

## Efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade e do treinamento combinado associado à terapia de fotobiomodulação em pacientes diabéticos do tipo 2 (DT2): protocolo para um estudo controlado randomizado

### Effects of high-intensity interval training and combined training associated with photobiomodulation therapy in type 2 diabetic (T2D) patients: a protocol for a randomized controlled trial

Cauê Padovani<sup>1</sup>   
Regiane Maria da Costa Arruda<sup>2</sup>   
Shane Phillips<sup>3</sup> 

Nivaldo Antonio Parizotto<sup>4</sup>   
Luciana Maria Malosá Sampaio<sup>5</sup> 

<sup>1</sup>Autor para correspondência. Hospital das Clínicas da FMUSP (São Paulo), São Paulo, Brasil. cauepadovani@hotmail.com

<sup>2</sup>Universidade Nove de Julho (São Paulo). São Paulo, Brasil. ft.regianecosta@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade de Illinois Chicago (Chicago). Illinois, Estados Unidos da América. shanep@uic.edu

<sup>4</sup>Universidade Federal de São Carlos (São Paulo). São Paulo, Brasil. nivaldoaparizotto@hotmail.com

<sup>5</sup>Universidade Nove de Julho (São Paulo). São Paulo, Brasil. lucianamalosa@gmail.com

**RESUMO | INTRODUÇÃO:** O diabetes tipo 2 (DT2) pode ser responsável por disfunção cardiometabólica e redução da qualidade de vida (QV) devido ao seu impacto negativo na capacidade funcional de exercício. **OBJETIVO:** Investigar os efeitos de diferentes tipos de treinamento físico [treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI) e treinamento combinado (TC)] associado à terapia com diodo emissor de luz (LED) no status cardiometabólico, capacidade funcional e QV em pacientes com DT2. **MÉTODOS:** Estudo controlado randomizado que será realizado em laboratório universitário de reabilitação cardiopulmonar com pessoas da comunidade com diagnóstico confirmado de DT2, idade  $\geq 18$  anos e sedentários nos últimos seis meses. Os participantes serão alocados aleatoriamente para um dos seis grupos: TIAI com e sem terapia LED, TC com e sem terapia LED, grupo controle com e sem terapia LED. O protocolo de treinamento deve ser realizado por 12 semanas, 3 vezes na semana em dias alternados, totalizando 36 sessões de treinamento. O desfecho primário será a capacidade de exercício e o controle glicêmico. Os desfechos secundários serão QV, função endotelial, função musculoesquelética, modulação autonômica cardíaca e composição corporal. Os resultados serão medidos antes e após 12 semanas de treinamento. Para análise estatística será utilizado o programa SPSS® 19.0. O nível de significância adotado será  $p < 0,05$ . **PERSPECTIVAS:** Os resultados deste estudo têm o potencial de fornecer informações importantes sobre os efeitos de diferentes tipos de treinamento físico associados à terapia com LED e podem apoiar o uso dessa combinação terapêutica em pacientes com DT2, melhorando sua saúde geral.

**PALAVRAS-CHAVE:** Diabetes mellitus tipo 2. Controle glicêmico. Treinamento Intervalado de Alta Intensidade. Terapia com Luz de Baixa Intensidade. Qualidade de vida.

Este estudo está registrado no **ClinicalTrials.gov** sob o número **NCT03593746**.

**ABSTRACT | INTRODUCTION:** Type 2 diabetes (T2D) can be responsible for significant cardiometabolic dysfunction and reduction in quality of life (QOL) due to its negative impact on functional exercise capacity. **OBJECTIVE:** To investigate the effects of different modes of physical training (high-intensity interval training [HIIT] and combined training [CT]) associated with light-emitting diode (LED) therapy on the cardiometabolic status, functional capacity, and quality of life (QOL) in T2D patients. **METHODS:** A randomized controlled trial will be conducted in a university cardiopulmonary rehabilitation laboratory; the participants will be community-dwelling people with a confirmed diagnosis of T2D, aged  $\geq 18$  years, and with a sedentary lifestyle in the last six months. They will be randomly allocated to one of six groups: TIAI with and without LED therapy, CT with and without LED therapy, and a control group with and without LED therapy. The training protocol will be performed for 12 weeks, three times a week on alternate days, with a total of 36 training sessions. The primary outcomes will be functional exercise capacity and glycemic control. The secondary outcomes will be QOL, endothelial function, musculoskeletal function, autonomic nervous system modulation, and body composition. The outcomes will be measured before and after 12 weeks of training. SPSS® 19.0 software will be used for statistical analysis. The significance level is set at  $P < 0.05$ . **PERSPECTIVES:** The findings of this trial have the potential to provide important insights into the effects of different modes of physical training associated with LED therapy and may support the use of this therapy combination in T2D patients, which may improve their general health.

**KEYWORDS:** Type 2 diabetes mellitus. Glycemic control. High-Intensity Interval Training. Low-Level Light Therapy. Quality of life.

This study is registered on **ClinicalTrials.gov** under the number **NCT03593746**.

## Introdução

Diabetes tipo 2 (DT2) é um importante problema de saúde em todo o mundo devido à sua elevada prevalência e morbimortalidade.<sup>1,2</sup> É um distúrbio metabólico crônico caracterizado por hiperglicemia resultante de uma deficiência relativa de insulina devido à produção reduzida desse hormônio ou ação de insulina reduzida ou ambas. A hiperglicemia crônica subsequente causa glicação dos tecidos, o que quase inevitavelmente leva a distúrbios agudos no metabolismo e danos a longo prazo nos órgãos, especialmente vasos sanguíneos, coração e nervos, e graves complicações de saúde.<sup>3-5</sup>

Indivíduos com DT2 têm aptidão aeróbia reduzida, caracterizada por menor pico de captação de oxigênio pulmonar.<sup>6-8</sup> O DT2 também está associado à menor sensibilidade barorreflexa e resposta cronotrópica anormal, alterando a regulação da frequência cardíaca.<sup>9</sup> Além disso, a hiperglicemia prolongada no DT2 causa várias alterações patológicas nas células endoteliais vasculares, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio e citocinas inflamatórias que causam disfunção mitocondrial e dano oxidativo.<sup>10,11</sup>

A atividade física otimiza o controle da glicose no sangue e pode prevenir ou retardar o DT2. Também reduz lipídios, pressão arterial, risco de eventos cardiovasculares e mortalidade, além de melhorar a qualidade de vida.<sup>12-14</sup> Atualmente, embora a atividade física seja um elemento chave na prevenção e manejo da DT2, a estratégia de exercício mais eficaz (intensidade, duração e tipo de exercício) para melhorar o controle da glicose e reduzir o risco cardiometabólico em indivíduos com DT2 ainda não foi definida.<sup>12,13,15,16</sup>

A terapia com LED, conhecida como fotobiomodulação de baixa intensidade, trata-se da aplicação de laser ou diodo emissor de luz (LED) na faixa de 1 a 500 mW em uma condição patológica<sup>17</sup> e vem sendo investigada em diversas populações. Estudos recentes demonstram alívio da dor<sup>18</sup>, melhora do desempenho muscular<sup>19</sup> e cardiopulmonar<sup>20</sup>, redução da fadiga muscular<sup>21</sup> e estímulo à cicatrização de feridas.<sup>22</sup>

Contudo, em relação aos pacientes com DT2 que apresentam condições prolongadas de hiperglicemia, ainda não foram encontrados estudos que investigam o impacto da fotobiomodulação associada ao treinamento físico.

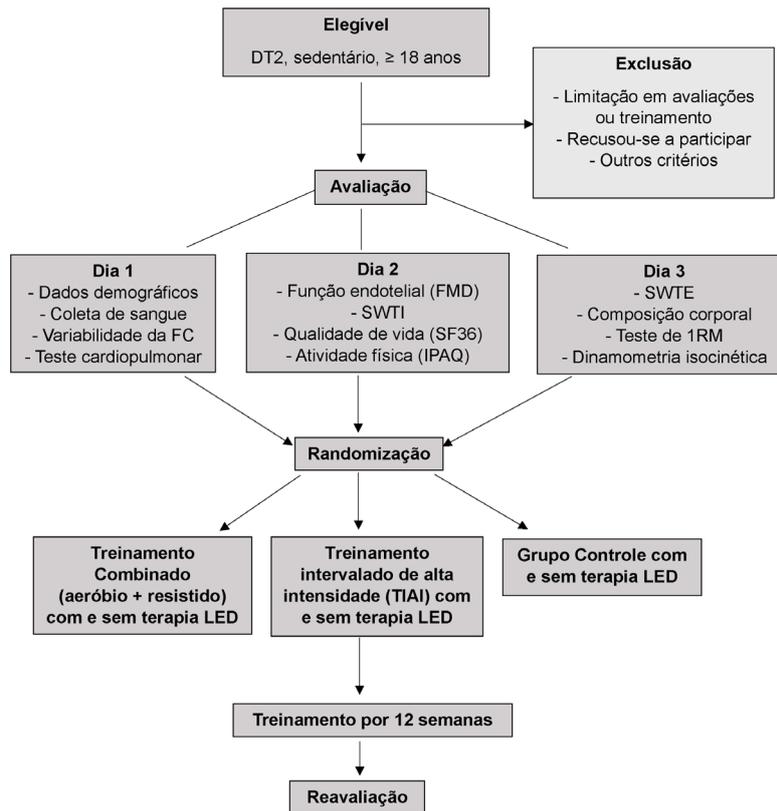
Portanto, o principal objetivo deste estudo é investigar os efeitos de diferentes tipos de treinamento físico [treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI) e treinamento combinado (TC)] associados à terapia com LED no status cardiometabólico, capacidade funcional e qualidade de vida (QV) em pacientes com DT2. Nossa hipótese é de que a terapia de fotobiomodulação associada ao treinamento físico otimize os efeitos terapêuticos, como a melhora da aptidão aeróbia, o que pode levar a um melhor controle glicêmico, capacidade funcional e QV dos pacientes com DT2. Além disso, a comunidade científica precisa de mais ensaios clínicos envolvendo seres humanos para a definição dos parâmetros de aplicação da terapia com LED, dos mecanismos de ação envolvidos e o efeito a longo prazo no músculo esquelético e no desempenho cardiometabólico.

## Métodos

### Local e desenho do estudo

Um estudo controlado randomizado será realizado no Laboratório de Reabilitação Cardiopulmonar da Universidade Nove de Julho. Para este estudo, os voluntários serão recrutados publicamente através de folhetos e mídias sociais eletrônicas. Todos os participantes em potencial serão entrevistados pessoalmente para verificar os critérios de inclusão / exclusão. Após a triagem, os participantes que atenderem aos critérios de elegibilidade serão alocados aleatoriamente para um dos seis grupos. Os indivíduos serão avaliados antes e após 12 semanas de treinamento (três vezes por semana em dias alternados, totalizando 36 sessões de treinamento). O fluxograma do estudo (Figura 1) é baseado nas recomendações do Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT).

Figura 1. Fluxograma do desenho do estudo



DT2 - Diabetes tipo 2; DMF - dilatação mediada por fluxo; SWTI - Incremental Shuttle Walking Test Incremental; SWTE - Shuttle Walking Test Endurance; SF36 - Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey; IPAQ - Questionário Internacional de Atividade Física; FC - frequência cardíaca; RM - repetição máxima; TIAI - Treinamento intervalado de alta intensidade; LED - diodo emissor de luz.

## Participantes

Os voluntários serão selecionados de acordo com os seguintes critérios:

- **Critérios de inclusão:** idade  $\geq 18$  anos; diagnóstico de diabetes tipo 2 confirmado por um médico (glicemia plasmática de jejum  $\geq 126$ mg/dl e/ou hemoglobina glicada  $\geq 6,5\%$ ); sedentarismo nos últimos seis meses, de acordo com os critérios estabelecidos pela American Heart Association (AHA)<sup>23</sup>; nível cognitivo suficiente para entender os procedimentos e seguir as instruções.
- **Critérios de exclusão:** diagnóstico confirmado de qualquer (1) doença cardíaca; (2) distúrbio músculo-esquelético; (3) doença respiratória; (4) hipertensão arterial não controlada; (5) neuropatia periférica ou (6) fatores que limitam o desempenho de qualquer avaliação e / ou treinamento do estudo. Durante o estudo, indivíduos com presença inferior a 80% nas sessões de treinamento serão excluídos.

## Randomização

Os participantes serão alocados aleatoriamente para um dos quatro grupos através de um processo de randomização usando envelopes opacos selados. Os seis grupos serão: 1) terapia com LED seguida de TIAI; 2) simulação de terapia com LED seguida de TIAI; 3) terapia com LED seguida de TC; 4) simulação de terapia com LED seguida de TC; 5) grupo controle (não realiza nenhum tipo de treinamento) com terapia LED; 6) grupo controle com simulação de terapia LED. Uma randomização em blocos será realizada usando o site [www.randomization.com](http://www.randomization.com).

## Intervenção

O protocolo de treinamento proposto para todos os grupos de estudo será realizado por 12 semanas, três vezes por semana em dias alternados, totalizando 36 sessões de treinamento. Para todos os grupos, as medições da frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e glicose no sangue serão monitoradas antes e após as sessões de treinamento para identificar quaisquer eventos adversos. Se a glicose no sangue for  $> 13,9$  mmol / l (250 mg / dl) antes do treinamento, a sessão será cancelada.

- **Treinamento combinado (TC)**

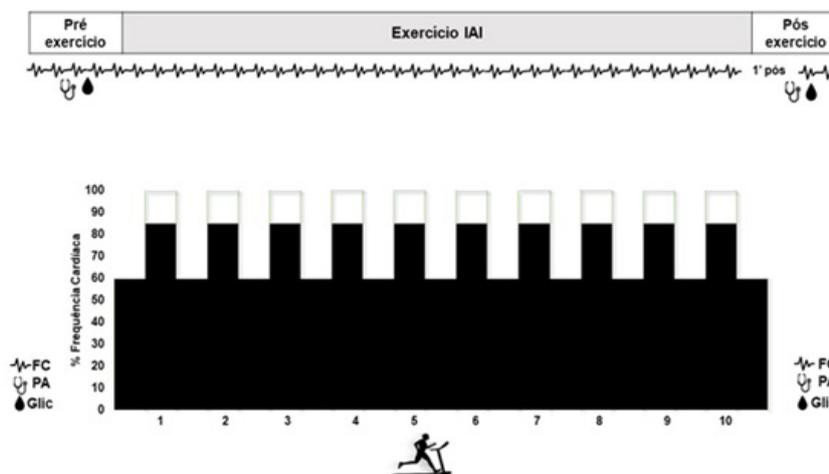
Exercício supervisionado com duração de 1 hora e 10 minutos cada sessão (5 minutos de aquecimento, 30 minutos de exercício aeróbio, 30 minutos de exercício resistido e 5 minutos de resfriamento/relaxamento). O exercício aeróbio será realizado em esteira ergométrica na FC correspondente a 60-80% do VO<sub>2</sub> pico (pico de captação de oxigênio pulmonar) do pré-teste. A inclinação da esteira pode ser aumentada gradualmente durante as sessões de treinamento (uma vez que o indivíduo conclui duas sessões consecutivas no nível especificado de intensidade do exercício).

O exercício resistido será realizado em 60-80% de uma repetição máxima (1-RM); 3 séries de 10 repetições com intervalo de descanso de 2 a 3 minutos entre cada série. Os principais grupos musculares, incluindo membros superiores e inferiores, serão treinados conforme recomendado pela American Diabetes Association.<sup>24</sup> Para o treinamento resistido dos músculos bíceps e tríceps braquial serão utilizados halteres. O treinamento resistido para os músculos isquiotibiais será realizado com cadeira flexora e para o quadríceps femoral com cadeira extensora. A carga de trabalho (peso) será aumentada progressivamente através das sessões, a fim de manter repetições consistentes no treinamento. Para evitar um efeito tendencioso durante o programa de treinamento, em cada sessão os sujeitos alternam a ordem dos exercícios (primeiro treinamento aeróbio seguido de treinamento de resistência e subsequentemente treinamento de resistência seguido de treinamento aeróbio).

- **Treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI)**

Exercício supervisionado com duração de 30 min cada sessão (5 min de aquecimento, 20 min de TIAI e 5 min de resfriamento/relaxamento). O exercício será realizado em esteira ergométrica e o protocolo de TIAI será o seguinte: corrida de 10 x 60 segundos, separada por 60 segundos de descanso (= 20 minutos de treinamento). A intensidade do treinamento deve atingir valores de FC  $\geq 85\%$  do VO<sub>2</sub> pico do pré-teste ou 85% da FC máxima para a idade. Os indivíduos serão incentivados a correr o máximo possível durante as fases de sprint (Figura 2). A inclinação da esteira pode ser aumentada gradualmente durante o treinamento, uma vez que o indivíduo complete duas sessões consecutivas de TIAI de 20 minutos com o nível de intensidade definido. A FC e o esforço percebido pela escala de Borg modificada<sup>25</sup> serão monitorados antes, durante e após cada sessão de treinamento.

Figura 2. Protocolo do treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI)



IAI - Intervalado de alta intensidade; FC - Frequência cardíaca; PA - Pressão arterial; Glic - Glicose.

### Terapia de fotobiomodulação com diodo emissor de luz (LED)

A aplicação será realizada através de um dispositivo contendo 50 LEDs, com comprimento de onda  $850 \pm 20$  nm (infravermelho), desenvolvido especialmente para pesquisas pela Universidade Federal de São Carlos e Universidade de São Paulo (Figura 3). Todos os parâmetros deste dispositivo serão calibrados inicialmente usando o medidor óptico Thorlabs® (Dachau, Alemanha), modelo PM100D.

Figura 3. Dispositivo contendo 50 LEDs ( $850 \pm 20$  nm)



Os parâmetros da terapia com LED serão baseados em relatos da literatura<sup>26-29</sup> e estão expressos na Tabela 1. A terapia com LED será aplicada aos principais grupos musculares (bíceps braquial, tríceps braquial, isquiotibiais e quadríceps femoral). O tempo de tratamento para cada grupo muscular será de 30 segundos. A aplicação da terapia com LED será realizada antes do treinamento físico, de acordo com os procedimentos e parâmetros de randomização descritos anteriormente. Como a terapia utilizada será infravermelha, o paciente não poderá identificar se o LED estará ativo ou placebo, garantindo a ocultação.

**Tabela 1.** Parâmetros da terapia com LED

<b>Número de LEDs:</b> 50;
<b>Comprimento de onda:</b> 850 ± 20 nm (infravermelho);
<b>Frequência:</b> saída contínua;
<b>Saída óptica:</b> 50 mW /diodo LED;
<b>LED tamanho da área:</b> 0.2 cm <sup>2</sup> ;
<b>Densidade de potência:</b> 250 mW/cm <sup>2</sup> ;
<b>Tempo de tratamento no grupo muscular:</b> 30 s;
<b>Energia do diodo em 15 s:</b> 0.75 J;
<b>Densidade de energia do diodo em 15 s:</b> 3.75 J/cm <sup>2</sup> ;
<b>Número de pontos de irradiação por grupo muscular:</b> 50;
<b>Energia total fornecida por grupo muscular:</b> 37.5 J;
<b>Grupo muscular irradiado:</b> bíceps braquial, tríceps braquial, isquiotibiais, quadríceps femoral;
<b>Modo de aplicação:</b> dispositivo em contato com a pele.

LED – diodo emissor de luz; J – Joules; W – Watts; cm – centímetros; nm – nanômetros; m – metros; s – segundos.

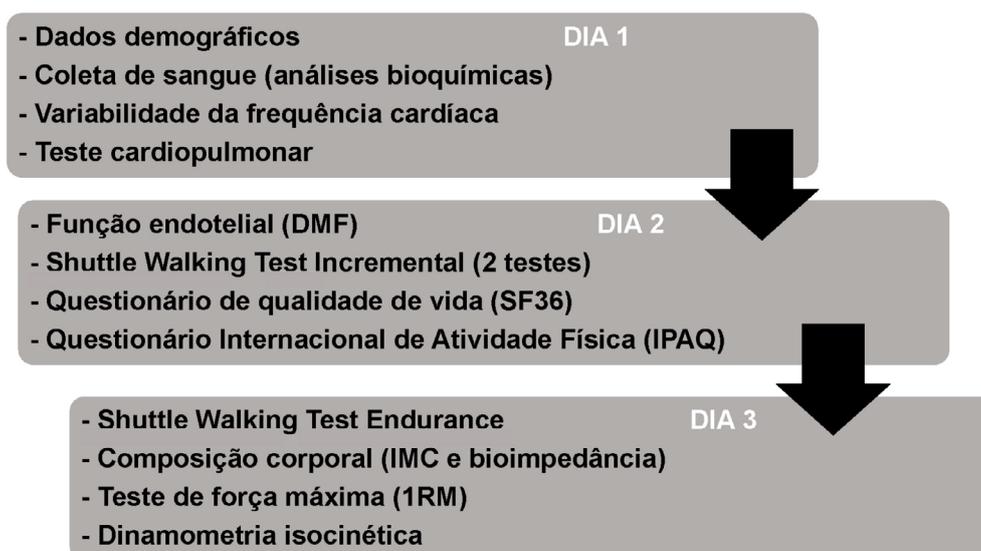
## Coleta de dados e variáveis

**Desfecho primário:** O desfecho primário será a capacidade de exercício (determinada pelo teste cardiopulmonar e pelo Incremental Shuttle Walking Test) e o controle glicêmico (determinado pela porcentagem de hemoglobina glicada).

**Desfecho secundário:** Nossos desfechos secundários incluem QV, função endotelial, função musculoesquelética, modulação autonômica cardíaca e composição corporal.

As variáveis serão mensuradas antes e após as 12 semanas de treinamento. As avaliações serão realizadas em 3 dias alternados, conforme Figura 4.

**Figura 4.** Avaliação antes e após 12 semanas de treinamento



DMF - dilatação mediada por fluxo; SF36 - Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey; IPAQ - Questionário Internacional de Atividade Física; IMC - índice de massa corporal; RM - repetição máxima.

## Composição corporal

A altura e o peso serão determinados usando métodos convencionais (roupas leves e não calçados) com estadiômetro e balança eletrônica, respectivamente, e o índice de massa corporal (IMC em kg / m<sup>2</sup>) será calculado pelo peso dividido pela altura ao quadrado. A avaliação da composição corporal também será realizada pelo método de bioimpedância tetrapolar (Biodynamics® Modelo 450, TBW). O procedimento será realizado com o indivíduo deitado em uma superfície não condutora em decúbito dorsal, com os braços e as pernas abduzidos a 45°. Um eletrodo emissor será colocado próximo à articulação metacarpo-falangeana da superfície dorsal da mão direita e o outro distal ao arco transversal da superfície superior do pé direito. Um eletrodo detector será colocado entre as proeminências distais do rádio e da ulna do punho direito e o outro entre os maléolos medial e lateral do tornozelo direito, de acordo com as recomendações sugeridas pelo fabricante.

## Análises de sangue

As amostras de sangue das veias ulnares serão coletadas antes e após as 12 semanas de treinamento, sempre depois de um período mínimo de 12 horas de jejum noturno. A coleta será realizada por uma enfermeira experiente. Serão analisados: glicose plasmática, insulina plasmática, hemoglobina glicada, colesterol total (C-total), colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e triglicerídeos. A hemoglobina glicada será medida por cromatografia líquida de alta eficiência (Variant II, BioRad, Berkeley, CA) juntamente com um método detector de fluorescência, certificado pelo Programa Nacional de Padronização de Glicohemoglobina. A glicose plasmática em jejum será medida por um método enzimático, utilizando um AU 680® (Beckman Couter, Suarlée (NAMUR) Bélgica) e a insulina plasmática por um ensaio quimioluminescente (UniCel® Dxl 800, Pasadena, CA). O C-total, LDL-C, HDL-C e triglicerídeos serão medidos pelo método enzimático AU 680® (Beckman Couter, Suarlée (NAMUR), Bélgica).

## Teste cardiopulmonar

Será realizado um teste de estresse incremental limitado por sintomas utilizando um cicloergômetro (Corival®, LODE BV Medical Technology Groningen,

Holanda) conectado a um sistema composto por um módulo de análise de gases acoplado a um módulo de fluxo / analisador de ondas e um sistema Breeze CardiO2 (Medical Graphics Corporation-MGC, St. Paul, Mo, EUA). O exercício incremental começará após o aquecimento de 2 min a 15W. O incremento de carga será definido após a avaliação clínica do paciente e será ajustado de forma que o teste seja limitado por sintomas em um período entre 8 e 12 minutos. Cada indivíduo será solicitado a manter a velocidade de ciclagem de 60 ± 5 rpm até atingir o estágio de exaustão.

Consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>, mL/min), produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>, ml/min), ventilação minuto (VE, L/min), volume corrente (VC), frequência respiratória e equivalentes ventilatórios para oxigênio e gás carbônico serão avaliados continuamente utilizando um sistema de análise respiração por respiração pré-calibrado. O traçado eletrocardiográfico, a FC e a saturação de pulso (SpO<sub>2</sub>) serão registrados continuamente e a PA será verificada pelo método auscultatório a cada 2 min de exercício. Os escores de percepção de dispneia e fadiga de membros inferiores, utilizando-se a escala de Borg modificada<sup>25</sup>, serão avaliados no repouso, a cada 2 min de exercício e imediatamente após o término do exercício.

O teste cardiopulmonar será sintoma-limitado e terminará quando os sujeitos apresentarem dois dos seguintes critérios: VO<sub>2</sub> atingir um patamar com uma alteração inferior a 150 mL.min<sup>-1</sup>; frequência cardíaca atingir o nível máximo predito pela idade (220-idade); relação de troca respiratória (RER)>1.10 e/ou o indivíduo apresentar exaustão respiratória ou muscular de acordo com avaliação da escala de esforço percebido (Borg). Após o teste, haverá uma recuperação de 5 minutos a 10W.

## Dinamometria isocinética

A força isocinética concêntrica do extensor de joelho no lado dominante será realizada a uma velocidade de 60 °/s usando um dinamômetro isocinético (Biodex Medical Systems 3, Shirley, NY, USA) pré e pós 12 semanas de treinamento. Os voluntários realizarão cinco esforços máximos para determinar o pico de torque (em N m) a baixa velocidade angular (U) de 60 °/s. Durante todo o teste os indivíduos receberão estímulos verbais do examinador para efetuar as contrações. O dinamômetro será previamente calibrado seguindo

orientações do fabricante e os sujeitos serão devidamente posicionados e estabilizados por tiras para evitar movimentos compensatórios. O eixo de rotação do dinamômetro será alinhado com o eixo de movimento do joelho sendo avaliado ao nível do epicôndilo lateral do fêmur. A altura e a base da cadeira, a distância do suporte e a base do dinamômetro serão ajustadas às necessidades de cada indivíduo. Os voluntários realizarão um aquecimento de 5 minutos, consistindo em pedalar um cicloergômetro (Inbramed®, Porto Alegre, RS, Brasil) a 100 rpm sem carga antes do teste isocinético no dinamômetro.

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

Para determinação das cargas do protocolo de treinamento, o teste de 1-RM será aplicado aumentando gradualmente a carga até que o voluntário consiga realizar não mais de uma repetição. O teste de 1-RM será realizado para os principais grupos musculares, incluindo membros superiores (bíceps e tríceps braquial) e membros inferiores (isquiotibiais e quadríceps), conforme recomendado pela American Diabetes Association.<sup>24</sup>

### **Shuttle Walking Test Incremental (SWTI)**

Antes e após as 12 semanas de treinamento será realizada a avaliação da capacidade funcional de exercício dos participantes por meio da aplicação do SWTI. Este teste será realizado conforme descrição original.<sup>30</sup> Será utilizado um corredor de 10m, onde dois cones inseridos a 0,5m de cada extremidade demarcam uma distância de 9m. O paciente deve ir e vir nesse caminho predeterminado, de acordo com o ritmo imposto pelos estímulos sonoros. O sinal sonoro único sinaliza ao paciente para manter a velocidade de caminhada e o som triplo determina o início de um novo nível do teste, ou seja, o paciente deve andar mais rápido. O teste total consiste em 12 níveis, com duração de um minuto cada. Durante o teste, a cada minuto, a FC e a SpO2 serão monitoradas usando um oxímetro portátil (Ohmeda-Biox 3700®). Além disso, a PA e as variáveis de esforço percebido (escala de Borg modificada) serão registradas antes e após o teste. O SWTI será interrompido pelo examinador quando o paciente não atingir o cone no momento do estímulo sonoro (o paciente não conseguir acompanhar o ritmo do teste) ou quando relatar algum desconforto (tontura, náusea, dispnéia significativa, fadiga extrema ou dor no peito).

### **Shuttle Walking Test Endurance (SWTE)**

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

### **Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)**

Cada voluntário receberá as seguintes orientações para a véspera e dia da coleta: evitar consumo de bebidas estimulantes (chá, café, bebidas alcoólicas), não realizar atividade física, realizar refeições leves e ter uma noite de sono adequada (pelo menos 8 horas). A coleta será realizada em um laboratório climatizado com temperatura entre 22°-24°C, umidade do ar entre 50%-60% e no mesmo período do dia (manhã ou tarde). Os intervalos RR (iRR) serão gravados continuamente por um sistema de telemetria usando um medidor de cardiofrequência Polar S810i (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia). Esses dados serão usados para quantificar a VFC. Cada sujeito descansará por 10 minutos antes do início da coleta de dados para garantir a estabilização da FC. Em seguida, a FC será gravada continuamente por um período de 10 minutos, com o voluntário na posição supina.

Os sinais de FC serão transferidos para um microcomputador e a série iRR será revisada por inspeção visual. Somente segmentos com mais de 90% de batimentos puramente sinusais serão incluídos na análise final. Para a análise da VFC, os dados serão transferidos para um software chamado Kubios HRV (MATLAB, version 2 beta, The Signal Biomedical and Medical Imaging, Analysis Group, Department of Applied Physics, University of Kuopio, Finland) e analisados utilizando uma série de iRR sequenciais, sendo escolhido o trecho de maior estabilidade do sinal. As propriedades lineares e não lineares da VFC serão analisadas.

## Função endotelial

A função endotelial será avaliada de acordo com a porcentagem de dilatação da artéria mediada pelo fluxo (DMF%). Um método eficaz, simples e não invasivo que permite medir a resposta vascular. Para a avaliação da função endotelial, os participantes serão orientados a se abster de medicamentos vasoativos, exercícios, alimentos ricos em nitratos e cafeína por 24 horas e álcool por 48 horas antes do teste para minimizar o efeito desses fatores de confusão.<sup>31,32</sup>

Em nosso estudo, a alteração no diâmetro da artéria braquial será medida pela ultrassonografia vascular com Doppler colorido (Philips Medical Systems, ViCare Medical, Dinamarca), antes e depois da hiperemia reativa que será causada pela insuflação de um manguito de pressão. Usaremos um protocolo descrito em estudos anteriores.<sup>31-33</sup> Antes da avaliação, o participante ficará em repouso por pelo menos 15 a 20 minutos. Para a avaliação da artéria braquial, o indivíduo será posicionado em decúbito dorsal, com o braço dominante estendido lateralmente (90°) e estabilizado por um suporte de espuma. Aproximadamente três centímetros acima da fossa cubital serão identificados por meio da ultrassonografia com Doppler a imagem da artéria braquial. Após a visualização linear do vaso, a tela será congelada para obter medições do calibre arterial. Uma média de três medições realizadas na linha de base deve ser obtida por pelo menos 1 minuto. Posteriormente, um manguito de pressão será posicionado distalmente ao local da artéria braquial. O manguito será inflado a uma pressão de 200-250 mmHg por 5 minutos e após esse período será esvaziado lentamente. Em seguida, novas medições do tamanho do vaso serão realizadas por pelo menos 2-5 minutos. A análise dos dados da função endotelial será realizada utilizando um software chamado Cardiovascular Suite (Quipu Group, versão 3.4, EUA).

## Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)

O nível de atividade física será avaliado usando o IPAQ. Este instrumento é validado em 12 países, incluindo o Brasil, e abrange questões relacionadas à prática de atividade física nos domínios do trabalho, atividades domésticas, transporte, lazer e tempo gasto sentado.<sup>34,35</sup>

## Medical Outcomes Study 36 – Item Short – Form Health Survey (SF-36)

Antes e após as 12 semanas de treinamento, a qualidade de vida dos participantes será avaliada através da aplicação do questionário SF-36. O instrumento é composto por 36 itens, agrupados em 8 dimensões da saúde: capacidade funcional, limitações causadas por problemas físicos e limitações por distúrbios emocionais, socialização, dor no corpo, saúde geral, saúde mental e vitalidade. O objetivo do SF-36 é examinar a percepção dos pacientes sobre o estado de saúde.<sup>36</sup>

## Monitoramento de dados

Um pesquisador independente, que ficará cego para a alocação dos grupos, será responsável pelo gerenciamento do banco de dados e pelas análises estatísticas. Os terapeutas monitorarão as doses e o cumprimento do treinamento.

## Tamanho da amostra

O poder estatístico foi estimado utilizando o estudo de Terada et al.<sup>37</sup> Nosso desfecho primário é a capacidade de exercício (pico de captação de oxigênio pulmonar). Vamos precisar de um tamanho de amostra de 78 (13 por grupo) para atingir 5% de erro do tipo I e 80% de poder para alcançar significância estatística, assumindo uma taxa de abandono de 20%. Além disso, usaremos um nível alfa de 0,05 e um teste bicaudal para determinar a diferença entre os grupos quanto à capacidade de exercício.

## Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk será usado para testar os dados em relação à distribuição gaussiana. De acordo com essa informação, os dados descritivos serão expressos como média e desvio padrão ou valores de mediana e intervalo interquartil. Testes estatísticos apropriados serão utilizados para avaliar e comparar os efeitos de diferentes tipos de treinamento físico associados à terapia com LED no status cardiometabólico e na capacidade funcional de pacientes com DT2. O nível de significância será definido em 5% ( $p < 0,05$ ) para todas as comparações (intergrupos e intragrupos). A análise estatística será realizada utilizando o programa Statistical Package for the Social Sciences for Windows®, versão 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

## Ética e confidencialidade

O estudo proposto recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Humana local (número CAAE 77531417.5.0000.5511) e foi registrado no ClinicalTrials.gov sob o número do estudo NCT03593746. Este estudo será realizado de acordo com os padrões de pesquisa em humanos estabelecidos pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. A compreensão dos participantes sobre as expectativas, procedimentos, riscos e benefícios do estudo será avaliada verbalmente antes de ser solicitado o termo de consentimento informado por escrito.

Os dados não identificados serão armazenados em um banco de dados seguro com backup diário e cópias impressas dos dados serão mantidas em um local de armazenamento seguro e aprovado. Nosso objetivo é publicar os resultados deste estudo em uma revista reconhecida internacionalmente, disponibilizar publicamente o banco de dados não identificado através do registro do estudo e informar todos os participantes das conclusões do estudo ao final do mesmo.

## Perspectivas

Atualmente, embora a atividade física seja um elemento chave na prevenção e manejo da DT2, a estratégia de treinamento mais eficaz (intensidade, duração e tipo de exercício) para melhorar o controle glicêmico e reduzir o risco cardiometabólico em indivíduos com DT2 não foi definida. Em relação aos pacientes com DT2, que apresentam condições prolongadas de hiperglicemia, ainda não foram encontrados estudos para investigar o impacto da fotobiomodulação associada ao treinamento físico. Portanto, o objetivo deste ensaio clínico randomizado é avaliar os efeitos de diferentes tipos de treinamento físico (TIAI e TC) associados à terapia com LED no status cardiometabólico, capacidade funcional e QV em pacientes com DT2.

Os resultados deste estudo têm o potencial de fornecer informações importantes sobre os efeitos de diferentes tipos de treinamento físico associados à terapia com LED e podem apoiar o uso dessa combinação terapêutica em indivíduos com DT2, melhorando sua saúde geral. Além disso, os resultados deste estudo podem ajudar os fisioterapeutas a tomar decisões clínicas mais assertivas. Os terapeutas poderão desenvolver e progredir uma

estratégia de treinamento mais eficaz para melhorar a capacidade funcional e o controle cardiometabólico dos pacientes com DT2.

## Registro no ClinicalTrials

Este estudo está registrado no ClinicalTrials.gov sob o número NCT03593746.

## Agradecimentos

Os autores agradecem a todos os envolvidos no estudo, à equipe e à Universidade Nove de Julho e, in memoriam, ao Professor Dr. Paulo de Tarso de Carvalho.

## Contribuições dos autores

Padovani C participou da concepção e desenho do estudo, análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito. Arruda RMC, Phillips S e Parizotto NA participaram da análise e interpretação dos dados. Sampaio LMM participou da concepção do estudo, interpretação dos dados e revisão crítica do texto. Todos os autores aprovaram a redação final do artigo.

## Conflitos de interesse

Nenhum interesse financeiro, jurídico ou político conflitante com terceiros (governo, comercial, fundação privada, etc.) foi divulgado para qualquer aspecto do trabalho submetido (incluindo, mas não se limitando a, doações, conselho de monitoramento de dados, desenho do estudo, preparação do manuscrito, estatística análise, etc.).

## Referências

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year, and projections for 2030. *Diab Car.* 2004;27(5):1047-1053. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1047>
2. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet.* 2011;377(9781):1949-1961. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60135-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60135-9)
3. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv Physiol Educ.* 2014;38(4):308-314. <https://doi.org/10.1152/advan.00080.2014>
4. Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9(25). <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0225-1>

5. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Del Prato S, Chilton R, Singh R, Ryder REJ. Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes: Has the Dawn of a New Era Arrived? *Diabetes Care*. 2017;40(7):813–820. <https://doi.org/10.2337/dc16-2736>
6. Seyoum B, Estacio RO, Berhanu P, Schrier RW. Exercise capacity is a predictor of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2006;3(3):197–201. <https://doi.org/10.3132/dvdr.2006.030>
7. Nadeau KJ, Zeitler PS, Bauer TA, Brown MS, Dorosz JL, Draznin B, et al. Insulin resistance in adolescents with type 2 diabetes is associated with impaired exercise capacity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3687–3695. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2844>
8. Francisco CO, Catai AM, Moura-Tonello SC, Lopes SL, Benze BG, Del Vale AM, et al. Cardiorespiratory fitness, pulmonary function and C-reactive protein levels in nonsmoking individuals with diabetes. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47(5):426–431. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20143370>
9. Brassard P, Ferland A, Bogaty P, Desmeules M, Jobin J, Poirier P. Influence of glycemic control on pulmonary function and heart rate in response to exercise in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2006;55(11):1532-7. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.06.025>
10. Góralczyk K, Szymańska J, Szot K, Fisz J, Rość D. Low-level laser irradiation effect on endothelial cells under conditions of hyperglycemia. *Lasers Med Sci*. 2016;31:825–831. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-1880-4>
11. Vincent AM, Edwards JL, McLean LL, Hong Y, Cerri F, Lopez I, et al. Mitochondrial biogenesis and fission in axons in cell culture and animal models of diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol*. 2010;120(4):477-89. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0697-7>
12. Chen L, Pei J-H, Kuang J, Chen H-M, Chen Z, Li Z-W, et al. Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism*. 2015;64(2):338–347. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.018>
13. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001;286(10):1218–1227. <https://doi.org/10.1001/jama.286.10.1218>
14. Bassi D, Mendes RG, Arakelian VM, Caruso FCR, Cabiddu R, Bonjorno-Júnior JC, et al. Potential Effects on Cardiorespiratory and Metabolic Status After a Concurrent Strength and Endurance Training Program in Diabetes Patients — a Randomized Controlled Trial. *Sports Med Open*. 2016; 2:31. <https://doi.org/10.1186/s40798-016-0052-1>
15. Francois ME, Little JP. Effectiveness and Safety of High-Intensity Interval Training in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2015; 28(1): 39-44. <https://doi.org/10.2337/diaspect.28.1.39>
16. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care*. 2010;33(12):e147-67. <https://doi.org/10.2337/dc10-9990>
17. Huang YY, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic Dose Response in Low Level Light Therapy - An Update. *Dose-Response*. 2011;9(4):602-618. <https://doi.org/10.2203/dose-response.11-009.Hamblin>
18. Lizarelli RFZ, Miguel FAC, Freitas-Pontes KM, Villa GEP, Nunez SC, Bagnato VS. Dentin hypersensitivity clinical study comparing LILT and LEDT keeping the same irradiation parameters. *Laser Physics Letters* [Internet]. 2010;7(11):805-811. Disponível em: <http://repositorio.ipen.br/handle/123456789/26635>
19. Ferraresi C, Santos RV, Marques G, Zangrande M, Leonaldo R, Hamblin MR, et al. Light-emitting diode therapy (LEDT) before matches prevents increase in creatine kinase with a light dose response in volleyball players. *Lasers Med Sci*. 2015;30(4):1281-1287. <https://doi.org/10.1007/s10103-015-1728-3>
20. Miranda EF, Vanin AA, Tomazoni SS, Grandinetti VS, Paiva PRV, Machado CSM, et al. Using Pre-Exercise Photobiomodulation Therapy Combining Super-Pulsed Lasers and Light-Emitting Diodes to Improve Performance in Progressive Cardiopulmonary Exercise Tests. *J Athl Train*. 2016;51(2):129–135. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-51.3.10>
21. Miranda EF, Pinto Leal-Junior EC, Marchetti PH, Dal Corso S. Acute effects of light emitting diodes therapy (LEDT) in muscle function during isometric exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease: preliminary results of a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci*. 2014;29(1):359-365. <https://doi.org/10.1007/s10103-013-1359-5>
22. Adamskaya N, Dungal P, Mittermayr R, Hartinger J, Feichtinger G, Wassermann K, et al. Light therapy by blue LED improves wound healing in an excision model in rats. *Injury*. 2011;42(9):917-921. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.03.023>
23. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Aug;39(8):1423-34. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3180616b27>

24. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1433-1438. <https://doi.org/10.2337/dc06-9910>
25. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-381. Cited: PMID: 7154893
26. Leal-Junior EC, Vanin AA, Miranda EF, Carvalho PT, Corso SD, Bjordal JM. Effect of phototherapy (low-level laser therapy and light-emitting diode therapy) on exercise performance and markers of exercise recovery: a systematic review with meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2015;30(2):925-939. <https://doi.org/10.1007/s10103-013-1465-4>
27. Ferraresi C, Hamblin MR, Parizotto NA. Low-level laser (light) therapy (LLL) on muscle tissue: performance, fatigue and repair benefited by the power of light. *Photonics Lasers Med*. 2012;1(4):267-286. <https://doi.org/10.1515/plm-2012-0032>
28. Costa IP, Politti F, Cahalin LP, Carvalho EFT, Costa D, Corrêa JCF, et al. Acute Effects Using Light-Emitting Diode Therapy (LEDT) for Muscle Function during Isometric Exercise in Asthma Patients: A Pilot Study. *BioMed Research International*. 2019;2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7501870>
29. Ferraresi C, Beltrame T, Fabrizzi F, Nascimento ESP, Karsten M, Oliveira Francisco C, et al. Muscular pre-conditioning using light-emitting diode therapy (LEDT) for high-intensity exercise: a randomized double-blind placebo-controlled trial with a single elite runner. *Physiother Theory Pract*. 2015;31(5):354-361. <https://doi.org/10.3109/09593985.2014.1003118>
30. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*. 1992;47(12):1019-1024. <https://doi.org/10.1136/thx.47.12.1019>
31. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(1):H2-12. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00471.2010>
32. Gibbs BB, Dobrosielski DA, Bonekamp S, Stewart KJ, Clark JM. A randomized trial of exercise for blood pressure reduction in type 2 diabetes: effect on flow-mediated dilation and circulating biomarkers of endothelial function. *Atherosclerosis*. 2012;224(2):446-453. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.035>
33. Madsen SM, Thorup AC, Overgaard K, Bjerre M, Jeppesen PB. Functional and structural vascular adaptations following 8 weeks of low volume high intensity interval training in lower leg of type 2 diabetes patients and individuals at high risk of metabolic syndrome. *Arch Physiol Biochem*. 2015;121(5):178-186. <https://doi.org/10.3109/13813455.2015.1087033>
34. Matsudo S, Araujo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Atividade Física e Saúde*. 2001;6(2):5-18. <https://doi.org/10.12820/rbafs.v.6n2p5-18>
35. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-1395. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>
36. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. [Internet] 1999; 39(3):143-150. Disponível em: [https://www.ufjf.br/renato\\_nunes/files/2014/03/Valida%C3%A7%C3%A3o-do-Question%C3%A1rio-de-qualidade-de-Vida-SF-36.pdf](https://www.ufjf.br/renato_nunes/files/2014/03/Valida%C3%A7%C3%A3o-do-Question%C3%A1rio-de-qualidade-de-Vida-SF-36.pdf)
37. Terada T, Friesen A, Chahal BS, Bell GJ, McCargar LJ, Boule NG. Feasibility and preliminary efficacy of high intensity interval training in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99(2):120-129. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.10.019>