

**unesp**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**

**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**

**INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS – RIO**



---

**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO  
HUMANO E TECNOLOGIAS**

---

**MODULAÇÃO AUTONÔMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E  
METABOLISMO LÁCTICO EM DIABÉTICOS TIPO 2: EFEITO CRÔNICO  
DO TREINAMENTO RESISTIDO**

**ANGÉLICA CRISTIANE DA CRUZ**

**Rio Claro – SP**

**2022**



---

**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO  
HUMANO E TECNOLOGIAS**

---

**MODULAÇÃO AUTONÔMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E  
METABOLISMO LÁCTICO EM DIABÉTICOS TIPO 2: EFEITO CRÔNICO  
DO TREINAMENTO RESISTIDO**

**ANGÉLICA CRISTIANE DA CRUZ**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências do Câmpus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Desenvolvimento Humano e Tecnologias.

Orientador: Prof° Dr. Robison José Quitério  
Coorientador: Prof° Dr. Eduardo Federighi Baisi Chagas

**Rio Claro – SP**

**2022**

C957m Cruz, Angélica Cristiane da  
Modulação autonômica da frequência cardíaca e metabolismo láctico em diabéticos  
tipo 2: efeito crônico do treinamento resistido / Angélica Cristiane da Cruz. -- Rio  
Claro, 2022  
77 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências,  
Rio Claro

Orientador: Robison José Quiterio  
Coorientador: Eduardo Federighi Baisi Chagas

1. Medicina esportiva. 2. Variabilidade da frequência cardíaca. 3. Diabetes mellitus.  
4. Exercício resistido. 5. Metabolismo láctico. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências, Rio Claro. Dados  
fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

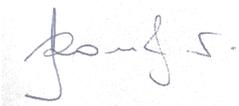
TÍTULO DA TESE: **MODULAÇÃO AUTÔNOMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E METABOLISMO LÁTICO EM DIABÉTICOS TIPO 2: EFEITO CRÔNICO DO TREINAMENTO RESISTIDO**

**AUTORA: ANGÉLICA CRISTIANE DA CRUZ**

**ORIENTADOR: ROBISON JOSÉ QUITÉRIO**

**COORDENADOR: EDUARDO FEDERIGHI BAISI CHAGAS**

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em DESENVOLVIMENTO HUMANO E TECNOLOGIAS, área: Tecnologias nas Dinâmicas Corporais pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. ROBISON JOSÉ QUITÉRIO (Participação Virtual)  
Departamento de Fisioterapia e Terapia Ocupacional / UNESP - Faculdade de Filosofia e Ciências de Marília - SP



Prof. Dr. VITOR ENGRACIA VALENTI (Participação Virtual)  
Departamento de Fonoaudiologia / UNESP - Faculdade de Filosofia e Ciências de Marília - SP



Prof. Dr. LUIZ CARLOS MARQUES VANDERLEI (Participação Virtual)  
Departamento de Fisioterapia / UNESP - Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente - SP



Profa. Dra. SUENIMEIRE VIEIRA (Participação Virtual)  
x / x

  
Assinatura

Profa. Dra. FRANCIS LOPES PACAGNELLI (Participação Virtual)  
Departamento de Fisioterapia / UNOESTE - Universidade do Oeste Paulista - Presidente Prudente / SP

Rio Claro, 26 de abril de 2022

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esse trabalho a minha saudosa e inesquecível mãe. Um dia nos encontramos novamente! Eu te amo para sempre.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por me permitir existir, sonhar e realizar. A Ele toda honra e toda Glória para sempre.

O meu agradecimento especial ao meu esposo, Rodrigo Britto, por todo amor, paciência e doação para que este sonho se concretizasse, você sempre foi a resposta das minhas orações. Eu te amo muito.

Ao meu pai José David, minha irmã Natália Cristina, meu cunhado Elias Meiguel e minha tia Maria Aparecida, obrigada pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha vida. Ao meu sobrinho e afilhado Nathan por ser minha maior fonte de inspiração, cada dia mais procuro ser uma pessoa melhor por você. Ao meu cachorrinho Simba que se fez presente durante as minhas incontáveis horas de estudo, você é muito especial para mim, meu pequeno.

As minhas amigas Fabiana Chinen, Leticia da Silva, Layla Caronline, Déborah Rocha, Bruna Plassa, Priscila Bertasselo e Sarah Ramos pelo apoio de sempre, mesmo de longe nossa amizade me fortalece e me gera forças.

Aos meus amigos do Libem - Laboratório de Investigação em Biocomunicação, Exercício Físico e Modulação Autonômica Cardíaca – que se tornaram amigos para vida toda, dividindo momentos de alegria e angústias, Pauline Cogo e Pedro Henrique muito obrigada.

Agradeço ao meu eterno amigo Cristiano Sales da Silva, quanta saudade eu sinto de você. Obrigada por ter me ajudado a realizar esse trabalho e saiba, que onde quer que esteja, eu sempre me lembrarei com muito carinho da pessoa e profissional que você foi. Obrigada por ter me permitido passar alguns anos compartilhando conhecimento e histórias de vida ao seu lado meu amigo.

Ao meu sempre gestor Luiz Fernando Fregatto, por em todo tempo me apoiar e liberar dos meus compromissos profissionais para que eu pudesse realizar minhas atividades do doutorado. Aos meus amigos queridos da UNIMAR, principalmente Mariana Cristina, obrigada pelo apoio.

Ao meu coorientador Eduardo Chagas, obrigada pela paciência e pelas infinitas horas despendidas para me ajudar a concluir esse projeto.

Ao meu orientador Robison Quitério, como sempre costumo dizer, muito mais que teoria você me ensinou valores para a vida, professor. Você é um ser humano de luz, capaz de motivar e inspirar o próximo. Eu te admiro como pessoa. Obrigada por confiar e me permitir realizar esse sonho.

Aos voluntários dessa pesquisa, que se comprometeram bravamente a seguir um programa de treinamento mesmo em meio aos obstáculos do dia a dia.

Por último, agradeço novamente a vida que tenho, por ser privilegiada em poder discutir ciência e por me permitir sonhar e realizar.

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”*

*Madre Teresa de Calcutá*

## RESUMO

**Introdução:** Durante o exercício físico, os ramos simpático e parassimpático, por meio dos mecanismos centrais e periféricos, interagem entre si causando ajustes nas respostas da frequência cardíaca (FC), algumas patologias podem alterar esses ajustes, como é o caso da diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), essas alterações podem ser avaliadas por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). O exercício físico (EF) regular é um dos tratamentos não medicamentosos e, nos últimos tempos o treinamento resistido (TR) vem se destacando com efeitos benéficos para essa população. **Objetivo:** investigar o efeito crônico do treinamento resistido sobre a variabilidade da frequência cardíaca e metabolismo láctico de pacientes com DM2. **Materiais e Métodos:** foram estudados dois grupos de voluntários, um grupo constituído por 8 indivíduos com DM2 (GDM2) com média de idade de  $62,37 \pm 9,65$  anos e outro grupo com 6 indivíduos aparentemente saudáveis (média  $58,67 \pm 5,28$  anos). Após avaliação inicial (anamnese, exames físicos e clínico) foram coletos os intervalos R-R (iRR) da FC na condição de repouso supino por 20 minutos. Os pacientes foram submetidos a teste de 1 repetição máxima (1RM) e, após, a um teste com as cargas submáximas de 10% à 50% de 1RM. A VFC foi analisada por método linear utilizando-se os índices no domínio do tempo RMSSD e índice geométrico SD1. Foi coletado também o lactato sanguíneo por meio do aparelho *Accutrend Plus – Roche, USA*, em repouso e nas cargas submáximas. Os voluntários do GDM2 participaram de uma intervenção com TR que foi composto por 12 semanas, 60% 1RM, 5 exercícios para grandes grupos musculares (2 exercícios para membros superiores e tórax e outros 3 para membros inferiores). Após o término do TR os pacientes foram reavaliados nas mesmas condições que no pré TR. O GC foi orientado a não mudar seus hábitos durante o período de 12 semanas. Foi utilizada a técnica de Bootstrap de reamostragem para uma amostra de 1000 sujeitos e intervalo de confiança de 95% para o percentil e foi realizado teste de normalidade de *Shapiro-Wilk* e os testes *t-Student* para amostras pareadas e de *Wilcoxon* quando não houve normalidade. Significância para  $p < 0,05$ . **Resultados:** Os valores de lactato não apresentaram diferença significativa entre os momentos pré e pós TR, entretanto no momento pré o aumento significativo do lactato foi em 30% e no momento pós ocorreu em 40%, no GC não foram encontradas diferenças. Em relação aos índices da VFC não foi encontrada diferença estatística entre os momentos. **Conclusão:** 12 semanas de TR moderado não promove efeitos sobre a VFC em pacientes com DM2, porém sugere uma melhora da capacidade oxidativa do lactato sanguíneo durante o exercício em pacientes com DM2.

**Palavras chave:** Variabilidade da frequência cardíaca, Metabolismo láctico, diabetes mellitus.

## ABSTRACT

Introduction: During physical exercise, the sympathetic and parasympathetic branches, through central and peripheral mechanisms, interact with each other causing adjustments in heart rate (HR) responses, some pathologies can change these adjustments, as is the case of diabetes Mellitus type 2 (DM2), these changes can be evaluated through heart rate variability (HRV). Regular physical exercise (PE) is one of the non-drug treatments and, in recent times, resistance training (RT) has been highlighted with beneficial effects for this population. Objective: to investigate the chronic effect of resistance training on heart rate variability and lactic metabolism in patients with DM2. Materials and Methods: two groups of volunteers were studied, a group consisting of 8 individuals with DM2 (GDM2) with a mean age of  $62.37 \pm 9.65$  years and another group of 6 apparently healthy individuals (average  $58.67 \pm 5.28$  years). After the initial evaluation (history, physical and clinical examinations), the HR R-R intervals (iRR) were collected in the supine rest condition for 20 minutes. Patients underwent a 1-repetition maximal test (1RM) and then a test with submaximal loads of 10% to 50% of 1RM. HRV was analyzed by a linear method using the time domain indices RMSSD and geometric index SD1. Blood lactate was also collected using the Accutrend Plus device – Roche, USA, at rest and at submaximal loads. GDM2 volunteers participated in a RT intervention that consisted of 12 weeks, 60% 1RM, 5 exercises for large muscle groups (2 exercises for upper limbs and chest and another 3 for lower limbs). After the end of the RT, the patients were reassessed under the same conditions as in the pre RT. The CG was instructed not to change their habits during the 12-week period. The Bootstrap resampling technique was used for a sample of 1000 subjects and a 95% confidence interval for the percentile. . Significance for  $p < 0.05$ . Results: The lactate values showed no significant difference between the pre and post TR moments, however in the pre moment the significant increase in lactate was in 30% and in the post moment it occurred in 40%, in the CG no differences were found. Regarding the HRV indexes, no statistical difference was found between the moments. Conclusion: 12 weeks of moderate RT does not promote effects on HRV in patients with DM2, but suggests an improvement in the oxidative capacity of blood lactate during exercise in patients with DM2.

**Keywords:** Heart rate variability, Lactic metabolism, diabetes mellitus.

## LISTA DE ABRAVIATURAS

|         |   |
|---------|---|
| ACSM    | <i>American College of Sports Medicine</i>                                  |
| ADA     | American Diabetes Association   |
| CC      | Circunferência da cintura   |
| CT      | Colesterol total  |
| DM      | Diabetes <i>mellitus</i>  |
| DM2     | Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2   |
| DP      | Desvio-padrão   |
| ECG     | Eletrocardiograma   |
| FC      | Frequência cardíaca   |
| GC      | Grupo controle  |
| GDM2    | Grupo diabéticos tipo 2   |
| GL      | Glicose plasmática de jejum   |
| GLUT-4  | Transportador de glicose tipo 4   |
| HDL     | Lipoproteína de alta densidade  |
| HbA1c   | Hemoglobina Glicada   |
| HF      | Alta frequência (High frequency)  |
| HR      | Heart rate  |
| IDF     | Associação Internacional de Diabetes  |
| IC      | Intervalo de confiança  |
| IMC     | Índice de massa corporal  |
| iRR     | Intervalo RR  |
| LDL     | Lipoproteína de baixa densidade   |
| LF      | Baixa frequência (Low frequency)  |
| LF/HF   | Razão LF/HF   |
| NAC     | Neuropatia autonômica cardíaca  |
| MMII    | Movimentos de membros inferiores  |
| MMSS    | Movimentos de membros superiores  |
| PA      | Pressão arterial  |
| PAD     | Pressão arterial diastólica   |
| PAS     | Pressão arterial sistólica  |
| pNN50   | % dos iRR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms.               |
| RMSSD   | Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças de iRR normais adjacentes |
| SBD     | Sociedade Brasileira de Diabetes  |
| SD1     | Dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade                  |
| SD1/SD2 | Razão SD1/SD2   |
| SD2     | Dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade                        |
| SDANN   | Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos        |
| SDNN    | Desvio padrão dos intervalos RR   |
| SDNNi   | Média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos           |
| SNA     | Sistema nervoso autônomo  |
| SNC     | Sistema nervoso central   |
| SNP     | Sistema nervoso parassimpático  |
| SNS     | Sistema nervoso simpático   |
| TR      | Treino Resistido  |
| TG      | Triglicerídeos  |
| TINN    | Largura base do histograma do intervalo RR                                  |

VFC  
VLF

Variabilidade da Frequência Cardíaca  
Muito baixa frequência (Very low Frequency)

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| 1. APRESENTAÇÃO .....   | 12 |
| 2. INTRODUÇÃO .....   | 13 |
| 3. OBJETIVO .....   | 15 |
| 4. REVISÃO DA LITERATURA .....  | 16 |
| 4.1 Diabetes mellitus tipo 2 e sistema nervoso autônomo.....  | 16 |
| 4.2 Ajustes fisiológicos do DM2 ao exercício.....   | 22 |
| 4.3 Adaptações do DM2 ao treinamento com exercícios resistidos .....  | 27 |
| 5. ARTIGO CIENTIFICO .....  | 35 |
| 5.1 ARTIGO. Efeito crônico do treinamento resistido sobre índices lineares e não lineares da variabilidade da frequência cardíaca e metabolismo láctico em diabéticos tipo 2..... | 35 |
| 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....   | 57 |

## **1. APRESENTAÇÃO**

A presente Tese para defesa de Doutorado é vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento Humano e Tecnologias do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Rio Claro, São Paulo, Brasil e foi desenvolvida na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Marília.

A apresentação inicia-se por uma introdução seguida dos objetivos, uma revisão de literatura e na sequência optou-se em apresentar um manuscrito científico que será submetido ao periódico posteriormente.

Ressalta-se ainda que as figuras e tabelas encontram-se numeradas e dispostas de forma sequencial. As referências bibliográficas estão unificadas e serão posteriormente posicionadas de acordo com a normatização do periódico selecionados para submissão.

Abaixo segue o título do artigo científico que será apresentado:

**ARTIGO 1. EFEITO CRÔNICO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE ÍNDICES LINEARES E NÃO LINEARES DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E METABOLISMO LÁTICO EM DIABÉTICOS TIPO 2.**

## 2. INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é caracterizada como uma condição clínica na qual há uma deficiência na produção e/ou ação da insulina devido aos fatores etiológicos como hereditariedade, sedentarismo, má alimentação e estresse. Por esse fato, essa patologia é um dos principais problemas de saúde mundial. Com essa deficiência na insulina os níveis de glicose permanecem elevados na corrente sanguínea, o que pode gerar danos às fibras nervosas periféricas, afetando também o sistema nervoso autônomo (SNA), causando aumento na atividade simpática e diminuição vagal (NOGUEIRA, 2012; KRAUS et al., 2002; MUST, 1999).

Essa patologia vem acompanhada por um conjunto de fatores de risco como dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, alterações no sistema musculoesquelético, digestório, na função cognitiva, na saúde mental e doenças cardiovasculares (SBD, 2020; LIU et al 2019), tantas complicações trazem um agravo financeiro para o sistema de saúde. A Associação Internacional de Diabetes (IDF) relatou, em 2017, que a incidência de diabetes em adultos aumentou exponencialmente para 425 milhões de pessoas no mundo e, estima-se que esse número aumente em 200 milhões em 2045, o IDF ainda enfatizou que, diante desse cenário, a modificação do estilo de vida incluindo atividade física e alterações na dieta podem retardar ou prevenir o aparecimento dessa patologia (SBD, 2020; LIU et al 2019; PESTA et al., 2017)

A DM2 é capaz de causar alterações estruturais e graduais macro e microvasculares que estão envolvidas na lesão nervosa, como espessamento da membrana basal, degeneração pericitária e hiperplasia de células endoteliais. Anormalidades macro e microvasculares podem comprometer o fluxo sanguíneo nervoso e o suprimento de oxigênio para as células nervosas levando à disfunção neural. As células endoteliais são danificadas devido aos altos níveis de glicose sanguínea causando alterações funcionais precoces nos vasos, o equilíbrio entre vasodilatação e vasoconstrição fica desorganizado, o que faz o endotélio vascular ser vulnerável e a resposta capilar ao óxido nítrico prejudicada (GHOLAMI et al., 2018; CAMERON et al., 2001).

Um dos principais colaboradores para essa disfunção endotelial é estresse oxidativo ocasionado pela hiperglicemia e dislipidemia, esse estresse é aumentado pela formação do produto final da glicação (união de uma molécula de glicose à uma proteína) e ativação da via do poli-ol. Estes são acoplados à ativação da proteína quinase C e esse conjunto de fatores

metabólicos interagindo entre si são responsáveis pela disfunção endotelial e redução da perfusão e função nervosa (GHOLAMI et al., 2018; CAMERON et al., 2001).

Para investigar essas alterações no SNA, decorrentes dessa e de outras patologias, tem-se utilizado a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que é um método reprodutível, não invasivo e de baixo custo, capaz de avaliar também a neuropatia autonômica cardíaca (NAC), a qual é uma das principais complicações do DM (PICARD et al., 2021; BENICHOU et al., 2018; VINIK, ZIEGLER, 2007; TASK FORCE, 1996) e, que conforme o estudo transversal de Loprinze et al (2014), um nível moderado de exercício físico (EF) juntamente com um controle glicêmico pode ajudar a prevenir ou retardar o desenvolvimento da NAC, isso porque após uma intervenção de EF ocorre um melhor controle da glicose sanguínea acarretando em uma melhora na velocidade das fibras de condução nervosa. (Gholami F, et al. 2018).

Sabe-se também que o diabetes é um fator que causa redução na força muscular e acelera declínio funcional acarretando numa fadiga muscular precoce devido a redução da capacidade oxidativa (AMANT et al., 2020) e, como já comentado acima, DM2 resulta em comprometimento da vasodilatação dependente do endotélio e o EF, pode melhorar os fatores macro e microvasculares no diabetes. As adaptações vasculares causadas pelo exercício podem facilitar o fluxo sanguíneo para os nervos periféricos (CAMERON et al., 2001). O Colégio Americano de Medicina Esportiva (ACSM) recomenda, como uma forma de tratamento não medicamentoso para essa patologia o EF, sendo o exercício resistido (ER) uma de suas modalidades recomendadas.

Uma outra característica da DM2 é a redução da capacidade oxidativa mitocondrial por unidade de massa muscular e estudos sugerem que o ER, realizado de forma regular, pode melhorar a capacidade oxidativa (ZHAO et al., 2021; ZANUSO et al., 2017) o transporte e a remoção de lactato (OPITZ et al., 2014a, b; OPITZ et al., 2015) nessa patologia, o que pode contribuir para um metabolismo eficiente do lactato, além de que o ER através do aumento da massa muscular induz mudanças benéficas na sensibilidade à insulina, armazenamento de glicose (LIU et al., 2019) e esse incremento de massa muscular também é capaz de gerar reduções nas concentrações de hemoglobina glicada (HbA1c) (KIRWAN et al., 2018).

Segundo estudos (PICARD et al., 2021; BENICHOU et al., 2018; ZIEGLER et al., 2005), indivíduos diabéticos apresentam, também, anormalidades na VFC, resultando num pior prognóstico da doença. Essas alterações na modulação autonômica podem apresentar-se em repouso e/ou durante o EF e, quando nesse último, as respostas cardiovasculares ficam comprometidas (FIGUEROA et al., 2007), além de que devido a capacidade oxidativa

prejudicada nessa população a fadiga muscular e o estresse metabólico ocorrem mais rápido e diante de todas essas alterações a determinação do limiar de anaerobiose pode ser uma ferramenta útil para prescrição correta e segura do ER, pois esse marcador representa um momento metabólico importante, trazendo uma melhor compreensão das respostas fisiológicas durante o exercício (DELEVATTI et al., 2018). Entende-se como LA o ponto de transição do metabolismo aeróbico - anaeróbico (EKKEKAKIS E PETRUZZELLO, 2004).

Nos últimos anos a VFC tem sido utilizada para estudar a interação do SNA em repouso e seus efeitos durante o ER, bem como para a determinação do LA, devido a dificuldades dos outros métodos de análise (FERREIRA, 2014; COTTIN, 2006; TULPPO, 1996), assim, visto que a DM gera alterações no SNA em repouso e durante o EF e a VFC é um método de fácil acesso para estudar essas alterações cardíacas, se fazem necessárias maiores investigações e evidências científicas a fim de garantir segurança e efetividade na prescrição de ER e compreensão de seus efeitos agudos e crônicos nessa população, além de que um treinamento com ER como parte de um plano de gerenciamento da DM2 é apoiada pelos principais órgãos que referenciam as recomendações para essa patologia (SBD 2020; IDF, 2017; ACMS)

Diante do exposto a proposta dessa pesquisa é testar a hipótese de que o treinamento resistido melhora a modulação autonômica cardíaca e o estresse metabólico em diabéticos tipo 2.

### **3. OBJETIVO**

O objetivo do estudo consiste em analisar o efeito de um programa de treinamento físico resistido sobre a modulação autonômica cardíaca e metabolismo láctico de indivíduos com DM2. Para isto, um artigo foi desenvolvido com o seguinte objetivo:

**Artigo 1:** investigar o efeito crônico do treinamento resistido sobre a variabilidade da frequência cardíaca e metabolismo láctico de pacientes com DM2.

## 4. REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 Diabetes mellitus tipo 2 e sistema nervoso autônomo

A DM é um dos mais importantes problemas de saúde no mundo, que repercute tanto nas capacidades de vida diária como na mortalidade prematura. Segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2020), Diabetes Mellitus não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia sustentada, resultante de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas. Trata-se de uma desordem metabólica crônico-degenerativa de etiologia múltipla associada à falta ou à deficiente ação do hormônio insulina, produzido pelo pâncreas.

Na DM ocorrem alterações no funcionamento endócrino que atingem principalmente o metabolismo dos carboidratos e também age no metabolismo das proteínas e lipídios. A ação da insulina interfere na manutenção do controle glicêmico, atuando na redução e manutenção dos níveis considerados normais (SBD, 2018).

A classificação do DM, segundo a SBD (2020), fundamenta-se na etiologia, desconsiderando o tipo de tratamento. A classificação que a Organização Mundial da Saúde (OMS), a Associação Americana de Diabetes (ADA) e a SBD apresentam quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional. E as categorias consideradas pré-diabéticas, que apresentam glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída.

O DM2 é de maior incidência e prevalência, alcançando entre 90 e 95% dos casos. A alteração ocorre na ação e secreção da insulina e na regulação da produção hepática de glicose. Esse tipo acomete, geralmente indivíduos de meia-idade ou em idade avançada e, segundo Silva e Lima (2002), no ano de 2020 estima-se que 250 milhões de pessoas foram afetadas pelo DM2.

Segundo a lista publicada pela OMS em Setembro de 2020 a DM está entre as 10 principais doenças causadoras de óbitos, a primeira é a doença cardíaca isquêmica, responsável por 16% dos óbitos mundiais seguido do acidente vascular cerebral e doença pulmonar obstrutiva crônica. Desde 2000 a DM apresentou um aumento de 70% nos casos, sendo a principal responsável pelo maior aumento de mortes masculinas nesse ranking, com um aumento de 80% desde 2000.

As complicações da DM constituem então uma das principais causas de mortalidade precoce na maioria dos países (OMS 2020; SBD, 2018). Cerca de 5 milhões de pessoas com idade entre 20 e 79 anos morreram por diabetes em 2015, sendo a doença cardiovascular a

principal causa de óbito nessa população, responsável por aproximadamente metade dos óbitos por diabetes na maioria dos países.

Dentre as complicações que a DM2 pode acarretar estão distúrbios micro e macrovasculares, retinopatia, nefropatia, doença cerebrovascular, doença arterial periférica, neuropatia, amputações e alterações do SNA (SBD, 2020). Devido a essa série de complicações o custo financeiro da doença é muito elevado tanto para os órgãos de saúde quanto para o indivíduo com DM, que gasta cerca de 2 à 3 vezes mais com saúde do que um indivíduo sem a doença. O International Diabetes Federation (IDF, 2017) estimou que os gastos mundiais com a DM foram entre US\$ 673 e US\$ 1,197 bilhão, somente no ano de 2015 e a perspectiva é cerca de US\$ 802 a US\$ 1,452 bilhão em 2040.

Como pode ser observado, a DM2 é uma patologia crônica que traz prejuízos para a população que sofre com essa doença, provocando alta morbimortalidade e aumento de custos individuais e públicos, o que garante o interesse e relevância para realizar pesquisas acerca desse tema (OMS, 2013) principalmente sobre o SNA, uma vez que SNA prejudicado representa uma complicação grave do DM2, influenciando no agravamento tanto das doenças cardiovasculares quanto a mortalidade desses indivíduos (BHATI et al., 2018; GOIT et al., 2018).

Em condições fisiológicas, sem uma situação de DM2 instalada, o SNA, por meio de mecanismos centrais e periféricos, desempenha um papel crítico ao mediar os ajustes do sistema cardiovascular para atender as demandas do músculo esquelético ativo (CATAI et al., 2002).

O coração é formado por três tipos de músculos: músculo atrial, músculo ventricular e fibras especializadas excitatórias e condutoras. No músculo cardíaco o potencial de ação é gerado pela abertura de dois tipos de canais: os canais de sódio rápidos e os canais de cálcio lentos (GUYTON, 2006). As células do músculo cardíaco são interconectadas por discos intercalares, permitindo a transmissão de impulsos elétricos, gerando a despolarização da célula adjacente e assim, a excitação e contração delas como uma unidade (MCARDLE, 2010; GUYTON, 2006).

O eletrocardiograma fisiológico é composto pela onda P, pelo complexo QRS e pela onda T. A onda P é gerada pelo potencial elétrico quando os átrios se despolarizam, anteriormente ao início da contração atrial. Já a despolarização dos ventrículos, antes de sua contração, gera o complexo QRS; este último juntamente com a onda P são consideradas ondas de despolarização (GUYTON, 2006).

Por fim, durante o restabelecimento do estado de despolarização dos ventrículos, a onda T é produzida (onda de repolarização). A diferença de tempo existente entre duas ondas R no

ECG é denominado intervalo RR (ou NN: diferença entre duas ondas normais) (MALTA, 2018; POWERS, 2014).

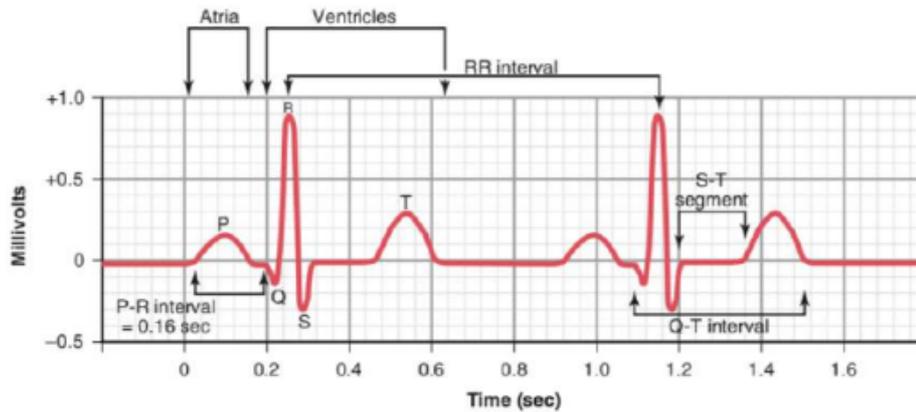


Figure 11-1. Normal electrocardiogram.

Figura 1. Eletrocardiograma normal. Retirado de Guyton, 2006.

É exatamente essa diferença entre os intervalos RR (iRR) que a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) analisa. A VFC é o estudo da análise da modulação do SNA sobre a FC, ou seja, ela avalia o tempo transcorrido entre dois batimentos cardíacos consecutivos (TASK FORCE, 1996; BILCHICK & BERGER, 2006).

A VFC é um método simples, reproduzível e de baixo custo que auxilia na identificação de alterações do SNA nas doenças cardiovasculares diante de condições de exposição do organismo, como o esforço físico (ABDELBASSET et al., 2019; CASSIDY et al., 2019; BELLAVERE et al., 2018, DUENNWALD et al., 2014; TASK-FORCE, 1996).

Como descrito por Vanderlei et al. (2009) os índices da VFC são obtidos com base em métodos lineares e não lineares. O primeiro é dividido em dois e corresponde ao domínio do tempo e da frequência. Já o segundo corresponde a métodos baseados na Teoria do Caos e na análise de complexidade dos sistemas dinâmicos (GODOY, TAKAKURA, CORREA, 2005).

No domínio do tempo temos a expressão dos resultados em unidade de tempo (milissegundos), por isso essa denominação, sendo medido cada intervalo RR sinusal e, com base em métodos estatísticos ou geométricos, os índices são calculados. Os principais índices estatísticos, no domínio do tempo são:

- SDNN – Representa o desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms;

- SDANN - Representa o desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo, expresso em ms;
- SDNNi - É a média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos, expressa em ms;
- RMSSD - É a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expressa em ms;
- PNN50 - Representa a porcentagem dos iRR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms.

Os índices RMSSD e PNN50 representam a atividade vagal (parassimpática), uma vez que são obtidos a partir da análise de iRR adjacentes. Já os índices SDNN, SDANN e SDNNi são obtidos a partir de cálculos de registros de longa duração e representam tanto a atividade simpática quanto a parassimpática, não permitindo, dessa forma, diferenciar as possíveis alterações da VFC relacionadas ao aumento do tônus simpático ou à retirada do parassimpático (VANDERLEI et al., 2009).

Existe outra forma de calcular iRR no domínio do tempo, que compreende os métodos geográficos; eles geram formas geométricas diferentes a partir de equações matemáticas definidas (MALTA, 2018). Entre os métodos mais comuns encontram-se o índice triangular e a plotagem de Lorenz (ou Plot de Poincaré).

O índice triangular é calculado a partir da construção de um histograma de densidade dos iRR normais; o formato triangular é dado por meio do comprimento do intervalo (no eixo x) dividido pelo número de intervalos que corresponde a esse comprimento (eixo y) (MALTA, 2018; VANDERLEI et al., 2009).

O Plot de Poincaré é uma técnica geométrica e não linear para análise da dinâmica da VFC, que representa uma série temporal dentro de um plano cartesiano no qual cada intervalo RR é correlacionado com o intervalo antecedente e define um ponto no plot. Dois dos índices utilizados com frequência são o SD1, associado a resposta parassimpática, e o SD2, relacionado à VFC global (MALTA, 2018; VANDERLEI et al., 2009; RAJENDRA et al., 2006).

Outro domínio que permite analisar a VFC é o domínio da frequência, método que decompõe a VFC em componentes oscilatórios fundamentais: componente de alta frequência (AF ou *High Frequency* - HF), que varia na frequência de 0,15 a 0,4Hz, que representa a modulação respiratória e corresponde a atuação do parassimpático sobre o coração; baixa frequência (BF ou *Low Frequency* - LF), variação entre 0,04 e 0,15Hz, correspondente à ação vagal e simpática sobre o coração, com maior predomínio do último. Existe ainda a relação LF/HF, que representa o balanço entre os componentes simpático e parassimpático sobre o

coração, sendo suas alterações absolutas e relativas (VANDERLEI et al., 2009; TASK FORCE, 1996).

Em relação aos métodos não lineares têm-se técnicas que geram bastante interesse por parte dos pesquisadores, pois elas consistem em analisar os comportamentos caóticos do sistema biológico. Em 2001, Porta et al. propuseram uma técnica chamada “Análise Simbólica” (AS).

Por meio dessa análise obtêm-se quatro padrões:

- a) 0V - sem variação simpática - representa a modulação autonômica cardíaca simpática;
- b) 1V - uma variação (2 símbolos consecutivos iguais e 1 diferente) - representa simultaneamente a modulação autonômica cardíaca vagal e simpática;
- c) 2LV (ou 2VS) - duas variações iguais (3 símbolos formam uma rampa ascendente ou descendente) - representam a modulação cardíaca vagal.
- d) 2UV (ou 2VD) - duas variações diferentes (3 símbolos formam um pico ou um vale) - representam a modulação cardíaca vagal.

Esses padrões são expressos em porcentagens para representar a taxa de ocorrência de cada um: 0V%, 1V%, 2LV%, e 2UV% (PORTA et al., 2007).

A proposta dessa forma de análise é calcular a diferença entre o maior e o menor iRR dentro de uma série temporal (256 pontos, por exemplo). O valor encontrado é dividido por 6 e esse valor representa os níveis ou símbolos da AS, que vão de 0 a 5 níveis. Uma vez divididos em níveis, eles são agrupados de três em três, formando os padrões simbólicos e cada padrão corresponde a uma tríade, como descrito anteriormente (PORTA et al., 2007; GUZZETTI, 2005; PORTA et al., 2001).

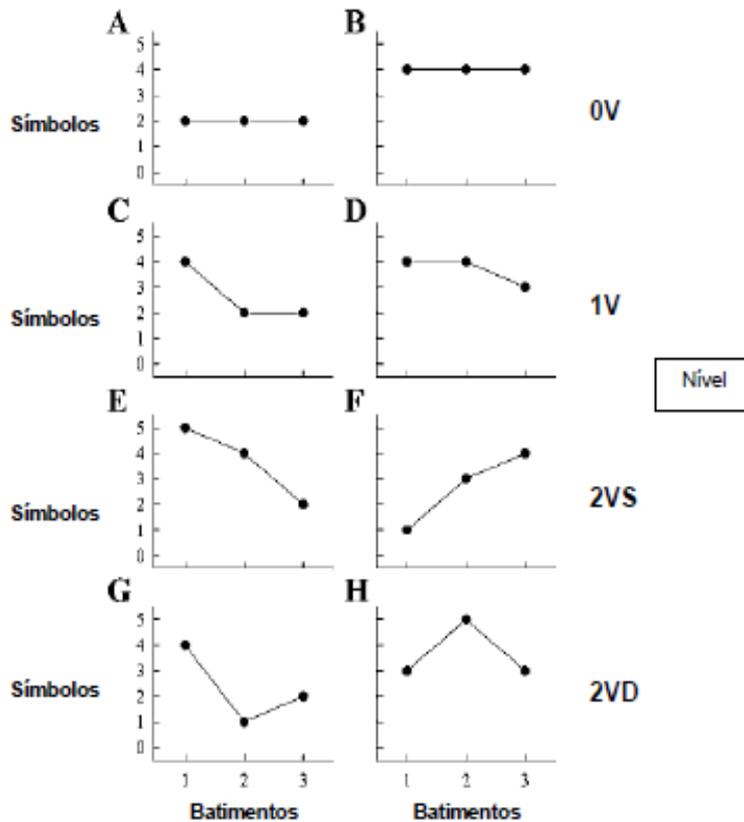


Figura 2. Classificação dos padrões da AS. Retirado de Porta et al., 2007.

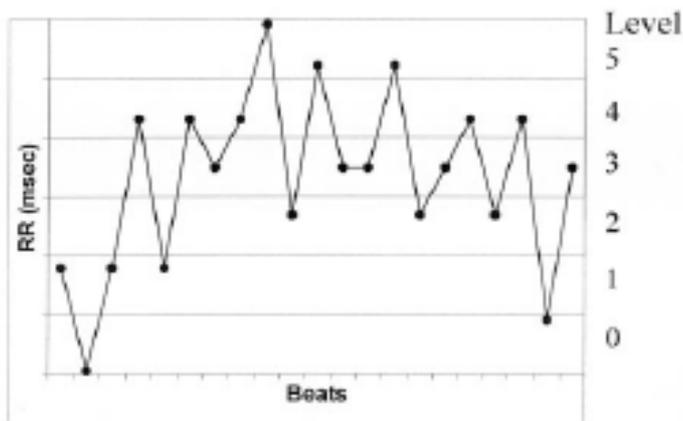


Figura 3. Intervalos RR distribuídos nos 6 níveis de 0 a 5. Retirado de Guzzetti et al., 2005.

Há também as medidas de complexidade: Entropia de Shannon (ES), que demonstra o grau de complexidade da distribuição das amostras de um sinal, permitindo identificar condições que possam interferir na regulação cardiovascular e Entropia Condicional (EC), que analisa a organização dos batimentos cardíacos e sua sequência, se elas se repetem ou não ao

longo do tempo, se essas sequências se repetem ao longo dos iRR; com base nas informações obtidas por batimentos cardíacos prévios, o sinal é mais previsível e menos complexo, porém se mesmo conhecendo informações sobre as sequências de batimentos anteriores não é possível prever o valor do próximo iRR, o sinal é considerado imprevisível e complexo (ZAMUNÉR, 2015; PORTA et al., 2007).

Considerando que a VFC, em suas diferentes análises, oferece relevantes dados sobre a modulação do sistema cardíaco, a presente pesquisa realizará análises lineares e não lineares como as descritas acima, a fim de investigar o SNA de indivíduos diabéticos.

#### 4.2 Ajustes fisiológicos do DM2 ao exercício

Segundo o estudo de Thompson et al. (2003), atividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que resulta em gasto de energia além das consumidas em repouso, diferente do termo “exercício”, que por definição do mesmo autor é um subgrupo de atividade física que é planejado, estruturado, repetitivo e intencional no sentido de que a melhoria ou manutenção da aptidão física é o objetivo.

Para que ocorra a contração muscular é necessária energia, cujo fornecimento provém da molécula ATP estocada nos músculos, mantendo o metabolismo basal. Quando a demanda energética aumenta, o ATP é rapidamente sintetizado por meio de três processos interrelacionados, que ocorrem em concomitância, um deles predominando sobre os outros, sem que ocorram de forma exclusiva: (PERAZO, 2007; BURTON et al., 2004; McARDLE et al., 2001) 1 - Sistema ATP-CP ou Anaeróbico Alático, 2 - Sistema Anaeróbico Lático ou Glicólise Anaeróbia e 3 - Sistema Aeróbico ou Oxidativo, como ilustrado na figura 1.

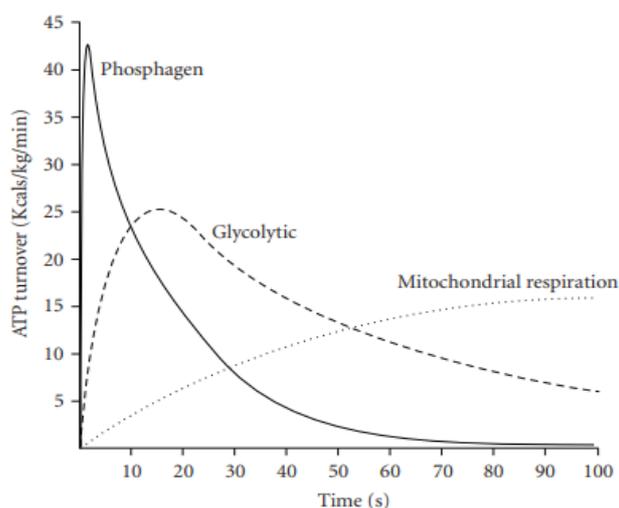


Figura 4: Interação do Sistema energético. Retirado de Baker et al., 2010.

Quando o organismo sai de sua homeostase e deixa a condição de repouso, iniciando um exercício, o sistema predominante de fornecimento de ATP é o anaeróbico; com o incremento da demanda energética, o sistema imediato a contribuir é o sistema ATP-CP, que possui alta eficiência, porém muito curta duração cerca de 10 à 15 segundos; com a continuidade do exercício a demanda energética aumenta e o sistema que inicia para suprir o gasto energético é o sistema anaeróbico láctico ou glicólise anaeróbica, que por sua vez também não será suficiente se o exercício continuar, tendo por fim a predominância do sistema aeróbico (BAKER et al., 2010; McARDLE et al., 2001).

Cada um desses sistemas é mais adequado para fornecer energia para um tipo diferente de exercício, entretanto isso não é exclusivo, as fontes energéticas contribuem sequencialmente, porém de forma concomitante e sobreposta, para suprir as demandas. O sistema anaeróbico responde imediatamente as demandas de energia e é capaz de suportar potência e forças extremamente altas, entretanto é limitado em sua capacidade, durante longos períodos de exercício intenso, apresentando uma redução na produção de energia para um nível que pode ser atendido pelo metabolismo aeróbico. Já o sistema aeróbico apresenta resposta rápida para as demandas do exercício intenso, porém é incapaz de atendê-las no início, independentemente da intensidade do exercício, isso se deve a uma taxa relativamente baixa de renovação de ATP (BAKER et al., 2010).

Em relação ao comando central, SNA, os centros respiratório e cardiovascular, localizados no bulbo, através de sinais aferentes, geram respostas cardiovasculares rápidas para suprir as demandas energéticas, como inibição da modulação vagal sobre o nódulo sinusal nos dez segundos iniciais da contração muscular, tendo como consequência o aumento da FC. Com a continuidade do exercício o sistema nervoso parassimpático retoma e a regulação entre os sistemas simpático e vagal é organizada, modulando a FC (MITCHELL 2012; TAKAHASHI *et al.*, 2009; TULPPO *et al.*, 1996).

Além do mecanismo central, há o mecanismo neural reflexo periférico atuando também para atender a demanda energética durante o exercício. Nos seios carotídeos e no arco aórtico estão os barorreceptores que enviam impulsos aferentes aos centros respiratório e cardiovascular e nas fibras musculares estão os mecanorreceptores (fibras aferentes do tipo III) e os quimiorreceptores (fibras aferentes do tipo IV) realizando a mesma função (MITCHELL 2012, MITCHELL, 1990).

De acordo com a progressão e intensidade do exercício, a produção de ATP pelo sistema oxidativo passa a não ser mais o suficiente para suprir a demanda energética e então, a concentração sanguínea de lactato aumenta progressivamente fazendo com que a partir daí o

metabolismo aeróbio seja suplementado pelo metabolismo anaeróbio para a síntese de energia (DAVIS et al., 2007; SVEDAHL & MACINTOSH, 2003; WASSERMAN et al., 1973).

Com o acúmulo de ácido láctico na corrente sanguínea inicia-se a tentativa de retomar a condição de equilíbrio, ou seja, homeostasia. O tamponamento do ácido láctico se dá por meio do bicarbonato e, como subproduto dessas reações ocorre a liberação de gás carbônico e água. Quando esse processo de tamponamento é saturado, ocorre um aumento abrupto de lactato e seu acúmulo passa a ser maior que sua remoção, condição que reflete a mudança da predominância da via metabólica utilizada para obtenção de energia, e o ponto onde isso é observado é denominado de limiar de anaerobiose (LA) (POOLE et al., 2020; CAMPOS et al., 2020; SPERLING et al., 2016; TASK FORCE, 1996).

Para a determinação do LA podem-se utilizar diferentes métodos, dos quais os mais conhecidos envolvem o uso de análise de lactato sanguíneo e da curva de ventilação (MESSIAS et al., 2018; BENTLEY et al., 2007), porém estes são métodos mais sofisticados que necessitam de equipamentos e materiais de alto custo (SIMÕES, 2010). Uma alternativa que vem sendo estudada nos últimos anos é a determinação do LA através de métodos não invasivos e de custo reduzido como por exemplo a análise da VFC.

A medida do LA é considerada padrão ouro para investigação do estresse metabólico durante o exercício e até mesmo durante a recuperação, além de ser amplamente utilizada na prescrição de exercício físico (EF) (SALES et al., 2019; MORAIS et al., 2015). O padrão ouro, para a determinação do LA durante o exercício físico é a avaliação dos gases. Segundo Wasserman et al (1973) o LA se correlaciona com o  $VO_2$ max (consumo máximo de oxigênio): com o aumento da concentração de ácido láctico no músculo e no sangue, ocorrem mudanças neuro-humorais e modificações significativas das respostas das variáveis ventilatórias, aumento da ventilação pulmonar da produção de  $CO_2$ , que passam a ser de magnitudes desproporcionalmente maiores, em relação à elevação linear do consumo de oxigênio correspondente e então as curvas perdem a linearidade, caracterizando o momento no qual ocorre o LA. (MEZZANI, 2012; WASSERMAN et al., 1973).

Outro método de determinação do LA é através da análise do lactato sanguíneo, no qual após coletar uma gota de sangue do voluntário, é quantificado o lactato presente considerando o LA o momento em que a concentração for superior à 4mmol ou ocorrer um aumento abrupto e exponencial da curva (BARROS et al, 2004).

O estudo de Campos et al. (2020) determinou o LA com base na dosagem do lactato sanguíneo e, para isso, utilizou três maneiras diferentes: inspeção visual, ajuste algorítmico e o método de Dmax. Concluiu que a boa correlação e a alta concordância entre os três métodos

sugerem aplicabilidade para determinar o LA durante um protocolo incremental realizado no leg press 45 °.

Já a pesquisa de Messias et al. (2020) utilizou de dois métodos para determinar o LA em atletas de ciclismo: concentração de lactato sanguíneo e frequência cardíaca (FC); concluindo que ambos os métodos são válidos para determinar o LA, ressaltando, entretanto, que estudos futuros são necessários para investigar quais fatores podem melhorar a concordância entre essas medidas.

A FC tem sido bastante utilizada como um método para determinação do LA e avaliação do desempenho durante EF (BELLENGER et al., 2016; BELLENGER et al., 2015; BAUMERT et al., 2006), assim como a VFC. O índice RMSSD da VFC já é sugerido pela literatura como o marcador mais confiável do status de treinamento em atletas (BELLENGER et al., 2016; BUCHHEIT et al., 2014; PLEWS et al., 2013).

Alguns estudos (SIMÕES et al 2016., QUINART et al, 2014; PARK et al 2014) vem trazendo a possibilidade de identificar o LA pela VFC por meio de três métodos: critério de Lima & Kiss (1999), identificado na primeira intensidade de exercício a apresentar SD1 inferior a 3ms na curva de decréscimo da VFC em função da intensidade; critério de Tulppo et al (1998) que considera o LiVFC o primeiro estágio no decréscimo da curva, em que a diferença entre o SD1 de dois estágios consecutivos é menor que 1 ms e o critério de Regressão Múltipla Linear: identificado no ponto de intersecção que melhor divide a curva da VFC em função da velocidade em dois segmentos, à partir da escolha da equação que apresenta maior valor de R e menor somatória de resíduos - regressão linear múltipla (CONCONI et al., 1982).

Isso ocorre devido ao fato de o comando central ser o mediador do aumento da FC no início do exercício. Os estímulos periféricos são conduzidos por meio de aferências apropriadas incluindo mecanorreceptores do músculo esquelético. Juntamente com as aferências do músculo esquelético, os barorreceptores arteriais e cardiorrespiratórios também enviam informações ao comando central que podem influenciar a resposta autonômica durante o exercício (FISHER et al., 2015).

Como resposta a essas aferências, ocorre um fluxo parassimpático e simpático eferente. Nos estágios do EF abaixo do LA, no intuito de manter o débito cardíaco e outras demandas metabólicas, a atividade simpática eferente ao coração aumenta gradual e linearmente de acordo com a carga de trabalho imposta juntamente com uma retirada parassimpática gradual (SALES et al., 2019; TULPPO et al., 1996).

Dessa forma, uma retirada parassimpática total ocorre, seguida por um aumento substancial na atividade simpática (KARAPETIAN et al., 2008). Nesse ponto, a modulação autonômica no coração parece parar completamente pela retirada vagal, o que é percebido por uma redução significativa na VFC, caracterizada como o limiar da VFC (SALES et al., 2019; SALES et al., 2011; KARAPETIAN et al., 2008).

Todavia em indivíduos com DM2 todo esse sistema e reposta parecem estar alterados. Segundo Nesti et al (2020) quatro determinantes fisiopatológicos sugerem explicações para as alterações cardiopulmonares observadas nessa população: determinante miocardiogênico, miogênicos esqueléticos, vasogênicos e neurogênico. Essencialmente consistem em ajustes inadequados do débito cardíaco que estimulam a ativação do barorreflexo e aumentam a resistência vascular periférica, reduzindo ainda mais a perfusão muscular o que gera uma produção energética insuficiente acarretando em fadiga muscular precoce, remoção prejudicada de catabólitos, possível LA precoce e capacidade oxidativa prejudicada.

O EF tem sido apontado como uma das principais medidas não farmacológicas que beneficiam e protegem positivamente, mantendo a saúde e prevenindo complicações nessa população (NESTI et al., 2020; ABDELBASSET et al., 2019; GOIT 2017; KANG et al., 2016; NOGUEIRA, 2012). Programas de EF têm se demonstrado eficazes no controle glicêmico, na melhora da sensibilidade à insulina e na tolerância à glicose (ABDELBASSET et al., 2019; CASSIDY et al., 2019; BELLAVERE et al., 2018; WORMGOOR et al., 2018<sup>†</sup>).

Alguns estudos trazem os efeitos do EF em variáveis metabólicas, respiratórias, motoras, neurais e cardiovasculares, apontando as repercussões que uma intervenção com EF, principalmente o aeróbio, trazem para o indivíduo diabético, minimizando os efeitos deletérios desses fatores de risco, prevenindo a ocorrência das doenças cardiovasculares e melhorando a qualidade de vida (NESTI et al., 2020; MACEDO, 2009).

O EF, além de estar relacionado com melhora da hemoglobina glicada, níveis de colesterol total e PAS, como mostram os estudos de Abdelbasset et al (2019), Cassidy et al (2019), Bellavere et al (2018) e Duennwald et al (2014), também repercute na melhoria da qualidade de vida e no bem-estar psicológico de indivíduos diabéticos. O SNA pode ser influenciado por meio dos efeitos do EF sobre o sistema cardiovascular; suas alterações hemodinâmicas e metabólicas são decorrentes das influências tônicas e reflexas do SNA através das vias aferentes e eferentes (FISHER et al., 2015; ANGELIS, SANTOS e IRIGOYEN, 2004).

Assim, havendo uma maneira de investigar como o SNA bem como o metabolismo láctico de indivíduos diabéticos respondem frente ao EF se faz necessário, ainda mais se esse

método for de baixo custo e grande eficácia como é a VFC, trazendo para essa população uma oportunidade de melhoria na prescrição e segurança do EF.

### **4.3 Adaptações do DM2 ao treinamento com exercício resistido**

O exercício resistido (ER) é definido como atividades que usam força muscular para mover um peso ou trabalhar contra uma carga resistiva. Exemplos incluem levantamento de peso e exercícios usando máquinas de peso, os quais, uma vez realizados regularmente e com intensidade de moderada a alta, aumentam a resistência muscular (SIGAL et al., 2004). Metabolicamente o ER pode ser aeróbio ou anaeróbio, dependendo da intensidade e duração do mesmo.

O aumento da captação de glicose durante o exercício resulta do incremento coordenado de três importantes mecanismos regulatórios: a oferta de glicose, o transporte celular e o fluxo intracelular de substratos por meio da glicólise (ROSE e RICHTER, 2005). Enquanto o exercício acontece, o ATP no músculo esquelético aumenta muito e é mantido pelo catabolismo dos carboidratos, do glicogênio muscular e da glicose no sangue; com a continuação da atividade o glicogênio muscular é esgotado e a contribuição da glicose sanguínea se torna um meio importante meio de fornecimento de energia (ROSE e RICHTER, 2005).

Exercício de maior intensidade é um fator considerável para o aumento na captação de glicose muscular (ROSE e RICHTER, 2005; ROMIJN, 1993). Isso se deve provavelmente ao maior recrutamento de fibras musculares e maior estresse nas fibras musculares que estão ativas no momento do exercício físico (ROSE e RICHTER, 2005; IHLEMANN, 2001). O destino metabólico da glicose após a entrada nas células musculares é a glicólise e posterior oxidação.

O aumento da sensibilidade à insulina é observado tanto durante o exercício aeróbico como no resistido, mas os mecanismos são diferentes em cada um deles (PRAET et al., 2006; EVES; PLOTNIKOFF, 2006): no aeróbico, o oxigênio oxida os substratos, dentre eles a glicose. Já o ATP é sintetizado por meio do metabolismo anaeróbico láctico, que tem a glicose como principal fornecedor de energia (GONELA, 2010; GUYTON; HALL, 1996b).

Apesar de não muito bem explicados na literatura, existem três explanações que sugerem os mecanismos responsáveis pela ação da insulina na captação de glicose durante o exercício físico, segundo Negrão (2004) e Coker et al. (2006): 1 - o EF aumenta o fluxo sanguíneo muscular, o que facilita a ação da insulina e a captação de glicose; 2 - o maior número de receptores e uma maior concentração de transportadores de glicose, GLUT 4, na membrana celular, aumentam a agregação da insulina aos seus receptores, melhorando a captação de glicose e 3 - o treinamento físico otimiza o metabolismo não oxidativo da enzima glicogênio-

síntese, aumentando a captação de glicose (GONELA, 2010; MOHLER et al., 2006; COKER et al., 2006; NEGRÃO et al., 2000).

O exercício físico leva a um aumento da relação AMP/ATP, que ativa a proteína quinase ativadora de AMP (AMPK), a qual é uma proteína reguladora de algumas vias dentro das células, e sua ativação por meio do EF não é afetada pela DM2. Por sua vez, quando ativado, o AMPK juntamente com um maior recrutamento de unidades motoras e atividade de massa muscular, provoca uma translocação mais pronunciada do GLUT-4, resultando em maior captação de glicose e controle glicêmico (ASANO et al., 2017; EGAN et al., 2010; HOY e TURNER, 2008).

Outra possível via de sinalização para a captação de glicose, é a ativação da AMPK a partir de reduções nas relações adenosina monofosfato/trifosfato e creatina/creatina fosfato, ou do aumento dos complexos cálcio/calmodulina nas células musculares esqueléticas, induzindo à sinalização de cascatas de cálcio/calmodulina proteína quinases que aumenta a translocação de GLUT-4, promovendo a captação de glicose (ASANO et al., 2017; RÖHLING et al., 2016).

Ademais a melhora da sensibilidade à insulina com ER, em indivíduos com DM2, pode ocorrer também sem aumento da massa muscular, isso ocorre devido ao aumento da expressão da proteína GLUT4 do músculo esquelético e sinalização da insulina após a realização de ER (LIU et al., 2020; MISRA et al., 2008; TABATA et al, 1999).

No pós exercício a captação de glicose também pode ser aumentada, devido ao EF elevar a sensibilidade à insulina. No entanto, os efeitos do exercício físico na insulina são dependentes de variáveis como intensidade, duração e dieta subsequente (ASANO et al., 2017; HOY e TURNER, 2008).

O ER, principalmente em idosos, tem ação importante uma vez que essa população apresenta perda significativa de massa muscular, afetando o metabolismo energético. Segundo o estudo de Eves e Plotnikoff (2006), o controle da glicemia no ER é estimulado pela hipertrofia muscular; induzindo mudanças benéficas na sensibilidade à insulina por meio do aumento da massa muscular esquelética, aumento do armazenamento de glicose e aumento da depuração de glicose na circulação além de melhoria da capacidade oxidativa mitocondrial dessa forma, durante a prática de ER o nível de glicose no sangue diminui e há uma elevação no estoque de glicogênio muscular. (LIU et al, 2020; PEST et al., 2017; SCHWINGSHACKL et al., 2014).

Mais recentemente, o ER tem sido destacado pelas principais entidades e diretrizes nacionais e internacionais para compor um programa de treinamento físico, pois promovem mudanças favoráveis na função cardiovascular, sobre os fatores de risco e o bem-estar

psicossocial (NESTI et al., 2020; BELLAVERE et al., 2018; NOGUEIRA, 2012; COSTA, 2010; POLLOCK et al., 2000).

Para prescrição de ER, em paciente com DM2, a intensidade deve ser o ponto de maior atenção visando alcançar os benefícios máximos dessa modalidade, o Colégio Americano de Medicina Esportiva (ACSM) recomendou a incorporação do ER para tratar a DM2 (AMANAT et al 2020; LIU et al, 2019) e as recomendações da American Diabetes Association (ADA) é da seguinte forma: treinamento resistido progressivo de moderado a vigoroso, 2 à 3 vezes por semana em dias não consecutivos. Pelo menos 8 à 10 exercícios, de 1 à 3 séries de 10 à 15 repetições.

O estudo de Eriksson et al., em 1997, já demonstrava os benefícios do ER e seus efeitos crônicos no metabolismo de indivíduos diabéticos: por três meses, duas vezes na semana, foi treinado um grupo de diabéticos e foi verificada uma redução de  $8.4 \pm 1.4$  para  $8.2 \pm 1.4\%$  na hemoglobina glicada.

Em uma outra pesquisa, de Honkola et al. (1997), treinando por cinco meses com exercícios resistidos um grupo de diabéticos tipo 2 de 18 indivíduos, e outro grupo também de diabéticos de 20 indivíduos sem treino, encontrou-se diferença significativa na hemoglobina glicada, na redução do LDL, triglicérides e colesterol total e no aumento do HDL.

Uma metanálise recente mostrou uma redução de 0,61% e 0,23% da HbA1c com ER de alta e baixa a moderada intensidade respectivamente, sugerindo que ER de alta intensidade pode ser uma abordagem adequada para controlar os níveis elevados de HbA1c em pacientes com DM2 (LIU et al., 2020).

Em relação à VFC, ainda que seja sugerido que para a população saudável, não exista efeito benéfico do EF (BHATI et al., 2019), alguns estudos têm mostrado que exercício aeróbico (EA), ER e combinado são capazes de melhorar esse parâmetro em populações com hipertensão, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica e DM2 (BHATI et al., 2019; MOHAMMED et al., 2018; VILLAFAINA et al., 2017). O efeito benéfico ocorre ao melhorar o controle autônomo sobre o coração e diminuir o risco cardiovascular nessas populações. No entanto, estudos que analisam o efeito do treinamento com ER na VFC ainda são escassos, principalmente envolvendo indivíduos com DM2.

Em 2014, Sacre et al. estudaram os efeitos do exercício combinado, duas vezes na semana durante 6 meses, em pacientes diabéticos com disfunção ventricular e não encontraram melhoras significativas nos índices parassimpáticos, mas constataram diferenças significativas na FC em repouso e aumento da potência total da análise espectral (em  $\text{ms}^2$ ) do RR médio também em repouso.

A ACSM e a ADA afirmaram que tanto ER quanto o exercício aeróbio (EA) podem melhorar a ação da insulina e auxiliar na manutenção dos lipídios, glicose sanguínea, dos fatores de risco cardiovascular e qualidade de vida de pacientes com DM2 (LIU et al., 2019; COLBERG et al., 2010), além de que o ER isolado ou combinado melhora a capacidade oxidativa mitocondrial muscular (ZHAO et al., 2021; ZANUSO et al., 2017), inclusive a combinação de treinamento aeróbio e resistido pode ser a modalidade de exercício mais eficaz para o controle de glicose e lipídios em indivíduos com DM2 (KIRWAN et al., 2018). O treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) também pode ser realizado com o objetivo de melhorar a capacidade oxidativa do músculo esquelético, a sensibilidade à insulina e o controle glicêmico dessa população (AMANAT et al 2020).

A revisão sistemática de Schwingshackl et al (2014) realizaram uma revisão sistemática de 14 ensaios clínicos randomizados comparando os efeitos do EA, ER e treinamento combinado no controle glicêmico e lipídios em 915 indivíduos adultos com DM2 e relatou que o treinamento combinado produziu uma redução significativamente maior na HbA1c do que o treinamento aeróbio ou resistido sozinho.

Recentemente o estudo de Bellavere et al. (2018) avaliou os efeitos do treinamento de ER e EA em pacientes com DM2, com população que treinou por 4 meses. Os participantes do grupo resistido realizaram nove exercícios diferentes, que envolviam os principais grupos musculares em aparelhos de musculação e peso livre por 60 min por sessão, três vezes por semana; o grupo que praticou EA realizou exercícios de resistência progressiva em ergômetro por 60 min por sessão também três vezes por semana. Os autores chegaram à conclusão de que tanto o treinamento aeróbico quanto o de resistência têm um impacto favorável em vários índices do equilíbrio simpato-vagal de indivíduos com DM2, como mostrado pela melhora semelhante dos índices da VFC após o treinamento.

Kang et al. (2016) também combinaram ER e EA para avaliar os efeitos do EF em indivíduos diabéticos. Diferentemente de Bellavere et al., Kang e colaboradores encontraram que o grupo que realizou exercícios aeróbicos e resistidos por 60 minutos por dia, 3 vezes por semana durante 12 semanas apresentou redução significativa no peso, percentual de gordura corporal, circunferência da cintura, glicemia, resistência à insulina, nível de hemoglobina glicada, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, entretanto as medidas de VFC não mostraram mudanças favoráveis com o programa de exercícios, sugerindo que mais pesquisas sejam realizadas acerca do ER.

Ao comparar treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) de 12 semanas com o treinamento contínuo de intensidade moderada (ambos combinados com ER) no controle da

glicose, risco cardiometabólico e marcadores de complicações microvasculares em homens com DM2, Wormgoor et al. (2018) concluíram que ambas as modalidades de treinamento melhoraram significativamente a hemoglobina glicada, adiposidade subcutânea, a capacidade aeróbica durante a intervenção e a VFC, sugerindo que esse tipo de treinamento traz resultados benéficos no controle autonômico cardíaco.

Em contrapartida um ano depois, o estudo realizado por Cassidy et al. (2019) avaliou 22 indivíduos com DM2, metade dos quais foi submetido a um treinamento não supervisionado de HIIT durante 4 meses, enquanto a outra metade foi um grupo controle orientado a permanecer com suas atividades de vida diária, medicações e alimentação. No grupo que realizou o treinamento, foi identificado que esse tipo de intervenção pode melhorar o controle glicêmico, porém há um efeito limitado nas medidas de regulação autonômica cardiovascular, incluindo a VFC, sugerindo a necessidade de pesquisas futuras que abordem o efeito do HIIT de longo prazo na função autonômica cardiovascular na população com DM2.

Em 2004, Ibanez et al. estudaram nove homens idosos com DM2 que participaram de um programa de ER progressivo para os principais grupos musculares por 16 semanas; foi observada diminuição significativa da glicemia, bem como aumento significativo de sensibilidade à insulina. Silva e Lima (2002) também observaram melhoras como diminuição da glicemia e da FC de repouso pós-treinamento resistido e aeróbico durante 10 semanas, 4 vezes semanais.

Em relação ao LA, ER e VFC, estudos têm demonstrado viabilidade na identificação do LA por meio da coleta e quantificação do ácido láctico sanguíneo, bem como por meio de métodos da análise da VFC (TAN et al., 2017; BELLENGER et al., 2016; SIMOES et al., 2016; SPERLING et al., 2016; BUCHHEIT et al., 2014; SIMÕES et al., 2010, 2013; MOREIRA et al., 2008). Sales et al. (2019) avaliaram diferentes métodos para determinação do LA (índice glicêmico, lactato sanguíneo, variáveis ventilatórias, duplo produto e índices da VFC) e sugeriram que como aplicação prática, independentemente do método usado, todos parecem identificar o LA no mesmo ponto ou muito próximo.

A VFC é um método seguro para avaliar o controle neurocardíaco em situação de estresse físico e esse tem as vantagens de não ser invasivo e ter baixo custo quando comparado aos métodos invasivos, como a própria coleta de sangue e medidas bioquímicas (BELLENGER et al., 2016; SIMOES et al., 2016; BUCHHEIT et al., 2014; SALES et al., 2011).

A proposta para a utilização dos índices de VFC durante o ER surge porque, durante o exercício, há uma perda do estado estável da FC em função do aumento progressivo do esforço, favorecendo o aumento lento, progressivo e conseqüente alteração em sua

variabilidade. A diminuição da VFC tem sido projetada como possível marcador de LA em indivíduos saudáveis (SCHUTTLER et al., 2021; MARÃES et al., 2003) e valores mais baixos da VFC estão atribuídos a uma maior atividade simpática, o que estimula a produção de catecolaminas e resulta na elevação glicêmica e do lactato na corrente sanguínea (LIMA e KISS, 2012).

Os índices da VFC são adequados para o estudo da modulação autonômica durante o exercício (GOLDBERGER et al., 2013; TULPPO, 2011; NEVES et al., 2011). Esses índices incluem o RMSSD e o índice SD1, ambos relacionados com a atividade parassimpática (BELLENGER et al., 2016; SIMOES et al., 2016; BUCHHEIT et al., 2014; GAITAN-GONZALEZ et al., 2005; TULPPO et al., 1996).

Barros et al. (2004) iniciaram as pesquisas em relação ao LA e ER, fazendo um estudo no qual analisaram indivíduos saudáveis treinados e não treinados. Quando comparados valores relativos e absolutos do LA em exercícios para membros superiores e membros inferiores, os resultados encontrados sugeriram que os valores relativos de LA são semelhantes tanto no *leg press* quanto na rosca direta.

Dois anos mais tarde, em 2006, Oliveira et al. estudaram dois índices, o LA e o limiar glicêmico (LG) em jovens saudáveis e os correlacionaram com o ER de membros superiores, concluindo que ambos os índices puderam ser identificados durante o método de exercício incremental. Os limiares ocorreram nas intensidades entre 31% e 36% de 1RM. Em 2008, Moreira et al. também estudaram esses índices e constataram a presença de um limiar durante ER incremental, por meio da análise do comportamento do lactato e da glicose em sujeitos diabéticos tipo II. O LA ocorreu em média a 31,0% 1RM e o LG, a 32,1%, ambos para o exercício de *leg press*.

Partindo desse princípio, Sales et al. (2011) encontraram altas correlações e boa concordância entre os métodos de identificação do limiar de anaerbiose (LA) pela dosagem do lactato sanguíneo e pelos índices autonômicos RMSSD e SD1. Nessa pesquisa com diabéticos tipo II submetidos a exercício incremental em cicloergômetro, eles encontraram como resultados correlações significativas entre o LA e o limiar de VFC e limiar ventilatório. Entretanto esse estudo não foi realizado com protocolo de ER, o que demonstra que há uma escassez na literatura quando se relaciona LA, VFC e ER em indivíduos diabéticos.

O estudo de Machado-Vidotti et al. (2014) analisou ER em idosos saudáveis submetidos a testes de exaustão, com resultados que demonstraram uma associação entre a mudança do padrão de resposta na modulação autonômica cardíaca, com depreciação do componente vagal,

na carga de 30% de 1RM tanto em ER de membro superior quanto de membro inferior. Essa carga de trabalho, segundo Sousa et al. (2013), está próxima (27,9% de 1RM) ao LA em idosos.

Em 2016, Simões et al. propuseram investigar a possibilidade de determinar o LA por meio da VFC em indivíduos com doença arterial coronariana. Submeteram um grupo de 11 homens idosos a um protocolo de ER no *leg press* e, por meio da VFC, determinou-se o ponto do LA em torno de 30% de 1RM, corroborando com os resultados de seu estudo anterior (Simões et al., 2013), que envolveu jovens e idosos saudáveis e no qual as respostas de VFC também foram consistentes com as do lactato sanguíneo em relação à determinação do LA durante o ER no *leg press*.

Na literatura ainda há controvérsias a respeito das prováveis mudanças crônicas que o EF, principalmente o ER, pode promover no SNA; o estudo de Karavirta et al. (2013) mostrou que 10 semanas de treino resistido melhoraram a resposta vagal e diminuíram a atividade simpática durante realização de exercício submáximo. Em contrapartida, Tibana et al. (2013) estudaram mulheres com síndrome metabólica, comparando com mulheres saudáveis durante realização de ER e não encontraram respostas agudas promissoras na modulação cardíaca, assim como a pesquisa de Melo et al. (2008) estudou os efeitos do ER em idosos saudáveis e encontrou um aumento na razão LH/HF, demonstrando uma piora na modulação autonômica.

Vale ressaltar que a maioria dos estudos utiliza EA como forma de intervenção; poucos utilizam e/ou comparam ER e seus efeitos sobre o SNA na população diabética, como sugere a revisão sistemática de Bathi et al., 2018.

Diante desses estudos percebe-se que pesquisas envolvendo ER, metabolismo láctico e VFC em uma população de DM2 são escassos na literatura, e como já descrito, esses indivíduos podem ter as respostas da função autonômica alteradas uma vez que já há uma tendência em pacientes com DM2 de apresentar maiores concentrações basais de lactato no sangue devido à diminuição da capacidade oxidativa (ZHAO et al., 2021; CRAWFORD et al., 2010), além do uso de medicações como metformina (ADEVA-ANDANY et al., 2014). Concentrações elevadas de lactato basal podem aumentar a resistência à insulina (WU et al., 2016) e afetar o transporte de glicose (MILLER ET AL., 2002), alterando ainda mais o controle glicêmico e sobrecarregando a função renal (BRINKMANN e BRIXIUS, 2015).

Dessa forma, esses achados apoiam o uso de treinamento resistido como parte de um plano de gerenciamento da patologia diabetes e o estudo do ER e seus efeitos no SNA possui um potencial relevante para a pesquisa, visto que esse pode gerar efeitos benéficos na VFC, promovendo melhor qualidade de vida. Entretanto, se faz necessário seu entendimento para

correta prescrição principalmente em populações com DM2, uma vez que os ajustes autonômicos durante o exercício podem estar alterados.

## 5. ARTIGO CIENTIFICO

**5.1 ARTIGO.** Efeito crônico do treinamento resistido sobre índices lineares e não lineares da variabilidade da frequência cardíaca e metabolismo láctico em diabéticos tipo 2.

### RESUMO

Introdução: Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM) pode promover alterações no sistema nervoso autonômico (SNA) cardíaco como elevação na atividade do sistema nervoso simpático e redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), pode provocar também alterações no metabolismo láctico em decorrência das lesões nervosas causadas pela alta concentração de glicose na corrente sanguínea o que pode gerar fadiga muscular precoce. Uma maneira de avaliar essas alterações é através da VFC e da coleta de lactato sanguíneo. O treinamento resistido (TR) é um recurso terapêutico não medicamentoso que vem sendo utilizado para o tratamento dessa população, entretanto ainda são escassos na literatura estudos que envolvem DM2, metabolismo láctico e VFC. Objetivo: analisar o efeito crônico do treinamento resistido sobre os índices da VFC e metabolismo láctico de indivíduos com DM2. Materiais e Métodos: foram estudados dois grupos de voluntários, um grupo constituído por 8 indivíduos com DM2 (GDM2) com média de idade de  $62,37 \pm 9,65$  anos e outro grupo com 6 indivíduos aparentemente saudáveis (média  $58,67 \pm 5,28$  anos). Após avaliação inicial (anamnese, exames físicos e clínico) foram coletos os intervalos R-R (iRR) da FC na condição de repouso supino por 20 minutos. Os pacientes foram submetidos a teste de 1 repetição máxima (1RM) e, após, a um teste com as cargas submáximas de 10% à 50% de 1RM. A VFC foi analisada por método linear utilizando-se os índices no domínio do tempo RMSSD e índice geométrico SD1 e e pelo método não linear utilizando-se análise simbólica (AS) pelos componentes 0V, 1V, 2VS, 2VD. Foi coletado também o lactato sanguíneo por meio do aparelho *Accutrend Plus – Roche, USA*, em repouso e nas cargas submáximas. Os voluntários do GDM2 participaram de uma intervenção com TR que foi composto por 12 semanas, 60% 1RM, 5 exercícios para grandes grupos musculares. O GC foi orientado a não mudar seus hábitos durante o período de 12 semanas. Foi utilizada a técnica de Bootstrap de reamostragem para uma amostra de 1000 sujeitos e intervalo de confiança de 95% para o percentil e foi realizado teste de normalidade de *Shapiro-Wilk* e os testes *t-Student* para amostras pareadas e de *Wilcoxon* quando não houve normalidade. Significância para  $p < 0,05$ . Resultados: Em relação aos índices da VFC não foi encontrada diferença estatística entre os momentos bem como entre os grupos. Os valores de

lactato não apresentaram diferença significativa entre os momentos pré e pós TR, entretanto no momento pré o aumento significativo do lactato foi em 30% e no momento pós ocorreu em 40%, no GC não foram encontradas diferenças. Conclusão: O TR de 12 semanas não foi capaz de gerar alterações significativas na modulação autonômica cardíaca, porém sugere uma melhora da capacidade oxidativa do lactato sanguíneo durante o exercício entre pacientes com DM2.

## **INTRODUÇÃO**

A patologia diabetes mellitus tipo 2 (DM2), caracteriza-se por um distúrbio metabólico multifatorial e tornou-se uma epidemia global com uma prevalência crescente mundial. Atualmente existem mais de 400 milhões de pessoas com DM2 e a estimativa é que até 2045 esse número aumente em 51% (ATLAS DO DIABETE, 2019; OGURTSOVA et al 2017). Cerca de 5 milhões de pessoas com idade entre 20 e 79 anos morreram por diabetes em 2015 e desde 2000 a DM2 apresentou um aumento de 70% nos casos (OMS 2020), além de que os gastos públicos mundiais com essa doença poderão chegar em de US\$ 1,452 bilhão em 2040 (IDF, 2017).

Seu desenvolvimento está associado à lesão do sistema nervoso autônomo (SNA) uma vez que a DM2 é capaz de causar alterações estruturais macro e microvasculares, como espessamento da membrana basal e hiperplasia de células endoteliais (CAMERON et al., 2001) levando a possíveis comprometimentos do nervo vago (DIMITROPOULOS; TAHRANI; STEVENS, 2014) e em seguida a inervação simpática (SERHIYENKO E SERHIYENKO, 2018) acarretando em alterações nas respostas da frequência cardíaca (FC) e da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), tanto em repouso (POP-BUSUI, 2017), quanto durante o exercício (PICARD et al., 2021, POP-BUSUI, 2012).

Além de alterações no metabolismo da glicose (GIANATTI et al., 2014), no SNA e outras condições patológicas graves, como doenças cardiovasculares, neuropatia, retinopatia e doença renal (ADA, 2016) a DM2 também é capaz de causar uma redução da capacidade oxidativa mitocondrial, aumentando a fadiga e levando a redução na força muscular além de acelerar declínio funcional (AMANT et al., 2020).

Dentre as várias opções de tratamento disponíveis para essa doença encontramos o exercício físico (EF) como parte de uma abordagem de estilo de vida muito benéfico, não medicamentosa e que acarreta adaptações favoráveis para essa população. Além de um maior gasto energético, contribuindo para reverter os malefícios da DM2, o EF também aumenta a

ação da insulina por meio de efeitos de curto prazo, principalmente através do transporte de glicose independente de insulina (KIRWAN et al., 2017).

A recomendação é que indivíduos com DM2 realizem exercícios aeróbicos ou de resistência pelo menos 150 minutos por semana em intensidade moderada, caso a intensidade seja vigorosa recomenda-se 75 minutos (KIRWAN et al., 2017; COLBERG et al., 2016).

Uma das modalidades de EF que vem ganhando reconhecimento é o treinamento resistido (TR) (KIRWAN et al., 2017), este pode acarretar em melhorias em relação as características metabólicas, sensibilidade à insulina e redução da gordura abdominal (PICARD et al., 2021; YANG et al., 2014). Entretanto, em relação aos benefícios que o TR acarreta na VFC, dependendo da intensidade do exercício, ainda não estão claros. A maioria dos estudos encontrados na literatura discorre sobre os efeitos do exercício nos parâmetros glicêmicos e modulação autonômica cardíaca em DM2 em intervenções envolvendo exercício aeróbico e há amplas evidências de que essa modalidade é comprovadamente utilizada para gerenciar e prevenir o DM2 (PICARD et al., 2021; KIRWAN et al., 2017).

Em relação ao TR, o mesmo também mostrou benefícios para pacientes com DM2, incluindo melhorias no controle glicêmico, resistência à insulina, massa gorda, pressão arterial, saúde cardiovascular, densidade mineral óssea e aumentos de 10% à 15% da força muscular (KIRWAN et al., 2017; COLBERG et al., 2016) além de atuar prevenindo o declínio da massa muscular relacionado à idade, auxiliando na prevenção de sarcopenia (DUNSTAN et al., 2002),

As adaptações vasculares causadas pelo TR podem facilitar o fluxo sanguíneo para os nervos periféricos melhorando as alterações macro e micro vasculares (CAMERON et al., 2001), além de que quando realizado de maneira regular, o ER pode contribuir para um metabolismo eficiente do lactato por meio da melhora da capacidade oxidativa (ZHAO et al., 2021; ZANUSO et al., 2017) transporte e remoção de lactato (OPITZ et al., 2014a, b; OPITZ et al., 2015) ainda com aumento da massa muscular reduções nas concentrações de hemoglobina glicada e melhor armazenamento de glicose podem ocorrer (LIU et al., 2019; KIRWAN et al., 2018).

Assim, a DM2 é uma patologia com perspectiva de grande crescimento mundial nas próximas décadas que interfere diretamente na qualidade de vida dos indivíduos com essa patologia, reduzindo sua capacidade funcional, aumentando a fadiga muscular, reduzindo a capacidade de realizar atividades de vida diária além de aumentar os custos individuais e públicos (AMANT et al., 2020; OMS 2020; IDF, 2017). O TR, quando prescrito de forma individualizada e segura, pode ser uma maneira de proporcionar benefícios adicionais para a saúde dessa população.

Dessa forma somando o grande impacto de saúde pública que essa doença representa à números insuficientes de estudos na literatura o objetivo da presente pesquisa foi investigar o efeito crônico de um programa de TR sobre a modulação autonômica cardíaca e metabolismo láctico por meio da análise da VFC em indivíduos com DM2.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### ***População de Estudo e Casuística***

Esta pesquisa trata-se de um ensaio clínico intervencional, longitudinal, com a amostra sendo de auto-controle. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Faculdade de Filosofia e Ciências da UNESP, Campus Marília, de acordo com a Resolução 466/2012 e suas Complementares do Conselho Nacional de Saúde (parecer no 083602/2016). Todos os voluntários foram informados sobre os procedimentos experimentais e o caráter invasivo e não invasivo dos testes avaliativos, bem como do fato de esses não afetarem sua saúde. Foram esclarecidos também quanto ao sigilo das informações coletadas e o sigilo de suas identidades. Após terem lido e concordado, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, que também contemplou os riscos e benefícios da atual pesquisa.

O tamanho da amostra foi obtido a partir das variações dos valores do RMSSD entre os momentos pré e pós intervenção do estudo de Pagkalos *et al.* (2008), um erro do tipo 1 de 5% e um poder de 80%, foi estimada inicialmente uma amostra de 6 elementos amostrais. Considerando uma perda amostral de 30% foram selecionados 9 voluntários. Posteriormente foi calculado o poder do estudo de 56%, para uma diferença entre as médias dos valores de RMSSD de 2,8 (ms) e desvio-padrão de 3,2 (ms) e 8 elementos amostrais estudados.

Para participação no estudo foram aplicados critérios de inclusão nos quais foram selecionados pacientes com DM2 não insulino-dependentes (SBD, 2016), com faixa etária entre 55 à 75 anos de idade, ambos os sexos, não praticantes de TR nos últimos seis meses, aptos à prática de exercício físico (EF). E ainda, com estados de comorbidades associadas como dislipidemia, obesidade e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Critérios de não inclusão como tabagistas, etilistas, doenças cardiovasculares (trombose venosa profunda, angina, arritmias, insuficiência cardíaca e infartado do miocárdio), e ainda, diagnósticos de neoplasias, doenças pulmonares, renais e neurológicas não relacionada ao quadro do DM2.

Os voluntários foram submetidos a procedimentos gerais que envolveram uma entrevista (dados pessoais, anamnese, nível de atividade física habitual, exames clínico e físico). Os experimentos foram realizados no mesmo período vespertino (entre 14 e 18h), para padronizar as influências das variações circadianas sobre o organismo (NUMATA *et al.*, 2013) em uma sala climatizada, temperatura entre 22°C e 24°C e a umidade relativa do ar entre 40% e 60%. Os voluntários utilizaram vestimentas adequadas para a realização dos experimentos; não ingeriam bebidas alcoólicas e/ou estimulantes (chá, café, refrigerantes) 48h antes; não realizarem atividades físicas fora da rotina diária; tiveram noite regular de sono e alimentaram-se de forma leve pelo menos 2 horas antes dos experimentos. Com o objetivo de minimizar os efeitos causados sobre a resposta cardiovascular avaliada todos os voluntários foram submetidos a procedimentos de familiarização da coleta dos dados com pelo menos 24 horas antes da coleta definitiva.

Foi incluído ainda um grupo controle (GC) constituído de 6 indivíduos aparentemente saudáveis, esse grupo passou por toda avaliação final e inicial com exceção da intervenção do protocolo de treinamento resistido (TR). O GC foi orientado a não mudar seus hábitos durante o período de 12 semanas. Ao final esse mesmo grupo foi convidado a participar de um programa de exercício físico da Faculdade de Filosofia e Ciências da UNESP, Campus Marília.

### ***Composição corporal***

A partir das avaliações de composição corporal obtivemos parâmetros para caracterização da obesidade global utilizados foram o cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC) e massa corporal (kg)/altura<sup>2</sup> (m) (WHO, 2000).

### ***Pressão arterial***

A pressão arterial (PA) foi medida na posição supina após vinte minutos de repouso com um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio utilizando-se o método auscultatório, tendo procedimentos e a classificação do nível pressórico para adultos, seguindo as recomendações da VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (SBC, 2016).

### ***Variabilidade da frequência cardíaca***

Em seguida foram registrados durante 20 minutos na postura decúbito dorsal com respiração espontânea, utilizando-se um sistema portátil (Polar<sup>®</sup> modelo RS800-CX). Foram analisadas séries temporais com mais de 95% de batimentos sinusais e selecionados para análise 256 pontos mais estáveis (TASK FORCE, 1996) e calculados os índices não lineares, derivados da análise simbólica pelo programa DosBox (PORTA *et al.*, 2007a; PORTA *et al.*, 2007b) onde os iRR (ms) são classificados em 6 níveis (de 0 a 5) e agrupados em sequências de 3 símbolos. Cada tríade forma um dos seguintes padrões: 0V (sem variação, indicando modulação simpática); 1V (uma variação, 2 símbolos consecutivos iguais e um diferente, associadas com modulação simpático e parassimpático); 2LV (duas variações iguais, os 3 símbolos formam uma rampa ascendente ou descendente); 2UV (duas variações diferentes, os símbolos 3 formar um pico ou um vale) (PORTA *et al.*, 2001; GUZZETTI *et al.*, 2005). Em relação aos índices lineares no domínio do tempo foram calculados através do software *Kubios HRV, versão 3.0, University of Kuopio, Finland* a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos normais sucessivos (RMSSD) e o índice geométrico SD1 (desvio-padrão das distâncias dos pontos à diagonal  $y = x$  do plot de *Poincaré*) relacionado com variabilidade em curto prazo e representa atividade parassimpática da FC (TASK FORCE, 1996; RAJENDRA *et al.*, 2006).

Antes e após o protocolo de TR foram realizados os procedimentos de avaliação em três dias, com intervalo de 48 a 72 horas entre eles. Dia 1: Anamnese, aplicação de questionário de Atividade Física Habitual de *Baecke*, avaliação clínica e física, sinais vitais, medidas antropométricas e composição corporal. Dia 2: Registro dos iRR e familiarização com os testes. Dia 3: teste de carga máxima e submáximas.

### ***Testes de 1 Repetição máxima (1RM) e Submáximas***

Previamente, foi realizado um aquecimento da seguinte maneira: a) 5 minutos de exercício cardiorespiratório em cicloergômetro com intensidade de 50% da FC de reserva [(220 - idade - FCrepouso) x 0,5) + FCrepouso]; b) 2 séries de 15 segundos de alongamento para cada um dos grupos musculares a serem testados; c) 10 repetições do exercício com o peso do aparelho, sem o acréscimo de carga. Os testes para determinação da RM foram iniciados cinco minutos após o aquecimento.

Na sequência foi realizado um teste de carga máxima (1RM) de extensão de joelho (mesa romana) no qual o voluntário permaneceu sentado com o quadril e joelho em 90° de

flexão, com as costas apoiadas no encosto da máquina, almofadas de espuma do braço de alavanca apoiada na parte anterior das pernas, dois centímetros acima dos maléolos laterais dos tornozelos. Para a determinação da carga máxima, o peso obtido na familiarização do teste foi o inicial. A resistência foi aumentada progressivamente a cada 5kg até que o voluntário não conseguiu mais completar a tentativa subsequente, e então foram subtraídos 50% da carga acrescida na última tentativa. O RM foi determinado na maior carga que o voluntário conseguiu realizar a amplitude de movimento completa, sem fascicular, sem compensar, sem apresentar dor. Foram realizadas, no máximo, cinco tentativas, com intervalos recuperativos de três minutos entre as tentativas; quando não foi possível constatar a carga máxima para uma repetição nas cinco tentativas, o indivíduo retornou após 48 horas para realizar o teste novamente (ACSM, 2010; FLECK, KRAEMER, 2006).

### ***Coleta do lactato***

Após trinta minutos da determinação da carga de 1RM, os participantes realizaram as cargas submáximas de 10%, 20%, 30%, 40% e 50% de 1RM sendo um minuto de repouso, um minuto realizando 20 repetições 10% da carga obtida no teste de 1RM e 3 minutos de recuperação; no segundo minuto 15 segundos antes de finalizar a execução do exercício, foi feita assepsia com álcool no lobo da orelha e, utilizando-se de lanceta e luvas de procedimentos descartáveis, foi desprezada a primeira gota de sangue e, a segunda gota foi colocada diretamente sobre a fita (específica para dosar lactato) de coleta do aparelho *Accutrend Plus – Roche, USA*. Optou-se por esse equipamento devido a sua aplicabilidade clínica, sendo essa uma forma de menor custo, possibilitando avaliar índices de lactato durante a rotina de EF dessa população em clínicas e até mesmo no ambiente hospitalar. Esse mesmo procedimento foi realizado em séries subsequentes com acréscimo de 10% a 50% da carga máxima, durante todo o teste a VFC foi coletada.

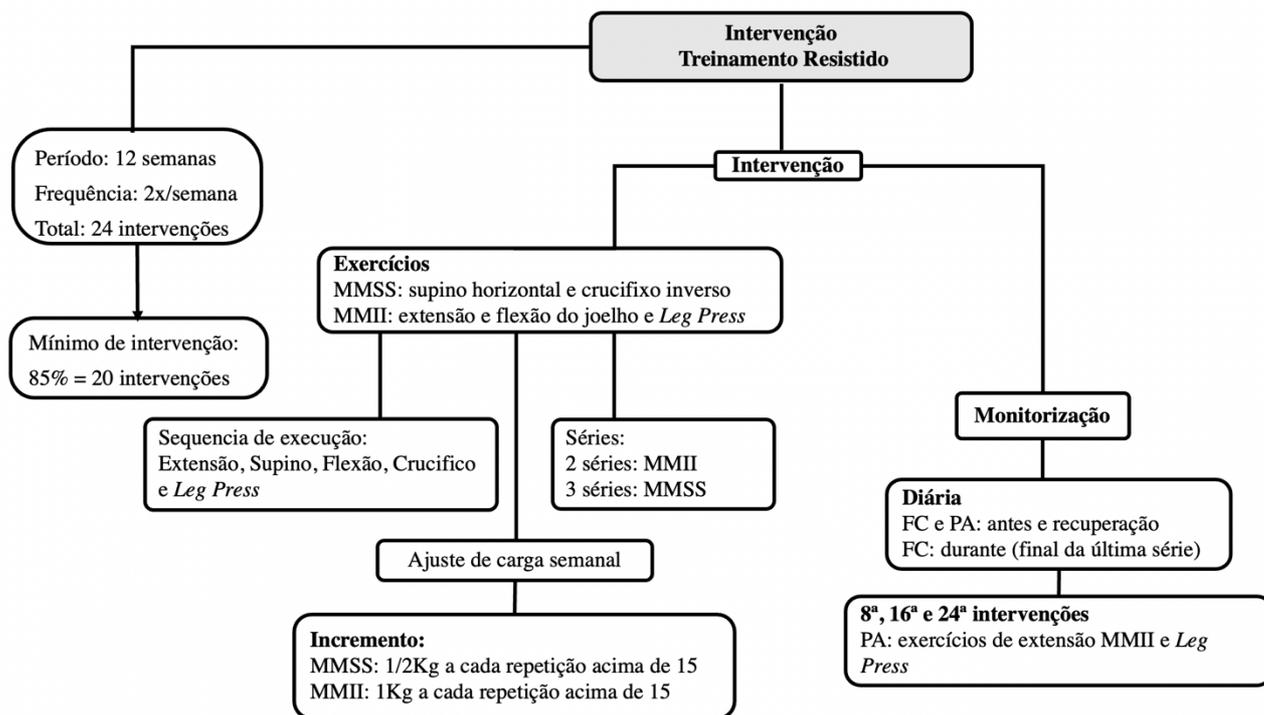
### ***Procedimento de intervenção***

Para a intervenção foi elaborado um programa de TR de acordo com as recomendações do *American Heart Association* (POLLOCK *et al.*, 2000) e da *American College of Sports Medicine* (ACSM, 2009). O treino foi constituído por duas sessões semanais em dias alternados utilizando-se os seguintes exercícios: 1) *legpress* 45°; 2) mesa extensora, extensão dos joelhos

na postura sentada; 3) mesa flexora, flexão dos joelhos em decúbito ventral; 4) *peck deck*, crucifixo inverso; 5) supino horizontal na postura sentada.

No primeiro dia de intervenção as cargas máximas foram determinadas a partir do teste de uma repetição máxima (1RM) para todos os exercícios propostos. Foram estipuladas cargas iniciais de acordo com as condições físicas de cada voluntário sendo a participação deste auxiliando na estimativa do peso máximo que conseguiria vencer e este foi o primeiro a ser testado. Após, foram acrescentados pesos entre 2 a 6 Kg para os MMSS e de 5 a 8 Kg para MMII. O voluntário precisava executar 2 repetições com a carga imposta no arco de movimento do exercício, contrações concêntricas e excêntricas. Foi respeitado um tempo de 2 a 3 min. para a recuperação muscular entre as tentativas. Quando não conseguia realizar o teste por completo uma carga intermediária foi imposta. Foram realizadas no máximo 5 tentativas para cada exercício e caso a RM não fosse definida o teste deveria ser realizado novamente em um intervalo de 48 horas.

O protocolo de treinamento constitui-se de duas séries de 15 repetições para os exercícios de membros inferiores (MMII) e três séries de 15 repetições para os membros superiores com 60% de 1RM, intervalo de 90 segundos (s) entre as séries, durante 12 semanas, totalizando 24 sessões de treino. As cargas eram ajustadas semanalmente onde os voluntários, dentro de suas condições gerais, deveriam executar na última série do exercício um número maior que 15 repetições e as repetições adicionais serviram como base para o incremento da carga para a próxima sessão (SANTOS, 2009). Era acrescentado 1/2Kg a cada repetição ultrapassada para os MMSS e 1Kg para cada repetição adicional dos MMII. Os voluntários participaram pelo menos de 85%, ou seja, 20 sessões.



**Figura 1:** Estrutura do protocolo de intervenção. **Nota:** MMSS: membros superiores; MMII: membros inferiores; X: vezes; %: porcentagem; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; Kg: quilogramas.

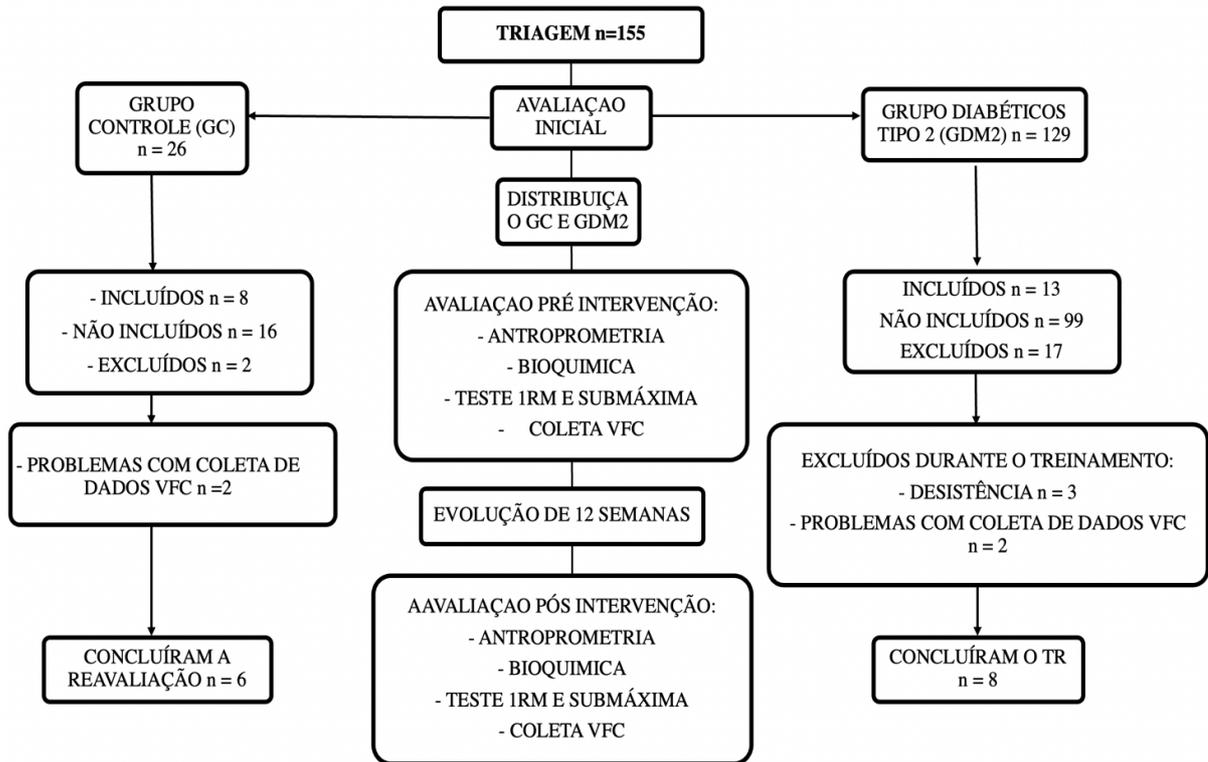
### **Análise estatística**

As variáveis qualitativas estão descritas pela distribuição de frequência absoluta (f) e relativa (%). As variáveis quantitativas estão descritas pela média e desvio-padrão (DP) ou intervalo de confiança de 95% (IC95%). Foi utilizada a técnica de Bootstrap de reamostragem para uma amostra de 1000 sujeitos e intervalo de confiança de 95% para o percentil. A variação entre os momentos pré e pós-intervenção foi calculada pelo delta variação (delta= pós – pré). Para comparação de médias repetidas entre os momentos pré e pós dentro de cada grupo foi realizado o teste t Student para pareadas. Para comparação das médias entre o repouso e as sobrecargas dentro de cada grupo foi realizado o teste de Anova de medidas repetidas e quando o teste de esfericidade de Mauchly foi violado foi aplicada a correção de Greenhouse-Geisser. As comparações Post-hoc foram realizadas pelo teste de Bonferroni. O nível de significância adotado foi de 5% e os dados foram analisados no software SPSS (versão 24.0).

## RESULTADOS

Foram triados 129 indivíduos com DM2 e 26 indivíduos aparentemente saudáveis entre Julho de 2015 e Janeiro 2017. Desta amostra 8 participaram e concluíram o treino no GDM2 e 6 participaram do GC como descrito na imagem abaixo.

Os voluntários foram triados a partir de Unidades Básicas de Saúde do município de Marília, estado de São Paulo.



**Figura 2:** Fluxograma do estudo.

Os dados demográficos, antropométricos e fisiológicos de repouso dos indivíduos são apresentados na tabela 1.

**Tabela 1.** Dados demográficos, antropométricos e fisiológicos na condição de repouso pré treinamento.

| Variáveis                | GDM2         | GC           |
|--------------------------|--------------|--------------|
| Idade (anos)             | 62,5±9,72    | 58,67±5,28   |
| Massa Corporal (Kg)      | 70,5±13,41   | 72,42±7,34   |
| Estatura (m)             | 1,57±0,06    | 1,62±0,08    |
| Índice de Massa Corporal | 28,24±5,03   | 27,86±4,65   |
| Glicemia (mg/dl)         | 118,13±24,03 | 96,83±6,65   |
| CT (mg/dl)               | 181,25±37,36 | 213,17±20,94 |
| LDL (mg/dl)              | 91,13±37,51  | 117,17±38,25 |
| HDL(mg/dl)               | 49,63±17,25  | 70,40±38,88  |
| TG (mg/dl)               | 202,75±85,05 | 128,00±44,50 |
| PAS (mmHg)               | 135,88±15,73 | 118,33±4,27  |
| PAD (mmHg)               | 80,0±10,31   | 84,33±5,57   |
| FC (bpm)                 | 76,38±5,32   | 71,85±5,42   |

**Nota:** Kg = quilogramas; m = metros; Kg/m<sup>2</sup> = quilogramas por metros ao quadrado; cm = centímetros; mg/dl: miligramas por decilitros; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicérides; mmHg: milímetros de mercúrio; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; bpm: batimentos por minuto; FC: frequência cardíaca.

**Tabela 2.** Dados de prevalência dos fatores de risco e de medicamentos vigentes da amostra.

| <b>Variáveis</b>                              | <b>GDM2</b> | <b>GC</b> |
|---|-------------|-----------|
| <i>Fatores de risco (%)</i>                   |             |           |
| Dislipidemia                                  | 6 (75%)     | 0 (0%)    |
| Hipertensão arterial sistêmica                | 7 (78,5%)   | 0 (0%)    |
| Diabetes                                      | 8 (100%)    | 0 (0%)    |
| Obesidade (IMC)                               | 5 (35,7%)   | 0 (0%)    |
| Sedentarismo                                  | 8 (100%)    | 6 (100%)  |
| <i>Classes de medicamentos vigentes (%)</i>   |             |           |
| Hipocolesterolêmico                           | 7 (87,5%)   | 0 (0%)    |
| Bloqueador Plaquetário                        | 3 (37,5%)   | 0 (0%)    |
| Betabloqueador                                | 2 (25,0%)   | 0 (0%)    |
| Diuréticos                                    | 1 (12,5%)   | 0 (0%)    |
| Bloqueador de Canal de Cálcio                 | 1 (12,5%)   | 0 (0%)    |
| Inibidor da enzima conversora de angiotensina | 1 (12,5%)   | 0 (0%)    |
| Antiácido                                     | 1 (12,5%)   | 1 (16,6%) |
| Reposição Hormonal                            | 1 (12,5%)   | 1 (16,6%) |

**Nota:** IMC = índice de massa corporal.

A tabela 3 apresenta os índices não lineares da VFC nas fases pré e pós intervenção. Não houveram diferenças significativas nos dois momentos apresentados bem como entre os grupos.

**Tabela 3.** Dados pré e pós treinamento dos índices não lineares da VFC analisados por meio da análise simbólica.

| Variáveis | DM2   |          |          |       |          |          | Controle |          |          |       |          |          |
|-----------|-------|----------|----------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|-------|----------|----------|
|           | Pré   |          |          | Pós   |          |          | Pré      |          |          | Pós   |          |          |
|           | IC95% |          |          | IC95% |          |          | IC95%    |          |          | IC95% |          |          |
|           | Média | Inferior | Superior | Média | Inferior | Superior | Média    | Inferior | Superior | Média | Inferior | Superior |
| Média     | 0,80  | 0,73     | 0,89     | 0,86  | 0,77     | 0,96     | 0,84     | 0,79     | 0,89     | 0,85  | 0,79     | 0,93     |
| 0V        | 20,72 | 12,55    | 29,53    | 30,95 | 14,42    | 52,41    | 22,31    | 14,83    | 31,76    | 17,72 | 8,79     | 27,89    |
| 1V        | 49,02 | 45,42    | 52,36    | 40,65 | 30,27    | 47,39    | 51,25    | 49,02    | 53,41    | 47,90 | 43,64    | 52,03    |
| 2VS       | 13,44 | 6,70     | 20,72    | 7,82  | 4,28     | 11,17    | 12,47    | 7,81     | 16,40    | 12,93 | 6,43     | 19,81    |
| 2VD       | 16,83 | 12,16    | 21,75    | 20,57 | 10,44    | 31,74    | 13,98    | 10,10    | 18,50    | 21,46 | 16,73    | 26,57    |
| Amp 0V    | 0,008 | 0,005    | 0,012    | 0,011 | 0,008    | 0,015    | 0,010    | 0,007    | 0,013    | 0,011 | 0,008    | 0,014    |
| Amp 1V    | 0,022 | 0,015    | 0,029    | 0,031 | 0,020    | 0,042    | 0,023    | 0,017    | 0,033    | 0,027 | 0,021    | 0,033    |
| Amp 2VS   | 0,041 | 0,028    | 0,054    | 0,037 | 0,022    | 0,054    | 0,041    | 0,029    | 0,059    | 0,049 | 0,036    | 0,065    |
| Amp 2VD   | 0,020 | 0,015    | 0,026    | 0,043 | 0,020    | 0,079    | 0,021    | 0,014    | 0,031    | 0,027 | 0,020    | 0,033    |

**Nota:** Os dados receberam o tratamento da técnica Bootstrap de reamostragem para 1000 elementos amostrais e intervalo de confiança de 95% para o percentil. p-valor para diferença entre os momentos (pré e pós) foi calculado pelo teste t Student para p-valor <0,05. 0V: sem variação na tríade; 1V: uma variação; 2VS: duas variações iguais; 2VD: duas variações diferentes; Amp: amplitude.

A tabela 4 apresenta os valores dos índices lineares da VFC, RMSSD e SD1, e os valores do lactato nas fases pré e pós intervenção do protocolo de treinamento resistido dos grupos DM1 e grupo controle.

**Tabela 4.** Comparação dos índices lineares da VFC: RMSSD, SD1 e dos valores de lactato no repouso (R) e nas cargas de 10 a 50% de 1 RM pré e pós protocolo de treinamento resistido grupo diabéticos tipo 2 e grupo controle.

| Variáveis     | DM2   |          |          |             |       |          |          |             | Controle |          |          |             |       |          |          |             |
|---------------|-------|----------|----------|-------------|-------|----------|----------|-------------|----------|----------|----------|-------------|-------|----------|----------|-------------|
|               | Pré   |          |          |             | Pós   |          |          |             | Pré      |          |          |             | Pós   |          |          |             |
|               | IC95% |          |          |             | IC95% |          |          |             | IC95%    |          |          |             | IC95% |          |          |             |
|               | Média | Inferior | Superior | p-valor (*) | Média | Inferior | Superior | p-valor (*) | Média    | Inferior | Superior | p-valor (*) | Média | Inferior | Superior | p-valor (*) |
| RMSSD_repouso | 15,30 | 10,17    | 20,93    |             | 16,47 | 10,59    | 24,87    |             | 16,20    | 11,03    | 24,68    |             | 18,62 | 15,87    | 21,35    |             |
| RMSSD_10%     | 11,23 | 7,93     | 14,39    |             | 11,80 | 7,22     | 16,46    |             | 10,60    | 5,18     | 15,80    |             | 11,02 | 5,60     | 17,65    |             |
| RMSSD_20%     | 11,04 | 7,60     | 14,84    | 0,523       | 12,09 | 7,23     | 16,95    | 0,126       | 8,62     | 5,15     | 13,05    | 0,649       | 9,55  | 4,78     | 15,02    | 0,515       |
| RMSSD_30%     | 11,31 | 7,02     | 16,50    |             | 12,09 | 7,00     | 17,56    |             | 7,48     | 5,02     | 9,77     |             | 9,15  | 4,87     | 15,15    |             |
| RMSSD_40%     | 10,47 | 6,74     | 14,20    |             | 11,11 | 5,87     | 17,07    |             | 7,12     | 4,90     | 9,25     |             | 9,38  | 5,27     | 14,35    |             |
| RMSSD_50%     | 10,49 | 8,84     | 12,33    |             | 10,79 | 5,44     | 16,96    |             | 6,03     | 4,27     | 7,73     |             | 7,97  | 4,02     | 12,82    |             |
| SD1_repouso   | 10,83 | 7,21     | 14,78    |             | 11,69 | 7,51     | 17,63    |             | 11,48    | 7,83     | 17,07    |             | 13,22 | 11,38    | 15,15    |             |
| SD1_10%       | 7,89  | 5,61     | 10,16    |             | 8,47  | 5,19     | 11,81    |             | 7,67     | 3,97     | 11,37    |             | 7,92  | 4,10     | 12,51    |             |
| SD1_20%       | 7,96  | 5,46     | 10,71    | 0,520       | 8,69  | 5,19     | 12,18    | 0,119       | 6,22     | 3,72     | 9,28     | 0,654       | 6,83  | 3,42     | 10,78    | 0,524       |
| SD1_30%       | 8,16  | 5,07     | 11,90    |             | 8,69  | 5,04     | 12,61    |             | 5,47     | 3,78     | 7,08     |             | 6,57  | 3,48     | 10,93    |             |
| SD1_40%       | 7,57  | 4,97     | 10,21    |             | 7,97  | 4,17     | 12,27    |             | 5,20     | 3,60     | 6,68     |             | 6,73  | 3,82     | 10,27    |             |
| SD1_50%       | 7,54  | 6,36     | 8,87     |             | 7,74  | 3,90     | 12,16    |             | 4,50     | 3,20     | 5,73     |             | 5,68  | 2,85     | 9,15     |             |
| Lac_repouso   | 3,00  | 2,57     | 3,43     |             | 3,10  | 2,49     | 3,77     |             | 2,38     | 1,73     | 3,20     |             | 2,50† | 2,00     | 2,90     |             |
| Lac_10%       | 2,77a | 2,41     | 3,11     |             | 3,08a | 2,33     | 3,86     |             | 1,90     | 1,67     | 2,20     |             | 2,88  | 2,25     | 3,75     |             |
| Lac_20%       | 2,71a | 2,37     | 3,01     | 0,015*      | 3,09a | 2,34     | 3,84     | 0,001*      | 2,20     | 1,82     | 2,67     | 0,410       | 3,10  | 2,40     | 3,80     | 0,120†      |
| Lac_30%       | 3,24b | 2,94     | 3,47     |             | 3,53  | 2,77     | 4,37     |             | 2,55     | 2,08     | 3,03     |             | 4,00  | 3,20     | 4,80     |             |
| Lac_40%       | 4,21b | 3,69     | 4,84     |             | 4,02b | 3,21     | 4,94     |             | 3,20     | 2,60     | 3,75     |             | 3,95  | 2,65     | 5,25     |             |
| Lac_50%       | 4,45b | 3,97     | 4,97     |             | 4,27  | 3,20     | 5,47     |             | 3,82     | 3,13     | 4,50     |             | 4,88  | 2,90     | 6,85     |             |

**Nota:** Os dados receberam o tratamento da técnica Bootstrap de reamostragem para 1000 elementos amostrais e intervalo de confiança de 95% para o percentil. \* indica diferença significativa entre as cargas (incluindo o repouso) dentro de um mesmo momento pelo teste de Anova de medidas repetidas para p-valor <0,05. Letras diferentes indica diferença significativa entre as cargas (incluindo o repouso) dentro de mesmo momento pelo teste Post-Hoc de Bonferroni para p-valor <0,05. † indica diferença significativa em relação ao momento pré dentro de cada grupo pelo teste t Student para p-valor <0,05. RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre iRR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos; SD1: desvio-padrão das distâncias dos pontos à diagonal  $y = x$  do *plot* de *Poincare*. Lac: lactato.

## DISCUSSÃO

### *Variabilidade da frequência cardíaca*

Diante dos resultados apresentados no presente estudo não encontramos modificações nos componentes lineares e não lineares da VFC como efeito crônico do TR em indivíduos diabéticos bem como em nosso grupo controle.

Nosso protocolo focou nas recomendações da literatura para indivíduos com DM2 que visa a melhora no controle glicêmico e na qualidade de saúde de modo geral (POLLOCK *et al.*, 2000). Foram utilizados 5 exercícios aplicados em conjuntos de 2 a 3 séries com descanso de 90s entre elas, com uma frequência de dois dias na semana não consecutivos. Os equipamentos utilizados proporcionaram segurança e comodidade para os voluntários durante os exercícios que foram realizados em uma intensidade moderada com 15 repetições a cada série e o volume foi adaptado a partir das recomendações de no mínimo 8 exercícios e de 1 a 3 séries de execução (COLBERG *et al.*, 2016).

Utilizamos uma progressão semanal de carga para o treino na qual foram mantidos os níveis moderados de sobrecarga com o intuito de prevenir lesões musculoesqueléticas e articulares. As prescrições ocorreram de forma individualizada e ajustada mediante avaliação do estado de saúde bem como a necessidade de cada voluntário, mantendo a segurança e eficácia do protocolo.

A DM2 como já sabido na literatura é um fator de risco para redução de força muscular e do estado funcional (COLBERG *et al.*, 2016; ANTON SD, 2013). O TR, dentre os seus benefícios provoca aumento na massa muscular, conseqüentemente aumento de força e redução do tecido adiposo, melhoria do controle glicêmico e reestabelecimento dos níveis adequados de PA (COLBERG *et al.*, 2016; GORDON *et al.*, 2009).

Além disso, a prática de EF, incluindo o TR, podem levar a melhorias na VFC, independentemente da mudança de outros fatores de risco como por exemplo obesidade em indivíduos com alto risco para desenvolver DM2 e aqueles com a doença já instalada, como afirmam Picard *et al* (2021) e Pop-Busui *et al* (2017), o que contrastam com os nossos achados, em nossa pesquisa não foram observadas melhorias significativas nos índices lineares e não lineares da VFC podendo esse resultado ser explicado por alguns fatores.

Zoppini *et al* (2007), estudaram 12 indivíduos sedentários também com DM2, por 6 meses submetidos a EF em uma intensidade moderada e após esse período encontrou uma melhora no equilíbrio simpato-vagal. Mais tarde Gambassi *et al* (2016) analisaram a resposta

da VFC propondo que 26 mulheres idosas saudáveis divididas igualmente em um grupo controle e um grupo intervenção realizassem um protocolo de TR constituído por 8 exercícios de treinamento de força com 3 séries de 8 repetições máximas durante 12 semanas e concluiu que houveram alterações significativamente benéficas nos índices da VFC nessa população. Por outro lado, outra pesquisa observou os efeitos de 8 semanas de TR em indivíduos hipertensos e estes apresentaram alterações insignificantes nas medidas lineares de VFC (MILLAR et al., 2013).

Da mesma forma Kanegusuku et al (2015) estudou idosos saudáveis de ambos os sexos e não encontraram nenhuma melhora relevante na função cardiovascular ou regulação autonômica neural nessa população, com idade entre 60 e 80 anos, submetidos a um protocolo de TR progressivo de alta intensidade ao longo de 16 semanas de treinamento. Takahashi et al (2009) também estudaram idosos saudáveis e, embora o TR tenha aumentado o torque excêntrico, ele não foi capaz de gerar alterações significativas na FC ou na VFC, assim como em nosso estudo.

Uma justificativa para esse acontecimento se dá pelo fato de que, como os idosos já apresentam uma modulação simpática cardíaca alterada, situação essa já há tempos elucidada pela literatura e, uma sensibilidade do baroreflexo diminuída (BHATI et al., 2018; KANEGUSUKU et al., 2015; PICCIRILLO et al., 2001; JENSEN-URSTAD et al., 1997), sua função autonômica pode ser menos responsiva aos estímulos de treinamento (SANDERCOCK, BROMLEY E BRODIE, 2005) e, a população estudada nessa pesquisa são indivíduos acima de 60 anos.

Além do mais outra razão para os índices lineares e não lineares da VFC não apresentarem adaptações benéficas é que elevados níveis de glicose geram danos as fibras nervosas periféricas, causando alterações no sistema nervoso autônomo desses indivíduos (KANG, KO & BAEK, 2016; KRAUS et al., 2002; MUST, 1999) e como expõe o estudo de Ziegler et al (2005), cerca de 34,3% das pessoas com DM2 apresentam resultados anormais de VFC. Dessa forma o presente estudo aborda uma população de indivíduos com DM2 e idade superior há 60 anos, estando assim susceptíveis às alterações acima citadas.

O SNA também é influenciado negativamente pelo excesso de gordura corporal, na nossa amostra 35,7% dos voluntários eram obesos, sabe-se que há uma relação entre altos níveis de adiposidade e aumento na atividade simpática e que, possivelmente, o excesso de gordura corporal afeta negativamente os barorreceptores prejudicando assim o controle do SNA e a resposta do mesmo frente ao EF (GAMBASSI et al., 2016; ALVAREZ et al., 2016).

Em 2012 Simmonds et al, relatou mudanças favoráveis na VFC, quando apresentaram os resultados obtidos após realizar um programa de caminhada de 12 semanas 4 vezes por semana durante 30 minutos com 16 indivíduos com DM2, entretanto no mesmo estudo, não foram encontradas alterações significativas após um programa de 12 semanas de caminhada 2 vezes por semana por 60 minutos. Esse fato nos remete a uma possível interpretação de que intervalo de tempo entre as sessões de treinamento pode ser crítico, tanto para os efeitos metabólicos do exercício (BELLAVERE et al., 2018) quanto para as adaptações da VFC.

Michael, Grahan e Davis (2017) corroboram com esse fato ao afirmarem que o efeito do EF sobre modulação autonômica cardíaca aparenta ser dependente do tempo de intervenção e da sobrecarga de exercício proposto. Bathi et al (2018) também argumenta que é possível que a duração do treinamento desempenhe um papel na indução de adaptações autonômicas em pacientes com fator de risco para doenças cardiovasculares, assim como Giacon et al (2017) em sua revisão aponta igualmente que tipo, frequência e intensidade do exercício influencia em suas adaptações.

Desta forma, os achados indicam que uma maior frequência semanal e intensidade possam contribuir positivamente com a melhora da modulação autonômica cardíaca e, no presente estudo observou-se que o programa de exercícios aumentou os valores dos índices lineares da VFC (RMMSD e SD1) nos indivíduos DM2 entretanto as diferenças apresentadas não foram significativas. Dessa forma duas sessões semanais podem não ser suficientes para apresentarem adaptações significativas sobre a modulação autonômica cardíaca em um protocolo de 12 semanas de intervenção com exercício resistido de intensidade moderada.

Outra questão é que optamos por utilizar tal intensidade uma vez que, de acordo com o estudo de Miyachi (2013) um período de TR de alta intensidade está associado ao aumento da rigidez arterial além de aumentar a modulação simpática, a concentração plasmática de norepinefrina e os níveis de endotelina-1 em idosos, podendo levar a um aumento da PA (KANEGUSUKU et al., 2015; MELO et al., 2008; OTSUKI et al., 2007).

Um estudo de Goit et al em 2017 propôs seis meses de treinamento aeróbico supervisionado em indivíduos obesos com DM2 e concluiu que exercício aeróbico de intensidade moderada administrado três vezes por semana por seis meses melhora a regulação do ritmo cardíaco medida pela VFC nessa população. Anteriormente, em 2007, Zoppini et al também realizou uma intervenção de exercício aeróbico por seis meses, sendo 2 sessões semanais em uma amostra de 12 indivíduos idosos com DM2 e concluiu que houveram respostas positivas dos índices da VFC e do barorreflexo sendo essas modificações significativas após a intervenção.

Bellevare et al (2018) também utilizou exercício aeróbico para treinar indivíduos com DM2, ele submeteu essa população a treinamento aeróbico ou resistido por 4 meses e após analisar índices da VFC um de seus achados foi que os índices de função dos barorreceptores sugerem maiores benefícios com o treinamento aeróbico do que com TR nesses indivíduos. Sendo essa outra possível causa do presente estudo não apresentar alterações significativas na modulação autonômica cardíaca pós intervenção com TR.

Em relação ao GDM2 já é sabido que a DM2 leva a degeneração do SNA podendo inclusive ocorrer muito cedo no curso dessa patologia (PICARD et al., 2021), dessa forma é possível que essas degenerações influenciaram nas respostas atenuadas dos índices da VFC frente ao EF e, em relação ao GC, ao passo que se envelhece, o SNA também sofre alterações, há uma diminuição na modulação vagal em decorrência da redução na atividade parassimpática e aumento da atividade simpática para o coração (GAMBASSI et al., 2016; BOEMEKE et al., 2011), assim é possível que, como os idosos já apresentam uma alteração na VFC (JENSEN-URSTAD et al., 1997) e uma redução na sensibilidade baroreflexa (PICCIRILLO et al., 2001), a função autonômica cardíaca pode ser menos responsiva aos estímulos de treinamento (KANEGUSUKU et al., 2015; SANDERCOCK, BROMLEY E BRODIE, 2005). Observa-se que entre os grupos os valores basais dos índices da VFC são semelhantes entre si, o que indica que ambos os grupos já partiram de uma condição basal alterada e sugere uma resposta atenuada frente ao EF.

Especificamente sobre a análise não linear como critério para avaliação dos possíveis efeitos crônicos do TR, não foram encontrados muitos estudos que analisassem os índices VFC em indivíduos com DM2 por esse método. Em 2017, Gerhart et al, propôs 12 semanas de TR, e a amostra composta por mulheres idosas realizava nove exercícios, com intensidade de 50 a 60% de 1RM progredindo até 75-85%, 3 séries de 8 a 12 repetições e utilizou a entropia de *Shannon* como parâmetro de avaliação e não encontrou modificações nesse índice após o TR, corroborando com nossa pesquisa.

Portanto, na presente pesquisa não foram identificadas alterações significativas nos índices lineares e não lineares da VFC na população estudada possivelmente devido a algumas variáveis como tempo e intensidade e volume do protocolo de treinamento proposto. Conclusões definitivas sobre o efeito de uma intervenção de TR em uma população com DM2 e uma população idosa, na qual o envelhecimento e a patologia influenciam diretamente na modulação autonômica cardíaca seriam difíceis, entretanto Bhati et al (2018) nos propõe algumas inferências em sua revisão como por exemplo o fato de 54% dos estudos em adultos jovens mostrarem uma resposta autonômica positiva significativa ao TR enquanto apenas

42,8% dos estudos em adultos de meia-idade foram capazes de demonstrar melhorias autonômicas significativas após um protocolo de TR. Os resultados obtidos de estudos em idosos foram relativamente mais complexos, já que, quando combinados e analisados estudos compondo população saudável e com alguma patologia associada, apenas 14,2% dos estudos mostraram mudanças positivas significativas no controle autonômico cardíaco após a TR.

### ***Metabolismo láctico***

Foi encontrado em nosso estudo que houve uma diferença significativa do lactato no GDM2 entre as cargas no mesmo momento, no momento pré o aumento significativo do lactato foi em 30% e no momento pós esse aumento ocorreu em 40%, esse fenômeno não foi encontrado no GC.

O fato de aumentarem as concentrações de lactato sanguíneo durante o exercício expressa uma resposta fisiológica já muito bem estabelecida na literatura há tempos, de acordo com Pretrofsky et al (1981) o aumento da pressão intramuscular, juntamente com o aumento da tensão do músculo leva ao colapamento dos capilares, isso diminui o aporte de oxigênio para o grupo muscular que está sendo exercitado e gera o acúmulo do lactato sanguíneo. Outra explicação fisiológica é que pode haver um aumento dos níveis de lactato sanguíneo em decorrência do recrutamento progressivo de unidades motoras, especialmente fibras do tipo IIb, na qual uma diminuição no pH intracelular interfere com o mecanismo de contração-acoplamento e sua capacidade de manter a força, dessa forma mais fibras oxidativas são recrutadas resultando em aumento da glicogenólise e lactato (ADEVA-ANDANY et al., 2014; MYERS et al., 1997).

Especificamente, a musculatura esquelética de indivíduos com DM2 é caracterizada por aumento do dano oxidativo (AOUACHERI et al., 2015; ODEGAARD et al., 2016) e disfunção mitocondrial (ROVIRA-LLOPIS et al., 2017) (BAASCH-SKYTTE et al., 2021), isso pode explicar o fato de não encontrarmos reduções significativas no lactato antes e após o protocolo de TR.

Em relação aos resultados comparando o GDM2 e GC não foram observadas alterações nas concentrações de lactato sanguíneo em repouso e durante o exercício, um motivo para esses resultados não significativos observados acima se devem ao GDM2 inicialmente exibir níveis mais altos de lactato no sangue basal do que os controles saudáveis, dessa forma as concentrações se mantiveram proporcionalmente no pré e pós intervenção de TR.

Assim como confirmam recentemente Zhao et al (2021) em sua revisão sistemática e metanálise, estudos que envolvam efeitos crônicos do EF e, principalmente do TR, no metabolismo do lactato sanguíneo de indivíduos com DM2 são extremamente escassos na literatura. Nesse estudo os pesquisadores compararam os efeitos crônicos do EF nas concentrações basais de lactato sanguíneo entre indivíduos com DM2 e grupos controle com indivíduos aparentemente saudáveis, assim como na presente pesquisa e, em três estudos (SCHNEIDER et al.,1987; JUEL et al., 2004; SCHEEDE-BERGDAHL et al., 2014) identificaram que de fato, os pacientes com DM2 aparentam demonstrarem maiores concentrações basais de lactato sanguíneo no início do estudo em comparação com os controles saudáveis, entretanto essas concentrações foram mantidas nos dois grupos não apresentando diferenças significativas.

Outros dois estudos mais recentes de Opitz et al (2015 e 2014a), a análise também não mostrou diferença estatística nas mudanças de carga em uma concentração fixa de lactato sanguíneo entre os grupos com DM2 que realizaram exercício e o grupo que não realizou.

Sousa et al., 2019 dividiu 51 indivíduos com DM2 em um grupo no qual houve uma restrição na dieta associado a um programa de treinamento aeróbico e outro grupo somente com restrição calórica. Ele observou uma redução significativa nas concentrações basais de lactato sanguíneo após 12 semanas de treinamento de futebol combinado com uma intervenção de dieta com restrição calórica, fato esse que pode sugerir que as intervenções realizadas somente com EF, não incluindo ajustes nas dietas, podem não ser suficientes para alterar concentrações de lactato no sangue de indivíduos com DM2.

Em 2009, Mogensen et al apresentaram que as concentrações de lactato sanguíneo em cargas fixas foram maiores em pacientes com DM2 do que em indivíduos saudáveis. Após 10 semanas de intervalo combinado e treinamento contínuo em ambos os grupos houve uma redução significativa nas concentrações de lactato sanguíneo em cargas fixas mas a magnitude das mudanças não diferiu entre os dois grupos. Em nosso estudo podemos verificar que para uma mesma porcentagem de carga houve um estresse menor e como evidenciamos, após 12 semanas de um protocolo de TR uma diferença significativa do lactato no GDM2 passou de uma carga 30% para 40%.

Aparentemente o EF, bem como um protocolo de TR, parecem estar associados a melhora da capacidade oxidativa, transporte e liberação de lactato sanguíneo durante o exercício entre indivíduos com DM2, reduzindo a concentração de lactato sanguíneo a uma carga fixa ou aumentando a carga a uma concentração fixa de lactato sanguíneo, porém sem interferência em concentrações basais (OPITZ et al., 2015; OPITZ et al., 2014<sup>a</sup>; TIENEN et al.,

2012), o que de toda forma se mostra benéfico para os indivíduos diabéticos pois concentrações elevadas de lactato no sangue podem aumentar a resistência à insulina (Wu et al., 2006) e afetar o transporte de glicose prejudicando o controle glicêmico, levando assim a uma sobrecarga renal nessa população. (ZHAO et al., 2021; BRINKMANN E BRIXIUS, 2015; BELLOMO, 2002).

No que se refere a população de DM2 os efeitos crônicos do exercício, principalmente do TR, sobre o metabolismo do lactato sanguíneo e os índices da VFC ainda são escassos e são necessários um número maior de estudos para que otimizem os protocolos de TR a fim de proporcionar a população de indivíduos com DM2 maiores benefícios no controle e manutenção dessa patologia.

## **CONCLUSÃO**

Diante dos nossos resultados concluímos que, embora 12 semanas de uma intervenção com protocolo de TR não foi capaz de gerar alterações significativas na modulação autonômica cardíaca, o TR proposto sugere uma melhora da capacidade oxidativa do lactato sanguíneo durante o exercício entre pacientes com DM2, mesmo que tais melhorias observadas no metabolismo do lactato não se concretizaram em reduções nas concentrações basais.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Nossa proposta de intervenção com um protocolo de 12 semanas de TR não mostrou alterações nos índices lineares da VFC bem como não alterou significativamente os valores basais de lactato sanguíneo, entretanto sugeriu melhoras na capacidade oxidativa do lactato, o que implica diretamente na qualidade de vida e melhor prognóstico do indivíduo com DM2.

Algumas limitações precisam ser aqui elucidadas, o número baixo de elementos em ambos os grupos é um fator a ser considerado, principalmente em relação ao grupo controle, entretanto os dados receberam o tratamento da técnica Bootstrap de reamostragem para 1000 elementos amostrais trazendo uma maior fidedignidade aos dados apresentados e nosso cálculo amostral inicial sugeria uma amostra de 9 elementos para o grupo DM2.

Os voluntários tiveram uma aderência de 97% das sessões programadas, sugerindo que nossa maior dificuldade foi em recrutar voluntários. Por fim, embora indivíduos com DM2

sempre apresentam outras doenças associadas essa realidade também é um fator que pode implicar nos resultados obtidos uma uma vez que distintas medicações podem influenciar nos índices de VFC.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELBASSET, W.K.M, AHMED ASM, MAHMOUD W.S.E.E, ELNAGGAR R.K.A, AHMED M. Effect of high intensity interval training on heart rate variability and aerobic capacity in obese adults with type 2 Diabetes Mellitus, 2019.

ADEVA-ANDANY M., LOPEZ-OJEN M., FUNCASTA-CALDERON R., AMENEIROS-RODRIGUEZ E., DONAPETRY-GARCIA C., VILA-ALTESOR M., et al. . Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion* 17, 76–100. 10.1016/j.mito.2014.05.007, 2014.

ALVAREZ C, RAMIREZ-CAMPILLO R, MARTINEZ-SALAZAR C, MANCILLA R, FLOREZ- OPAZO M, CANO-MONTOYA J, et al. Low-volume high-intensity interval training as a therapy for type 2 diabetes. *Int J Sports Med.* 37:723–9, 2016.

AMANAT, S., GHAHRI, S., DIANATINASAB, A., FARAROUEI, M., & DIANATINASAB, M. (2020). Exercise and type 2 diabetes. *Physical Exercise for Human Health*, 91-105.

American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care* 41(Suppl 1):S13–S27, 2018.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Padrões de assistência médica em diabetes-2016. *J Clin Appl Res Educ Diabetes Care* 39 (Fornecimento 1): S60-S80, 2016.

ANTON S.D, KARABETIAN C, NAUGLE K, BUFORD T,W. Obesity and diabetes as accelerators of functional decline: can lifestyle interventions maintain functional status in high risk older adults? *Exp Gerontol* ;48:888–897, 2013.

AOUACHER O., SAKA, S., KRIM, M., MESSAADIA, A., & MAIDI, I.. The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus. *Canadian Journal of Diabetes*, 39(1), 44–49, 2015.

ASANO, R. Y., BROWNE, R., SALES, M. M., ARSA, G., MORAES, J., COELHO-JÚNIOR, H. J., MORAES, M. R., OLIVEIRA-SILVA, I., ATLAS, S. E., LEWIS, J. E., & SIMÕES, H.

G. Bradykinin, insulin, and glycemia responses to exercise performed above and below lactate threshold in individuals with type 2 diabetes. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 50(11), e6400, 2017.

Atlas du diabete de la FID 9ème édition 2019.

BAASCH-SKYTTE T, GUNNARSSON TP, FIORENZA M, BANGSBO J. Skeletal muscle proteins important for work capacity are altered with type 2 diabetes - Effect of 10-20-30 training. *Physiol Rep*.9(1):e14681. doi:10.14814/phy2.14681, 2021.

BAKER, J. S.; MCCORMICK, M.C; ROBERGS, R. A. Interação entre sistemas de energia metabólica do músculo esquelético durante exercícios intensos. *Revista de nutrição e metabolismo*. v. 2010, 2010.

BARROS C. L. M., AGOSTINI G. G., GARCIA E. S., BALDISSERA V. Limiar de lactato em exercício resistido. *Ver Motriz*, v. 10; n. 1, p. 31-6, 2004.

BAUMERT M, BRECHTEL L, LOCK J, et al. Heart rate variability, blood pressure variability, and baroreflex sensitivity in over- trained athletes. *Clin J Sport Med*. 2006;16:412–7.

BELLAVERE F, CACCIATORI V, BACCHI E, GEMMA ML, RAIMONDO D, NEGRI C, THOMASETH K, MUGGEO M, BONORA E, MOGHETTI P. Effects of aerobic or resistance exercise training on cardiovascular autonomic function of subjects with type 2 diabetes: A pilot study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. Mar;28(3):226-233, 2018.

BELLENGER C.R, THOMSON R.L, HOWE P.R.C, et al. Monitoring athletic training status using the maximal rate of heart rate increase. *J Sci Med Sport*. doi:10.1016/j.jsams.07.006, 2015.

BELLOMO, R. Bench-to-bedside review: lactate and the kidney. *Crit Care* 6, 322–326. Doi: 10.1186/cc1518, 2002.

BENICHOU T, PEREIRA B, MERMILLOD M, TAUVERON I, PFABIGAN D, MAQDASY S, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis.

PloS One. 13: e0195166. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195166> PMID: 29608603, 2018.

BENTLEY DJ, NEWELL J, BISHOP D. Incremental exercise test design and analysis: implications for performance diagnostics in endurance athletes. *Sports Med.* 37:575–586, 2007.

BHATI, P. et al. Does resistance training modulate cardiac autonomic control? A systematic review and meta-analysis. *Clinical Autonomic Research.* v. 29, n. 1, p. 75-103, 2019.

BILCHICK K.C; BERGER R.D. Heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 17:691-4, 2006.

BOEMEKE G., et al. Comparação da variabilidade da frequência cardíaca entre idosos e adultos saudáveis. *e-Scientia, Belo Horizonte* 4(2):3–10, 2011.

BRINKMANN C., BRIXIUS K. Hyperlactatemia in type 2 diabetes: can physical training help? *J. Diabetes Complicat.* 29, 965–969. 10.1016/j.jdiacomp.2015.05.018, 2015.

BRUCE, C. R., ANDERSON, M. J., CAREY, A. L., NEWMAN, D. G., BONEN, A., KRIKETOS, A. D., et al. Muscle oxidative capacity is a better predictor of insulin sensitivity than lipid status. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 5444–5451, 2003.

BUCHHEIT M. Monitoring training status with HR measures: do all roads lead to Rome? *Front Physiol.* 5:73, 2014.

BURTON D. A, STOKES K., HALL, G.M. Physiological effects of exercise. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical care & Pain.* 4:185-188, 2004.

CAMERON N, EATON SEM, COTTER MA, TESFAYE S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001;44:1973—88.

CAMPOS, Y., VIANNA, J., GUIMARÃES, M., DOMÍNGUEZ, R., AZEVEDO, P. H., ANA, L. S., REIS, V. Comparison of methods to determine the lactate threshold during leg press exercise in long-distance runners. *Motriz: Revista de Educação Física*, 26, 2020.

CARRASCO-SOSA, S., GAITAN-GONZALEZ, M. J., GONZÁLEZ-CAMARENA, R., & YÁÑEZ-SUÁREZ, O. Baroreflex sensitivity assessment and heart rate variability: relation to man euver and technique. *European jornal ofappliedphysiology*. v. 95, n. 4, p. 265-275.

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

CATAI, A.M., et al. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. *Braz J Med Biol Res*. 35 (6):741-52, 2002.

COLBERG S.R., SIGAL R.J., FERNHALL B., REGENSTEINER J.G., BLISSMER B.J., RUBIN R.R., CHASAN-TABER L., ALBRIGHT A.L., BRAUN B. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: Joint position statement executive summary. *Diabetes Care*. 2010;33:2692–2696. doi: 10.2337/dc10-1548.

COLBERG, S.R.; SIGAL, R.J.; YARDLEY, J.E.; RIDDEL, M.C.; DUNSTAN, D.W.; DEMPSEY, P.C.; et al. Physica Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. v.39, p. 2065-2079, 2016.

CONCONI, F., FERRARI, M., ZIGLIO, P. G., DROGHETTI, P., & CODECA, L. (1982). Determination of the anaerobic threshold by a noninvasive field test in runners. *Journal of Applied physiology*, 52(4), 869-873.

COTTIN, F., LEPR<sup>^</sup>ETRE, P., LOPES, P. \Assessment of ventilatory thresholds from heart rate variability in well-trained subjects during cycling", *Age (years)*, v. 20, pp. 6{3, 2006.

CRAWFORD S. O., HOOGEVEEN R. C., BRANCATI F. L., ASTOR B. C., BALLANTYNE C. M., SCHMIDT M. I., et al. Association of blood lactate with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Carotid MRI Study. *Int. J. Epidemiol*. 39, 1647–1655.

10.1093/ije/dyq126, 2010.

DAVIS, J.A., ROZENEK, R., DECICCO, D.M., CARIZZI, M.T. AND PHAM, P.H. (2007) Comparison of three methods for detection of the lactate threshold. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 27(6), 381-384.

DE ANGELIS, K. *et al.* Disfunção Autonômica Cardiovascular no Diabetes Mellitus Experimental. *Bras Endocrinol Metab.* 51, 2:185-194, 2007.

de SOUSA, M. V., FUKUI, R., DAGOGO-JACK, S., KRUSTRUP, P., ZOUHAL, H., AND DA SILVA, M. E. R. Biomarkers of insulin action during single soccer sessions before and after a 12-week training period in type 2 diabetes patients on a caloric-restricted diet. *Physiol. Behav.* 209:112618, 2019.

DELEVATTI RS, KANITZ AC, ALBERTON CL, *et al.* Threshold as an Alternative Method to Identify the Anaerobic Threshold in Patients With Type 2 Diabetes. *Physiol da Frente.* 9:1609. Publicado em 13 de novembro de 2018. doi:10.3389/fphys.2018.01609, 2018.

DIMITROPOULOS, G; TAHRANI, A. A; STEVENS, M. J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes.* v.5, n.1, p.17-39, 2014.

DUENNWALD T, GATTERER H, WILLE M, POCECCO E, PHILIPPE M, KRUESMANN P, *et al.* Effects of Supervised Short-Term Exercise Training On Cardiorespiratory Control and Exercise Capacity in Type 2 Diabetes Patients. *J Diabetes Metab.* 5: 1–8, 2014.

DUNSTAN D.W, DALY R.M, OWEN N *et al.* O treinamento resistido de alta intensidade melhora o controle glicêmico em pacientes mais velhos com diabetes tipo 2. *Diabetes Care.*25:1729–1736, 2002.

EGAN B, CARSON BP, GARCIA-ROVES PM, CHIBALIN AV, SARSFIELD FM, BARRON N, *et al.* Exercise intensity-dependent regulation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signalling kinases in human skeletal muscle. *J Physiol.* 588:1779–1790, 2010.

EKKEKAKIS P, HALL EE, PETRUZZELLO S. Practical markers of the transition from aerobic to anaerobic metabolism during exercise: rationale and a case for affect-based exercise prescription. *Prev Med*, 38:149-59, 2004.

ERIKSSON, J. et al. Resistance Training in the Treatment of Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Int. J. Sports Med.* v. 18. n. 4, p. 242-246, 1997.

EVES, Neil D.; PLOTNIKOFF, Ronald C. Resistance training and type 2 diabetes: considerations for implementation at the population level. *Diabetes care*, v. 29, n. 8, p. 1933-1941, 2006.

FANG, Z. Y., SHARMAN, J., PRINS, J. B. , & MARWICK, T. H. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28(7), 1643–1648, 2005.

FERREIRA, R. B. ESTIMATIVA DO LIMIAR ANAEROBIO A PARTIR DO PONTO DE INFLEXÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DURANTE TESTE PROGRESSIVO MÁXIMO (Doctoral dissertation, Universidade Federal do Rio de Janeiro), 2014.

FIGUEROA, A. *et al.* Endurance training improves post-exercise cardiac autonomic modulation in obese women with and without type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol* v. 100, n. 4, 437-44, 2007.

G.K. KARAPETIAN, H.J. ENGELS, R.J. GRETEBECK. Use of heart rate variability to estimate LT and VT. *Int. J. Sports Med.*, 29. pp. 652-657, 2008.

GAMBASSI, B.B., RODRIGUES, B., FERIANI, D.J. *et al.* Efeitos do treinamento resistido de intensidade moderada na variabilidade da frequência cardíaca, composição corporal e força muscular em mulheres idosas saudáveis. *Sport Sci Health* 12, 389–395, 2016.

GERHART H, TAI Y.L, FENNELL C, MAYO X, KINGSLEY J.D. Autonomic modulation in older women: using resistance exercise as a countermeasure. *Int J Exerc Sci* 10:178–187, 2017.

GERRITSEN J, DEKKER JM, TENVOORDE BJ, KOSTENSE PJ, HEINE RJ, BOUTER LM, HEETHAAR RM, STEHOUWER CD. Impaired autonomic function is associated with increased

mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study, *Diabetes Care*. Oct;24(10):1793-8. doi: 10.2337/diacare.24.10.1793. PMID: 11574444, 2001.

GHOLAMI, F., NIKOOKHESLAT, S., SALEKZAMANI, Y., BOULE, N., & JAFARI, A. (2018). Effect of aerobic training on nerve conduction in men with type 2 diabetes and peripheral neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurophysiologie Clinique*, 48(4), 195-202.

GIACON, T.R. et al. Influence of the Exercise on Autonomic Nervous System in Diabetics: A Literature Review. *Journal of Cardiology and Therapy*. 4 (1): 594-598, 2017.

GIANATTI E. J., DUPUIS P., HOERMANN R., STRAUSS B. J., WENTWORTH J. M., ZAJAC J. D., et al .Efeito do tratamento com testosterona no metabolismo da glicose em homens com diabetes tipo 2: um ensaio controlado randomizado. *Cuidados com Diabetes* 37, 2098–2107. 10.2337/dc13-2845, 2014.

GODOY, M.F.; TAKAKURA, I.T.; CORREA, P.R. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Ciênc Saúde*. 12 (4), 167-71, 2005.

GOIT R.K., PAUDEL B.H., SHARMA S.K. Variabilidade da frequência cardíaca e limiar de percepção de vibração no diabetes mellitus tipo 2. *Desenvolvimento de Diabetes Int J*. 33:134–139, 2013.

GOIT, Rajesh Kumar; PANT, Bhawana Neupane; SHREWASTWA, Mukesh Kumar. Moderate intensity exercise improves heart rate variability in obese adults with type 2 diabetes. *Indian heart journal*, v. 70, n. 4, p. 486-491, 2018.

GOLDBERGER, J. J. Detection of cardiovascular autonomic neuropathy using exercise testing in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*, v. 27 n. 1, p.64-69, 2013.

GORDON B.A, BENSON A.C, BIRD SR, FRASER S.F. O treinamento resistido melhora a saúde metabólica no diabetes tipo 2: uma revisão sistemática. *Diabetes Res Clin Pract*;83:157–175, 2009.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Metabolismo dos carboidratos e formação de trifosfato de adenosina. In: \_\_\_\_\_. Tratado de fisiologia médica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996a. p. 772-780.

GUYTON, Arthur Clifton. Tratado de fisiologia médica. Elsevier Brasil, 2006.

GUZZETTI. Symbolic dynamics of heart rate variability: A probe to investigate cardiac autonomic modulation (vol 112, pg 465, 2005). *CIRCULATION*, v. 112, n. 9, p. E122-E122, 2005.

HELMRICH, S.P., RAGLAND, D.R., LEUNG, R.W., & PAFFENBARGER, R.S. JR. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 325, 147–152, 1991.

HONKOLA, A.; FORSÉN, T.; ERIKSSON, J. Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*, 34 (4): 245-248, 1997.

HOY AJ; TURNER N. New insight into the mechanism by which acute physical exercise ameliorates insulin resistance. *J Physiol*. 586:2251–2252, 2008.

HUI S., GHERGUROVICH J. M., MORSCHER R. J., JANG C., TENG X., LU W., et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate. *Nature* 551, 115–118. 10.1038/nature24057, 2017.

IBANEZ, J. et al. Twice-Weekly Progressive Resistance Training Decreases Abdominal Fat and Improves Insulin Sensitivity in Older Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 28:662–667, 2005.

IHLEMANN J, PLOUG T, AND GALBO H. Effect of force development on contraction induced glucose transport in fast twitch rat muscle. *Acta Physiol Scand* 171: 439–444, 2001.

International Diabetes Federation. Diabetes atlas. 8th ed. Bruxelles: IDF; 2017.

J.P. FISHER, C.N. YOUNG, P.J. FADEL. Autonomic adjustments to exercise in humans *Compr. Physiol.*, 5 pp. 475-512, 2015.

JENSEN-URSTAD, K., STORCK, N., BOUVIER, F., ERICSON, M., LINDBLAD, L.E., & JENSEN-URSTAD, M. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiologica Scandinavica*, 160(3), 235–241, 1997.

JUEL, C., HOLTEN, M. K., AND DELA, F. Effects of strength training on muscle lactate release and MCT1 and MCT4 content in healthy and type 2 diabetic humans. *J. Physiol. (Lond)* 556, 297–304, 2004.

JURASCHEK SP, SHANTHA GP, CHU AY, MILLER ER 3RD, GUALLAR E, HOOGEVEEN RC, BALLANTYNE CM, BRANCATI FL, SCHMIDT MI, PANKOW JS, YOUNG JH. Lactate and risk of incident diabetes in a case-cohort of the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *PLoS One*. 8(1):e55113. doi: 10.1371/journal.pone.0055113. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23383072; PMCID: PMC3559502, 2013.

KANEGUSUKU H, QUEIROZ AC, SILVA VJ, DE MELLO MT, UGRINOWITSCH C, FORJAZ CL. High-Intensity Progressive Resistance Training Increases Strength With No Change in Cardiovascular Function and Autonomic Neural Regulation in Older Adults. *J Aging Phys Act*. Jul;23(3):339-45. doi: 10.1123/japa.2012-0324. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25007720, 2015.

KANG SJ, KO KJ, BAEK UH. Effects of 12 weeks combined aerobic and resistance exercise on heart rate variability in type 2 diabetes mellitus patients. *J Phys Ther Sci*. 28(7):2088-2093, 2016.

KARAVIRTA L., et al. Heart rate dynamics after combined strength and endurance training in middle-aged women: Heterogeneity of responses. *PLoS One*, 2013.

KRAUS, W. E., et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *New England Journal of Medicine*. v. 347 n. 19, 1483- 1492, 2002.

LIMA, J. R. P., & Kiss, M. A. P. D. M. Limiar de variabilidade da frequência cardíaca. *Revista*

Brasileira de Atividade Física & Saúde, v. 4, n. 1, p. 29-38. 2012.

LIU Y, YE W, CHEN Q, ZHANG Y, KUO CH, KORIVI M. Resistance Exercise Intensity is Correlated with Attenuation of HbA1c and Insulin in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Jan 7;16(1):140.

LOPRINZI PD, HAGER KK, RAMULU PY. Physical activity, glycemic control, and diabetic peripheral neuropathy: a national sam- ple. *J Diabetes Complications* 2014;28:17–21.

MACEDO, D.; SILVA, M. S. Efeitos dos programas de exercícios aeróbico e resistido na redução da gordura abdominal de mulheres obesas. *Revista brasileira de Ciência e Movimento*. v.17, p.47-54, 2009.

MACHADO-VIDOTTI, Heloisa G. et al. Cardiac autonomic responses during upper versus lower limb resistance exercise in healthy elderly men. *Brazilian journal of physical therapy*, v. 18, n. 1, p. 9-18, 2014.

MALTA, Felipe Person. Análise experimental da variabilidade da frequência cardíaca e sua relação com o sistema de controle cardiorrespiratório em condições de exercício físico moderado e intenso. 2018. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MARÃES V. R. F. S., et al. Determinação e validação do limiar de anaerobiose a partir de métodos de análise da frequência cardíaca e de sua variabilidade. *RevSoc de Cardiol Estado de São Paulo*, 4º suppl A, p.1-16, 2003.

MCARDLE WD, KATCH FI, KATCH VL. *Exercise Physiology – Energy, Nutrition, and Human Performance*. USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2001.

MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. *Essentials of exercise physiology*. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

MELO, R.C., et al. High Eccentric Strength Training Reduces Heart Rate Variability In Healthy Older Men. *Br J Sports Med* 42(1): 59-63, 2008.

MESSIAS LHD, POLISEL EEC, MANCHADO-GOBATTO FB. Advances of the reverse lactate threshold test: Non-invasive proposal based on heart rate and effect of previous cycling experience. *PLoS One*. 3(3):e0194313. Published 2018 Mar 13. doi:10.1371/journal.pone.0194313, 2018.

MEZZANI, Alessandro et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *European journal of preventive cardiology*, v. 20, n. 3, p. 442-467, 2013.

MICHAEL, S.; GRAHAM, K.S.; DAVIS, G.M. Cardiac autonomic responses during exercise and post-exercise recovery using heart rate variability and systolic time intervals – A review. *Frontiers in Physiology*. v.8, n.301, p.1-19, 2017.

MILLAR PJ, LEVY AS, MCGOWAN CL, MCCARTNEY N, MACDONALD MJ. Isometric handgrip training lowers blood pressure and increases heart rate complexity in medicated hypertensive patients. *Scand J Med Sci Sports* 23:620–626, 2013.

MILLER B. F., FATTOR J. A., JACOBS K. A., HORNING M. A., SUH S. H., NAVAZIO F., et al. (2002). Metabolic and cardiorespiratory responses to “the lactate clamp”. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 283, E889–E898. 10.1152/ajpendo.00266.2002.

MISRA A., ALAPPAN N.K., VIKRAM N.K., GOEL K., GUPTA N., MITTAL K., BHATT S., LUTHRA K. Effect of supervised progressive resistance exercise training protocol on insulin sensitivity, glycemia, lipids and body composition in Asian Indians with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:1282–1287.

MITCHELL, J. H. Neural control of the circulation during exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 22, p. 141-154, 1990.

MITCHELL, J.H. Neural control of the circulation during exercise: insights from the 1970–1971 Oxford studies. *ExpPhysiol*.v. 97,p.14–19, 2012.

MIYACHI, M. Effects of resistance training on arterial stiffness: a meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 47(6), 393–396, 2013.

MOGENSEN, M., VIND, B. F., HØJLUND, K., BECK-NIELSEN, H., AND SAHLIN, K. Maximal lipid oxidation in patients with type 2 diabetes is normal and shows an adequate increase in response to aerobic training. *Diabetes Obes. Metab.* 11, 874–883, 2009.

MOHAMMED, J. et al. Evidence for aerobic exercise training on the autonomic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Physiotherapy*. v. 104, n. 1, p. 36 - 45, 2018.

MOHLER, E. R.; LECH, G.; SUPPLE, G. E.; WANG, H. W.; CHANCE B. Impaired exercise-induced blood volume in type 2 diabetes with or without peripheral arterial disease measured by continuous-wave near-infrared spectroscopy. *Diabetes Care*, Washington, v. 29, n. 8, p. 1856-1859, aug. 2006.

MUST, A. et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *Jama*, v. 282 n. 16, 1523-1529, 1999.

MYERS J. Dangerous Curves. A perspective on exercise, lactate, and the threshold. *Chest*. 111:787-95, 1997.

NEGRÃO, C. E.; TROMBETTA, I. C.; TINUCCI, T.; FORJAZ, C. L. M. O papel do sedentarismo na obesidade. *Rev. Bras. Hipertensão*, Rio de Janeiro, v. 2, p. 149-155, 2000.

NESTI L, PUGLIESE NR, SCIUTO P, NATALI A. Diabetes tipo 2 e tolerância reduzida ao exercício: uma revisão da literatura através de uma abordagem fisiologia integrada. *Cardiovasc Diabetol*.19(1):134. Publicado em 5 de setembro de 2020. doi:10.1186/s12933-020-01109-1, 2020.

NEVES, V. R., et al. Heart rate dynamics after exercise in cardiac patients with and without type 2 diabetes. *Frontiers in physiology*, v. 2, 2011.

NOGUEIRA, L. V., et al. Estudo comparativo entre os tipos de exercícios na Diabetes Mellitus

tipo 2. *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa*, v. 9, n. 17, p.1807-8850, 2012.

ODEGAARD A. O., JACOBS, D. R. JR, SANCHEZ, O. A., GOFF, JR D. C., REINER, A. P., & GROSS, M. D. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 15, 51, 2016.

OGURTSOVA K, DA ROCHA FERNANDES JD, HUANG Y, LINNENKAMP U, GUARIGUATA L, CHO NH, et al.. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128: 40–50. 10.1016/j.diabres.03.024, 2017.

OLIVEIRA J.C, et al - Identificação do limiar de lactato e limiar glicêmico em exercícios resistidos – Ver BrasMed Esporte. v. 12, n. 6, 2006.

OPITZ, D., LENZEN, E., OPIOLKA, A., REDMANN, M., HELLMICH, M., BLOCH, W., ET AL. Endurance training alters basal erythrocyte MCT-1 contents and affects the lactate distribution between plasma and red blood cells in T2DM men following maximal exercise. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 93, 413–419. doi: 10.1139/cjpp-2014-0467, 2015.

OPITZ, D., LENZEN, E., SCHIFFER, T., HERMANN, R., HELLMICH, M., Bloch, W., et al. Endurance training alters skeletal muscle MCT contents in T2DM men. *Int. J. Sports Med.* 35, 1065–1071. doi: 10.1055/s-0034-1371838, 2014a.

OTSUKI, T., MAEDA, S., IEMITSU, M., SAITO, Y., TANIMURA, Y., AJISAKA, R., & MIYAUCHI, T. Vascular endothelium-derived factors and arterial stiffness in strength-and endurance-trained men. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 292(2), H786–H791, 2007.

P.K. MORAIS, M.M. SALES, J. ALVES DE ALMEIDA, D. MOTTA-SANTOS, C.V. SOUSA, H.G. SIMOES. Effects of aerobic exercise intensity on 24-h ambulatory blood pressure in individuals with type 2 diabetes and prehypertension *J. Phys. Ther. Sci.*, 27 pp. 51-56.a, 2015.

PARK, Sung Wook et al. Determination of anaerobic threshold by heart rate or heart rate variability using discontinuous cycle ergometry. *International journal of exercise science*, v. 7, n. 1, p. 45, 2014.

PERAZO, Marcela Nunes de Almeida. Respostas agudas e crônicas de portadores de diabetes mellitus tipo 1 às sessões de exercícios aeróbico e resistidos. 2007. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

PESTA D.H., GONCALVES R.L., MADIRAJU A.K., STRASSER B., SPARKS L.M. Resistance training to improve type 2 diabetes: Working toward a prescription for the future. *Nutr. Metab.* 2017;14:24. doi: 10.1186/s12986-017-0173-7.

PICARD M, TAUVERON I, MAGDASY S, et al. Efeito do treinamento físico na variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: Uma revisão sistemática e meta-análise. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251863. doi:10.1371/journal.pone.0251863, 2021.

PICCIRILLO, G., CACCIAFESTA, M., VIOLA, E., SANTAGADA, E., NOCCO, M., LIONETTI, M., MARIGLIANO, V. Influence of aging on cardiac baroreflex sensitivity determined non-invasively by power spectral analysis. *Clinical Science*, 100(3), 267–274, 2001.

PLEWS D, LAURSEN P, STANLEY J, et al. Training adaptation and heart rate variability in elite endurance athletes: opening the door to effective monitoring. *Sports Med.* 43:773–81, 2013.

POOJA BHATI, SHWETA SHENOY, M. EJAZ HUSSAIN. Exercise training and cardiac autonomic function in type 2 diabetes mellitus: A systematic review, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, Volume 12, Issue 1, Pages 69-78, ISSN 1871-4021, 2018.

POP-BUSUI R, BOULTON AJM, FELDMAN EL, BRIL V, FREEMAN R, MALIK RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 40: 136–154, 2017.

POP-BUSUI, R. What Do We Know and We Do Not Know About Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 5:463–478, 2012.

PORTA, A. et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *American journal of physiology-heart and circulatory physiology.* v. 293, n. 1, p. H702-H708, 2007a.

PORTA, A. et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *Biomedical engineering, IEEE transactionson.* v. 48, n. 11, p. 1282–1291, 2001.

POWERS, S. K.; HOWLEY, E. T. *Exercise physiology: theory and application to fitness and performance.* 8. ed. New York: McGraw Hill, 2014.

PRAET, Stephan F. et al. Influência do exercício agudo na hiperglicemia no diabetes tipo 2 tratado com insulina. *Medicina e Ciência em Esportes e Exercícios* , v. 38, n. 12, p. 2037-2044, 2006.

QUINART, S. et al. Ventilatory thresholds determined from HRV: comparison of 2 methods in obese adolescents. *Int J Sports Med*, v. 35, n. 3, p. 203-8, 2014.

RAJENDRA ACHARYA U, PAUL JOSEPH K, KANNATHAL N, LIM CM, SURI JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput.* 44(12):1031-51, 2006.

RÖHLING M, HERDER C, STEMPER T, MÜSSIG K. Influence of acute and chronic exercise on glucose uptake. *J Diabetes Rs.* 2016:1–33. doi: 10.1155/2016/2868652, 2016.

ROMIJN JA, COYLE EF, SIDOSSIS LS, GASTALDELLI A, HOROWITZ JF, ENDERT E, AND WOLFE RR. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 265: E380–E391, 1993.

ROSE AJ, RICHTER EA. Skeletal muscle glucose uptake during exercise: how is it regulated? *Physiology*, 20(4): 260-270, 2005.

ROVIRA-LLOPIS, S., BANULS, C., DIAZ-MORALES, N., HERNANDEZ-MIJARES, A., ROCHA, M. E VICTOR, V. M. Dinâmica mitocondrial no diabetes tipo 2: implicações fisiopatológicas. *Biologia Redox*, 11, 637-645, 2017.

SACRE, J.W., et al. A six-month exercise intervention in subclinical diabetic heart disease: Effects on exercise capacity, autonomic and myocardial function. *Metabolism*. 63(9):1104-14, 2014.

SALES, M. M., SOUSA, C. V., DA SILVA AGUIAR, S., KNECHTLE, B., NIKOLAIDIS, P. T., ALVES, P. M., & Simões, H. G. An integrative perspective of the anaerobic threshold. *Physiology & behavior*, 205, 29-32, 2019.

SALES, M. M.; CAMPBELL, C. S. G.; MORAIS, K. P.; E. CARLOS.; SOARESCALDEIRA, L. F.; RUSSO, P.; MOTTA, D. F.; MOREIRA, S. R.; NAKAMURA, F. Y.; SIMÕES, H. G. Non invasive method to estimate anaerobic threshold in individuals with type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*, v. 3, n. 1, 2011.

SANDERCOCK, G.R., BROMLEY, P.D., & BRODIE, D.A. Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 37(3), 433–439, 2005.

SANTOS, C. F. Efeitos de diferentes frequências semanais de treinamento com pesos sobre a composição corporal e capacidades motoras em homens idosos. Tese (doutorado) – Faculdade de Educação Física, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. Campinas, SP: [s.n], 2009. 104p.

SCHEEDE-BERGDAHL, C., BERGDAHL, A., SCHJERLING, P., QVORTRUP, K., KOSKINEN, S. O., AND DELA, F. Exercise-induced regulation of matrix metalloproteinases in the skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 11, 324–334, 2014.

SCHNEIDER, S. H., KHACHADURIAN, A. K., AMOROSA, L. F., GAVRAS, H., FINEBERG, S. E., AND RUDERMAN, N. B. Abnormal glucoregulation during exercise in type II (non-insulin-dependent) diabetes. *Metab. Clin. Exp.* 36, 1161–1166, 1987.

SCHÜTTLER D, KRAMMER S, VON STÜLPNAGEI L, et al. Estimativa do limiar anaeróbico por instabilidade de repolarização cardíaca: um estudo de validação prospectivo. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 13(1):85. Publicado em 6 de agosto de 2021. doi:10.1186/s13102-021-00312-1, 2021.

SCHWINGSHACKL L., MISSBACH B., DIAS S., KÖNIG J., HOFFMANN G. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia.* 2014;57:1789–1797. doi: 10.1007/s00125-014-3303-z.

SERHIYENKO VA, SERHIYENKO AA. Neuropatia autonômica cardíaca: Fatores de risco, diagnóstico e tratamento. *Diabetes Mundial J.* 9: 1-24. 10.4239/wjd.v9.i1.1, 2018.

SIGAL, Ronald J. et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes care,* v. 27, n. 10, p. 2518-2539, 2004.

SILVA, C. A.; LIMA, W. C. Efeitos benéficos do exercício físico no controle metabólico do diabetes mellitus tipo 2 à curto prazo. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.,* Rio de Janeiro, v. 46, n. 5, p. 550-556, out. 2002.

SIMMONDS MJ, MINAHAN CL, SERRE KR, GASS GC, MARSHALL-GRADISNIK SM, HASELER LJ, et al. Preliminary findings in the heart rate variability and haemorrheology response to varied frequency and duration of walking in women 65–74 yr with type 2 diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc.* 51: 87–99, 2012.

SIMÕES, R. P. et al. Heart-rate variability and blood-lactate threshold interaction during progressive resistance exercise in healthy older men. *Strength Cond J,* v.24,n.5, p.1313- 1320, 2010.

SIMÕES, R. P. et al. Lactate and heart rate variability threshold during resistance exercise in the young and elderly. *International journal of sports medicine,* v. 34, n. 11, p. 991-996, 2013.

SIMÕES, R. P., MENDES, R. G., CASTELLO-SIMÕES, V., CATAI, A. M., ARENA, R., & BORGHI-SILVA, A. Use of heart rate variability to estimate lactate threshold in coronary artery disease patients during resistance exercise. *Journal of sports science & medicine,* v. 15,

n. 4, p. 649, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016) / Adolfo Milech et. al.; organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio - São Paulo: A.C. Farmacêutica.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 / Organização José Egidio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. -- São Paulo: Editora Clannad, 2017 – 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020. Rio de Janeiro (RJ): Clannad Editora Científica;2020.

SOSENKO J.; ZIEGLER D. Diabetic neuropathies: A statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*, v. 28, p. 956-962, 2005.

SPERLING MP, SIMÕES RP, CARUSO FC, MENDES RG, ARENA R, BORGHI-SILVA A. A variabilidade da frequência cardíaca é um método viável para determinar o limiar anaeróbico no exercício resistido progressivo na doença arterial coronariana?. *Braz J Phys Ther*. 2016;20(4):289-297. doi:10.1590/bjpt-rbf.2014.0165.

STØA EM, MELING S, NYHUS LK, GLENN STRØMSTAD, MANGERUD KM, HELGERUD J, BRATLAND-SANDA S, STØREN Ø. High-intensity aerobic interval training improves aerobic fitness and HbA1c among persons diagnosed with type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol*. Mar;117(3):455-467. doi: 10.1007/s00421-017-3540-1. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28160083, 2017.

SVEDAHL, Krista; MACINTOSH, Brian R. Anaerobic threshold: the concept and methods of measurement. *Canadian journal of applied physiology*, v. 28, n. 2, p. 299-323, 2003.

TABATA I., SUZUKI Y., FUKUNAGA T., YOKOZEKI T., AKIMA H., FUNATO K. Resistance training affects GLUT-4 content in skeletal muscle of humans after 19 days of head-down bed rest. *J. Appl. Physiol*. 1999;86:909–914. doi: 10.1152/jappl.1999.86.3.909.

TAKAHASHI AC, MELO RC, QUITÉRIO RJ, SILVA E, CATAI AM. The effect of eccentric strength training on heart rate and on its variability during isometric exercise in healthy older men. *Eur J Appl Physiol*. Jan;105(2):315-23. doi: 10.1007/s00421-008-0905-5. Epub 2008 Nov 6. PMID: 18987877, 2009.

TAN SJJ, ALLEN JC, TAN SY. Determinação da frequência cardíaca de exercício alvo ideal para pacientes cardíacos adequados para reabilitação. *Clin Cardiol*. 40(11):1008-1012. doi:10.1002/clc.22758, 2017.

TASK FORCE of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996, v. 93, p. 1043-1065.

THOMPSON D, WILLIAMS C, GARCIA-ROVES P, MCGREGOR SJ, MCARDLE F, JACKSON MJ. Post-exercise vitamin C supplementation and recovery from demanding exercise. *Eur J Appl Physiol*. 89:393-400, 2003.

TIBANA, R. A.; PRESTES, J. Treinamento de Força e Síndrome Metabólica: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Cardiologia*. v.26, p. 66-76, 2013.

TSUJI, H., LARSON, M.G., VENDITTI, F.J., MANDERS, E.S., EVANS, J.C., FELDMAN, C.L., & LEVY, D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 94(11), 2850–2855, 1996.

TULPPO, M. P., KIVINIEMI, A., HAUTALA, A. J., KALLIO, M., SEPPÄNEN, T., TIINANEN, S., MÄKIKALLIO, T. H., HUIKURI, H. Sympatho – vagal interaction in the recovery phase of exercise. *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. v. 31, p. 272–281, 2011

TULPPO, Mikko P. et al. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *American journal of physiology-heart and circulatory physiology*, v. 271, n. 1, p. H244-H252, 1996.

VAN TIENEN F. H., PRAET S. F., DE FEYTER H. M., VAN DEN BROEK N. M., LINDSEY P. J., SCHOONDERWOERD K. G., ET AL. A atividade física é o principal determinante da

função mitocondrial do músculo esquelético no diabetes tipo 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 3261–3269, 2012.

VANDERLEI, Luiz Carlos Marques; PASTRE, Carlos Macedo, HOSHI, Rosangela Akemi; CARVALHO, Tatiana Dias de; GODOY, Moacir Fernandes. "Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica." *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery* 24, 205-217, 2009.

VILLAFAINA, S. et al. Physical exercise improves heart rate variability in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Current Diabetes Reports.* v. 17, n. 11, p. 110, 2017.

WASSERMAN, K., WHIPP, B. J., KOYAL, S. N., BEAVER, W. L. Anaerobic Threshold and Respiratory Gas exchange during Exercise. *Journal of Applied Physiology* v. 35, p. 236- 243, 1973.

WORMGOOR SG, DALLECK LC, ZINN C, BOROTKANICS R, HARRIS NK. High-Intensity Interval Training Is Equivalent to Moderate-Intensity Continuous Training for Short- and Medium-Term Outcomes of Glucose Control, Cardiometabolic Risk, and Microvascular Complication Markers in Men With Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. Aug 28;9:475. doi: 10.3389/fendo.2018.00475. PMID: 30210450; PMCID: PMC6120973, 2018.

YANG Z, SCOTT CA, MAO C, TANG J, FARMER AJ. Exercício de resistência versus exercício aeróbico para diabetes tipo 2: uma revisão sistemática e metanálise. *Esportes Med Auckland Nova Zelândia*. 44: 487–499. 10.1007/s40279-013-0128-8, 2014.

ZAMUNÉR, Antonio Roberto et al. Avaliação cardiorrespiratória e efeitos da hidroterapia em mulheres com síndrome fibromiálgica. 2015.

ZANUSO, S., SACCHETTI, M., SUNDBERG, C. J., ORLANDO, G., BENVENUTI, P., AND BALDUCCI, S. Exercise in type 2 diabetes: genetic, metabolic and neuromuscular adaptations. A review of the evidence. *Br. J. Sports Med.* 51, 1533–1538. doi: 10.1136/bjsports-2016-096724, 2017.

ZHAO, T., LE, S., FREITAG, N., SCHUMANN, M., WANG, X., & CHENG, S. Effect of Chronic Exercise Training on Blood Lactate Metabolism Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in physiology*, 12, 652023. 2021.

ZOPPINI, G.; CACCIOTORI, V.; GEMMA, M.L.; MOGHETTI, P.; TARGHER, G.; ZAMBONI, C.; et al. Effect of moderate aerobic exercise on sympatho-vagal in type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* v.24, n.4, p. 370-376, 2007.