

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO - UNINOVE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO**

REGIANE MARIA DA COSTA ARRUDA

**EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO AERÓBICO INTERVALADO DE ALTA
INTENSIDADE COMPARADO AO AERÓBIO CONTÍNUO MODERADO
SOBRE O STATUS CARDIOMETABÓLICO E FUNÇÃO ENDOTELIAL EM
PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2.**

SÃO PAULO

2021

REGIANE MARIA DA COSTA ARRUDA

**EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO AERÓBICO INTERVALADO DE ALTA
INTENSIDADE COMPARADO AO AERÓBIO CONTÍNUO MODERADO
SOBRE O STATUS CARDIOMETABÓLICO E FUNÇÃO ENDOTELIAL EM
PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2.**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho – UNINOVE, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Ciências Reabilitação.

Doutoranda: Regiane Maria da Costa

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Luciana Maria Malosá Sampaio

São Paulo

2021

Arruda, Regiane Maria da Costa.

Efeito agudo do exercício aeróbico intervalado de alta intensidade comparado ao aeróbio contínuo moderado sobre o status cardiometabólico e função endotelial em pacientes diabéticos tipo 2. / Regiane Maria da Costa Arruda. 2021.

72 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2021.

Orientador (a): Prof. Dr^a. Luciana Maria Malosá Sampaio.

1. Diabetes mellitus. 2. Exercício intervalado de alta intensidade. 3. Aeróbio contínuo moderado. 4. Função endotelial.

I. Sampaio, Luciana Maria Malosá.

II. Título.

CDU 615.8

São Paulo, 15 de dezembro de 2021.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno (a): REGIANE MARIA DA COSTA ARRUDA

Título da Tese: "Efeito Agudo do Exercício Aeróbico Intervalado de Alta Intensidade Comparado ao Aeróbico Contínuo Moderado Sobre o Status Cardiometabólico e Função Endotelial em Pacientes Diabéticos Tipo 2"

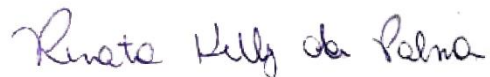
Presidente: PROFA. DRA. LUCIANA MARIA MALOSÁ SAMPAIO JORGE



Membro: PROF. DR. IVAN PERES COSTA



Membro: PROFA. DRA. RENATA KELLY DA PALMA



DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos aqueles que contribuíram de forma direta ou indireta para conclusão dele, principalmente a todos os pacientes que com todo esforço e dedicação contribuíram para o tratamento. Em especial a minha orientadora, professora Luciana Malosá, por despende do seu tempo e conhecimento, sem palavras para descrever sua paciência e carinho. Esta tese não existiria sem o suporte que recebi, agradeço a Dra. Fernanda Machado pela confiança em indicar seus pacientes para este grupo de estudo, professor doutor Paulo (*in memoriam*) pelos ensinamentos e auxílio, finalmente aos membros da banca pelo pronto atendimento ao convite, muito obrigada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por sempre me abençoar em minhas escolhas permitindo que esta etapa seja concluída com sucesso e melhor do que imaginei.

Agradeço a minha família, meu marido Marcelo pelo incentivo, por compreenderem minha ausência e apoio durante todo o processo, vocês foram peças chaves para a conclusão.

Agradeço imensamente a uma pessoa mais que especial amiga/irmã Tatiana Abade pela paciência, carinho, conversas enriquecedoras e por cada momento.

A equipe do laboratório, Etiene Farah, por ter confiado no nosso trabalho e ter trazido seu tio para ser nosso paciente, a Aline Marsico e Vinícius o meu obrigado pelo suporte, aos alunos de Iniciação Científica Thais, Karla, Josefa, Josy, Marcela, Elizângela, Camila, Raiane, Ana Karoline, Giovana e Giselle, todos não mediram esforços para que desse certo.

Agradeço ao Ivan que desde o começo procura saber como estava o projeto, me incentivando e dando orientações, obrigada Profa. Renata por cada crítica construtiva que fez com este projeto melhorasse ainda mais.

À Universidade Nove de Julho pela bolsa de estudo e infraestrutura oferecida.

Muito obrigada!

RESUMO

Introdução: Um estilo de vida sedentário foi reconhecido como um fator de risco independente para o desenvolvimento prematuro de doença cardíaca coronária (CHD) e a inatividade física está associada a pelo menos um aumento de duas vezes no risco de eventos coronários. É sabido que, o exercício físico regular está associado a uma redução significativa para o risco cardiovascular, e ajuda a prevenir eventos cardíacos primários e secundários. No entanto, o mecanismo pelo qual o exercício físico promove a redução dos eventos cardiovasculares ainda não foi totalmente elucidado. **Objetivos:** Estudo 1: Analisar os efeitos de uma única sessão de exercício aeróbio intervalado de alta intensidade (HIIT) e exercício contínuo moderado (MOD) sobre o status cardiometabólico e função endotelial em indivíduos diabéticos tipo 2. Estudo 2: Verificar a relação entre a FMD e a recuperação da frequência cardíaca e capacidade física nos pacientes diabéticos tipo 2. **Metodologia:** Tipo de estudo: ensaio clínico controlado. Foram avaliados 30 indivíduos sedentários com DM2. A amostra foi composta por 19 mulheres e 11 homens (média de idade $55,30 \pm 12,58$ anos). A dilatação mediada por fluxo (FMD%) da artéria braquial foi avaliada antes e após 30 minutos do exercício. O protocolo de exercício físico foi realizado em esteira ergométrica e totalizou 24 minutos; foi composto por 5 minutos de aquecimento, 14 minutos de HIIT (10 x 30 segundos com intensidade 85 a 100% da frequência cardíaca máxima com 1 minuto de pausa ativa entre os *sprints*), e 5 minutos de volta a calma, o exercício MOD foi realizado na mesma esteira com mesmo volume totalizando 24 minutos (50 a 70% da frequência cardíaca) **Resultados:** Estudo 1: Foi observado efeito agudo significativo do exercício na função endotelial (FMD%), e estresse de cisalhamento anterógrado e retrógrado (respectivamente, MOD $-0,24 \pm 0,39$ e HIIT $0,16 \pm 0,45$; MOD 116,7 (64-170,7) e HIIT 201,4 (155-246,6); MOD -13 (-17,1[-4,1]) e HIIT -6,9 (-10,8 [-0,6]); $p \leq 0,05$). Estudo 2: Observamos que os pacientes não apresentam baixa recuperação da frequência cardíaca, com $\Delta FC 18 \pm 5$, porém 100% dos pacientes avaliados apresentaram capacidade física reduzida, SWTI MOD $0,80 \pm 19,51$ % do previsto e houve correlação nas ferramentas de avaliação de prognóstico. **Conclusão:** Estudo 1: O HIIT mostrou-se mais efetivo para uma possível proteção cardiovascular, mesmo que ambos os exercícios tiveram uma resposta positiva ao controle glicêmico nos pacientes diabéticos tipo 2. Os exercícios apresentados podem ser facilmente realizados na prática clínica. Estudo 2: Conclui-se que quanto maior a %FMD maior a capacidade física dos pacientes com DM2 e a recuperação da frequência cardíaca o que pode corroborar para um bom prognóstico. As avaliações podem ser facilmente realizadas na prática clínica.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Exercício Intervalado de Alta Intensidade; Aeróbio Contínuo Moderado; Função Endotelial.

ABSTRACT

Introduction: A sedentary lifestyle has been recognized as an independent risk factor for the premature development of coronary heart disease (CHD) and physical inactivity is associated with at least a two-fold increase in the risk of coronary events. It is known that regular exercise is associated with a significant reduction in cardiovascular risk and helps prevent primary and secondary cardiac events. However, the mechanism by which physical exercise promotes the reduction of cardiovascular events has not been fully elucidated. **Objectives:** Study 1: To analyze the effects of a single session of high-intensity interval aerobic exercise (HIIT) and moderate continuous exercise (MOD) on cardiometabolic status and endothelial function in type 2 diabetic individuals. Study 2: Verify the relationship between FMD and recovery of heart rate and physical capacity in type 2 diabetic patients. **Methodology:** Study type: controlled clinical trial. Thirty sedentary individuals with DM2 were evaluated. The sample consisted of 19 women and 11 men (mean age 55.30 ± 12.58 years). Brachial artery flow-mediated dilatation (FMD%) was evaluated before and after 30 minutes of exercise. The physical exercise protocol was performed on a treadmill and totaled 24 minutes; was composed of 5 minutes of warm-up, 14 minutes of HIIT (10x30 seconds with intensity 85 to 100% of the maximum heart rate with 1 minute of active pause between sprints), and 5 minutes of cool down, the MOD exercise was performed in the same treadmill with same volume totaling 24 minutes (50 to 70% of heart rate) **Results:** Study 1: A significant acute effect of exercise on endothelial function (FMD%) and anterograde and retrograde shear stress (respectively, MOD -0.24 ± 0.39 and HIIT 0.16 ± 0.45 ; MOD 116.7 (64-170.7) and HIIT 201.4 (155-246.6); MOD -13 ($-17.1[-4.1]$) and HIIT -6.9 ($-10.8[-0.6]$); $p \leq 0.05$). Study 2: We observed that patients do not have low heart rate recovery, with Δ HR 18 ± 5 , but 100% of the evaluated patients had reduced physical capacity, ISWT 60.80 ± 19.51 % predicted and there was a correlation in the tools of prognostic evaluation. **Conclusion:** Study 1: HIIT proved to be more effective for possible cardiovascular protection, even though both exercises had a positive response to glycemic control in type 2 diabetic patients. The exercises presented can be easily performed in clinical practice. Study 2: We conclude that the higher the %FMD, the greater the physical capacity of patients with DM2 and the recovery of heart rate, which may support a good prognosis. Assessments can be easily performed in clinical practice. To analyze the effects of a single session of high-intensity interval aerobic exercise (HIIT) and moderate continuous exercise (MOD) on cardiometabolic status and endothelial function in type 2 diabetic subjects.

Keywords: Diabetes Mellitus; High Intensity Interval Exercise; Moderate Continuous Aerobic, Endothelial Function.

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1: Critérios diagnósticos para DM recomendados pela ADA/SBD	21
Tabela 2: Características incluídas no estudo	25
Tabela 3 (Estudo 1): Características da população estudada	39
Tabela 4 (Estudo 1) Perfil da dilatação mediada por fluxo	41
Tabela 3 (Estudo 2): Características da população estudada	52
Tabela 4 (Estudo 2) Perfil da dilatação mediada por fluxo	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Avaliações e coleta de dados	29
Figura 2. Esquema ilustrando o protocolo de HIIT	34
Figura 3. Esquema ilustrando o protocolo de exercício MOD	35
Figura 4. Comportamento da Δ FMD% da artéria braquial pós exercício.	42
Figura 5: Comportamento Anterógrado da artéria braquial pós exercício	43
Figura 6: Comportamento Retrógrado da artéria braquial pós exercício	44
Figura 7: Box-Plot do comportamento da glicemia pré e pós MOD	45
Figura 8: Box-Plot do comportamento da glicemia pré e pós HIIT	46
Figura 1 (estudo 2): Correlação entre Δ FMD% e Δ FC	54
Figura 2 (estudo 2): Correlação entre % FMD e SWTI	55

SUMÁRIO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO	16
1.2 REVISÃO DE LITERATURA	18
1.3. Classificação	19
1.4. Fisiopatologia	19
1.4.1. Diabetes tipo 2	19
1.5. Disfunção endotelial	20
1.6. Diagnóstico	22
1.7. Prevenção	23
1.8. Tratamentos	23
1.8.1 Exercício Aeróbio Intervalado de Alta Intensidade e Contínuo Moderado	24
1.9 Justificativa	25
2. OBJETIVOS	28
2.1. Objetivo geral	28
2.2. Objetivos específicos	28
3. METODOLOGIA	29
3.1. Tipo e desenho do estudo e população	29
3.1.1. Critérios de Inclusão	29
3.1.2. Critérios de Exclusão	29
3.3. Aspectos éticos	30
3.4. Procedimentos e coleta de dados	30
3.4.1. Composição corporal	31
3.4.2. Análises bioquímicas	31
3.4.3. Teste Cardiopulmonar	31
3.4.4. Shuttle Walk Test Incremental (SWTI)	32
3.4.5. Shuttle Walk Test Endurance (SWTE)	33
3.4.7. Dilatação Mediada por fluxo	33
3.5. Exercício Intervalado de Alta Intensidade	34
3.6. Exercício aeróbio contínuo moderado	35
3.7. Análise estatística	36
3.8. Fluxograma do estudo	37
4. Resultados	38

Estudo 1: Efeito agudo do exercício aeróbico intervalado de alta intensidade comparado ao aeróbio contínuo moderado sobre o status cardiometabólico e função endotelial em pacientes diabéticos tipo 2.	38
Estudo 2: Relação entre função endotelial, capacidade física e recuperação da frequência cardíaca em pacientes diabéticos tipo 2 como preditores de prognóstico.	38
Estudo 1: Efeito agudo do exercício aeróbico intervalado de alta intensidade comparado ao aeróbio contínuo moderado sobre o status cardiometabólico e função endotelial em pacientes diabéticos tipo 2.	39
INTRODUÇÃO	39
Resultados	41
Discussão	49
Conclusão	51
Limitações	51
Estudo 2: Relação entre função endotelial, capacidade física e recuperação da frequência cardíaca em pacientes diabéticos tipo 2 como preditores de prognóstico.	52
Introdução	52
Resultados	54
Discussão	57
Conclusão	59
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS	61
ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	71

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA - Associação Americana de Diabetes

BORG dispneia - Escala de esforço de Borg modificada para dispneia.

BORG MMII - Escala de esforço de Borg modificada para membros inferiores.

CONSORT - *Consolidated Standards of Reporting Trials*

C-Total - Colesterol Total

D1 - Diâmetro Basal

D2 -Diâmetro pós-oclusão

DCV – Doença Cardiovascular

DM - Diabetes *Mellitus*

DM1 - Diabetes *Mellitus* Tipo 1

DM2 - Diabetes *Mellitus* Tipo 2

DMF - Dilatação Mediada por Fluxo

HIIT - Exercício Intervalado de Alta Intensidade

FC - Frequência Cardíaca

FC máx - Frequência Cardíaca Máxima

FMD - *Flow Mediated Dilation*

Glic - Glicose

HBa1C - hemoglobina glicada

HIIT - exercício Aeróbio Intervalado de Alta Intensidade

IBARTF - *International Brachial Artery Reactivity Task Force*

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IMC - Índice de Massa Corpórea

LADA - *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*

MOD – Exercício Aeróbio Moderado

OMS - Organização Mundial da Saúde

ON - Óxido Nítrico

PA - Pressão Arterial

PAD - Pressão Arterial Diastólica

PAS - Pressão Arterial Sistólica

PNS - Pesquisa Nacional de Saúde

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes

SPDD - *Software Statistical Package for the Social Sciences*

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TOTG - Teste Oral de Tolerância à Glicose

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

Em 2016, as doenças cardiovasculares (DCV), com foco nas doenças cardíacas, ocuparam o primeiro lugar no Brasil em mortalidade em ambos os gêneros e em anos de vida ajustados por incapacidade (*Disability Adjusted Life Of Years -DALYs*) (1). Vale ressaltar também que os custos de internação e tratamento do Sistema Único de Saúde (SUS) são elevados, além dos custos indiretos causados pela redução da produtividade, absenteísmo e impactos negativos na qualidade de vida das pessoas afetadas e seus familiares (2,3).

Um estilo de vida sedentário foi reconhecido como um fator de risco independente para o desenvolvimento prematuro de doença cardíaca coronária (DCC) e a inatividade física está associada a pelo menos um aumento de duas vezes no risco de eventos coronários. É sabido que, o exercício físico regular está associado a uma redução significativa para o risco cardiovascular (4) ajuda a prevenir eventos cardíacos primários e secundários (5,6). No entanto, o mecanismo pelo qual o exercício físico promove a redução dos eventos cardiovasculares ainda não foi totalmente elucidado (6). Foi proposto adaptações na estrutura vascular e função endotelial relacionado ao exercício físico e pode desempenhar um papel importante na prevenção de incidentes cardiovasculares (7). A função endotelial prejudicada, também chamada de disfunção endotelial, pode contribuir para o prognóstico (8–10) e no reconhecimento de indivíduos de alto risco de evoluir com doenças cardiovasculares, (11,12), além de estarem relacionados a diversos fatores de riscos cardiovasculares, como dislipidemia, tabagismo, falta de exercícios físico, obesidade, hipertensão, diabetes e envelhecimento (12–14). Evidências (15) sugerem que a diabetes e a resistência à insulina causam uma combinação de disfunções endoteliais, que podem diminuir o papel antiaterogênico do endotélio vascular. Ambos, resistência à insulina e disfunção endotelial parecem preceder o desenvolvimento de manifestações hiperglicemia em pacientes com diabetes tipo 2.

A melhoria da função endotelial determinado pelo aumento no valor de dilatação mediada por fluxo (FMD) vem amplamente relatado em diferentes

grupos de indivíduos após um período de treinamento ou exercício por meio de diferentes tipos de exercícios (16,17), alguns estudos mostraram um progresso significativo depois de apenas 2 semanas (7,18).

O aumento acentuado da função endotelial após um único exercício também é afetado pela Restrição do Fluxo Sanguíneo (BFR). Estudos relataram um aumento significativo na FMD mostrando que a adição de BFR apenas suprime a resposta aguda do braço no qual foi feita a oclusão (Tinken et al., 2009; Tinken et al., 2010). Valores subagudos de FMD mais elevados foram observados 1 hora após um único exercício (Atkinson et al., 2015; Harris et al., 2008), além de aumento da reatividade vascular (19).

O exercício físico é considerado um pilar no controle do diabetes tipo 2, que está associado ao comprometimento da função endotelial (20).

Um estudo de meta-análise (20) revelou que o exercício físico melhorou significativamente a função endotelial em pacientes com diabetes tipo 2, no entanto, não forneceram evidências de que o exercício aeróbio intervalado de alta intensidade foi superior ou não ao exercício aeróbio contínuo de intensidade moderada na melhora da função endotelial. Logo, a associação destes exercícios físicos com a função endotelial em pacientes com diabetes tipo 2 não foi totalmente compreendida.

Diante dessa situação, este estudo teve como objetivo verificar os efeitos agudos dos exercícios intervalados de alta intensidade (HIIT) e moderado (MOD) com sobre a função endotelial de pacientes diabéticos tipo 2. Especula-se que os efeitos agudos na função endotelial, hemodinâmicos e de glicemia seriam benéficos no HIIT comparados com o MOD.

1.2 REVISÃO DE LITERATURA

A Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença crônica e progressiva caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue. Destaca-se como um importante e crescente problema de saúde em muitos países, independentemente do grau de

desenvolvimento (21). O relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta que o número de adultos afetados pela doença no mundo chegou a 422 milhões – 8,5% da população, sendo que o Brasil é um dos cinco países mais acometidos pela doença. Em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e pelo Ministério da Saúde, estimou que 6,2% da população brasileira com 18 anos de idade ou mais referiu diagnóstico médico de diabetes.

Se as tendências atuais persistirem, o número de pessoas com diabetes foi projetado para ser superior a 642 milhões em 2040. Esse fenômeno de transição epidemiológica, em termos econômicos, representa uma importante carga tanto nos custos diretos para o sistema de saúde quanto para a sociedade (22). As causas da DM são complexas, mas sua elevada incidência deve-se, em parte, ao aumento do número de pessoas obesas, incluindo o aumento da obesidade, associada ao sedentarismo e à não realização de atividade física (23,24).

A diabetes pode acarretar inúmeras complicações para o organismo e aumentar o risco de morte prematura, cuja causa subjacente pode ser cardiovascular, respiratória, bem como neoplasias (24,25), a DM é uma das principais causas de cegueira, insuficiência renal, doenças cardiovasculares, ataques cardíacos, amputação de membros inferiores, e morte, podendo levar ao risco de eventos cardiovasculares, doença coronariana, acidente vascular encefálico e mortalidade. Estudos demonstraram que esses riscos estão bastante aumentados em indivíduos com hemoglobina glicada (HbA1c) elevada. O paciente diabético tem riscos cardiovasculares semelhantes ao indivíduo que já teve um infarto (21,22,26).

Neste contexto, o controle da glicemia tem um papel importante na prevenção do desenvolvimento e progressão de complicações no pré diabetes tipo 1 e 2. A educação e o apoio contínuo à autogestão do paciente diabético são fundamentais para prevenir complicações agudas e reduzir o risco de complicações a longo prazo.

1.3. Classificação

A Associação Americana de Diabetes (ADA) (22) propõe uma classificação de acordo com suas possíveis etiologias como por exemplo a diabetes tipo 2 é classificada como uma perda progressiva da secreção de insulina pelas células β , frequentemente associada ao contexto de resistência à insulina.

1.4. Fisiopatologia

1.4.1. Diabetes tipo 2

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença poligênica, com forte herança familiar, ainda não completamente esclarecida, cuja ocorrência tem contribuição significativa de fatores ambientais. O desenvolvimento e a perpetuação da hiperglicemia ocorrem concomitantemente com hiper glucagonemia, resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina, aumento da produção hepática de glicose, disfunção incretínica (as incretinas são uma classe de substâncias produzidas pelo pâncreas e pelos intestinos que regulam o metabolismo da glicose), aumento de lipólise e conseqüente aumento de ácidos graxos livres circulantes, aumento da reabsorção renal de glicose e graus variados de deficiência na síntese e na secreção de insulina pela célula β pancreática (27,28).

Sua fisiopatologia, diferentemente dos marcadores presentes no DM1, não apresenta indicadores específicos da doença. Em 80 a 90% dos casos, associa-se ao excesso de peso e a outros componentes da síndrome metabólica (SBD, 2018).

1.5. Disfunção endotelial

A disfunção endotelial é uma manifestação precoce em muitas doenças crônicas, incluindo diabetes, e contribui aumentando o risco de doença cardiovascular em aproximadamente 2 a 4 vezes no DM tipo 2 (15). Caracteriza-se como um mecanismo chave na patogênese da aterosclerose (doença vascular na qual há formação de ateromas (placas) na parede dos vasos sanguíneos), o que pode explicar o risco aumentado de eventos

cardiovasculares no DM. Vários mecanismos contribuem para o estado pró-trombótico diabético, incluindo disfunção endotelial, ativação coagulativa e hiperreatividade plaquetária. (30,31).

O mecanismo que pode explicar esse fenômeno é uma associação bidirecional entre a disfunção endotelial, ou seja, alteração da função vascular e o DM2, em que pode atuar tanto como causa quanto consequência do diabetes (32,33). Por um lado, o DM2 leva à disfunção endotelial, entre outros, formação de produtos de glicação avançada, acúmulo intra endotelial de glicose e aumento do estresse oxidativo. Por outro lado, a disfunção endotelial causa ou agrava o DM2 por prejudicar o acesso oportuno de glicose e insulina a seus tecidos alvos. Conseqüentemente, pode existir um círculo vicioso entre a disfunção endotelial e o DM2.

O diabético pode amplificar os efeitos deletérios da disfunção endotelial na aterosclerose, através de múltiplas vias, incluindo superprodução de espécies reativas de oxigênio, inflamação de baixo grau e aumento da atividade pró-coagulante e agregação plaquetária (34).

A ruptura de ateromas é responsável por quase todos os casos de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico. Mecanismos similares podem ser operantes em indivíduos com metabolismo de glicose diminuído (glicemia de jejum prejudicada e intolerância à glicose) ou com resistência à insulina, mas com tolerância normal à glicose, condição na qual também é observado risco aumentado de eventos cardiovasculares (31,35).

Entre as substâncias produzidas pelas células endoteliais, como prostaciclina, fatores hiperpolarizantes e peptídeo natriurético tipo C, o óxido nítrico (ON) é considerado a molécula mais importante para manter a função vascular. Ele também atua na prevenção da proliferação de células musculares lisas e inibição da produção de fatores pró-inflamatórios e moléculas de adesão (36). Sua produção endotelial é ativada por vários estímulos, como hipóxia, acetilcolina, serotonina e aumento do fluxo sanguíneo (37).

O ON provoca vasodilatação e inibe a liberação de fatores vasoconstritores. Em indivíduos normais, a isquemia induzida pela insuflação do manguito no membro superior é um estímulo para a liberação de óxido nítrico pelas células

endoteliais, resultando na dilatação do vaso. Os indivíduos portadores de lesão endotelial, por outro lado, são incapazes de liberar ON de maneira satisfatória após o estímulo isquêmico provocado pela compressão do membro superior, não ocorrendo dilatação da artéria (38). Acredita-se que o estresse de cisalhamento na parede arterial influencia a formação de ateromas. O estresse de cisalhamento é definido como o produto da taxa de cisalhamento pela viscosidade do sangue, onde a taxa de cisalhamento é o gradiente radial da velocidade sanguínea na parede arterial. (39)

A *International Brachial Artery Reactivity Task Force* (IBARTF) recomenda a avaliação da função endotelial de forma não invasiva por meio da ultrassonografia (US). A terminologia internacional usada para o método é FMD (12,40), resultado das iniciais de *flow mediante dilation*. O perfil endotelial pode ser avaliado pela medida da dilatação mediada por fluxo (FMD), que é fundamentada na capacidade de produção de óxido nítrico liberado pelo endotélio após estímulo isquêmico provocando dilatação arterial (41,42). Este é um exame não invasivo e de baixo custo, que permite detecção da disfunção endotelial, propiciando terapêutica profilática e redução dos agravos à saúde decorrentes dessas alterações.

O processo natural de envelhecimento também está associado a prejuízos na função endotelial, com estudos reportando valores de FMD significativamente menores em indivíduos idosos quando comparados com jovens (43,44), sendo observada uma correlação inversa entre os valores de FMD e a idade (45).

O aumento da idade promove mudanças nos padrões de fluxo sanguíneo, resultando em um aumento de cerca de 60% no fluxo sanguíneo retrógrado a cada dez anos após os 60 anos (17) Esse padrão de fluxo sanguíneo é incompatível com função endotelial prejudicada (43,46).

Curiosamente, a disfunção endotelial em idosos está relacionada à diminuição do desempenho funcional, ou seja, diminuição da capacidade de realizar atividades de vida diária (17,45).

1.6. Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial da DM pode ser realizado por meio da glicemia de jejum, glicemia 2 horas após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e HbA1c (21,22). A Tabela 1 traz os valores de referência para glicemia, TOTG e HbA1c.

Tabela 1: Critérios diagnósticos para DM recomendados pela ADA e pela SBD

Exame	Normal	Pré-Diabetes	Diabetes
Glicemia de jejum (mg/dL)	< 100	100 a 125	≥ 126
Glicemia 2 horas após TOTG com 75 g de glicose (mg/dL)	< 140	140 a 199	≥ 200
Hemoglobina glicada (%)	< 5,7	5,7 a 6,4	≥ 6,5

DM – Diabetes Mellitus, TOTG - Teste Oral de Tolerância a Glicose, ADA – Associação Americana de Diabetes, SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes. Fonte: Associação Americana de Diabetes.

O teste de HbA1c é uma etapa importante para o controle eficaz do diabetes, no entanto, dada a baixa adesão à frequência do teste é, comumente, um atraso subsequente na modificação do tratamento correspondente, HbA1c no pronto de atendimento oferece uma oportunidade para a melhoria do tratamento do diabetes (47). O valor de HbA1c representa o controle de açúcar no sangue médio nos últimos 2-3 meses e é responsável pelos níveis de glicose no sangue pré e pós-prandial. As diretrizes internacionais recomendam a medição regular de HbA1c para todos os pacientes diabéticos para avaliar o controle glicêmico (48,49). Inclusive, aumenta a conformidade com as recomendações para frequência de teste de HbA1c e adoção de tratamento, melhora os resultados clínicos, facilita a educação e motivação do paciente, melhora a qualidade de vida do paciente parece contribuir para a economia de custo / tempo, tanto para profissionais de saúde quanto para pacientes, no futuro, pode ser útil para o aumento da detecção precoce de pré-diabetes / diabetes e, portanto, a prevenção de complicações associadas ao diabetes (47).

1.7 Prevenção

As medidas de prevenção do DM2 envolvem intervenções farmacológicas e não farmacológicas; as últimas devem ser implementadas sempre e podem ser, eventualmente, associadas a terapias farmacológicas, principalmente nos casos de maior risco ou HbA1c mais elevada ($\geq 6\%$). As medidas não farmacológicas incluem modificações da dieta alimentar e atividade física, constituindo, portanto, mudanças do estilo de vida (22,29,50).

Com os avanços tecnológicos e terapêuticos e os novos conhecimentos dos fatores psicológicos e sociais que envolvem o DM, pode-se dizer que atualmente a tríade de controle é composta por insulina, monitorização e educação, incluindo-se nesta última a alimentação, a atividade física e a orientação para os pacientes e suas famílias (24,51).

1.8. Tratamentos

Assim como o DM1 se caracteriza por produção insuficiente de insulina, o DM2 pode também necessitar deste tratamento medicamentoso dependendo da reposição desse hormônio, utilizando-se de esquemas e preparações variados e estabelecendo-se “alvos glicêmicos” pré e pós-prandiais para serem alcançados. (52,53). A escolha desse medicamento baseia-se nos seguintes aspectos: mecanismos de resistência à insulina (RI), falência progressiva das células β , múltiplos transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemias e inflamação vascular) e repercussões micro e macrovasculares que acompanham a história natural do diabetes (29).

É considerável utilizar terapia com insulina (com ou sem agentes adicionais) em pacientes com DM tipo 2 recentemente diagnosticados que sejam sintomáticos e/ou tenham HbA1c 10% (86 mmol/mol) e/ou níveis de glicose no sangue 300mg/dL (16,7 mmol/L). Também é considerável iniciar a terapia dupla

em pacientes com DM tipo 2 recém-diagnosticados que têm HbA1c 9% (75 mmol/mol) (21,22).

Dados os potenciais efeitos adversos da terapia imunossupressora, os cuidados para aqueles com cetoacidose recorrente ou hipoglicemia grave, apesar do tratamento intensivo glicêmico constante também deve ser considerado (53,54). O tratamento comum da DM 2 é a metformina, se não for contraindicada e se for tolerada, é o agente farmacológico inicial preferido para tratar.

1.8.1 Exercício Aeróbio Intervalado de Alta Intensidade e Contínuo Moderado

O exercício intervalado de alta intensidade (HIIT) é definido como exercício vigoroso realizado em alta intensidade por um breve período interposto com intervalos de recuperação em intensidade baixa a moderada ou repouso completo. Os protocolos do HIIT geralmente incluem correr / caminhar em uma esteira ergométrica ou pedalar em cicloergômetro.

Atualmente, o HIIT tem se mostrado uma terapia promissora para modificar o risco de desenvolver diabetes (55). Em estudo realizado com indivíduos diabéticos sobrepesos (6-7 *sprints* x 30 segundos interpostos por 4 minutos de recuperação) e em estudo com população de DM2 obesos (10 *sprints* x 60 segundos interpostos por 50 segundos de recuperação), ambos os exercícios realizados em cicloergômetro com alta intensidade $\geq 85\%$ da frequência cardíaca máxima (FC_{máx.}), apresentaram melhora significativa na sensibilidade à insulina (56,57).

Acredita-se que o HIIT pode representar uma intervenção clinicamente útil para a remissão vascular na diabetes. Foi demonstrado que a intensidade de exercício mais alta foi superior em termos de melhora das respostas de FMD da artéria braquial em comparação com o exercício de baixa intensidade entre indivíduos com DM2 e síndrome metabólica (58). Na medida em que a FMD reflete com precisão a função vascular.

Em um estudo recente com treinamento HIIT durante 8 semanas foi capaz de estimular tanto funcionalmente quanto estruturalmente (remodelação) adaptações vasculares em adultos diabéticos (59), porém um estudo multicêntrico envolvendo 200 pacientes com doença arterial demonstrou que o HIIT e o MOD são iguais na melhora da função endotelial. Contudo, há necessidade de maior investigação sobre como esses tipos de exercícios afetam a função vascular no paciente diabético.

1.9 Justificativa

A disfunção endotelial é uma alteração comum nos indivíduos diabéticos, podendo acarretar doenças cardiovasculares e complicações e, dessa forma, aumentar a morbimortalidade desses pacientes (15). O exercício físico tem potencial para modular positivamente a função vascular (60). No entanto, há necessidade de melhor avaliar e entender os efeitos potenciais do exercício físico sobre a função endotelial, considerando os diferentes aspectos do exercício (tipo, intensidade e duração) em indivíduos com diabetes.

Foi realizado pelo nosso grupo de pesquisa uma revisão sistemática (tabela 2) comparando os tipos de exercício HIIT, aeróbio contínuo e o combinado (aeróbio e resistido) nessa mesma população e em nossos resultados foi possível observar que o HIIT foi mais eficiente no aumento do consumo de oxigênio (VO_2 pico) e o combinado na melhora da hemoglobina glicada (HbA1c), conforme a tabela 1. Nesse contexto, acredita-se que uma única sessão do HIIT comparado a uma sessão de MOD seriam capazes de promover melhorias na função endotelial e quanto de melhoria comparando os exercícios para o paciente diabético, acreditasse que o HIIT seja mais benéfico comparado ao exercício contínuo moderado.

Tabela 2. Características incluídas no estudo – clínica, demográfica e descrição da intervenção

Autores	Nível de Qualidade	Característica	População	N	Idade (anos)	Descrição da Intervenção	
						Tipo, Intensidade	Frequência, Duração
Hollekim-Strand et al., 2014	P-6	Função diastólica e sistólica, pico VO ₂ , Dilatação mediada por fluxo HbA1c% da artéria braquial	Diabéticos tipo 2	Intervenção - HIIT (n=24)	58±5	HIIT supervisionado no cicloergômetro, 4x4min a 90% a 95% FCmax separado por 4 minutos de intervalo	3 sessões/semana, 12 semanas
				Controle - TAC (n=23)	54±5		
Jung et al., 2015	P-4	Pico VO ₂ , adesão à prescrição de exercícios	Diabéticos tipo 2	Intervenção - HIIT (n=15)	51±11	HIIT supervisionado no cicloergômetro, 10x1 min a 90% FCmax separados por 1 min de recuperação de baixa intensidade	5 sessões/semana, 6 semanas
				Controle - TAC (n=17)	51±10		
Karstoft et al., 2013	P-6	Pico VO ₂ , composição corporal e controle glicêmico	Diabéticos tipo 2	Intervenção - HIIT (n=12)	57±2	Treinamento de caminhada intervalada consistindo em ciclos de 3 min de caminhada rápida (acima de 70% FCmax) e 3 min de caminhada lenta (abaixo de 70% FCmax), 60 min/sessão	5 sessões/semana, 16 semanas
				Controle - TAC (n=12)	60±2		
Jorge et al., 2011	P-5	Pico VO ₂ , HbA1C%, perfil lipídico, pressão arterial, marcadores inflamatórios	Diabéticos tipo 2	Intervenção - TC (n=12)	57±9	60 minutos de TC supervisionado, Treinamento aeróbico consistia em bicicleta da FC correspondente ao limiar de lactato, e o treinamento de resistência consistia em um circuito de 7 exercícios focado sobre os grandes grupos musculares	3 sessões/semana, 12 semanas
				Controle - TAC (n=12)	52± 8		

Church et al., 2010	P-7	Pico VO_2 , HbA1C%, perfil lipídico, pressão arterial	Diabéticos tipo 2	Intervenção - TC (n=76)	55± 8	A intensidade do treinamento aeróbico foi de 50% a 80% do pico de VO_2 e o treinamento resistido consistiu em 10 a 12 repetições de 4 exercícios na parte superior do corpo, 3 exercícios de perna, abdominais e extensões das costas.	150 minutos/semana De treinamento aeróbico e 2 sessões/semana de treinamento resistido, 36 semanas
Marcus et al., 2008	P-5	HbA1C%, índice de massa corporal, caminhada de 6 minutos, massa magra da coxa e gordura intramuscular	Diabéticos tipo 2	Intervenção - TC (n=7)	-	50 minutos de TC supervisionado, a intensidade de treinamento aeróbico foi de 60% a 85% de FCmax e o treinamento resistido consistia em um programa de exercício resistido excêntrico em um degrau excêntrico	3 sessões/semana, 16 semanas
Larose et al., 2011	P-4	Pico VO_2 , HbA1C%	Diabéticos tipo 2	Intervenção - TC (n=64)	53± 7	A intensidade do treinamento aeróbico (esteira ou cicloergômetro) foi de 60% a 75% da Fcmax e o treinamento resistido consistiu em 7 exercícios resistidos realizados em máquinas de peso	3 sessões/semana, 24 semanas
				Controle TAC (n=72)	53± 9		
				Controle TAC (n=8)	-		
				Controle TAC (n=60)	53± 6		

Legenda: P= Escala PEDro; HIIT= treinamento intervalado de alta intensidade; TAC= treinamento aeróbico contínuo; FCmax = frequência cardíaca máxima; Pico VO_2 = pico de consumo de oxigênio; HbA1C%= hemoglobina glicada; TC= treinamento combinado.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Foram analisados os efeitos de uma única sessão de exercício aeróbio intervalado de alta intensidade (HIIT) e exercício contínuo moderado (MOD) sobre o status cardiometabólico e função endotelial em indivíduos diabéticos tipo 2.

2.2. Objetivos específicos

Foram avaliados, em indivíduos diabéticos do tipo 2, os efeitos do exercício aeróbico contínuo moderado e intervalado de alta intensidade sobre:

- Composição corporal (índice de massa corporal e bioimpedância);
- Adaptações cardiometabólicas (teste cardiopulmonar e análises bioquímicas/insulina, glicose, hemoglobina glicada, colesterol, triglicérides);
- Capacidade funcional (Teste cardiopulmonar e Shuttle test/distância percorrida);
- Função endotelial (Dilatação fluxo mediada / FMD). Avaliada pelo diâmetro basal, pico e velocidade sanguínea (estresse de cisalhamento).

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo e desenho do estudo e população

Trata-se de um ensaio clínico controlado não randomizado desenvolvido no Laboratório de Reabilitação Cardiopulmonar da Universidade Nove de Julho (Unidade Vergueiro), seguindo o *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) (61) com aplicação de exercício físico HIIT e MOD em pacientes com diabetes. Para a realização do presente estudo os voluntários foram recrutados publicamente por meio de anúncios, folhetos, mídia social eletrônica, e-mails e encaminhados por uma médica endocrinologista. Todos os potenciais participantes foram entrevistados presencialmente para verificação dos critérios de inclusão/exclusão.

3.1.1. Critérios de Inclusão

- Idade \geq 18 anos;
- Diagnóstico de diabetes tipo 2 confirmado por um médico;
- Estilo de vida sedentário nos últimos seis meses, de acordo com os critérios estabelecidos pela *American Heart Association* (62)

3.1.2. Critérios de Exclusão

- Diagnóstico confirmado: 1. Doença respiratória; 2. Hipertensão arterial não controlada; 3. Fatores que limitem a execução de qualquer uma das avaliações e/ou exercício do estudo.

3.3. Aspectos éticos

O estudo passou inicialmente pela aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da instituição (Número do Parecer: 2.314.292). Os participantes foram esclarecidos sobre a importância e os procedimentos da pesquisa e, posteriormente, confirmaram sua participação no estudo por meio da assinatura do termo de consentimento escrito (Anexo 1). O protocolo de estudo foi registrado no *Clinical Trial.gov* sob o número NCT03593746.

3.4. Procedimentos e coleta de dados

Os indivíduos foram avaliados pré exercício IAI e CM de acordo com a Figura 1. A função endotelial (FMD) pré e pós HIIT e MOD foram realizados em dias diferentes com pelo menos 48 horas de intervalo entre um treino e outro.

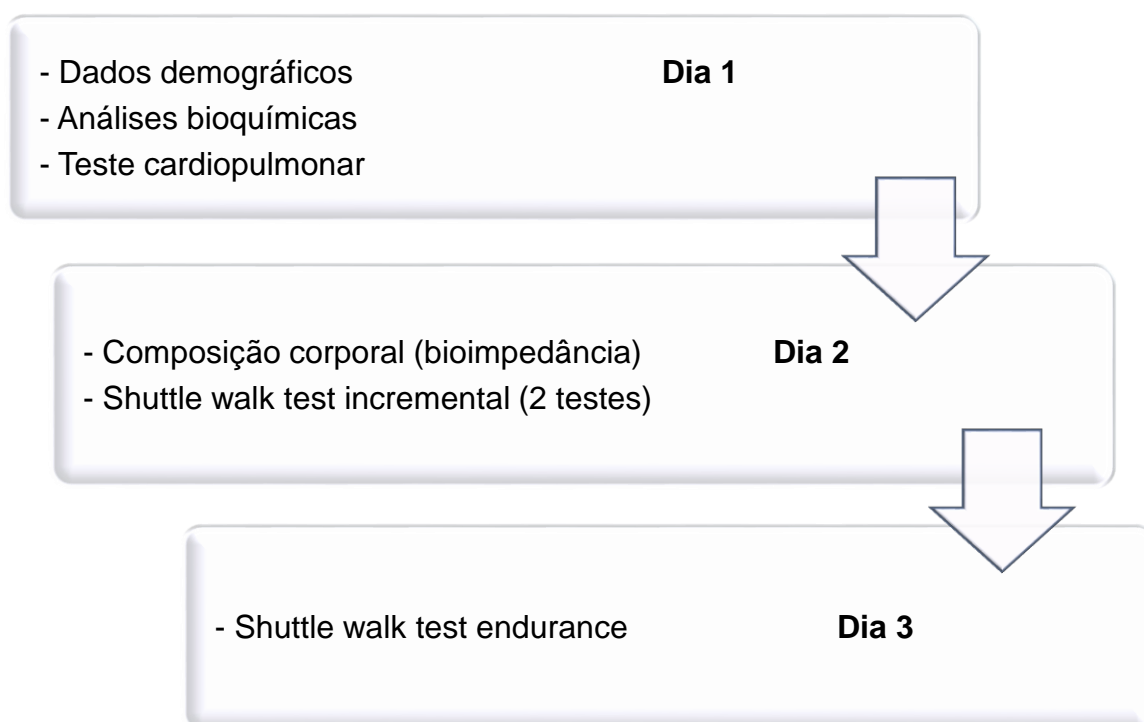


Figura 1. Avaliações e coleta de dados. Legenda: FC – Frequência cardíaca; IMC - índice de massa corporal.

3.4.1. Composição corporal

A avaliação da composição corporal foi realizada pelo método bioimpedância tetrapolar (Biodynamics® Modelo 450, TBW). O procedimento foi realizado com o indivíduo deitado sobre uma superfície não-condutora, na posição supina, com braços e pernas abduzidos a 45°. Um eletrodo emissor foi colocado próximo à articulação metacarpo-falangeana da superfície dorsal da mão direita e o outro distal ao arco transversal da superfície superior do pé direito. Um eletrodo detector foi colocado entre as proeminências distais do rádio e da ulna do punho direito, e o outro, entre os maléolos medial e lateral do tornozelo direito, de acordo com as recomendações sugeridas pelo fabricante.

3.4.2. Análises bioquímicas

Foram solicitados exames de sangue atuais previamente coletados. Analisados: glicose plasmática, hemoglobina glicada, colesterol total (C-total), *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C), *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL-C) e triglicérides.

3.4.3. Teste Cardiopulmonar

Foi realizado um teste de esforço incremental sintoma-limitado utilizando um cicloergômetro de frenagem eletromagnética (Corival®, *LODE B.V. Medical Technology Groningen – Netherlands*) conectado a um sistema composto por módulo de análise de gases, acoplado a um módulo de fluxo/analizador de ondas e um microcomputador *Breeze CardIO₂ System®* (*Medical Graphics Corporation-MGC, St. Paul, Mo, USA*).

O exercício incremental foi iniciado após aquecimento de 2 min a 15W. O incremento de carga foi definido após avaliação clínica do paciente e ajustado de tal forma que o teste seja limitado por sintomas em um tempo entre 8 e 12 minutos. Cada indivíduo foi solicitado a manter a velocidade de ciclagem de 60±5 rpm até atingir o estágio de exaustão. Consumo de oxigênio (VO₂, mL/min), produção de

dióxido de carbono (VCO_2 , ml/min), ventilação minuto (VE, L/min), volume corrente (VC), frequência respiratória e equivalentes ventilatórios para oxigênio e gás carbônico foram avaliados continuamente utilizando um sistema de análise respiração por respiração pré-calibrado.

O traçado eletrocardiográfico, a FC e a saturação de pulso (SpO_2) foram registrados continuamente e a PA foi verificada pelo método auscultatório a cada 2 minutos de exercício. Os escores de percepção de dispneia e fadiga de membros inferiores, utilizando-se a escala de Borg modificada (63) foram avaliados no repouso, a cada 2 min de exercício e imediatamente após o término do exercício.

O teste cardiopulmonar foi sintoma-limitado e terminará quando os sujeitos satisfizeram dois dos seguintes critérios: VO_2 atingir um patamar com uma alteração inferior a $150 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; frequência cardíaca atingir o nível máximo predito pela idade ($220 - \text{idade}$); relação de troca respiratória (RER) > 1.10 e/ou o indivíduo apresentar exaustão respiratória ou muscular de acordo com avaliação da escala de esforço percebido (Borg) (64,65). Após o teste, haverá uma recuperação de 5 minutos a 10W.

3.4.4. Shuttle Walk Test Incremental (SWTI)

Foi realizada a avaliação da capacidade funcional dos participantes por meio da aplicação do *Shuttle Walk Test*. O SWTI foi realizado conforme descrição original (66). Foi utilizado um corredor de 10m, onde uma distância de 9m é demarcada por dois cones inseridos a 0,5m de cada extremidade. O paciente deve ir e vir nesse trajeto pré-determinado de acordo com o ritmo imposto por estímulos sonoros previamente gravados em um CD.

Durante o teste, a cada minuto, foram monitoradas FC e SpO_2 utilizando-se um oxímetro portátil (Ohmeda-Biox 3700®). Além de FC e SpO_2 , as variáveis PA e sensação de dispneia ou cansaço (escala de Borg) foram registradas antes e após o teste. O SWTI foi interrompido pelo examinador quando o paciente não atingiu o cone da extremidade no momento do estímulo sonoro, ou seja, quando esteve distante do cone 0,5m (paciente incapaz de manter o ritmo do teste) ou

quando o paciente referiu qualquer desconforto (mal-estar, tontura, náuseas, dispneia importante, fadiga extrema ou precordialgia).

3.4.5. Shuttle Walk Test Endurance (SWTE)

O teste foi aplicado no mesmo corredor utilizado para o SWTI. Inicialmente foi realizado um aquecimento (caminhada) por 100 segundos. Ao término do aquecimento, um *bip* triplo indicará que a velocidade deverá ser aumentada e mantida durante todo o teste. Essa velocidade foi controlada por *bips* únicos, momentos nos quais o paciente deverá estar nas extremidades do circuito, ou seja, nos cones. A velocidade de caminhada no SWTE deverá corresponder a 85% da alcançada no SWTI. A duração máxima da caminhada com a velocidade específica de *endurance* foi de 20 minutos. Os sinais vitais foram mensurados nos mesmos momentos descritos para o SWTI e para a interrupção do teste foram seguidos os mesmos critérios utilizados no SWTI.

3.4.7. Dilatação Mediada por fluxo

A função endotelial foi avaliada conforme a porcentagem de dilatação da artéria mediada pelo fluxo (FMD). A aferição da FMD da artéria braquial foi realizada de acordo com as diretrizes previamente resumidas (40,67). A mudança no diâmetro da artéria braquial foi mensurada através da ultrassonografia vascular com Doppler colorido (GE Vividi Ultrassom portátil), antes e após a hiperemia reativa que foi provocada pela insuflação de um manguito de pressão.

Um transdutor de ultrassom de matriz linear de alta resolução (> 10MHz) foi usado para a imagem longitudinal da artéria braquial em repouso. Um manguito de pressão arterial (PA) foi insuflado por pressão supra sistólica por 5 minutos no antebraço. Depois que o manguito é liberado, a artéria se dilata em resposta à liberação de ON mediada por estresse de cisalhamento e a dilatação máxima ocorre tipicamente entre 45 e 120 segundos (68).

Previamente, na avaliação da artéria braquial o indivíduo foi posicionado em decúbito dorsal, com o braço dominante estendido lateralmente (90°). Aproximadamente três centímetros acima da fossa cubital foram identificados

através da ultrassonografia com Doppler a imagem da artéria braquial. Após visualização linear do vaso, foi realizado congelamento da tela para obtenção das medidas do calibre arterial. Uma média de três medidas foram obtidas e realizadas na linha de base durante pelo menos 1 minuto. Na sequência, um manguito de pressão foi posicionado distalmente à localização da artéria braquial. O manguito foi insuflado a uma pressão de 200-250 mmHg por 5 minutos e após este período foi desinsuflado lentamente. Então, foram realizadas novas medidas do calibre do vaso (média de três medidas) durante aproximadamente 3 minutos, foram coletados sinais vitais (frequência cardíaca, pressão arterial e glicemia) antes e depois do ultrassom e exercício, sendo que, no pós-exercício houve repouso de aproximadamente 30 minutos para nova aferição. Foi calculada a velocidade do fluxo sanguíneo ($\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$) dividido pelo diâmetro (cm) de acordo com pesquisadores (69) para facilitar o processo foi utilizado o software GraphPad Prism 5.

É importante salientar que todo o processo de coleta ocorreu em conformidade às diretrizes, logo todos os exames foram realizados sempre por um mesmo profissional, com objetivo de redução de variabilidade entre as avaliações e aumento da reprodutibilidade. Para garantir boa qualidade da coleta e resultados fidedignos, os participantes foram orientados quanto a não ingestão de alguns alimentos, cafeína, consumo de álcool, e/ou uso de drogas, não privação de sono e não realização de exercício físico pré-teste. Já que são fatores importantes que podem interferir na resposta endotelial (70).

O valor da FMD foi obtido por meio da seguinte fórmula: $\text{FMD (\%)} = [(D2 - D1) / D1] \times 100$, onde D1 = diâmetro basal e D2 = diâmetro pós-oclusão. Os valores de FMD maiores que 10% foram considerados normais (71).

3.5. Exercício Intervalado de Alta Intensidade

Exercício foi supervisionado realizado em esteira ergométrica (*Athletic Extreme*), com duração de 24 min (5 min de aquecimento, 14 minutos de IAI e 5 min de desaquecimento/relaxamento). O protocolo HIIT totaliza 14 minutos e foi composto por: 10 X *sprint* de 30 segundos separado por 60 segundos de pausa ativa com inclinação de 2 graus e 4,0 km/h de velocidade. Após aquecimento (velocidade de 4,0 km/h sem inclinação ou aproximadamente 60% da FC

máxima), os indivíduos realizaram as fases de *sprint* com a máxima velocidade e inclinação. Intensidade do exercício: atingir valores $\geq 85\%$ da FC máxima para a idade. Foi calculado a frequência cardíaca de recuperação (FC pico – FC repouso após 1 minuto) para avaliar prognóstico dos pacientes, sendo que o preditor de mortalidade pode ser um valor < 13 (72).

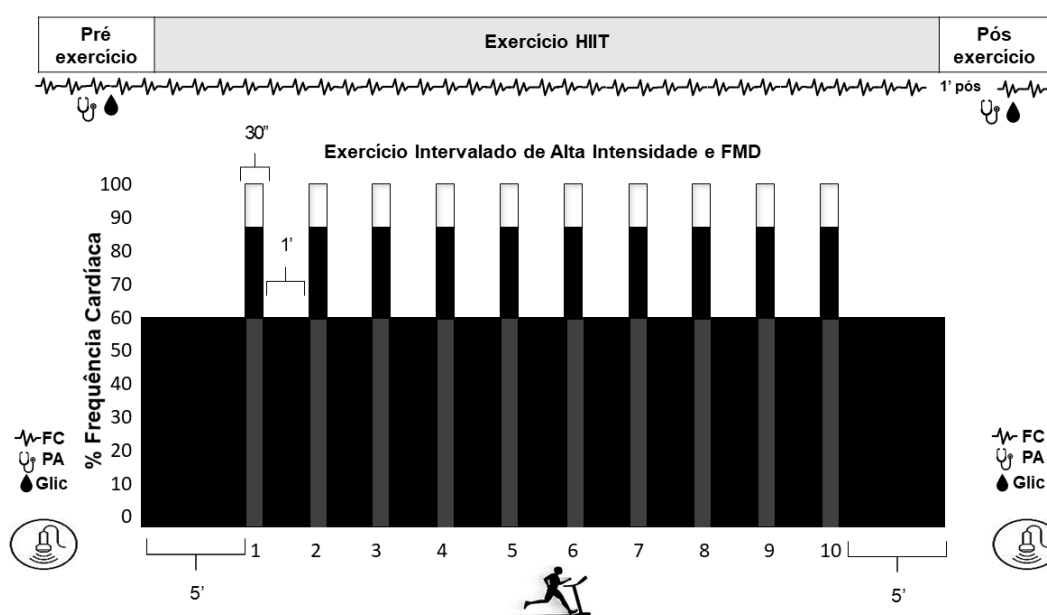


Figura 2: Esquema ilustrando o ensaio experimental, com o protocolo de HIIT.

Legenda: HIIT: Intervalado de Alta Intensidade; FMD: Dilatação Mediada pelo Fluxo; FC: Frequência Cardíaca; PA: Pressão Arterial; Glic: Glicose.

3.6 Exercício aeróbio contínuo moderado

O exercício foi supervisionado realizado em esteira ergométrica (*Athletic Extreme*), com duração de 24 min. O protocolo MOD totalizará em 24 min contínuos de exercício aeróbio contínuo. Intensidade do exercício: Foi de 50 a 70% da FC máxima para a idade.

A FC foi monitorada por frequencímetro (Polar F4M BLK, Finlândia) e o esforço percebido foi quantificado através da escala de Borg antes, durante e após o exercício. A pressão arterial e a glicemia (*On Call Plus*) também foram

verificadas antes e após o exercício. Pacientes avaliados com glicemia abaixo de 80 mg/dL foram ofertados 14g de carboidrato líquido para ação rápida, em seguida serão liberados para realizar a atividade (39).

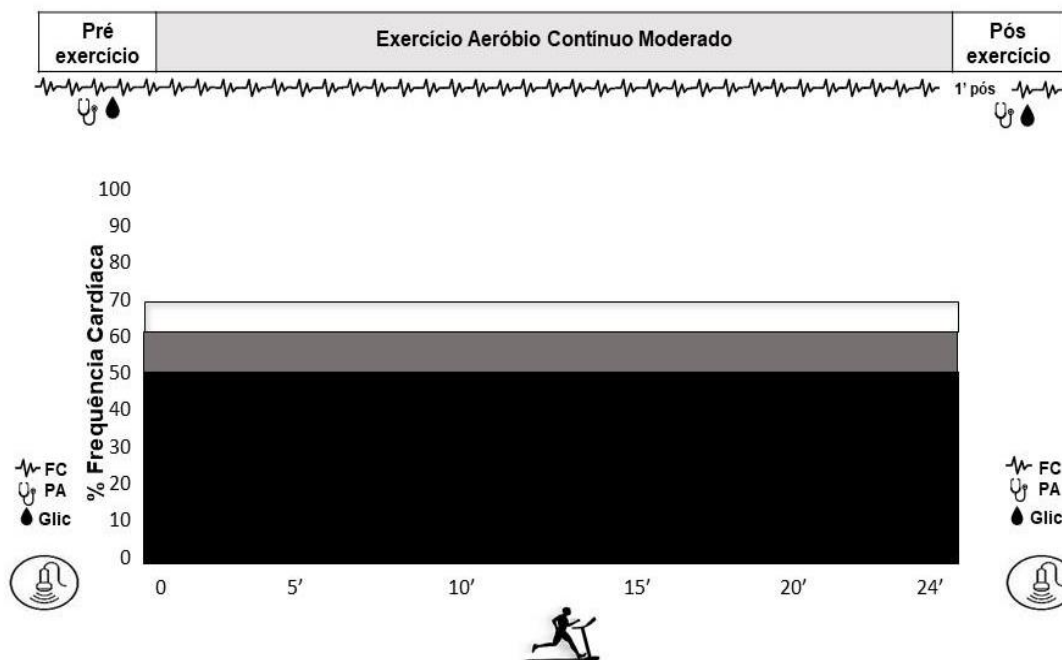


Figura 3: Esquema ilustrando o ensaio experimental, com o protocolo de exercício MOD.

Legenda: MOD: Aeróbio Contínuo Moderado; FMD: Dilatação Mediada pelo Fluxo; FC: Frequência Cardíaca; PA: Pressão Arterial; Glic: Glicose.

3.7. Análise estatística

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro Wilk. Os dados paramétricos foram expressos em média \pm desvio padrão ou frequências absoluta e relativa (%), além de avaliar e comparar os efeitos dos diferentes tipos de exercício físico sobre o status cardiometabólico e função endotelial em pacientes diabéticos do tipo 2.

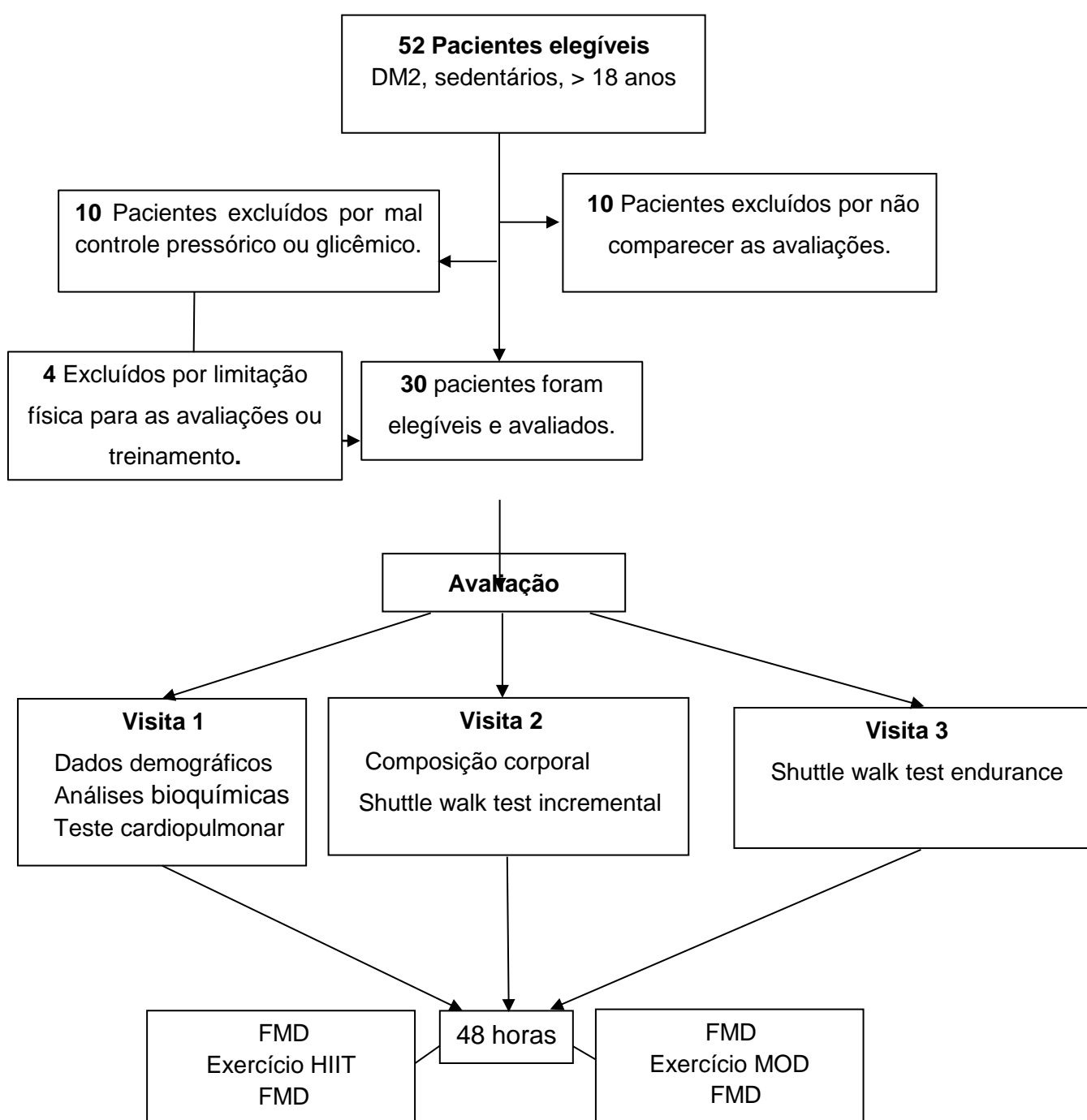
Na análise descritiva as variáveis do estudo foram apresentadas no formato de tabelas e gráficos *Box-plot*. Para comparação de variáveis com distribuição normal foi utilizado o Teste t os não paramétricos em mediana e (IQ25-75%). Os dados foram analisados utilizando-se o programa SPSS *Statistical Package for*

the Social Sciences for Windows®, versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). O nível de significância estatística adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

O cálculo amostral foi baseado no estudo de Lyall et al (73) que determinou diferenças na função endotelial antes e após exercício agudo Pré 7,23 (3,55) e pós 10,54 (3,97), com α de 0,05 e β de 0,8, n 15 indivíduos.

3.8. Fluxograma do estudo

O fluxograma do estudo é baseado nas recomendações do *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)*.



4. Resultados

Estudo 1: Efeito agudo do exercício aeróbico intervalado de alta intensidade comparado ao aeróbio contínuo moderado sobre o status cardiometabólico e função endotelial em pacientes diabéticos tipo 2.

Estudo 2: Relação entre função endotelial, capacidade física e recuperação da frequência cardíaca em pacientes diabéticos tipo 2 como preditores de prognóstico.

Estudo 1: Efeito agudo do exercício aeróbico intervalado de alta intensidade comparado ao aeróbio contínuo moderado sobre o status cardiometabólico e função endotelial em pacientes diabéticos tipo 2.

INTRODUÇÃO

Em 2016, as doenças cardiovasculares (DCV), com foco nas doenças cardíacas, ocuparam o primeiro lugar no Brasil em mortalidade em ambos os gêneros e em anos de vida ajustados por incapacidade (Disability Adjusted Life Of Years -DALYs) (1). Vale ressaltar também que os custos de internação e tratamento do Sistema Único de Saúde (SUS) são elevados, além dos custos indiretos causados pela redução da produtividade, absenteísmo e impactos negativos na qualidade de vida das pessoas afetadas e seus familiares (2,3).

Um estilo de vida sedentário foi reconhecido como um fator de risco independente para o desenvolvimento prematuro de doença cardíaca coronária (DCC) e a inatividade física está associada a pelo menos um aumento de duas vezes no risco de eventos coronários. É sabido que, o exercício físico regular está associado a uma redução significativa para o risco cardiovascular (4) ajuda a prevenir eventos cardíacos primários e secundários (5,6).

No entanto, o mecanismo pelo qual o exercício físico promove a redução dos eventos cardiovasculares ainda não foi totalmente elucidado (6). Foi proposto adaptações na estrutura vascular e função endotelial relacionado ao exercício físico e pode desempenhar um papel importante na prevenção de incidentes cardiovasculares (7).

A função endotelial prejudicada, também chamada de disfunção endotelial, pode contribuir para o prognóstico (8–10) e no reconhecimento de indivíduos de alto risco de evoluir com doenças cardiovasculares, (11,12), além de estarem relacionados a diversos fatores de riscos cardiovasculares, como dislipidemia, tabagismo, falta de exercícios físico, obesidade, hipertensão, diabetes e envelhecimento (12–14).

Evidências (15) sugerem que a diabetes e a resistência à insulina causam uma combinação de disfunções endoteliais, que podem diminuir o papel

antiaterogênico do endotélio vascular. Ambos, resistência à insulina e disfunção endotelial parecem preceder o desenvolvimento de manifestações hiperglicemia em pacientes com diabetes tipo 2.

A melhoria da função endotelial determinado pelo aumento no valor de dilatação mediada por fluxo (FMD) vem amplamente relatado em diferentes grupos de indivíduos após um período de treinamento ou exercício por meio de diferentes tipos de exercícios (16,17), alguns estudos mostraram um progresso significativo depois de apenas 2 semanas (7,18).

O aumento acentuado da função endotelial após um único exercício também é afetado pela Restrição do Fluxo Sanguíneo (BFR). Estudos relataram um aumento significativo na FMD mostrando que a adição de BFR apenas suprime a resposta aguda do braço no qual foi feita a oclusão (Tinken et al., 2009; Tinken et al., 2010). Valores subagudos de FMD mais elevados foram observados 1 hora após um único exercício (Atkinson et al., 2015; Harris et al., 2008), além de aumento da reatividade vascular (19).

O exercício físico é considerado um pilar no controle do diabetes tipo 2, que está associado ao comprometimento da função endotelial (20). Um estudo de meta-análise (20) revelou que o exercício físico melhorou significativamente a função endotelial em pacientes com diabetes tipo 2, no entanto, não forneceram evidências de que o exercício aeróbio intervalado de alta intensidade foi superior ou não ao exercício aeróbio contínuo de intensidade moderada na melhora da função endotelial. Logo, a associação destes exercícios físicos com a função endotelial em pacientes com diabetes tipo 2 não foi totalmente compreendida.

Diante dessa situação, este estudo teve como objetivo verificar os efeitos agudos dos exercícios intervalados de alta intensidade (HIIT) e moderado (MOD) com sobre a função endotelial de pacientes diabéticos tipo 2. Especula-se que os efeitos agudos na função endotelial, hemodinâmicos e de glicemia seriam benéficos no HIIT comparados com o MOD.

Resultados

Os dados demográficos dos pacientes estão representados na tabela 3. Nenhum indivíduo reportou o diagnóstico de doenças não controladas como HAS e DM ou fatores que limitem a execução de qualquer uma das avaliações e/ou exercício do estudo.

Tabela 3. Características da população estudada (n=30).

Variáveis	Valores
Gênero F/M	30 (19/11)
Idade (anos)	55,30 ± 12,58
Tempo de doença (anos)	10,16 ± 8,83
Exames laboratoriais	
Hemoglobina glicada (%)	7,73 ± 1,55
Colesterol total (mg/dL)	172,58 ± 41,70
Triglicérides (mg/dL)	169 ± 115,98
Bioimpedância	
Índice de massa corporal (kg/m ²)	29,51 ± 3,72
Massa magra (%)	63,53 ± 5,7
Massa gorda (%)	35,90 ± 8,15
Comorbidades	
Hipertensão arterial	28 (93,3)
Dislipidemia	18 (60)
Ex-tabagismo	9 (30)
Medicações utilizadas	
Antidiabético oral	30 (100)
Insulina	13 (43,33)
Anti-hipertensivo	28 (93,3)
Para tratamento de dislipidemia	18 (60)

Legenda: Dados apresentados em valor absoluto e percentual ou média ± desvio padrão.
F= feminino; M= masculino. Valores apresentados como média ± desvio padrão.

Na primeira visita foram coletados os dados demográficos e encontramos uma correlação inversa quanto ao tempo de doença e SWTI ($r = -0,49$ $p = 0,00$), o SWTE também foi encontrado correlação oposta relacionado ao tempo de doença ($r = -0,55$ $p = 0,00$), e uma correlação positiva com tempo de doença e IMC, ($r = 0,38$ $p = 0,03$). O IMC e o diâmetro basal da artéria tiveram uma fraca correlação positiva com ($r = 0,39$ $p = 0,03$).

A tabela 4 mostra o comportamento deste marcador de função endotelial pós-exercício agudo em ambos os exercícios. A FMD (%) esteve comprometida significativamente em 10 dos pacientes em seus valores basais $7,9 \pm 9,2$, considerando como normal valor acima de 7%. A comparação deste marcador endotelial o Δ FMD mostrado na figura 4 nos exercícios agudos, houve um aumento relevante do Δ FMD (%) no HIIT referente ao MOD com $6,1 \pm 7,9$ e $0,5 \pm 9$ respectivamente e $p = 0,03^*$, correspondendo a uma melhora significativa na dilatação mediada pelo fluxo no HIIT ($p = 0,03$).

Não houve alterações significativas no diâmetro basal da artéria (mm) comparando os exercícios MOD e HIIT respectivamente $-0,24 \pm 0,39$ e $0,16 \pm 0,45$ com $p = 0,5$. A recuperação após o exercício agudo foi avaliada com o Δ da FC (FC máxima – FC de repouso após um minuto) no qual notou-se que uma boa saúde cardiovascular e prognóstico clínico favorável em ambos os exercícios $17,7 \pm 6$ e 18 ± 5 com $p = 0,8$. Valores relativos a tempo até o pico de dilatação, AUC_{SR} e fluxo sanguíneo estão expostos na tabela 4. Não encontramos efeitos significativos no pico do diâmetro (mm), taxa de cisalhamento (AUC_{SR}) e no Borg comparando os exercícios $p > 0,05$.

No entanto, foram encontrados valores significativos nas análises de SR anterógrado e retrógrado que correspondem a aterogênese desses indivíduos com valores de $p = 0,00$ e $p = 0,05$, respectivamente e expressos nas figuras 5 e 6. Resultados do test t student não demonstram valores significativos relativos à pressão arterial sistólica e diastólica com $p > 0,05$ entre os exercícios. Não existiu interação significativa quanto a glicemia entre os exercícios $p = 0,4$, porém houve interação significativa quando comparados os exercícios separadamente como demonstrado na figura 7 e 8.

Tabela 4. Perfil da dilatação mediada por fluxo (FMD) depois do exercício MOD e HIIT.

Variáveis	MOD (27)	HIIT (30)	p
Diâmetro Basal (mm)	-0,24 ± 0,39	0,16 ± 0,45	0,5
Δ FMD%	0,5 ± 9	6,1 ± 7,9	0,03*
Pico do diâmetro (mm)	-0,08 ± 0,56	-0,03 (2,9-4,5)	0,7
AUC _{SR} /100 (cm.s ⁻¹)	27,33 ± 184,13	-44,89 ± 250,52	0,2
SR _{ANT} (cm.s ⁻¹)	116,7 (64-170,7)	201,4 (155-246,6)	0,00*
SR _{RET} (cm.s ⁻¹)	-13,0 (-17,1[-4,1])	-6,9(-10,8 [-0,6])	0,05*
FC (bpm)	84 ± 8,2	95,7 ± 13,7	0,00*
Δ FC	17,7 ± 6	18 ± 5	0,8
Glicemia (mg/dL)	131(81-182)	123(97-148)	0,4
PAS (mmHg)	122 ± 18,9	129 ± 10,7	0,1
PAD (mmHg)	80 ± 13,8	78 ± 8,3	0,7
Borg Dispneia	0,2(-0,20-0,7)	0,5(-0,1-1,1)	0,6
Borg MMII	0,3(-0,01-0,6)	0,9(0,2-1,6)	0,08

Dados expressos em valor absoluto, média ± desvio padrão e mediana intervalo interquartil 25-75%. Variáveis numéricas foram comparadas com teste t de Student ou Wilcoxon dependendo da distribuição em relação a curva de Gauss. *p < 0,05 e **p < 0,00 MOD vs HIIT. Legenda: FMD = Dilatação mediada pelo fluxo; AUC_{SR} = área sob a curva da taxa de Cisalhamento; SR_{ANT} = Taxa de cisalhamento anterógrado; SR_{RET} = Taxa de cisalhamento retrógrado; FC = Frequência Cardíaca; PAS = Pressão arterial sistólica; PAD = Pressão arterial diastólica.

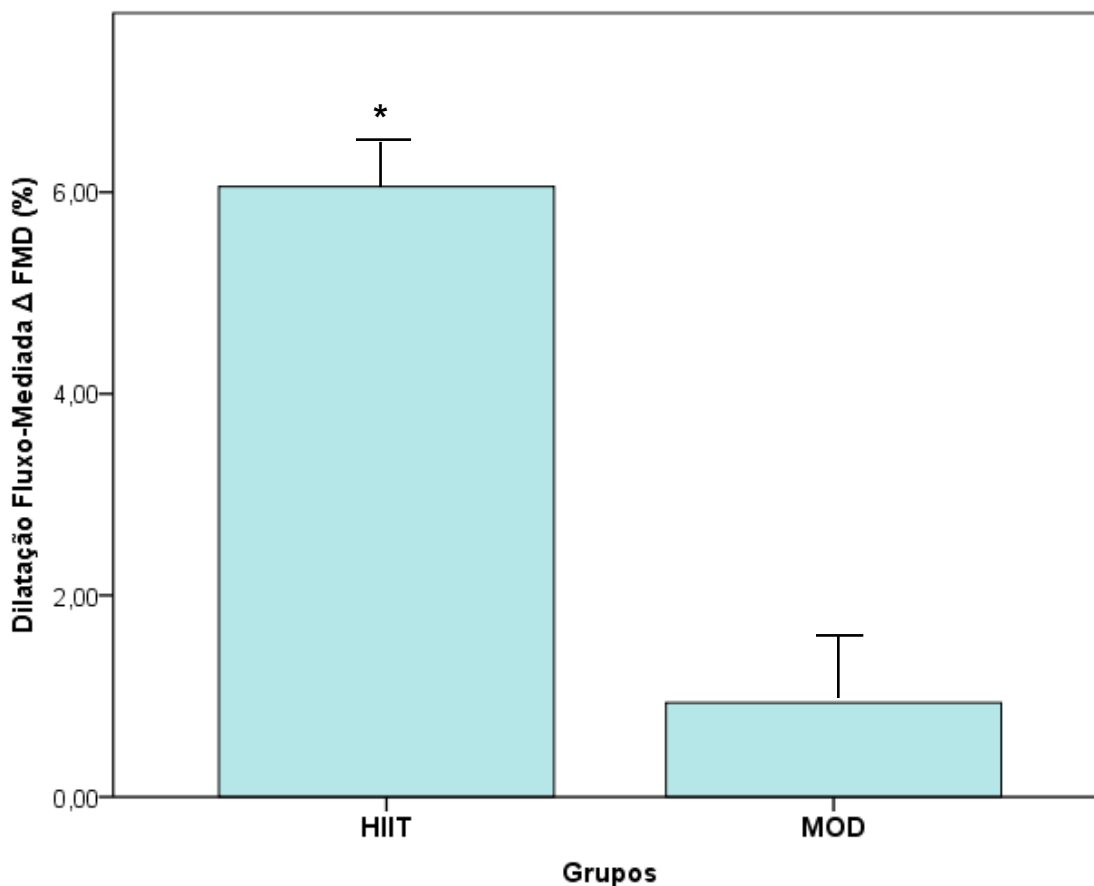


Figura 4: Comportamento da Δ FMD% da artéria braquial pós exercício HIIT e MOD. * $p = 0,03$ vs pós exercício. Legenda: FMD% - dilatação fluxo mediada, HIIT – exercício intervalado de alta intensidade, MOD – exercício Moderado.

O componente anterógrado é maior nos pós exercício HIIT agudo relacionado ao MOD com valor de $Z = -2,824$ e $p = 0,00^*$ como mostra na figura 5. O componente retrógrado (pró aterogênico) mostrado na figura 6 é menor no pós exercício moderado comparado ao HIIT agudo com valores de $Z = -1,914$ e $p = 0,05^*$.

Logo, pode-se entender que o exercício agudo moderado tem uma resposta melhor ao que tange o componente pró-aterogênico comparado ao HIIT, em contrapartida no HIIT agudo houve uma resposta melhor no componente anti aterogênico comparado ao exercício agudo moderado.

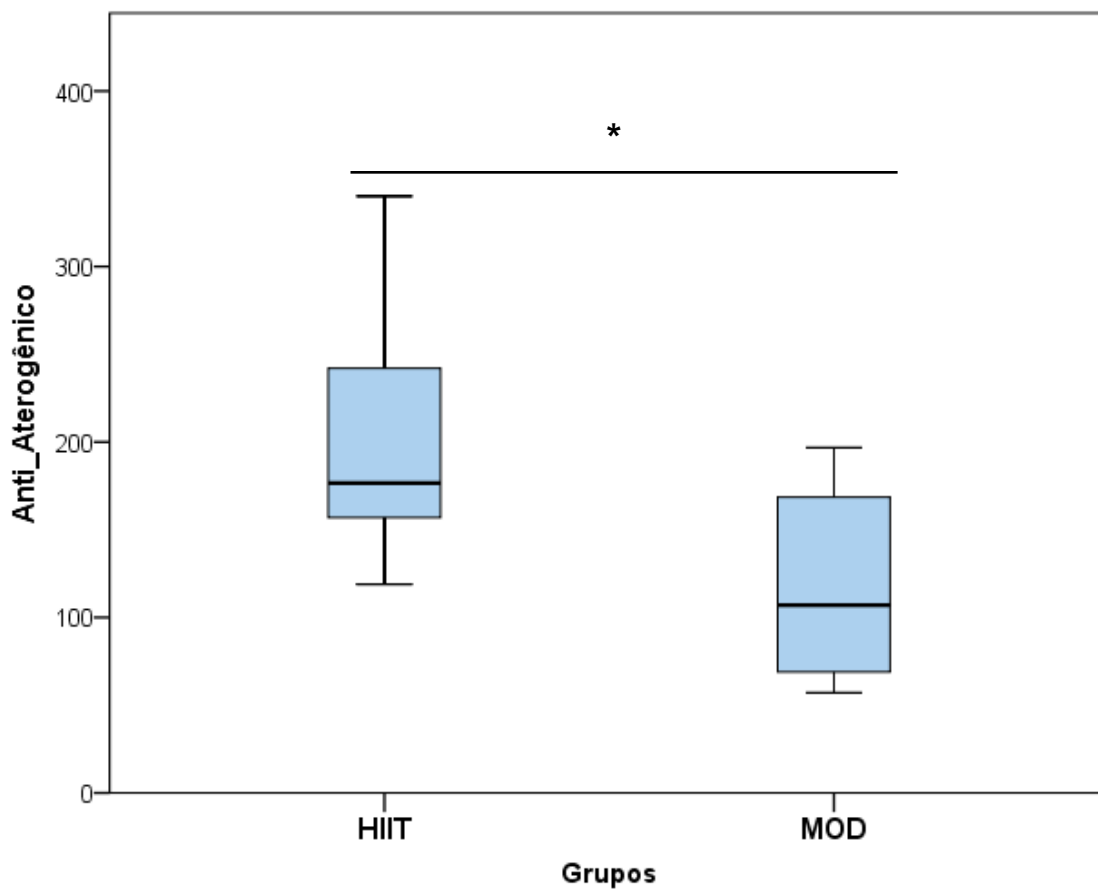


Figura 5: Comportamento Anterógrado da artéria braquial pós exercício HIIT vs MOD. * $p = 0,00$ pós exercício. Legenda: HIIT – exercício intervalado de alta intensidade, MOD – exercício Moderado.

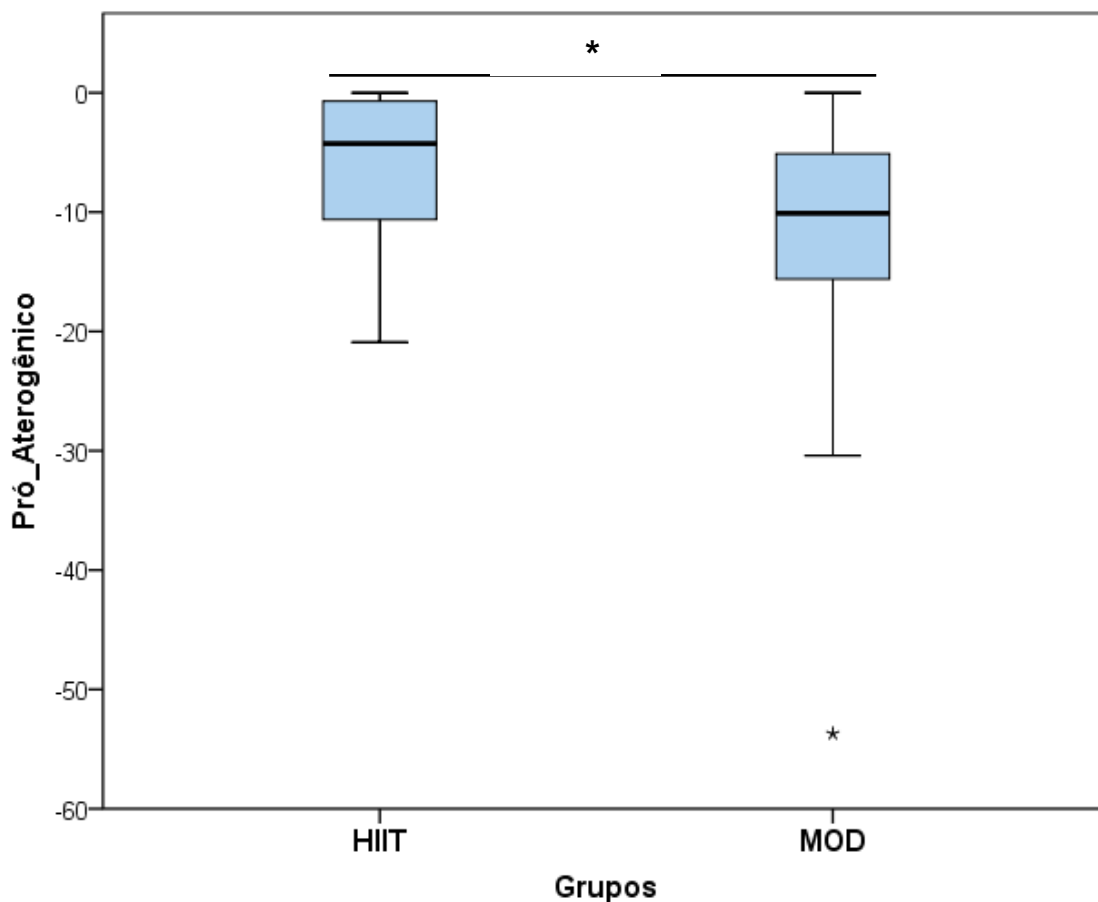


Figura 6: Comportamento Retrógrado da artéria braquial pós exercício HIIT vs MOD. * $p = 0,05$ pós exercício. Legenda: HIIT – exercício intervalado de alta intensidade, MOD – exercício moderado.

Não foram encontrados efeitos significativos no comportamento da glicemia comparando os exercícios, mas foi evidenciado um melhor controle quando comparados entre eles pós exercício MOD = com valores de $Z = -2,341$ e $p = 0,01^*$ e HIIT com $Z = -3,360$ e $p = 0,00^*$ como mostra na figura 7 e 8, o que corrobora com a ideia de que ambos os exercícios podem controlar a glicemia desta população.

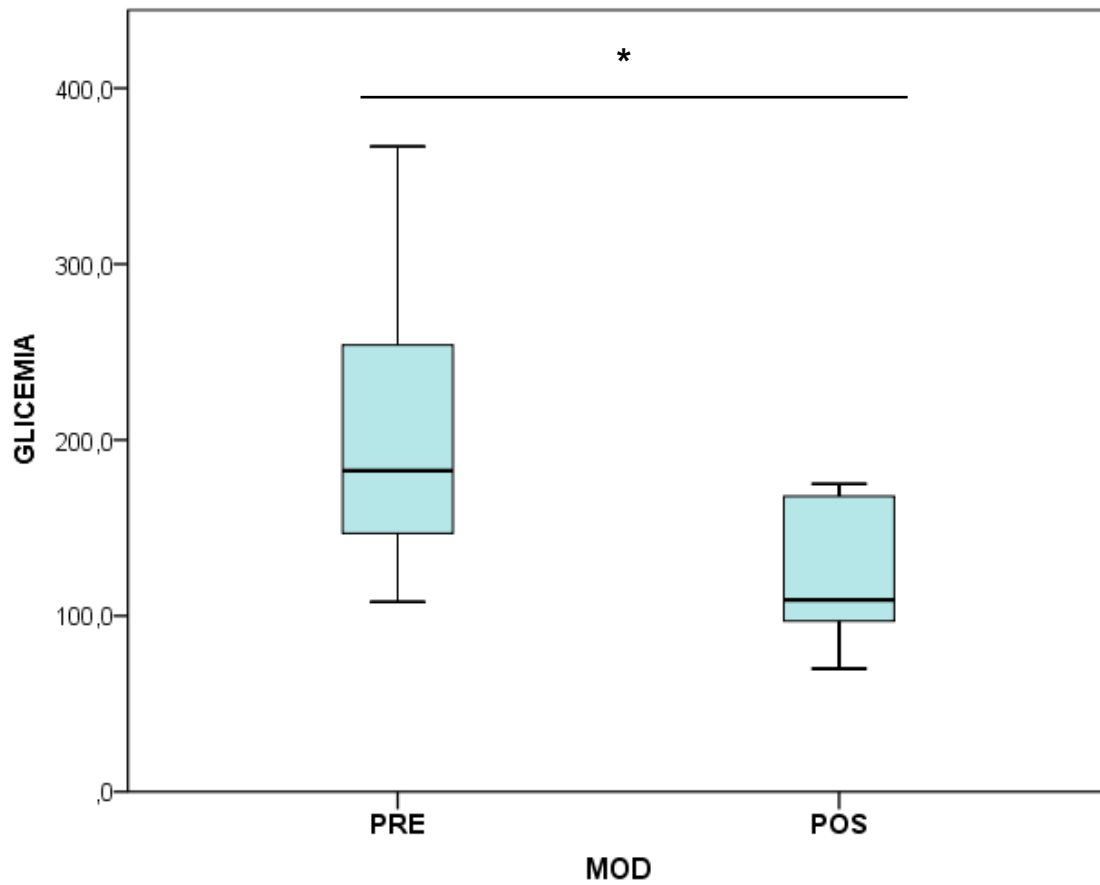


Figura 7: Box-Plot do comportamento da glicemia (mg/dL) pré e pós exercício agudo moderado. * $p < 0,01$. Legenda: MOD – exercício moderado.

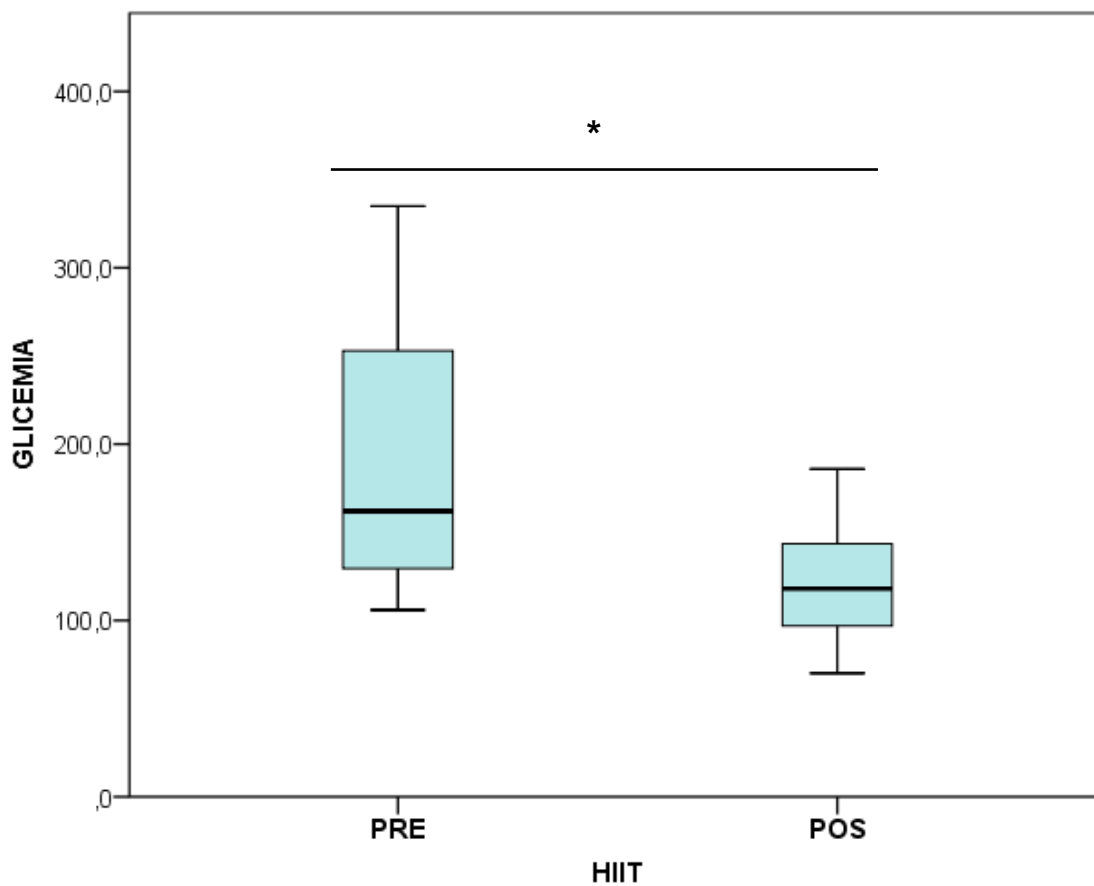


Figura 8: Box-Plot do comportamento da glicemia (mg/dL) pré e pós exercício intervalado de alta intensidade. * $p < 0,00$. Legenda: HIIT – exercício intervalado de alta intensidade

Nenhum evento adverso foi registrado durante ou após a realização do protocolo HIIT ou MOD, o que demonstrou ser seguro para os indivíduos com DM2 e idosos presentes no estudo.

Discussão

Este estudo verificou os efeitos agudos dos exercícios intervalados de alta intensidade (HIIT) e moderado (MOD) sobre a função endotelial e status cardiometabólico de pacientes diabéticos tipo 2. Os principais achados foram o comportamento do FMD comparando os exercícios HIIT e MOD, em que ambos tiveram elevação pós exercício, porém no HIIT a sua melhora aguda foi mais expressiva, um estudo (10) avaliou a FMD como preditor de eventos cardiovasculares futuros, mas acrescenta muito pouco à precisão prognóstica dos escores/fatores de risco cardiovasculares tradicionais em idosos.

O diâmetro da artéria FMD e braquial pode ter valores preditivos semelhantes para eventos cardiovasculares em idosos. Melhorias na aptidão cardiovascular e física geral são razões amplas para utilizar o exercício físico moderado onde foi analisado um menor risco para parada cardíaca primária (74). Além disso, um estudo (75) avaliou 10.261 adultos com exercícios leve, moderado e vigoroso e inclusive a atividade física foi associada a um menor risco de mortalidade por doença cardiovascular independente dos fatores de risco tradicionais e inflamatórios, porém é necessário propor um melhor volume de exercício para a população (76).

Até o momento, não há pesquisas sobre este delineamento, mas nesta série de estudos (77,78) verifica-se que a pesquisa em % FMD, fluxo sanguíneo baseado no exercício intervalado resistido de intensidade moderada e aeróbio em indivíduos com DM2, sedentários e treinados, resultados semelhantes foram obtidos no exercício aeróbio.

Diferente dos últimos resultados do mesmo grupo de pesquisa (79) este último avaliou a função endotelial pelo percentual de FMD após 30 minutos, e constatou que os pacientes com DM2 não mudaram significativamente após o treinamento, o que pode comprovar que a diferença de idade entre os indivíduos avaliados, a complexidade do DM2, os medicamentos e o tempo de doença, mas encontraram mudanças positivas na velocidade do fluxo sanguíneo, e a taxa de cisalhamento também teve resultados satisfatórios o que corroborou com os nossos achados.

Um recente estudo (80) avaliou um grupo de jovens saudáveis que tiveram uma redução da FMD após uma única sessão de exercício resistido. Estudos têm demonstrado (7,17) que o ajuste do padrão de fluxo sanguíneo e da taxa de cisalhamento pode ser devido às alterações agudas e crônicas da função endotelial causadas pelo exercício. No nosso estudo, a taxa de cisalhamento anterógrada referente ao componente antiaterogênico foi significativamente positiva no HIIT comparado ao MOD pós exercício.

A taxa de cisalhamento retrógrada aumentou após a realização do exercício MOD. Desse modo nós estabelecemos que a BFR é prejudicial à resposta aguda da FMD observada após uma sessão de exercício MOD, esse resultado pode ser explicado pelas alterações no padrão do fluxo sanguíneo e taxas de cisalhamento.

O componente anterógrado do fluxo sanguíneo representa um importante estímulo fisiológico para o endotélio vascular, sendo associados a adaptações benéficas na função endotelial até na ausência do estímulo do exercício (81). A taxa de cisalhamento anterógrada não é afetada pela BFR, porém o aumento do componente retrógrado em resposta a insuflação do manguito sim e foi previamente demonstrado na literatura (17), estudos têm demonstrado uma relação dose-resposta significativa entre a pressão no manguito e a magnitude de aumento na taxa de cisalhamento retrógrada (7,43).

Pesquisa realizada (81) não encontraram diferenças na função endotelial no paciente com DM2 e com doença coronariana, após a atividade física, porém houve redução da HbA1c, correlacionando então menor ativação da função endotelial com a redução do HbA1c, o que corrobora com nossos achados referente a glicemia que diminuiu pós exercício agudo HIIT e MOD, uma vez que o controle glicêmico depende do HbA1c o que pode estar relacionada aos efeitos benéficos dos exercícios propostos.

Apenas uma única sessão de ambos os exercícios pode diminuir a glicemia, o que sugere que estes tipos de exercícios podem melhorar o controle glicêmico desses indivíduos, pelo aumento do fluxo sanguíneo e a liberação de glicose para os músculos esqueléticos também importante para o aumento da eliminação de glicose em todo o corpo, (82), porém não houve valores significativos quando comparados entre eles.

Conclusão

Uma única sessão de exercício HIIT provocou uma melhora aguda na função endotelial logo após o término do exercício, comparado ao exercício MOD. Insuflar o manguito a 200 mmHg ao braço dominante pode suprimir essa reação aguda. Esses resultados podem ser devidos às mudanças nos padrões de fluxo sanguíneo observadas após o exercício com fluxo sanguíneo restrito, principalmente o aumento da taxa de cisalhamento retrógrado. O componente antiaterogênico foi positivo no HIIT comparado ao MOD pós exercício. Contudo, o HIIT mostrou-se mais efetivo para uma possível proteção cardiovascular, mesmo que ambos os exercícios tiveram uma resposta positiva ao controle glicêmico nos pacientes diabéticos tipo 2.

Limitações

Algumas limitações da nossa pesquisa valem a pena discutir. Primeiro, o número de coletas subagudas após o exercício para avaliar a FMD foi limitado a uma vez. Mais medições de FMD após o exercício podem ser benéficas, embora os principais achados possam ser semelhantes aos nossos resultados. Nosso estudo é limitado à mesma população. Essas questões precisam ser estudadas no futuro.

Estudo 2: Recuperação da frequência cardíaca como preditor de risco cardiovascular em pacientes diabéticos tipo 2.

Introdução

Em 2016, as doenças cardiovasculares (DCV), com foco nas doenças cardíacas, ocuparam o primeiro lugar no Brasil em mortalidade em ambos os gêneros e em anos de vida ajustados por incapacidade (*Disability Adjusted Life Of Years -DALYs*) (1). Vale ressaltar também que os custos de internação e tratamento do Sistema Único de Saúde (SUS) são elevados, além dos custos indiretos causados pela redução da produtividade, absenteísmo e impactos negativos na qualidade de vida das pessoas afetadas e seus familiares (2,3).

Um estilo de vida sedentário foi reconhecido como um fator de risco independente para o desenvolvimento prematuro de doença cardíaca coronária (CHD) e a inatividade física está associada a pelo menos um aumento de duas vezes no risco de eventos coronários. É sabido que, o exercício físico regular está associado a uma redução significativa para o risco cardiovascular (4) ajuda a prevenir eventos cardíacos primários e secundários (5,6).

No entanto, o mecanismo pelo qual o exercício físico promove a redução dos eventos cardiovasculares ainda não foi totalmente elucidado (6). Foi proposto adaptações na estrutura vascular e função endotelial relacionado ao exercício físico e pode desempenhar um papel importante na prevenção de incidentes cardiovasculares (7).

A função endotelial prejudicada, também chamada de disfunção endotelial, pode contribuir para o prognóstico (8–10) e no reconhecimento de indivíduos de alto risco de evoluir com doenças cardiovasculares, (11,12), além de estarem relacionados a diversos fatores de riscos cardiovasculares, como dislipidemia, tabagismo, falta de exercícios físico, obesidade, hipertensão, diabetes e envelhecimento (12–14).

Evidências (15) sugerem que a diabetes e a resistência à insulina causam uma combinação de disfunções endoteliais, que podem diminuir o papel antiaterogênico do endotélio vascular. Ambos, resistência à insulina e disfunção

endotelial parecem preceder o desenvolvimento de manifestações hiperglicemia em pacientes com diabetes tipo 2.

Um estudo Jae et al. (83) pesquisaram a reserva da frequência cardíaca de exercício e de recuperação previam a incidência de diabetes tipo 2 em homens saudáveis, sugerindo que a disfunção autonômica pode estar associada a uma maior probabilidade de desenvolvimento desse fator de risco cardiometabólico.

A recuperação da frequência cardíaca muito bem descrita na literatura, Qiu et al. e Hung et al. (84,85) e por muitos anos utilizada para avaliar prognóstico de indivíduos saudáveis ou não, foi sugerido que a ligação entre a recuperação da FC e a mortalidade pode estar relacionada ao tônus vagal e aptidão física e também algumas ferramentas para avaliar a capacidade física são usadas, mas ainda não foi encontrado estudos que os comparem para avaliar a relação entre essas ferramentas supracitadas.

Diante dessa situação, este estudo teve como objetivo verificar a relação entre a FMD e a recuperação da frequência cardíaca e capacidade física nos pacientes diabéticos tipo 2. Especula-se que há relação entre eles, sejam positivas ou negativas, onde quanto menor o FMD, menor a sua capacidade física e, contudo, menor a recuperação da frequência cardíaca. Assim, podendo predizer o prognóstico do paciente diabético tipo 2.

Resultados

Os dados demográficos dos pacientes estão representados na tabela 3. Nenhum indivíduo reportou o diagnóstico de doenças não controladas como HAS e DM ou fatores que limitem a execução de qualquer uma das avaliações e/ou exercício do estudo.

Tabela 3. Características da população estudada (n=30).

Variáveis	Valores
Gênero F/M	30 (19/11)
Idade (anos)	55,30 ± 12,58
Tempo de doença (anos)	10,16 ± 8,83
Exames laboratoriais	
Hemoglobina glicada (%)	7,73 ± 1,55
Colesterol total (mg/dL)	172,58 ± 41,70
Triglicérides (mg/dL)	169 ± 115,98
Bioimpedância	
Índice de massa corporal (kg/m ²)	29,51 ± 3,72
Massa magra (%)	63,53 ± 5,7
Massa gorda (%)	35,90 ± 8,15
Comorbidades	
Hipertensão arterial	28 (93,3)
Dislipidemia	18 (60)
Ex-tabagismo	9 (30)
Medicações utilizadas	
Antidiabético oral	30 (100)
Insulina	13 (43,33)
Anti-hipertensivo	28 (93,3)
Para tratamento de dislipidemia	18 (60)

Legenda: Dados apresentados em valor absoluto e percentual ou média ± desvio padrão. F= feminino; M= masculino. Valores apresentados como média ± desvio padrão.

Na primeira visita foram coletados os dados demográficos e encontramos uma correlação inversa quanto ao tempo de doença e SWTI ($r = -0,49$ $p = 0,00$). A tabela 4 mostra o comportamento do marcador de função endotelial pós-exercício agudo em ambos os exercícios. A FMD (%) esteve comprometida significativamente em 10 dos pacientes em seus valores basais $7,9 \pm 9,2$, considerando como normal valor acima de 7% aproximadamente.

Tabela 4. Dados descritivos dos instrumentos de avaliação.

SWTI (m)	$431,0 \pm 144,0$
SWTI (%) prev	$60,80 \pm 19,51$
Δ FC	18 ± 5
Δ FMD (%)	$6,1 \pm 7,9$
FMD (%)	$7,9 \pm 9,2$

Dados expressos em valor absoluto, média \pm desvio padrão e mediana intervalo interquartil 25-75%. Legenda: SWTI (m): distância percorrida do *shuttle walk test* incremental (SWTI) em metros; SWTI (%): porcentagem do previsto da distância percorrida do *Shuttle walk test* incremental em metros FMD = Dilatação mediada pelo fluxo; FC = Frequência Cardíaca.

Foram encontradas forte correlações positivas na recuperação da FC com delta FMD% ($r = 0,6$; $P = 0,00^*$), demonstrada na Figura 1. Que pode corresponder a quanto maior a recuperação da FC maior o delta FMD % e, contudo, um bom prognóstico.

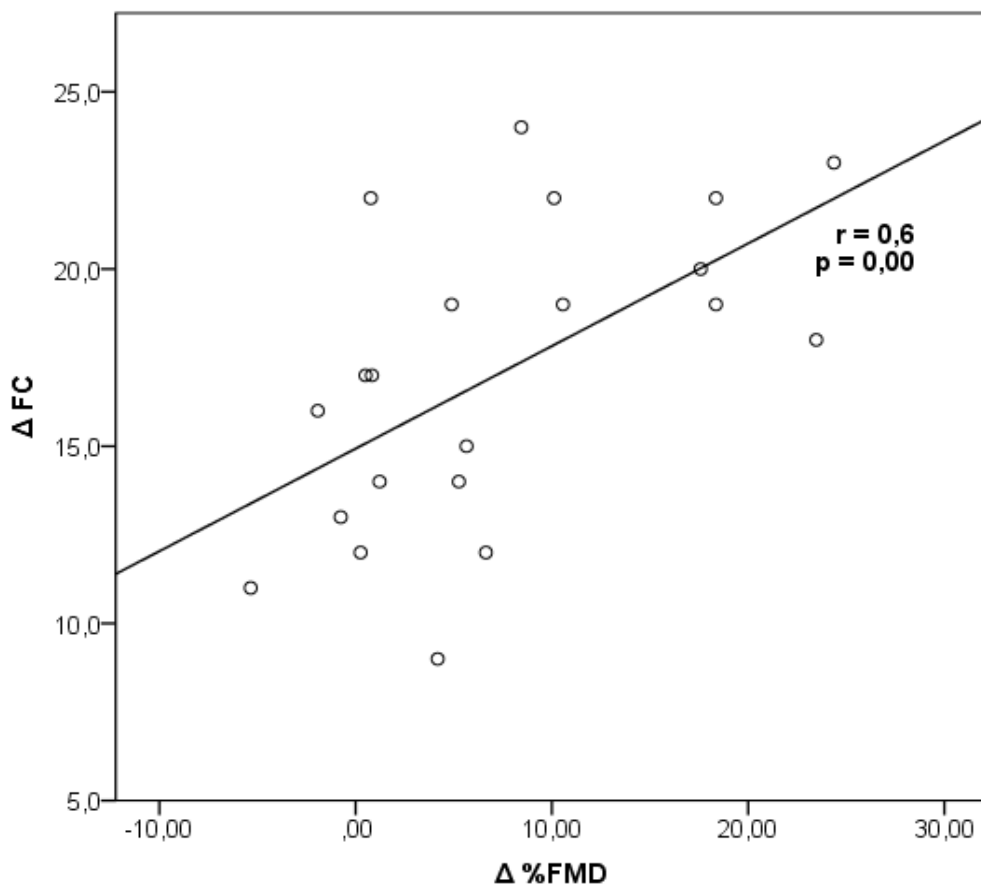


Figura 1: Correlação entre Δ FMD% e Δ FC. Legenda: FMD% - dilatação fluxo mediada; FC – Frequência Cardíaca.

Na figura 2 mostra uma significativa correlação moderada positiva entre %FMD e SWTI ($r = 0,4$; $P = 0,02^*$) podemos sugerir que quanto maior a %FMD maior a capacidade física desses indivíduos.

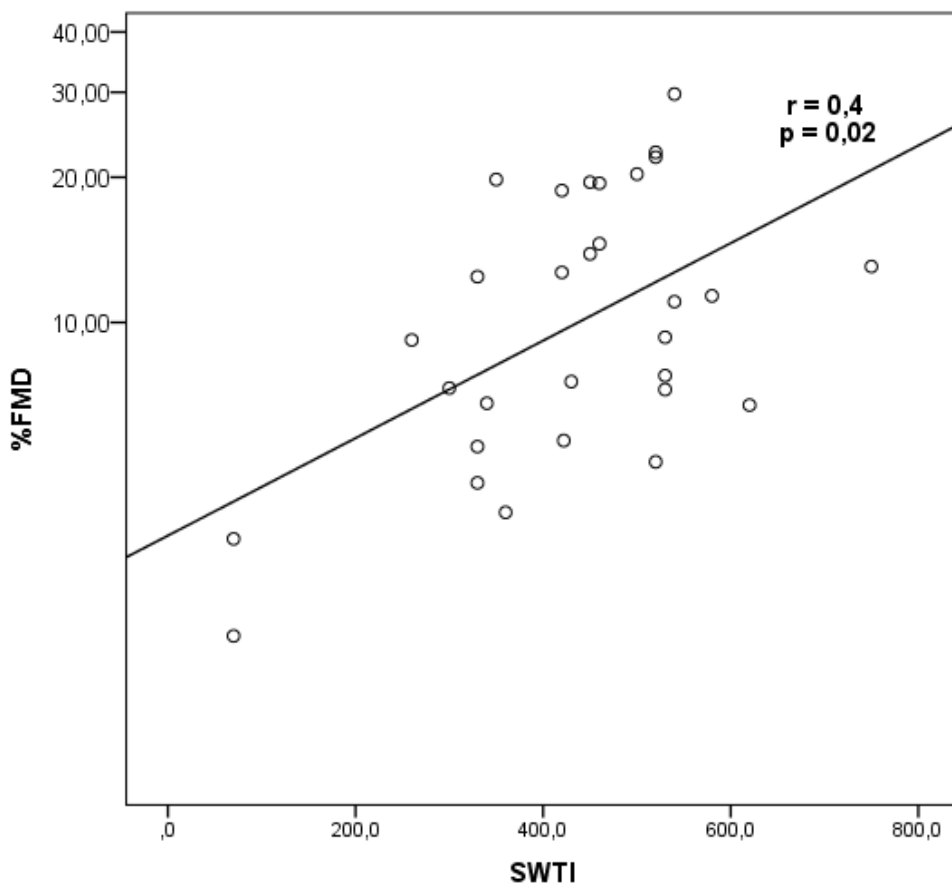


Figura 2: Correlação entre % FMD e SWTI. Legenda: FMD% - dilatação fluxo mediada; SWTI – Shuttle Walking Test Incremental.

Discussão

Este estudo verificou a relação entre %FMD com a capacidade física e recuperação frequência cardíaca em pacientes diabéticos tipo 2. Os principais achados foram uma correlação positiva moderada entre FMD e a capacidade física mediante o SWTI e forte correlação positiva na recuperação da frequência cardíaca pelo Δ da FC, em que ambos tiveram resultados com tendência a um bom prognóstico nesta população.

O FMD e o diâmetro da artéria braquial podem ter valores preditivos semelhantes para eventos cardiovasculares em idosos. Melhorias na aptidão cardiovascular e física geral são razões amplas para utilizar o exercício físico moderado onde foi analisado um menor risco para parada cardíaca primária (74). Além disso, um estudo (75) avaliou 10.261 adultos com exercícios leve,

moderado e vigoroso e inclusive a atividade física foi associada a um menor risco de mortalidade por doença cardiovascular independente dos fatores de risco tradicionais e inflamatórios. (76). Corroborando com os nossos achados uma vez que há uma relação entre %FMD e capacidade física e recuperação da FC.

Até o momento, há lacunas na literatura sobre este delineamento, nesta série de estudos (84,86,87) verifica-se a recuperação atenuada da frequência cardíaca está associada a um risco aumentado de diabetes de uma maneira dependente da dose, e a medição da recuperação da frequência cardíaca é recomendável como parte da avaliação do risco de diabetes em rotinas clínicas. O que corrobora com os nossos achados, porém como foco principal o prognóstico do indivíduo diabético.

Em contrapartida, um grupo Swift et al. (88) examinou a relação entre a recuperação da frequência cardíaca e a função endotelial em mulheres obesas com a síndrome metabólica e não encontraram uma correlação com a % FMD em todas as mulheres, mas sim naquelas com a função endotelial já prejudicada. Diferente do presente estudo em que houve uma associação positiva entre a recuperação da FC e % do FMD que pode corresponder a quanto maior a recuperação da FC maior o delta FMD % e, contudo, um bom prognóstico.

Um grupo Hung et al. (85) observou tanto a recuperação da FC quanto a função endotelial são preditores independentes do risco de morte e têm utilidade na aplicação clínica, a reativação vagal foi considerada o principal determinante da diminuição da frequência cardíaca durante os primeiros 30 segundos de recuperação, independentemente da idade e da intensidade do exercício, no entanto, pacientes com boa recuperação da FC também demonstraram ter menor carga de trabalho, menor duração do exercício, números mais baixos alcançando 90% da frequência cardíaca alvo e até mesmo função endotelial prejudicada.

Neste mesmo estudo (85) a recuperação da FC permaneceu um preditor independente da disfunção endotelial após ajuste para idade, sexo, história de tabagismo, hábitos de exercício, hipertensão, diabetes mellitus, medicamentos e perfis lipídicos.

Deve-se notar que, no presente estudo, encontramos uma associação entre a capacidade física e a % FMD onde sugerimos que quanto maior a FMD % maior

a capacidade física desses indivíduos com DM2, onde especulamos a forte correlação a baixa capacidade física.

Estudos anteriores Vukomanovic et al. (89) investigaram a capacidade funcional e sua relação nos pacientes com DM2 que estavam significativamente prejudicadas em pacientes diabéticos revela um papel potencialmente importante na determinação da capacidade funcional como marcador importante de dano pré-clínico na população diabética.

O mesmo grupo (89) avaliou a associação entre a capacidade funcional e a mecânica do ventrículo esquerdo (VE) em pacientes com DM 2 e indicaram que a determinação da tensão do VE e da capacidade funcional pode detectar danos subclínicos a órgãos-alvo e prevenir o desenvolvimento de complicações adicionais em pacientes com diabetes mellitus.

Nossos resultados sugerem que tanto a recuperação da frequência cardíaca, a função endotelial e a capacidade física podem ser consideradas ao avaliar o risco de mortalidade e eventos cardiovasculares em estudos futuros. A utilização da recuperação da FC e avaliação do FMD podem ir além da informação prognóstica. Outra consideração é o uso da avaliação da capacidade física para avaliar prognóstico, podemos entender também que o exercício físico pode melhorar a disfunção autonômica. Estudos futuros são necessários para abordar essa interessante possibilidade.

Conclusão

Pode-se concluir que o presente estudo realizado em pacientes com DM2 fornece suporte adicional para a utilidade da %FMD, capacidade física e a recuperação da FC na avaliação do risco de morbidade e mortalidade futuras em uma população assintomática. Estas avaliações também podem ser usadas para o prognóstico na determinação de eventos cardiovasculares.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossas hipóteses foram confirmadas e os objetivos alcançados, podendo confirmar que o exercício físico seja ele moderado ou de alta intensidade são relevantes, seguros e benéficos para a população diabética tipo 2, porém comparado ao exercício moderado o HIIT foi o mais benéfico na proteção cardiovascular em modo geral, foi possível confirmar também que quanto maior o FMD maior a recuperação da FC e capacidade física dos pacientes com DM2. Os protocolos de exercícios são factíveis para a prática clínica e na avaliação do prognóstico dos pacientes diabéticos.

Poucos estudos exploraram os temas abordados e a relação entre a % FMD com a recuperação da frequência cardíaca e a capacidade física. Pesquisas futuras são necessárias para determinar como gerenciar pacientes com disfunção endotelial e baixa capacidade física.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS

1. Marinho F, de Azeredo Passos VM, Carvalho Malta D, Barboza França E, Abreu DMX, Araújo VEM, et al. Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10149):760–75.
2. Malta DC, França E, Abreu DMX, Perillo RD, Salmen MC, Teixeira RA, et al. Mortalidade por doenças não transmissíveis no Brasil, 1990 a 2015, segundo estimativas do estudo de carga global de doenças. *São Paulo Med J*. 2017;135(3):213–21.
3. Siqueira A de SE, De Siqueira-Filho AG, Land MGP. Análise do impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):39–46.
4. Green DJ, O'Driscoll G, Joyner MJ, Cable NT. Exercise and cardiovascular risk reduction: Time to update the rationale for exercise? *J Appl Physiol*. 2008;105(2):766–8.
5. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. *Annals of Internal Medicine Review Meta-Analysis: Secondary Prevention Programs for Patients with*. 2005.
6. Hamer M, Ingle L, Carroll S, Stamatakis E. Physical activity and cardiovascular mortality risk: Possible protective mechanisms? *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(1):84–8.
7. Tinken TM, Thijssen DHJ, Hopkins N, Black MA, Dawson EA, Minson CT, et al. Impact of shear rate modulation on vascular function in humans. *Hypertension*. 2010;23(1):1–7.
8. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: A meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26(6):631–40.
9. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: Cardiac events. *Circulation*. 2005;111(3):363–8.
10. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: The cardiovascular health study. *Circulation*. 2007;115(18):2390–7.
11. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiariello M. Endothelial Dysfunction and

- Cardiovascular Risk Prediction in Peripheral Arterial Disease: Additive Value of Flow-Mediated Dilation to Ankle-Brachial Pressure Index. *Circulation*. 2003;108(17):2093–8.
12. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* [Internet]. 1992;340(8828):1111–5.
 13. Black MA, Cable NT, Thijssen DHJ, Green DJ. Importance of measuring the time course of flow-mediated dilatation in humans. *Hypertension*. 2008;51(2):203–10.
 14. Suzuki T, Hirata K, Elkind MSV, Jin Z, Rundek T, Miyake Y, et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: The Northern Manhattan Study (NOMAS). *Am Heart J*. 2008;156(2):405–10.
 15. Hadi HAR, Suwaidi J AI. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2007;3(6):853–76.
 16. Beck DT, Casey DP, Martin JS, Emerson BD, Braith RW. Exercise training improves endothelial function in young prehypertensives. *Exp Biol Med*. 2013;238(4):433–41.
 17. Credeur DP, Welsch MA, Dobrosielski DA, Arce-Esquivel AA. Brachial artery retrograde flow increases with age: Relationship to physical function. *Eur J Appl Physiol*. 2009;107(2):219–25.
 18. Devon A, Dobrosielski, Frank L, Greenway, David A, Welsh, S, Michal Jazwinski and MAW. Modification of Vascular Function after Handgrip Exercise Training in 73- to 90-yr-Old Men Devon. *Med Sci Sport Exer*. 2009;41(7):1429–1435.
 19. Bousquet-Santos K, Soares PPS, Nóbrega ACL. Subacute effects of a maximal exercise bout on endothelium-mediated vasodilation in healthy subjects. *Brazilian J Med Biol Res*. 2005;38(4):621–7.
 20. Qiu S, Cai X, Yin H, Sun Z, Zügel M, Steinacker JM, et al. Exercise training and endothelial function in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1).
 21. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Vol. 5, Diabetes Mellitus Tipo 1 E Tipo2. 2017. 383 p.
 22. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic

- Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 Jan 8;41(Supplement 1): S73–85.
23. Prebtani APH, Bajaj HS, Mbbs SAI, Edin F, Mbbs GA. A Publication of the Professional Section of Diabetes Canada Une publication de la Section professionnelle CONTENTS: April 2018 Volume 42 Supplement 1 Introduction Reducing the Risk of Developing Diabetes CONTENTS (continued) : April 2018 Volume 42 Sup. *Can J Diabetes*. 2018;42(April).
 24. World Health Organization. Global Report on Diabetes. World Health Organ [Internet]. 2016; 978:88.
 25. Bertoldi AD, Kanavos P, França GVA, Carraro A, Tejada CA, Hallal PC, et al. Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: a comprehensive literature review. *Global Health* [Internet]. 2013;9(1):62.
 26. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2016; i5953.
 27. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):787–835.
 28. Defronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–95.
 29. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes 2017-2018 [Internet]. Clannad 2017, editor. 2018; 2018. 3–383 p.
 30. Vazzana N, Santilli F, Sestili S, Cuccurullo C, Davi G. Determinants of Increased Cardiovascular Disease in Obesity and Metabolic Syndrome. *Curr Med Chem*. 2011;18(34):5267–80.
 31. van Sloten TT, Henry RMA, Dekker JM, Nijpels G, Unger T, Schram MT, et al. Endothelial Dysfunction Plays a Key Role in Increasing Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Novelty and Significance. *Hypertension* [Internet]. 2014;64(6):1299–305.
 32. Xu J, Zou MH. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction. *Circulation*. 2009;120(13):1266–86.
 33. Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: Insights from therapeutic interventions. *J Cent South Univ (Medical Sci)*. 2006;31(3):305–12.

34. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part i. *Eur Heart J*. 2013;34(31):2436–46.
35. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-Diabetes, and the Risk for Cardiovascular Disease. A Systematic Review of the Evidence. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010;55(13):1310–7.
36. Tousoulis D, Kampoli A-M, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol* [Internet]. 2012;10(1):4–18.
37. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J*. 2003;145(6):943–51.
38. Sant'Ana Dusse LM, Vieira LM, Carvalho M das G. Revisão sobre óxido nítrico Nitric oxide revision. *J Bras Patol e Med Lab* [Internet]. 2003;39(4):343–50.
39. Luiza M, Pereira M, Neves V, Oliveira D, Maria N, Ferreira L, 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. *Metab Clin Exp*. 2011;60(9):1244–52.
40. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2002;39(2):257–65.
41. Doshi SN, Naka KK, Payne N, Jones CJH, Ashton M, Lewis MJ, et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci* [Internet]. 2001;101(6):629. Available from: <http://cs.portlandpress.com/cs/101/cs1010629.htm>
42. Green DJ, Dawson EA, Groenewoud HMM, Jones H, Thijssen DHJ. Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated? A meta-analysis. *Hypertension*. 2014;63(2):376–82.
43. Schreuder THA, Green DJ, Hopman MTE, Thijssen DHJ. Impact of retrograde shear rate on brachial and superficial femoral artery flow-mediated dilation in older subjects. *Atherosclerosis* [Internet]. 2014;241(1):199–204.

44. Schächinger V, Zeiher AM. Atherosclerosis-associated endothelial dysfunction. *Z Kardiol*. 2000;89(SUPPL. 9):70–4.
45. Welsch Ma, Dobrosielski Da, Arce-Esquivel Aa, Wood Rh, Ravussin E, Rowley C And Jm. The Association between Flow-Mediated Dilation and Physical Function in Older Men. *Med Sci Sport Exerc*. 2008;40(7):1237–1243.
46. Thijssen DHJ, Maiorana AJ, O’Driscoll G, Cable NT, Hopman MTE, Green DJ. Impact of inactivity and exercise on the vasculature in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2010;108(5):845–75.
47. Schnell O, Crocker JB, Weng J. Impact of HbA1c Testing at Point of Care on Diabetes Management. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(3):611–7.
48. Classification I. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014;37(SUPPL.1):14–80.
49. Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S. New IDF Guideline for managing type 2 diabetes in older people. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014;103(3):538–40.
50. Geneva: World Health Organization. Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018. 3–72 p.
51. Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3160–7.
52. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(SUPPL.20):102–14.
53. Diabetes Care Association. 7. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 Jan 8;41(Supplement 1): S65–72.
54. Bottino R, Knoll MF, Knoll CA, Bertera S, Trucco MM. The Future of Islet Transplantation Is Now. *Front Med* [Internet]. 2018;5(July):1–13. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2018.00202/full>
55. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports* [Internet]. 2006;16 Suppl 1:3–63.

56. Little JPJ, Gillen JBJ, Percival MM, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* [Internet]. 2011; 111:1554–60.
57. Richards JC, Johnson TK, Kuzma JN, Lonac MC, Schweder MM, Voyles WF, et al. Short-term sprint interval training increases insulin sensitivity in healthy adults but does not affect the thermogenic response to β -adrenergic stimulation. *J Physiol* [Internet]. 2010;588(15):2961–72. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2010.189886>
58. Silva CA da, Ribeiro JP, Canto JCAU, Silva RE da, Silva Junior GB, Botura E, et al. High-intensity aerobic training improves endothelium-dependent vasodilation in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;95(2):237–45.
59. Madsen SM, Thorup AC, Overgaard K, Bjerre M, Jeppesen PB. Functional and structural vascular adaptations following 8 weeks of low volume high intensity interval training in lower leg of type 2 diabetes patients and individuals at high risk of metabolic syndrome. *Arch Physiol Biochem*. 2015;121(5):178–86.
60. Areas GPT, Mazzuco A, Caruso FR, Jaenisch RB, Cabiddu R, Phillips SA, et al. Flow-mediated dilation and heart failure: a review with implications to physical rehabilitation. *Heart Fail Rev*. 2018.
61. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. Research Methods & Reporting CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340(march):698–702.
62. Owen NE Al. Too Much Sitting: The Population-Health Science of Sedentary Behavior. *Ex Sport Sci Revires* [Internet]. 2010;38(3):105–13. Available from: [file:///G:/Research/Sedentary time papers of interest/Owen et al 2010 - too much sitting.pdf](file:///G:/Research/Sedentary%20time%20papers%20of%20interest/Owen%20et%20al%202010%20-%20too%20much%20sitting.pdf)
63. GAV. B. Psychophysical_bases_of_perceived_exertion. *Med Sci Sport Exerc*. 1982;14(5):377–81.
64. Neder J, Nery L. Teste de Exercício Cardiopulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(3):166–206.
65. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Piña IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams

- MA and BB. Exercise Standards for Testing and Training. *Circulation* [Internet]. 2001; 104:1694–1740.
66. Singh SJ, Morgan MDL, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*. 1992;47(12):1019–24.
67. Anderson TJ, Phillips SA. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015;57(5):497–509.
68. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2011;300(78):2–12.
69. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol*. 2005; 2:357–69.
70. Greyling A, van Mil ACCM, Zock PL, Green DJ, Ghiadoni L, Thijssen DH. Adherence to guidelines strongly improves reproducibility of brachial artery flow-mediated dilation. *Atherosclerosis* [Internet]. 2016; 248:196–202. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.011>
71. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol*. 2003;91(12 SUPPL. 1):19–24.
72. Sydó, Nora ST, Carta KAG, Hussain N, Farooq S, Murphy, Joseph G, Merkely Béla, Lopez-Jimenez Francisco AT. Prognostic Performance of Heart Rate Recovery on an Exercise Test in a Primary Prevention Population. *J Am Hear Assoc*. 2018; 7:1–9.
73. Lyall GK, Davies MJ, Ferguson C, Porter KE, Birch KM. In-exercise vascular shear rate during acute continuous and interval exercise: Impact on endothelial function and miR-21. *J Appl Physiol*. 2019;127(6):1754–62.
74. Lemaitre RN, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weinmann S, Arbogast P, Lin DY. Leisure-time physical activity and the risk of primary cardiac arrest. *Arch Intern Med*. 1999;159(7):686–90.
75. Reddigan JI, Ardern CI, Riddell MC, Kuk JL. Relation of physical activity to cardiovascular disease mortality and the influence of cardiometabolic risk factors. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011;108(10):1426–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.07.005>

76. Eijsvogels TMH, Molossi S, Lee DC, Emery MS, Thompson PD. Exercise at the extremes: The amount of exercise to reduce cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(3):316–29.
77. Francois ME, Durrer C, Pistawka KJ, Halperin FA, Little JP. Resistance-based interval exercise acutely improves endothelial function in type 2 diabetes. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* [Internet]. 2016;311(5):H1258–67.
78. Boeno FP, Farinha JB, Ramis TR, MacEdo RCO, Rodrigues-Krause J, Queiroz JDN, et al. Effects of a single session of high-and moderate-intensity resistance exercise on endothelial function of middle-aged sedentary men. *Front Physiol*. 2019;10(JUN):1–8.
79. Francois ME, Little JP. The impact of acute high-intensity interval exercise on biomarkers of cardiovascular health in type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol*. 2017;117(8).
80. de Oliveira GV, Cordeiro EM, Volino-Souza M, Rezende C, Conte-Junior CA, Alvares TS. Flow-mediated dilation in healthy young individuals is impaired after a single resistance exercise session. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(14):1–8.
81. Naylor LH, Carter H, FitzSimons MG, Cable NT, Thijssen DHJ, Green DJ. Repeated increases in blood flow, independent of exercise, enhance conduit artery vasodilator function in humans. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2011;300(2):664–9.
82. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*. 2013;93(3):993–1017.
83. Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA, Zaccardi F, Choi Y. Exercise Heart Rate Reserve and Recovery as Predictors of Incident Type 2 Diabetes. *Am J Med* [Internet]. 2016;129(5): 536.e7-536.e12.
84. Schumann U. Systematic Review or Meta-analysis Attenuated heart rate recovery predicts risk of incident diabetes: insights from a meta-analysis. 2017;1676–83.
85. Huang P, Leu H, Chen J, Lin S. Heart Rate Recovery After Exercise and Endothelial Function — Two Important Factors to Predict Cardiovascular Events. 2005;167–72.
86. Yang T, Hwan J, Cheol J, Hong W, Jin S, Hyeon J, et al. Delayed heart rate

- recovery after exercise as a risk factor of incident type 2 diabetes mellitus after adjusting for glycometabolic parameters in men. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016; 221:17–22.
87. Chacko KM, Bauer TA, Dale RA, Dixon JA, Schrier RW, Estacio RO. Heart rate recovery predicts mortality and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(2):288–95.
 88. Damon L. Swift. Heart rate recovery does not predict endothelial function in obese women. 1997;3(May):992–8.
 89. Vladan Vukomanovic, Jelena Suzic-Lazica, Vera Celica, Cesare Cuspidib TP, Guido Grassic and MT. The relationship between functional capacity and left ventricular strain in patients with uncomplicated type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2019;1871–6.

ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do voluntário: _____
Endereço: _____
Telefone: _____
E-mail: _____

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: **EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE E CONTÍNUO MODERADO NA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DIABETES.**

Justificativa: Pacientes diabéticos apresentam normalmente menor capacidade funcional que as populações não diabéticas, o que pode acarretar limitação de suas atividades e favorecer o descondicionamento físico. Sabe-se que a baixa aptidão cardiorrespiratória é um importante preditor de mortalidade para essa população. A prescrição de exercícios programados em indivíduos diabéticos melhora sua saúde cardiovascular, o desempenho frente ao esforço/atividade física, assim como melhora o metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina. Porém, o tipo de exercício e o protocolo de exercício físico mais eficiente ainda não foi definido. Também não está definido os possíveis benefícios adicionais e parâmetros da utilização da terapia com luz associada ao exercício físico.

Objetivo: Diante disso, o objetivo desse projeto será avaliar e comparar os efeitos de diferentes tipos de exercício físico associado à fototerapia, durante 12 semanas, sobre o sistema cardiovascular, controle da glicemia, força muscular, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes diabéticos do tipo 2. A partir da obtenção destas informações, será possível a elaboração de uma terapêutica mais eficaz.

Local da pesquisa: O presente estudo será desenvolvido no Laboratório de Reabilitação Cardiopulmonar da Universidade Nove de Julho (Unidade Vergueiro).

Informações: Você será previamente esclarecido(a) sobre os procedimentos (tipos de exercício físico e avaliações) que serão realizados na pesquisa. Terá garantia de que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos procedimentos, riscos, benefícios e outros aspectos relacionados à pesquisa.

Desconforto ou possíveis riscos: Os riscos da presente pesquisa são mínimos. Durante a realização dos testes e/ou programa de exercício físico você poderá sentir tontura, cansaço e/ou dor muscular. Você estará sempre acompanhado por profissionais da saúde capacitados para assisti-lo a qualquer momento.

Recusa ou retirada do consentimento: Você é livre para recusar-se a participar do estudo, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade.

Garantia de sigilo: Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa permanecerão confidenciais. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Ressarcimento: Não serão ressarcidas despesas decorrentes da participação no estudo, como por exemplo despesas com eventuais deslocamentos.

Aspectos éticos: O presente estudo seguirá as diretrizes e normas de pesquisa envolvendo seres humanos, atendendo à Resolução nº196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

Telefone para contato com os pesquisadores:

Prof.^a Dra. Luciana Maria Malosá Sampaio – (11) 99600-2075

Consentimento pós-informação:

Eu, _____ R

G: _____ CPF: _____ fui

informado(a) dos objetivos e procedimentos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações se assim o desejar. Fui certificado(a) de que todos os dados desta pesquisa serão

confidenciais. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade. Declaro que recebi uma cópia deste termo e me foi dada oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas. Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar desta pesquisa e autorizo a divulgação dos dados obtidos por meio deste estudo para publicação científica.

São Paulo, _____ de _____ 202__.

Assinatura do voluntário: _____