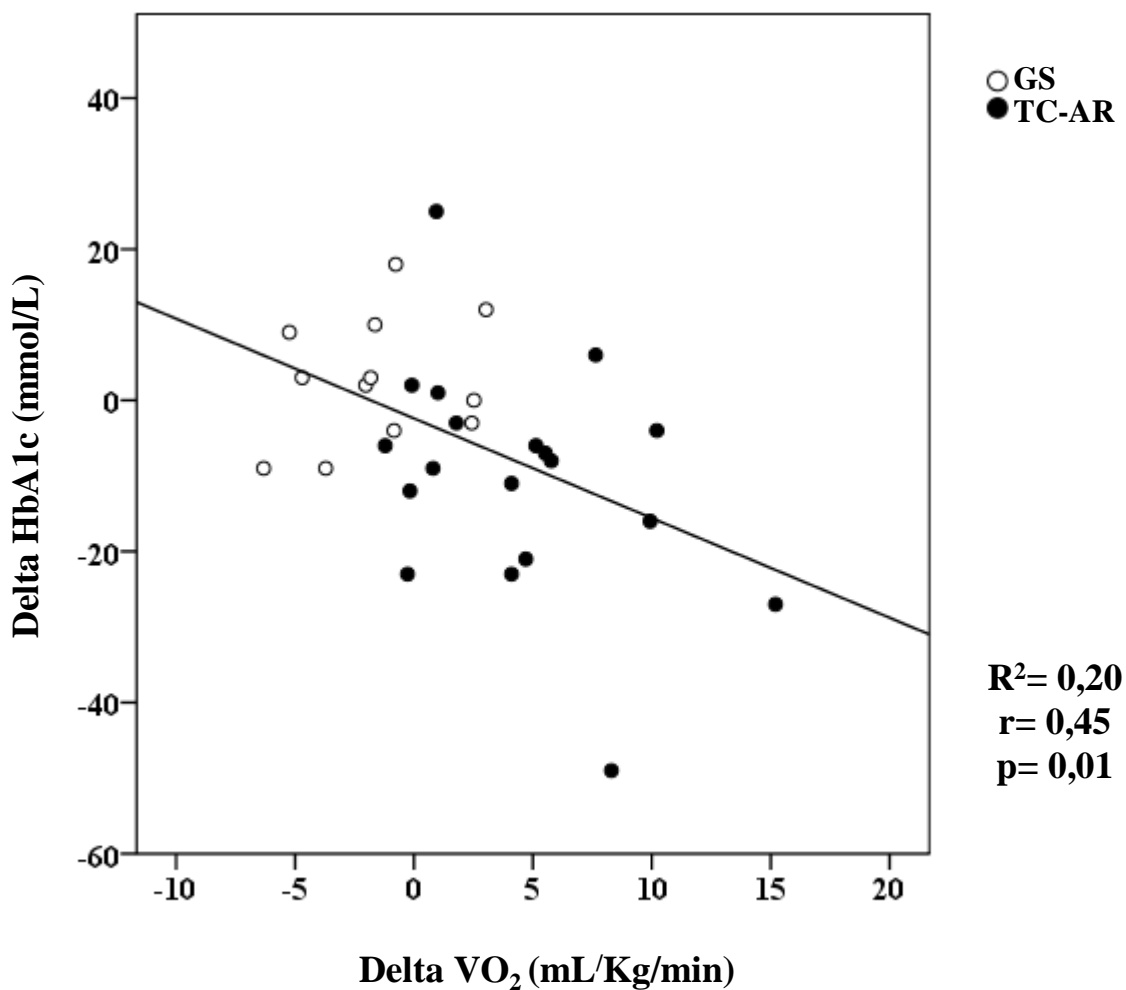
**Tabela 4:** Respostas ao Teste de Exercício Cardiopulmonar pré e pós 3 meses.

Variáveis	GS (N=20)		TC-AR (N=21)		Fator Tempo	Fator Exercício	Interação
	Pré	Pós	Pré	Pós			
<i>TECP (pico)</i>							
Carga (watts)	123,6±36,9	122,1±32,9	124,6±29,1	149,9±29‡†	0,19	<0,001	<0,001
V <sub>E</sub> (L/min)	74,2±21,2	62,8±14,0*	72,4±15,2	80,6±13,7‡†	0,12	0,53	<0,001
VO <sub>2</sub> (ml/Kg/min)	21,7±4,5	21±3,3	22,9±6,1	27,2±4,7‡†	0,02	0,02	0,002
VO <sub>2</sub> (ml/min)	1935,7±581,1	1796,9±485,4	2074±443,8	2323,3±523,8‡†	0,38	0,05	0,004
VO <sub>2</sub> (ml/min) % pred	108,8±21,3	102,3±20,5	111,8±24,6	125,5±27‡†	0,28	0,09	0,004
VCO <sub>2</sub> (mL/min)	2240,2±612,6	2068,5±444,1	2269,1±478,7	2542,8±485,5‡†	0,14	0,48	0,004
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope	32,6 ±3,6	30,1±3,1*	31,6±3,6	32,4±3,1	0,55	0,17	0,006
RER	1,3±0,1	1,2±0,1	1,2±0,1	1,2±0,1	0,40	0,03	0,72
FC (bpm)	147,6±13,9	139,9±19,3	146,7±12,9	149,8±14,4	0,33	0,34	0,03
FC (bpm) % pred	91±10	86±15	84±22	90±11	0,36	0,95	0,03
Pulso de O <sub>2</sub> (mL/bat.)	10,5±3,6	10,9±3,4	11,7±2,1	12,8±3,1	0,08	0,12	0,07
Dispneia (0-10)	5,1±2,9	4,3±2,1	5,4±2,4	6,1±1,6	0,07	0,86	0,09
Esforço das pernas (0-10)	4,7±2,9	4,4±2,2	5,1±2,6	5,8±2,6	0,19	0,70	0,32

Dados apresentados em média±DP. IMC: V<sub>E</sub>: Ventilação por minuto; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; VCO<sub>2</sub>: produção de dióxido de carbono; V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub> slope: equivalente ventilatório de dióxido de carbono; RER: razão de troca respiratória; FC: frequência cardíaca, Pulso de O<sub>2</sub>: pulso de oxigênio. P≤0.05, \*Grupo Sedentário pré x Grupo Sedentário Pós; ‡TC-AR pré x TC-AR pós, †Grupo Sedentário pós x TC-AR pós.



O ganho do  $VO_2$  foi associado a queda da HbA1c após 12 semanas ( $P < 0.05$ ). (Figura 10). Interessantemente, esta variação de aumento do  $VO_2$  com o treinamento explicou em 20% a variação da queda da HbA1c nestes diabéticos.



**Figura 10:** Correlação entre  $VO_2$  (ml/Kg/min) e mudança na HbA1c (mmol/L) em resposta a 12 semanas de TC-AR (•) em sedentários (o) pacientes diabéticos.

Finalmente, o TC-AR demonstrou melhora significativa na força muscular periférica, principalmente nos músculos flexores, evidenciada pela relação do pico de torque pelo peso corporal com um aumento de 32% e um aumento do trabalho total de flexão em 40,1%. Curiosamente, a diferença na força muscular após 3 meses de TC-

AR, foi observada apenas para os músculos flexores, evidenciado pela relação pico de torque/peso corporal (GS =  $89,5 \pm 19,1\%$  vs. CART-G =  $116 \pm 30,1\%$ ).

**Tabela 5:** Respostas do teste isocinético pré e pós três meses.

Variáveis	GC (N=20)		TC-AR (N=21)		Fator tempo	Fator Exercício	Interação
	Pré	Pós	Pré	Pós			
<b>Teste isocinético de força</b>							
Pico Torque Extensão (N.m)	145,3±47,9	143±42,2	135,5±41	159,7±47,7‡	0,82	0,002	<0,001
Pico Torque Flexão (N.m)	74,8±26,4	72,2±24,3	72,1±19,3	92±24,1‡†	0,27	<0,001	<0,001
PT/PC Extensão (%)	174,6±34,3	176,4±23,3	167±41,5	195,8±43,6‡	0,63	0,002	0,004
PT/PC Flexão (%)	92,4±19,8	89,5±19,1	87,9±14,7	116±30,1‡†	0,10	0,001	<0,001
AVG power Extensão (watts)	90±28	92±27,3	86,8±27	110,6±31,8‡	0,42	<0,001	<0,001
AVG power Flexão (watts)	50,2±21,2	50,3±19,5	47,7±14,2	66,5±18,2‡†	0,25	<0,001	<0,001
<b>Teste isocinético de endurance</b>							
Trabalho total Extensão (J)	2673,8±960,3	2660,5±895,2	2744±783,8	3171,2±1111,5	0,37	0,09	0,08
Trabalho total Flexão (J)	1325,2±511,9	1343,2±443,5	1340,3±453,8	1685±717,1‡†	0,33	0,03	0,05

Dados apresentados em média±DP. PT/PC: Pico torque/peso corporal; AVG: média da força ao longo do eixo. . P≤0.05, \*Grupo Sedentário pré x Grupo Sedentário Pós; ‡TC-AR pré x TC-AR pós, †Grupo Sedentário pós x TC-AR pós.



## **Discussão**

Este estudo demonstrou claramente que o TC-AR supervisionado e individualizado com duração de 12 semanas melhorou significativamente o controle glicêmico, a composição corporal, ACR e a força muscular periférica. Além disso, uma correlação negativa foi encontrada entre o pico de  $VO_2$  e a HbA1c. Estudo realizado com diabéticos tipo 1 apresentando controle glicêmico inadequado, Tagouri et al., concluíram que a glicação da hemoglobina em si poderia desempenhar um papel direto na redução do ganho em  $VO_2$  pico. Adicionalmente, o mesmo estudo demonstrou que o baixo controle glicêmico durante o exercício atenua o aumento da deoxihemoglobina (HHb), indicando menor extração de oxigênio muscular e maior afinidade do oxigênio com a hemoglobina glicada (26). Além disso, tem sido mostrado que o aumento do  $VO_2$  pico está associado à diminuição da mortalidade cardiovascular por todas as causas (27). Do ponto de vista clínico, os nossos dados indicam que o TC-AR pode ser uma estratégia eficaz na redução de fatores de risco cardiovascular, com potenciais efeitos benéficos sobre a ACR e força muscular periférica em indivíduos com diabetes tipo 2.

### ***Efeito do TC-AR na composição corporal***

Os resultados do presente estudo demonstraram que o peso corporal e o IMC mantiveram-se estáveis em ambos os grupos. Isto é consistente com vários estudos anteriores (11, 28, 29), não demonstrando diferença nas características de hábito corporal após treinamento físico. Entretanto, recentemente, Johannsen et al., descobriram que o treinamento de resistência diminuiu o peso corporal mais do que o exercício aeróbio (30).

O peso corporal inclui não só a gordura corporal total, mas também os músculos, ossos e água. À partir dessa perspectiva, as medidas de espessura das pregas cutâneas

podem ser uma medida mais sensível e direta do perfil de risco cardiovascular (isto é, identificar com mais precisão o perfil de adiposidade) do que o peso corpóreo somente. Além disso, alterações na adiposidade ou gordura corporal total são mais pertinentes sobre a redução de risco em relação a quantificação apenas do peso corporal (31). No presente estudo, apesar do fato de que o peso corporal não se alterou, observamos que todas as medidas de dobras cutâneas diminuíram e a força muscular melhorou, estes dados sugerem coletivamente que o TC-AR reduz a adiposidade e aumenta a massa magra, os quais são considerados adaptações altamente favoráveis em indivíduos com DM2. Corroborando com nosso estudo, Rossato e colaboradores, estudando mulheres adultas na pré menopausa, concluíram que a realização de um treinamento combinado de força e aeróbio, em uma mesma sessão, não foi capaz de levar a modificações significativas no percentual de gordura, massa magra e massa óssea (32).

#### ***Efeito do TC-AR no controle glicêmico***

Surpreendentemente, no início do estudo, todos os sujeitos possuíam um controle glicêmico ruim, como demonstrado pela HbA1c, a qual continua sendo o padrão ouro para avaliar a homeostase da glicose como integração tanto da glicose de jejum bem como das variações pós-prandial ao longo de um período de 3 meses (33).

Embora poucos estudos tenham encontrado uma melhora na HbA1c após um programa TC-AR, a amostra populacional envolvida nestes estudos era muito heterogênea, utilizando insulina, bem como os protocolos de exercícios variavam, como por exemplo, o uso de máquinas pneumáticas (34) ou faixas elásticas (35) ou pesos livres (36). Além disso, a avaliação da força, na maioria das vezes é avaliada nos protocolos de 1RM (37) porém a dinamometria isocinética é considerada padrão ouro

para determinação da força e endurance (38). Assim, o protocolo utilizado no presente estudo não deve ser generalizado e/ou comparado à estes protocolos anteriores.

Cada incremento de 1% de HbA1c corresponde à um aumento de 29 mg/dl na concentração de glicose média (39). Por outro lado, uma diminuição absoluta de 1% nos níveis de HbA1c foi associada com uma redução de 15% a 20% nos eventos cardiovasculares (40). Para nosso conhecimento, este estudo é o primeiro ensaio randomizado e controlado que demonstra uma profunda diminuição na HbA1c (9,9%) quando comparado à linha de base usando um protocolo TC-AR, bem como quando comparado o TC-AR ao GS após os 3 meses, onde encontramos uma diferença de 17,1% entre os grupos.

Na mesma linha do presente estudo, Church et al., mostraram que a combinação de treinamento aeróbio e resistido, quando comparados a um grupo controle não exercitado, melhorou os níveis de HbA1c (7). A meta de HbA1c estabelecida pelo Comitê Internacional de Especialistas (41) é de 6,5%. O TC-AR pode vir a ser uma estratégia de intervenção valiosa para alcançar este objetivo. Mesmo assim, com todos os esforços e tratamento intensivo muitos voluntários com DM2 podem não alcançar um nível ótimo controle glicêmico (42, 43).

#### ***Efeitos do TC-AR nas respostas cardiorrespiratórias e metabólicas***

Awotidebe et al. , mostraram que os diabéticos tipo 2 apresentavam menor ACR quando comparados aos controles saudáveis (44). Nossos resultados demonstraram que o treinamento físico concorrente foi associado à um aumento significativo no pico de  $VO_2$ , que também foi correlacionado com a diminuição da HbA1c. Em conjunto, estes resultados indicam que, além de uma melhora significativa na capacidade aeróbia com o TC-AR (45), houve também um aumento na ação da insulina (46) e nos níveis de glicose no sangue (10), o que pode acontecer devido à regulação positiva da expressão

do transportador de GLUT-4 em nível celular. Esta via mecânica é de grande importância clínica, indicando a vantagem particular do presente programa de exercício físico na população diabética tipo 2.

Resultados semelhantes foram demonstrados por Larose et al., no estudo *Diabetes Alliance For Research In England (DARE)*, onde voluntários com DM2 foram distribuídos aleatoriamente em grupos de treinamento aeróbio, de resistência, ou aeróbio mais resistência. Este estudo demonstrou uma ligação entre mudanças positivas na ACR e HbA1c no grupo de treinamento combinado, ou seja, aquele que envolveu treinamento aeróbio e resistido (47). Os autores especularam que este programa de treinamento combinado resultou exclusivamente em adaptações favoráveis no metabolismo da glicose a nível celular (47).

No presente estudo, observamos que as mudanças no pico de  $VO_2$  poderia prever 20% das mudanças esperadas para HbA1c, o que pode explicar a ligação entre o perfil metabólico e o ganho no desempenho do exercício utilizando o programa TC-AR. Em paralelo, Sénéchal et. al., 2013, relata que os resultados do Estudo *Health Benefits of Aerobic & Resistance Training in Individuals with Type 2 Diabetes Study (HART-D)* demonstraram uma associação entre a mudança na ACR (estimada por METs no pico) e uma redução na adiposidade central foram os preditores mais proeminentes da mudança de HbA1c em resposta a um programa de treinamento físico durante 9 meses (45).

#### ***Efeitos do TC-AR na força muscular e performance***

É bem descrito na literatura que o músculo esquelético é responsável por aproximadamente 75% da captação de insulina estimulada por glicose (48). No presente estudo, após os 3 meses de TC-AR, os voluntários apresentaram melhora significativa da força muscular periférica (aumento de 15% no extensor e 22% no flexor), bem como

melhor resistência dos flexores de membros inferiores (31%). Esses resultados, associados à uma redução nas medidas de dobras cutâneas da coxa, podem indicar um aumento da massa muscular, embora medições diretas de ganho de massa magra não foram exploradas neste estudo. Este resultado representa grande relevância clínica, particularmente considerando que a diminuição da massa muscular é considerado de grande impacto negativo na DM2 (49). Nesse sentido, nossos resultados também são consistentes com os encontrados por Maiorana et al., que observaram um aumento de 12% na força muscular após um programa de treinamento em circuito de 8 semanas (50).

Indivíduos não treinados normalmente apresentam uma melhora rápida da força muscular durante as fases iniciais de um programa de treinamento, que são predominantemente atribuídos a um efeito de aprendizagem, bem como adaptações neuromusculares nas primeiras 4 semanas após o início do programa (51). Neste contexto, os nossos resultados podem ser explicados por verdadeiras adaptações na produção de força muscular, uma vez que os voluntários continuaram a melhorar a força muscular ao longo de todo o programa. Estes aspectos são importantes devido à um estudo recente contrastando diferentes protocolos de exercícios (ou seja, aeróbio versus resistido) e observaram que apenas o exercício resistido mostrou importante influência em reduzir LDL-C, HbA1c e aumentar o HDL-C, mesmo quando o programa de treinamento ocorrido foi de curto prazo de tempo (52).

O treinamento resistido têm sido altamente recomendado pelo *American College Sports in Medicine* (ACSM), como importante ferramenta não só no intuito de preservar, mas também de melhorar a massa muscular e, potencialmente, melhorar a sensibilidade à insulina, devido não somente ao desenvolvimento de mais massa muscular, mas também devido à melhoria da qualidade muscular (53). Combinando o

treinamento aeróbio com o resistido, podemos ter uma importante alternativa para preservar os ganhos de capacidade funcional bem como estado de força muscular.

O treinamento físico concorrente é definido por programas que combinam o treinamento de força e bem como da capacidade aeróbia ao mesmo tempo (54). Pollock et al., 2000, estudando indivíduos com e sem doenças cardiovasculares, concluiu que o treinamento concorrente não causava prejuízo no ganho de capacidade aeróbia (55). Campos et al., em seu estudo com mulheres idosas, concluiu que o treinamento concorrente foi equivalente para ganhos de força e capacidade aeróbia de maneira semelhante aos exercícios de força e aeróbios realizados de forma isolada (56).

Embora nos últimos anos, vários estudos terem abordado o treinamento concorrente, pouco se aborda ao que se refere à ordem de execução dos exercícios (57-59).

Frente às divergências na literatura sobre o que concerne da ordem de treino sobre os ganhos de capacidade aeróbia e de força, ensaios futuros utilizando a variação da ordem do treino deve ser incentivada nessa população.

## **CONCLUSÃO**

Em conclusão, este estudo mostrou que um programa personalizado e supervisionado de TC-AR de 12 semanas pode melhorar além da ACR, a performance muscular, adicionalmente o controle glicêmico e composição corporal. Futuros ensaios clínicos são necessários para contrastar as diferentes abordagens do TC-AR, a fim de considerar também o efeito sobre a ordem de aplicação do programa de treinamento na população DM2.

## **AGRADECIMENTOS**

Este estudo foi apoiado por uma bolsa de pesquisa do CNPq (478789 / 2011-2) - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, Brasil e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, SP, Brasil - FAPESP 2009/01842 -0.

**REFERÊNCIAS – ESTUDO III**

1. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR: Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet* 2011, 377:1949–61.
2. Chen L, Pei J-H, Kuang J, Chen H-M, Chen Z, Li Z-W, Yang H-Z: Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism* 2015, 64:338–47.
3. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B: Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care* 2010, 33:2692–6.
4. Kim TN, Park MS, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM: Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care* 2010, 33:1497–9.
5. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998, 316:823–8.
6. Schumann M, Yli-Peltola K, Abbiss CR, Häkkinen K: Cardiorespiratory Adaptations during Concurrent Aerobic and Strength Training in Men and Women. *PLoS One* 2015, 10:e0139279.
7. Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, Mikus CR, Myers V, Nauta M, Rodarte RQ, Sparks L, Thompson A, Earnest CP: Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010, 304:2253–62.



8. Wilson JM, Marin PJ, Rhea MR, Wilson SMC, Loenneke JP, Anderson JC: Concurrent training: a meta-analysis examining interference of aerobic and resistance exercises. *J Strength Cond Res* 2012, 26:2293–307.
9. Nelson AG, Arnall DA, Loy SF, Silvester LJ, Conlee RK: Consequences of combining strength and endurance training regimens. *Phys Ther* 1990, 70:287–94.
10. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle D, Phillips P, Jennings A, Jaffey J: Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007, 147:357–69.
11. Vinetti G, Mozzini C, Desenzani P, Boni E, Bulla L, Lorenzetti I, Romano C, Pasini A, Cominacini L, Assanelli D: Supervised exercise training reduces oxidative stress and cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Sci Rep* 2015, 5:9238.
12. Owen N, Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW: Too much sitting: the population health science of sedentary behavior. *Exerc Sport Sci Rev* 2010, 38:105–13.
13. Yavari A., Najafipoor F., Aliasgarzadeh A.2, Niafar M., Mobasser M. Effect of aerobic exercise, resistance training or combined training on glycaemic control and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Biology of Sport*, Vol. 29 No2, 2012, 135-143.
14. Bredella MA, Utz AL, Torriani M, Thomas B, Schoenfeld DA, Miller KK: Anthropometry, CT, and DXA as predictors of GH deficiency in premenopausal women: ROC curve analysis. *J Appl Physiol* 2008, 106:418–422.
15. Suh S-H, Paik I-Y, Jacobs K: Regulation of blood glucose homeostasis during prolonged exercise. *Mol Cells* 2007, 23:272–9.

16. Houmard JA: Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 2003, 96:101–106.
17. Neder JA N LE: Teste de Exercício Cardiopulmonar. *J Pneumol* 2002, 28:166–206.
18. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ: Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol* 1983, 55:1558–64.
19. Guazzi M, Arena R: CardioPulse. New clinical cardiopulmonary exercise testing joint statement from the European Society of Cardiology and American Heart Association. *Eur Heart J* 2012, 33:2627–8.
20. Myers J, de Souza CR, Borghi-Silva A, Guazzi M, Chase P, Bensimhon D, Peberdy MA, Ashley E, West E, Cahalin LP, Forman D, Arena R: A neural network approach to predicting outcomes in heart failure using cardiopulmonary exercise testing. *Int J Cardiol* 2014, 171:265–9.
21. Borghi-Silva A, Di Thommazo L, Pantoni CBF, Mendes RG, Salvini TDF, Costa D: Non-invasive ventilation improves peripheral oxygen saturation and reduces fatigability of quadriceps in patients with COPD. *Respirology* 2009, 14:537–44.
22. Wilborn C, Greenwood M, Wyatt F, Bowden R GD: The effects of exercise intensity and body position on cardiovascular variables during resistance exercise. *JEP Online* 2004, 7:29–36.
23. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK: American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009, 41:459–71.
24. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD: Physical

- activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006, 29:1433–8.
24. Belli T, Ribeiro LFP, Ackermann MA, Baldissera V, Gobatto CA, Galdino da Silva R: Effects of 12-week overground walking training at ventilatory threshold velocity in type 2 diabetic women. *Diabetes Res Clin Pract* 2011, 93:337–43.
  25. Tagougui S, Leclair E, Fontaine P, Matran R, Marais G, Aucouturier J, Descatoire A, Vambergue A, Oussaidene K, Baquet G, Heyman E: Muscle oxygen supply impairment during exercise in poorly controlled type 1 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2015, 47:231–9.
  26. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE: Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002, 346:793–801.
  27. Johannsen NM, Swift DL, Lavie CJ, Earnest CP, Blair SN, Church TS: Categorical analysis of the impact of aerobic and resistance exercise training, alone and in combination, on cardiorespiratory fitness levels in patients with type 2 diabetes: results from the HART-D study. *Diabetes Care* 2013, 36:3305–12.
  28. Pimenta NM, Santa-Clara H, Sardinha LB, Fernhall B: Body fat responses to a 1-year combined exercise training program in male coronary artery disease patients. *Obesity (Silver Spring)* 2013, 21:723–30.
  29. Johannsen NM, Sparks LM, Zhang Z, Earnest CP, Smith SR, Church TS, Ravussin E: Determinants of the Changes in Glycemic Control with Exercise Training in Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *PLoS One* 2013, 8:e62973.
  30. Physical activity guidelines for diabetes ([https://www.ihs.gov/MedicalPrograms/Diabetes/HomeDocs/Training/WebBase\\_d/PhysicalActivity2/Transcript\\_PhyActivity2\\_508c.pdf](https://www.ihs.gov/MedicalPrograms/Diabetes/HomeDocs/Training/WebBase_d/PhysicalActivity2/Transcript_PhyActivity2_508c.pdf)].

31. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002, 48:436–72.
32. Rossato M, Binotto MA, Roth MA, Temp H, Carpes FP, Alonso JL. Efeito de um treinamento combinado de força e endurance sobre componentes corporais de mulheres na fase de perimenopausa. *Rev Port Cienc Desp* 2007;7(1):92-9.
33. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, Roubenoff R, Tucker KL, Nelson ME: A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002, 25:2335–41.
34. Liu Y, Liu S-X, Cai Y, Xie K-L, Zhang W-L, Zheng F: Effects of combined aerobic and resistance training on the glycolipid metabolism and inflammation levels in type 2 diabetes mellitus. *J Phys Ther Sci* 2015, 27:2365–71.
35. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ: Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care* 2008, 31:1473–1478.
36. Ishii, T., Yamakita, T., Sato, T., Tanaka, S. & Fujii, S. Resistance Training Improves Insulin Sensitivity in NIDDM Subjects Without Altering Maximal Oxygen Uptake. *Diabetes Care* **21**, 1353–1355, 1998.
37. Yuan Liu, Sui-xin Liu\*, Fan Zheng, Ying Cai, Kang-ling Xie and Wen-liang Zhang. Effects of combined aerobic and resistance training on the glycolipid metabolism and inflammation levels in type 2 diabetes mellitus. *J. Phys. Ther. Sci.* 27: 2365–2371, 2015.
38. Stark T, Walker B, Phillips JK, Fejer R, Beck R (2011) Hand-held dynamometry correlation with the gold standard isokinetic dynamometry: a systematic review. *PM R* 3: 472-479.

39. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004, 141:421–31.
40. The International Expert Committee: International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32:1327–34.
41. Gray A, Raikou M, McGuire A, Fenn P, Stevens R, Cull C, Stratton I, Adler A, Holman R, Turner R: Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 2000, 320:1373–8.
42. Vergès B, Patois-Vergès B, Iliou M-C, Simoneau-Robin I, Bertrand J-H, Feige J-M, Douard H, Catargi B, Fischbach M: Influence of glycemic control on gain in VO<sub>2</sub> peak, in patients with type 2 diabetes enrolled in cardiac rehabilitation after an acute coronary syndrome. The prospective DARE study. *BMC Cardiovasc Disord* 2015, 15:64.
43. Awotidebe TO, Adedoyin RA, Yusuf AO, Mbada CE, Opiyo R, Maseko FC: Comparative functional exercise capacity of patients with type 2-diabetes and healthy controls: a case control study. *Pan Afr Med J* 2014, 19:257.
44. Sénéchal M, Swift DL, Johannsen NM, Blair SN, Earnest CP, Lavie CJ, Church TS: Changes in body fat distribution and fitness are associated with changes in hemoglobin A1c after 9 months of exercise training: results from the HART-D study. *Diabetes Care* 2013, 36:2843–9.
45. Ryan AS, Pratley RE, Elahi D, Goldberg AP: Changes in plasma leptin and insulin action with resistive training in postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, 24:27–32.

46. Larose J, Sigal RJ, Khandwala F, Prud'homme D, Boulé NG, Kenny GP: Associations between physical fitness and HbA<sub>1c</sub> in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2011, 54:93–102.
47. Egger A, Niederseer D, Diem G, Finkenzeller T, Ledl-Kurkowski E, Forstner R, Pirich C, Patsch W, Weitgasser R, Niebauer J: Different types of resistance training in type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control, muscle mass and strength. *Eur J Prev Cardiol* 2013, 20:1051–60.
48. Cauza E, Strehblow C, Metz-Schimmerl S, Strasser B, Hanusch-Enserer U, Kostner K, Dunstan D, Fasching P, Haber P: Effects of progressive strength training on muscle mass in type 2 diabetes mellitus patients determined by computed tomography. *Wien Med Wochenschr* 2009, 159:141–7.
49. Maiorana A, O'Driscoll G, Goodman C, Taylor R, Green D: Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002, 56:115–23.
50. Staron RS, Leonardi MJ, Karapondo DL, Malicky ES, Falkel JE, Hagerman FC, Hikida RS: Strength and skeletal muscle adaptations in heavy-resistance-trained women after detraining and retraining. *J Appl Physiol* 1991, 70:631–40.
51. Yuing Farias T, Santos-Lozano A, Solís Urra P, Cristi-Montero C: Effects of training and detraining on glycosylated haemoglobin, glycaemia and lipid profile in type-ii diabetics. *Nutr Hosp* , 32:1729–1734.
52. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, Limacher M, Pina IL, Stein RA, Williams M, Bazzarre T: Resistance Exercise in Individuals With and Without Cardiovascular Disease: Benefits, Rationale, Safety, and Prescription An Advisory From the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Associatio. *Circulation* 2000, 101:828–833.

53. Dela F, Kjaer M: Resistance training, insulin sensitivity and muscle function in the elderly. *Essays Biochem* 2006, 42:75–88.
54. Pollock, M. L. *et al.* Resistance Exercise in Individuals With and Without Cardiovascular Disease: Benefits, Rationale, Safety, and Prescription An Advisory From the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* **101**, 828–833 (2000).
55. Anderson Leandro Peres Campos, Lourenço dos Santos Del Ponte, Adriana Schüller Cavalli, Mariângela da Rosa Afonso, José Francisco Gomes Schild, Felipe Fossati Reichert. Efeitos do treinamento concorrente sobre aspectos da saúde de idosos. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2013, 15(4):437-447.
56. Hakkinen K, Alen M, Kraemer JW, Gorostiaga E, Izquierdo M, Rusko H, et al. Neuromuscular adaptations during concurrent strength and endurance training versus strength training. *Eur J Appl Physiol* 2003;89(1):42-52.
57. Izquierdo M, Ibañez J, Häkkinen K, Kraemer WJ, Larrión JL, Gorostiaga EM. Once weekly combined resistance and cardiovascular training in healthy older men. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(3):435-43. 13.
58. Karavirta L, Häkkinen A, Sillanpää E, Garcia-Lopez D, Kauhanen A, Haapasaari A, et al. Effects of combined endurance and strength training on muscle strength, power and hypertrophy in 40-67-year-old men. *Scand J Med Sci Sports* 2011;21(3):402-11.
59. Cadore EL, Izquierdo M, Alberton CL, Pinto RS, Conceição M, Cunha G et al. Strength prior to endurance intra-session exercise sequence optimizes neuromuscular and cardiovascular gains in elderly men. *Exp Gerontol* 2012; 47(2):164-69.

# 5. Considerações Finais e Desdobramentos futuros

---

O presente estudo trouxe importantes considerações no entendimento da falta de um eficiente controle glicêmico nos índices de VFC, bem como da coexistência da HAS na modulação autonômica cardíaca.

Adicionalmente, observamos de forma mais abrangente sobre aos ajustes e às adaptações das respostas metabólicas, ventilatórias, hemodinâmicas e de força muscular periférica frente à um treinamento concorrente.

- Demonstramos que a falta de controle glicêmico afeta de maneira ainda mais negativa a modulação autonômica cardíaca em diabéticos tipo 2.

- Demonstramos que a coexistência da HAS à DM2, embora medicados para ambas as patologias, prejudica a modulação autonômica cardíaca, diminuindo a VFC.

- Demonstramos a eficácia de 12 semanas de um programa de treinamento físico concorrente aeróbico e resistido, realizado de forma individualizada em pacientes com DM2, sugerindo, assim, que esse programa de treinamento é ferramenta eficaz para a melhora tanto de parâmetros fisiológicos quanto funcionais.

Como desdobramentos dos achados do atual estudo, pesquisas futuras devem ser conduzidas, considerando:

- Protocolos de exercícios físicos em diferentes abordagens (intensidades, volumes, ordem), bem como a consideração de grupos com DM2 e HAS, para determinar as respostas metabólicas e fisiológicas, assim obtendo respostas da real contribuição fisiológica na coexistência dessas patologias, a fim de nortear a melhor prescrição de exercícios nesta população. Além disso, contrastar as respostas do treino



combinado (dias diferentes de aeróbio e resistido) com o treinamento concorrente (aeróbio e resistido em uma única sessão) bem como variando ou não a ordem de execução em um mesmo treinamento permanecem ser investigados no futuro.

Além disso, frente aos resultados encontrados, acreditamos que a continuidade de estudos neste contexto é extremadamente desejável diante dos vários questionamentos que ainda cercam nossa pesquisa. Assim, como desdobramentos dos achados do presente estudo, pesquisas futuras devem ser conduzidas, ainda dentro dos dados que podem ser ainda trabalhados, considerando:

- Análise da cinética das variáveis cardiorrespiratórias; PC; PV, OUES e eficiência do consumo de oxigênio, bem como

- Análise dos efeitos do treinamento concorrente nos índices da VFC.

## **6. APÊNDICE**

# **APÊNDICE A**

**Versão em inglês do estudo I:** Poor glyceemic control impacts linear and nonlinear dynamics of heart rate in DM type 2.

Este artigo foi aceito na revista Rev Bras Med Esporte – Vol. 21, No 4 – Jul/Ago, 2015.

Pobre controle glicêmico impacta a dinâmica linear e não-linear da frequência cardíaca no DM2.

Autores: Daniela Bassi, Vivian M. Arakelian, Renata G. Mendes, Flávia C.R. Caruso, José C. Bonjorno-Junior, Katiany Thays Lopes Zangrando, Cláudio Ricardo de Oliveira, Jacob Haus, Ross Arena , Borghi-Silva A.

## POOR GLYCEMIC CONTROL IMPACTS LINEAR AND NON-LINEAR DYNAMICS OF HEART RATE IN DM TYPE 2

POBRE CONTROLE GLICÊMICO IMPACTA A DINÂMICA LINEAR E NÃO LINEAR DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO DM2

CONTROL GLUCÉMICO DEFICIENTE IMPACTA LA DINÁMICA LINEAL Y NO LINEAL DE LA FRECUENCIA CARDÍACA EN EL DM2



ORIGINAL ARTICLE  
ARTIGO ORIGINAL  
ARTÍCULO ORIGINAL

Daniela Bassi<sup>1</sup> (Physiotherapist)

Vivian Maria Anakollan<sup>2</sup>  
(Physiotherapist)

Renata Gonçalves Mendes<sup>1</sup>  
(Physiotherapist)

Flávia Cristina Rossi Caruso<sup>1</sup>  
(Physiotherapist)

José Carlos Bonjorno Júnior<sup>2</sup>  
(Physician)

Katiany Thays Lopes Zangrando<sup>1</sup>  
(Physiotherapist)

Cláudio Ricardo de Oliveira<sup>2</sup>  
(Physician)

Jacob Haus<sup>4\*</sup> (Exercise Science)

Ross Arena<sup>5\*</sup> (Physiotherapist)

Audrey Borghi Silva<sup>1</sup>  
(Physiotherapist)

1. Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), Laboratório Cardiorpulmonar, São Carlos, Brasil

2. Universidade de São Paulo, Departamento de Interunidades de Bioengenharia, São Paulo, Brasil

3. Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), Departamento de Medicina, São Carlos, Brasil

4. University of Illinois Chicago, Department of Kinesiology and Nutrition 6, College of Applied Health Sciences, Chicago, USA

5. University of Illinois Chicago, College of Applied Health Sciences, Integrative Physiology Laboratory, Chicago, USA

6. University of Illinois Chicago, Department of Physical Therapy and Integrative Physiology Laboratory, College of Applied Health Sciences, Chicago, USA

### Correspondence:

Audrey Borghi Silva  
Rod. Washington Luis Km 235,  
Laboratório de Fisioterapia  
Cardiorpulmonar, Departamento de  
Fisioterapia, Universidade Federal  
de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil.  
audrey@ufscar.br

### ABSTRACT

**Introduction:** It is well known that type 2 diabetes mellitus (T2DM) produces cardiovascular autonomic neuropathy (CAN), which may affect the cardiac autonomic modulation. However, it is unclear whether the lack of glycemic control in T2DM without CAN could impact negatively on cardiac autonomic modulation. **Objective:** To evaluate the relationship between glycemic control and cardiac autonomic modulation in individuals with T2DM without CAN. **Descriptive, prospective and cross sectional study. Methods:** Forty-nine patients with T2DM (51±7 years) were divided into two groups according to glycosylated hemoglobin (HbA1c): G1 (≤7% and G2 >7.0%. Resting heart rate (HR) and RR interval (RRi) were obtained and calculated by linear (Mean iRR, Mean HR, rMSSD, STD RR, LF, HF, LF/HF, TINN and RR Tri) and non-linear (SD1, SD2, Dfα1, Dfα2, Shannon entropy, ApEn, SampEn and CD) methods of heart rate variability (HRV). Insulin, HOMA-IR, fasting glucose and HbA1c were obtained by blood tests. **Results:** G2 (HbA1c >7%) showed lower values for the mean of iRR, STD RR, RR Tri, TINN, SD2, CD and higher mean HR when compared with G1 (HbA1c <7%). Additionally, HbA1c correlated negatively with mean RRi (r=-0.28, p=0.044); STD RR (r=-0.33, p=0.017); RR Tri (r=-0.35, p=0.013), SD2 (r=-0.39, p=0.004) and positively with mean HR (r=0.28, p=0.045). Finally, fasting glucose correlated negatively with STD RR (r=-0.36, p=0.010); RR Tri (r=-0.36, p=0.010); TINN (r=-0.33, p=0.019) and SD2 (r=-0.42, p=0.002). **Conclusion:** We concluded that poor glycemic control is related to cardiac autonomic modulation indices in individuals with T2DM even if they do not present cardiovascular autonomic neuropathy.

**Keywords:** diabetes mellitus, type 2; blood glucose; heart rate; autonomic nervous system; hemoglobin A, glycosylated.

### RESUMO

**Introdução:** É de conhecimento geral que o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) produz neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), que pode afetar a modulação autonômica cardíaca. Entretanto, não é claro se a falta de controle glicêmico em diabéticos tipo 2 sem NAC, poderia impactar negativamente na modulação autonômica cardíaca. **Objetivo:** Avaliar a relação entre controle glicêmico e modulação autonômica cardíaca em indivíduos com DM2 sem neuropatia autonômica cardiovascular. **Estudo descritivo, prospectivo e transversal. Métodos:** Quarenta e nove pacientes com DM2 (51±7 anos) foram divididos em dois grupos de acordo com a hemoglobina glicosilada (HbA1c): G1: ≤7% e G2: >7,0%. A frequência cardíaca de repouso (FC) e intervalo RR (iRR) foram obtidos e calculados por métodos lineares (média iRR, média FC, rMSSD, STD RR, LF, HF, LF/HF, TINN e RR Tri) e não lineares (SD1, SD2, Dfα1, Dfα2, Entropia de Shannon, ApEn, SampEn e CD) de variabilidade de frequência cardíaca. Insulina, HOMA-IR, glicemia de jejum e HbA1c foram obtidas por análises sanguíneas. **Resultados:** G2 (HbA1c >7%) mostrou valores menores para média de iRR, STD RR, RR Tri, TINN, SD2, CD e maiores para média de FC quando comparada com G1 (HbA1c <7%). Adicionalmente, HbA1c correlacionou-se negativamente com média iRR (r=-0,28, p=0,044); STD RR (r=-0,33, p=0,017); RR Tri (r=-0,35, p=0,013), SD2 (r=-0,39, p=0,004) e positivamente com média FC (r=0,28, p=0,045). Finalmente, a glicemia de jejum correlacionou-se negativamente com STD RR (r=-0,36, p=0,010); RR Tri (r=-0,36, p=0,010); TINN (r=-0,33, p=0,019) e SD2 (r=-0,42, p=0,002). **Conclusão:** Conclui-se que o controle glicêmico deficiente relaciona-se com índices de modulação autonômica cardíaca em indivíduos com DM2, ainda que não apresentem neuropatia autonômica cardiovascular.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus tipo 2, glicemia, frequência cardíaca, sistema nervoso autônomo, hemoglobina A glicosilada.

### RESUMEN

**Introducción:** Es de conocimiento general que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) produce neuropatía autonómica cardiovascular (NAC), que puede afectar la modulación autonómica cardíaca. Entretanto, no es claro si la falta de control glucémico en diabéticos tipo 2 sin NAC, podría impactar negativamente en la modulación autonómica cardíaca. **Objetivo:** Evaluar la relación entre control glucémico y modulación autonómica cardíaca en individuos con DM2 sin neuropatía autonómica cardiovascular. **Estudio descriptivo, prospectivo y transversal. Métodos:** Cuarenta y

## **7. ANEXOS**

**Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UINIARA**



Centro Universitário de Araraquara

Rua Voluntários da Pátria, 1309 - Centro - Araraquara - SP  
CEP 14801-320 - Caixa Postal 68 - Fone/Fax: (16) 3301-7100

www.uniara.com.br

## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Parecer do projeto sob o protocolo: nº. 1318/11

Título do Projeto: "Efeitos do treinamento físico combinado no desempenho cardiovascular e metabólico e sua relação com o polimorfismo de gene AMPD1 em indivíduos diabéticos-ensaio clínico randomizado e controlado".

Pesquisador responsável: Dra. Audrey Borghi e Silva

### PARECER

O Projeto de Pesquisa intitulado "*Efeitos do treinamento físico combinado no desempenho cardiovascular e metabólico e sua relação com o polimorfismo de gene AMPD1 em indivíduos diabéticos-ensaio clínico randomizado e controlado*", sob sua responsabilidade e com a participação da discente Daniela Bassi Dutra foi analisado por este Comitê.

O trabalho tem por objetivo geral avaliar o impacto do exercício aeróbico combinado ao resistido sobre variáveis fisiológicas em pacientes diabéticos tipo II e correlacionar o polimorfismo do gene AMPD1 entre respondedores e não respondedores.

A análise do projeto mostra que está devidamente instruído conforme as normas que regulamentam as pesquisas envolvendo seres humanos, adequado às diretrizes da Resolução nº. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Ministério da Saúde).

Este Comitê apresenta **parecer favorável**, sendo assim, o projeto está **APROVADO** para a sua execução.

Os autores, ao concluírem o trabalho devem encaminhar ao CEP-UNIARA o Relatório Final de Atividades, na íntegra, contendo os resultados e conclusões obtidas.

Araraquara, 19 de abril de 2012.

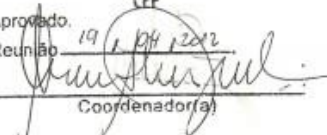
Relator/Parecerista

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ARARAQUARA

CEP

Aprovado

Reunião

19 de abril de 2012  
  
Coordenador(a)



**Termo de consentimento livre e esclarecido**

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Título do estudo:** Efeitos do treinamento físico combinado no desempenho cardiovascular e metabólico e sua relação com o polimorfismo do gene AMPD1 em indivíduos diabéticos – Estudo randomizado e controlado.

**Pesquisador (a) responsável:** Daniela Bassi Dutra

**Instituição / Departamento:** Universidade Federal de São Carlos – Departamento de Fisioterapia

**Telefone do (a) pesquisador (a) responsável para contato:** (16) 3351-8705 / 3307-2216/9154-2747

**Local da coleta de dados:** Universidade Federal de São Carlos

Eu \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, estado civil, \_\_\_\_\_,  
 idade \_\_\_\_\_ anos, \_\_\_\_\_ residente \_\_\_\_\_ na  
 \_\_\_\_\_, n° \_\_\_\_\_,  
 bairro \_\_\_\_\_, cidade \_\_\_\_\_,  
 telefone \_\_\_\_\_.

#### Declaro ter sido esclarecido sobre os seguintes pontos:

- Você está sendo convidado (a) a participar deste projeto de pesquisa de forma totalmente **voluntária**.
- Antes de concordar em participar desta pesquisa, é muito importante que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento.
- Este estudo tem como objetivo analisar o impacto do Diabetes Mellitus no coração e no pulmão bem como das respostas dos mesmos (coração e do pulmão), após exercício físico.
- Sua participação consistirá em ser submetido (a) à avaliação clínica, da composição corporal, da função cardíaca e respiratória com coletas de sangue do lóbulo da orelha para determinação do lactato, glicemia e avaliação da força da perna. Adicionalmente, serão coletadas amostras da saliva para determinação de alguma alteração genética ligada ao desempenho físico a qual pode estar ligada ao Diabetes Mellitus.
- Os exames iniciais terão como objetivo detectar alterações do organismo que inviabilizem a sua participação segura na pesquisa. Na presença de qualquer problema, você será encaminhado (a) para acompanhamento médico especializado. Além disso, você será submetido (a) a um teste ergométrico clínico e estará sujeita a riscos ligados à sua execução como: tontura, turvação visual, náuseas, dor, cansaço e respostas inadequadas de pressão arterial e

frequência cardíaca. Porém esses riscos serão minimizados, já que o teste será realizado na presença de um médico e da fisioterapeuta responsável pela pesquisa, sendo que o local de execução do teste (Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico) é provido de material necessário em caso de intercorrência clínica cardiovascular durante atividades de esforço.

- As informações fornecidas por você terão sua privacidade garantida pelos pesquisadores responsáveis. Os sujeitos da pesquisa não serão identificados em nenhum momento, mesmo quando os resultados desta pesquisa forem divulgados em qualquer forma.
- Os pesquisadores deverão responder a todas as suas dúvidas antes que você se decidir a participar.
- Você tem o direito de **desistir** de participar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhuma penalidade e sem perder os benefícios aos quais tenha direito.
- Sua participação como voluntário não lhe trará nenhum custo ou prejuízo de qualquer natureza, assim sendo seu deslocamento (transporte – local de origem até local da pesquisa bem como seu retorno) será de nossa responsabilidade.
- Os exames solicitados e realizados serão pagos pelo projeto do pesquisador e não trarão nenhum custo financeiro de sua parte.
- Ao participar desse trabalho você estará contribuindo, futuramente, para beneficiar indivíduos que apresentem Diabetes Mellitus (DM), bem como para seu maior conhecimento sobre seu problema. Uma vez que o projeto conta com uma equipe de profissionais como: médico, fisioterapeutas e nutricionistas.
- O plano de estudo, bem como os procedimentos a serem executados durante a pesquisa, não evidenciam desconfortos ou prejuízos para sua saúde.
- Os procedimentos aos quais será submetido não provocarão danos morais, físicos, financeiros ou religiosos.

**Ciência e de acordo do participante (sujeito da pesquisa):**

Ciente e de acordo com o que foi anteriormente exposto pelo (a) pesquisador (a), eu \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_, estou de acordo em participar desta pesquisa, assinando este consentimento **em duas vias**, ficando com a posse de uma delas.

São Carlos, \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do sujeito de pesquisa ou  
Representante legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo projeto

O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro Universitário de Araraquara (UNIARA), localizado na Rua Voluntários da Pátria, n.º 1295 - Unidade I – Bairro: Centro -

Araraquara – SP – Brasil. Fone: (16) 3301-7263. Endereço eletrônico:

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