

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

GABRIELA AGUIAR MESQUITA GALDINO

**AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DA PRESSÃO INTRACRANIANA NO
DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 E SUA RELAÇÃO COM A
MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR**

**SÃO CARLOS - SP
2019**

GABRIELA AGUIAR MESQUITA GALDINO

**AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DA PRESSÃO INTRACRANIANA NO
DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 E SUA RELAÇÃO COM A
MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos para a obtenção do título de Mestra em Fisioterapia.

Área de concentração: Fisioterapia Cardiovascular, Respiratória, Fisiologia do Exercício e Desempenho Funcional.

Orientadora: Prof^a Dr^a Aparecida Maria Catai

Coorientador: Prof^o Dr^o Thomas Beltrame

SÃO CARLOS - SP
2019

Aguiar Mesquita Galdino, Gabriela

Avaliação não invasiva da pressão intracraniana no diabetes mellitus tipo 2 e sua relação com a modulação autonômica cardiovascular / Gabriela Aguiar Mesquita Galdino. -- 2019.

77 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado)-Universidade Federal de São Carlos, campus São Carlos, São Carlos

Orientador: Aparecida Maria Catai

Banca examinadora: Kátia de Angelis Lobo d'Avila, Meliza Goi Roscani

Bibliografia

1. Diabetes mellitus. 2. Pressão intracraniana não invasiva. 3. Sensibilidade barorreflexa. I. Orientador. II. Universidade Federal de São Carlos. III. Título.

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

DADOS FORNECIDOS PELO(A) AUTOR(A)

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



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Gabriela Aguiar Mesquita Galdino, realizada em 28/02/2019:

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai
UFSCar

Profa. Dra. Katia de Angelis Lobo d Avila
UNINOVE

Profa. Dra. Meliza Goi Roscani
UFSCar

Dedico este trabalho a vocês que sempre me apoiaram, acreditaram em mim e sempre me auxiliaram para a realização deste sonho: minha mãe Joana, meu pai José Marcos e minha irmã Carolina.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a Nossa Senhora Aparecida por terem me guiado, concedido tantas bênçãos ao longo desta jornada e por terem sido minha luz nos momentos de escuridão.

Aos meus pais José Marcos e Joana que sempre me apoiaram e sempre quiseram a minha felicidade independente de quão difícil seria estar longe deles. Devo minha vida a vocês e espero um dia retribuir cada esforço feito por vocês na conquista dos meus objetivos. Eu não seria nada sem o carinho e apoio de vocês. Amo vocês além da minha vida!!

À minha irmã Carolina, sempre amiga e companheira, parceira de vida e de alma, que sempre me apoiou, me alegrou e dividiu comigo momentos difíceis que só nós sabemos. Sem seu carinho e amor eu não teria chegado até aqui. Amo você!!

Ao meu namorado Victor, que mesmo longe esteve sempre perto, sendo meu melhor amigo, companheiro. Muito obrigada pelo apoio incondicional. Amo você.

À toda minha família (Mesquita e Galdino) por compreenderem minhas ausências nos almoços de domingo e datas comemorativas com tanto carinho e sempre torcendo pelo meu sucesso. Muito obrigada!

À minha orientadora Prof^ª Dr^ª Aparecida Maria Catai por todo acolhimento, conselhos, ensinamentos, orientação e todas as oportunidades geradas. Obrigada por auxiliar no meu crescimento pessoal e profissional ao longo dessa jornada. Muito obrigada!

Ao meu coorientador Prof^º Dr^º Thomas Beltrame por todo ensinamento, ajuda constante e por ter compartilhado tantas experiências científicas. Muito obrigada.

À Dr^ª Silvia Tonello, que muito me auxiliou, guiou e fez com que eu enxergasse além do que meus próprios olhos poderiam ver. Obrigada por todo tempo dispendido no auxílio das análises e da pesquisa.

À Stephanie, que me auxiliou e dividiu comigo suas experiências profissionais e de vida. Sem sua ajuda nas coletas eu não teria conseguido chegar ao fim desta pesquisa. Muito obrigada!

À Juliana Milan que sempre esteve por perto para me ajudar, principalmente quando cheguei ao laboratório, com muita paciência e compreensão. Muito obrigada por toda ajuda!

À Dr^ª Ariane Petronilho, médica cardiologista, que nos auxiliou na realização da avaliação clínica dos nossos pacientes. Muito obrigada!

Aos meus amigos de laboratório: Cláudio, Paty, Camila, Raphael, Étore, Ana Carolina, Maria Cecília e Mariana, que dividiram comigo suas experiências e muito ajudaram no meu crescimento dentro do laboratório. Sem os momentos de descontração, dentro e fora do LFCV eu não teria conseguido seguir leve na minha jornada. Obrigada!

AGRADECIMENTOS

Aos amigos Marcos, Patrícia e Gabriela Nagai que dividiram comigo momentos de angústia, incerteza, dúvidas, mas também risadas, cafés e encontros mesmo que rápidos nos corredores do departamento. Obrigada pelo apoio e confiança.

Aos colegas e docentes do Departamento de Fisioterapia da UFSCar, que de alguma forma auxiliaram no meu crescimento profissional como fisioterapeuta e pós-graduanda. Obrigada pelos ensinamentos compartilhados.

Ao professor Dr^o Sérgio Mascarenhas pelo desenvolvimento do aparelho da PICNI, pela parceria com o LFCV e por nos ensinar a sermos mais humanistas e acreditarmos na ciência como o caminho para o progresso.

Ao Dr^o Deusdedit Júnior da *Braincare* que contribuiu e se empenhou grandemente no processamento dos dados da PICNI. Obrigada!

À toda equipe da *Braincare* (Gustavo, Thaise, Rodrigo Andrade, Rodrigo Brunelli, Ana Carolina, Marcelo, Rafael) enfim, todos que juntos lutaram e continuam lutando para a consolidação desta empresa que muito contribui para a sociedade. Muito obrigada por sempre atenderem de prontidão nossas demandas e por todo apoio técnico.

Ao professor Dr^o Thiago Russo, que conjuntamente se empenhou para a melhoria das coletas com a PICNI. Obrigada!

A todos os funcionários do Departamento de Fisioterapia e do programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da UFSCar. Muito obrigada pelo carinho.

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES (Código de Financiamento 001) e FAPESP pelo suporte financeiro que viabilizou a realização desta pesquisa.

Aos voluntários desta pesquisa, que não mediram esforços para comparecerem a todos os nossos chamados em prol da pesquisa científica. Vocês foram peças fundamentais. Muito obrigada!

E, por fim, a todos aqueles que não mencionei, mas que colaboraram para a concretização desta pesquisa: Gratidão!

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais volta ao seu tamanho original”.

Albert Einstein.

RESUMO

O diabetes *mellitus*, caracterizado como alterações metabólicas promovidas pela resistência à insulina, apresenta crescimento exponencial de casos a cada ano e pode desencadear sérias complicações. As mais conhecidas e que levam a altas taxas de mortalidade envolvem principalmente o sistema cardiovascular e subsequente o sistema cerebrovascular. A causa relacionada a esses danos concentra-se no aumento da glicemia circulante e sua toxicidade à parede dos vasos. A avaliação da integridade do sistema nervoso autonômico cardiovascular por meio da sensibilidade barorreflexa é uma ferramenta importante para o prognóstico e evolução da doença. Além disso, um prejuízo no controle autonômico pode propiciar que esses indivíduos se tornem mais susceptíveis ao desenvolvimento de arritmias e acidente vascular encefálico. Assim, seria importante entender a influência do comprometimento autonômico cardiovascular nas respostas cerebrovasculares, por meio da sua complacência, para propor estratégias de controle e prevenção de complicações. Neste contexto, propusemos um estudo intitulado “*Pressão intracraniana não invasiva e sua relação com a modulação autonômica cardiovascular no diabetes mellitus tipo 2*”. Dezesete indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 sem neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) e dezesete indivíduos saudáveis, do gênero masculino, com idade de 40 a 64 anos foram avaliados. As avaliações consistiam em testes para identificar neuropatia autonômica cardiovascular e sensorio-motora; avaliação da composição corporal e da presença de doença arterial periférica; mudança postural ativa para avaliação do controle autonômico cardiovascular e avaliação não invasiva da pressão intracraniana. Os indivíduos foram pareados por idade, massa corpórea, estatura e índice de massa corporal ($p > 0,05$) e a média de idade dos grupos foi 50 ± 6 anos. Os principais achados deste estudo foram: 1) não houve diferença entre o grupo com diabetes *mellitus* tipo 2 e grupo controle em relação a complacência cerebrovascular i.e., P2/P1 ($p = 0,989$); 2) com a mudança postural ativa, somente os diabéticos apresentaram redução significativa ($p < 0,001$) ($0,93 \pm 0,12$) em ortostatismo em relação a complacência cerebrovascular; 3) com a piora da hemoglobina glicada há um aumento da pressão intracraniana de forma moderada ($r = 0,517$; $p = 0,032$); 4) houve moderada e negativa relação ($r = -0,539$, $p = 0,025$) entre coerência no componente de baixa frequência e a pressão intracraniana não invasiva. Conclui-se que os diabéticos apresentam uma preservada capacidade de regular a pressão intracraniana, por se tratarem de indivíduos sem neuropatia autonômica cardiovascular e sensorio-motora. Porém, o menor controle doença leva ao aumento da resistência cerebrovascular. Além disso, um menor acoplamento cardiovascular em supino sugere piora da pressão intracraniana, reforçando a importância do controle da doença e traçar estratégias de prevenção de complicações afim de melhorar a condição e qualidade de vida dessa população.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Doenças cardiovasculares. Pressão intracraniana. Sensibilidade barorreflexa.

ABSTRACT

Diabetes mellitus, characterized as metabolic changes promoted by insulin resistance, presents exponential growth of cases every year and can lead to serious complications. The complications most known and leading to high mortality rates mainly involve the cardiovascular system and subsequent cerebrovascular system. The cause related to these damages is concentrated in the increase of circulating glycemia and its toxicity to the wall of the vessels. The evaluation of cardiovascular autonomic nervous system integrity through baroreflex sensitivity is an important tool for the prognosis and evolution of the disease. In addition, impairment in autonomic control may make these individuals more susceptible to the development of arrhythmias and stroke. From this, it is important to understand the influence of cardiovascular autonomic compromise on cerebrovascular responses, through its compliance, to propose strategies for the control and prevention of complications. In this context, we proposed a project (Study I) entitled "*Noninvasive intracranial pressure and its relationship with autonomic cardiovascular modulation in type 2 diabetes mellitus*". Seventeen individuals with type 2 diabetes mellitus without cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) and seventeen healthy subjects, male, 40-64 years, were evaluated. Evaluations consisted of tests to identify autonomic cardiovascular and sensorimotor neuropathy; assessment of body composition and presence of peripheral arterial disease; active postural change for evaluation of cardiovascular autonomic control and noninvasive assessment of intracranial pressure. Subjects were age- matched, body mass, height and body mass index ($p > 0.05$) and the mean age groups was 50 ± 6 years. The main findings of this study were: 1) there was no difference between the group with type 2 diabetes mellitus and control group in relation to cerebrovascular compliance i.e., $P2 / P1$ ($p = 0.989$); 2) with active postural change, only diabetics presented a significant reduction ($p < 0.001$) (0.93 ± 0.12) in orthostatism in relation to cerebrovascular compliance; 3) with worsened glycated hemoglobin there is a moderate increase in intracranial pressure ($r = 0.517$, $p = 0.032$); 4) there was a moderate and negative relation ($r = -0.539$, $p = 0.025$) between coherence in the low frequency component and noninvasive intracranial pressure. It is concluded that diabetics have a preserved ability to regulate intracranial pressure, since they are individuals without autonomic cardiovascular and sensorimotor neuropathy. However, the lower disease control leads to increased cerebrovascular resistance. In addition, lower supine cardiovascular coupling suggests worsening intracranial pressure, reinforcing the importance of disease control and tracing strategies to prevent complications in order to improve the condition and quality of life of this population.

Keywords: Diabetes mellitus. Cardiovascular diseases. Intracranial pressure. Baroreflex sensitivity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de indivíduos elegíveis e estudados.....	30
Figura 2. Etapas dos procedimentos experimentais.	30
Figura 3. Mensuração da circunferência craniana.....	35
Figura 4. Mensuração da circunferência craniana.....	36
Figura 5. Colocação do sensor (BCSs PICNI 2000).	36
Figura 6. Disposição dos equipamentos acoplados ao voluntário.....	37
Figura 7. Representação da mudança postural ativa com a disposição de todos os equipamentos	38
Figura 8. Ilustração da coleta simultânea dos sinais.....	39
Figura 9. Representação gráfica da obtenção do pulso médio da PICNI.	40
Figura 10. Identificação da onda de pulso de pressão intracraniana não invasiva por meio da forma de onda da pressão arterial.....	41
Figura 11. Análise da morfologia da onda de pulso da pressão intracraniana não invasiva em repouso supino e em ortostatismo.	46
Figura 12. Relação entre pressão intracraniana não invasiva e hemoglobina glicada.....	49
Figura 13. Relação entre pressão intracraniana não invasiva e índice de modulação autonômica cardiovascular.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características antropométricas, físicas, indicadores de risco, exames laboratoriais e medicamentos dos indivíduos estudados.....44

Tabela 2. Caracterização dos índices autonômicos cardiovasculares dos indivíduos estudados.
.....48

LISTA DE ABREVIATURAS

%	Porcentagem
AF	Alta frequência
A/G	Androide/ginoide
AVE	Acidente vascular encefálico
BF	Baixa frequência
BPM	Batimentos por minuto
CEME	Centro de Especialidades Médicas
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DPP-4	Dipeptidil peptidase 4
DXA	<i>Dual X-ray absorptiometry</i>
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FT	Função de transferência
GC	Grupo controle
GDM2	Grupo DM2
Hb1Ac	Hemoglobina glicada
HDL	<i>High density lipoproteins</i>
IMC	Índice de massa corpórea
iRR	Intervalo R-R do eletrocardiograma
ITB	Índice tornozelo-braquial
K²	Função de coerência
LDL	<i>Low density lipoproteins</i>
LFCV	Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular
mg/dL	Miligramas por decilitros
MLVR	Medula lateral ventral rostral
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmHg²	Milímetros de mercúrio ao quadrado
MPA	Mudança postural ativa

Ms	Milissegundos
ms²	Milissegundos ao quadrado
MV	Manobra de Valsalva
NAC	Neuropatia autonômica cardiovascular
P1	Pico 1
P2	Pico 2
P3	Pico 3
P2/P1	Razão entre P2 e P1
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PC	Período cardíaco
PCR	Proteína c-reativa
Ph	Fase
PIC	Pressão intracraniana
PICNI	Pressão intracraniana não invasiva
Rad	Radiano
SBR	Sensibilidade barorreflexa
SEQ	Sequência
SGLT2	Cotransportador de sódio-glicose 2
SNA	Sistema nervoso autonômico
SNC	Sistema nervoso central
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFSCar	Universidade Federal de São Carlos
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VLDL	<i>Very low density lipoproteins</i>
VPA	Variabilidade da pressão arterial
A	Ganho
μ	Média
σ²	Variância

SUMÁRIO

CONTEXTUALIZAÇÃO	17
Referências Bibliográficas.....	21
ESTUDO I.....	24
RESUMO.....	25
ABSTRACT	26
1. INTRODUÇÃO.....	27
2. MATERIAIS E MÉTODOS	28
2.1 Desenho do estudo	28
2.2 Participantes	29
2.3 Critérios de inclusão, não inclusão e exclusão	29
2.4 Procedimentos	30
2.4.1 Índice tornozelo-braquial	31
2.4.2 Teste de exercício físico clínico	31
2.4.3 Composição corporal.....	32
2.5 Testes para detectar NAC e neuropatia sensório-motora	32
2.5.1 Frequência cardíaca de repouso	32
2.5.2 Resposta da FC a mudança postural ativa (relação 30:15).....	33
2.5.3 Resposta da PAS a mudança postural ativa	33
2.5.4 Teste de respiração profunda e lenta	33
2.5.5 Manobra de Valsalva.....	33

2.5.6	Teste de sensibilidade utilizando o monofilamento de Semmes-Weinstein de 10g	34
2.6	Protocolo experimental.....	34
2.6.1	Captação dos sinais	34
2.7	Processamento de dados	39
2.7.1	Análise da pressão intracraniana não invasiva	39
2.7.2	Análise da modulação autonômica cardiovascular	41
2.8	Análise estatística.....	42
3.	RESULTADOS	43
3.1	Características da população	43
3.2	Análise da pressão intracraniana não invasiva	46
3.3	Análise da modulação autonômica cardiovascular	47
3.4	Relação entre a PICNI e as variáveis estudadas	49
4.	DISCUSSÃO	50
5.	CONCLUSÕES	56
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS:.....	57
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
	ANEXOS	64
	ANEXO I.....	65
	Carta de submissão do Estudo I ao periódico “European Journal of Preventive Cardiology”	66
	ANEXO II.....	67
	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFSCar	67
	APÊNDICES	68

APÊNDICE I.....	69
Termo de consentimento livre e esclarecido	69
APÊNDICE II.....	72
Ficha de anamnese.....	72
APÊNDICE II.....	73
APÊNDICE II.....	74
APÊNDICE II.....	75
APÊNDICE II.....	76

CONTEXTUALIZAÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é considerado um grave problema de saúde pública mundial e a cada ano o número de pessoas vivendo com essa condição aumenta (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017). Segundo dados da Federação Internacional de Diabetes de 2017 (IDF), a população mundial afetada pelo diabetes somou mais de 425 milhões e sua estimativa para 2040 é que esse número chegue a 629 milhões de indivíduos entre 20 a 79 anos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017).

DM pode ser definido como distúrbio metabólico heterogêneo de etiologia complexa (DIABETES, 2017). O tipo 2 é o mais frequente na população e está associado à piora do estilo de vida, sedentarismo, maus hábitos alimentares, obesidade e sobrepeso (DIABETES, 2015). Quando ocorrem defeitos no transporte da glicose levando à resistência insulínica ou na secreção da mesma devido a deficiência das células beta pancreáticas, acontece um fenômeno conhecido como hiperglicemia, tornando-se a principal causa para o surgimento desse tipo de diabetes (DIABETES, 2015). A hiperglicemia crônica expõe os indivíduos a complicações macro e microvasculares (DIABETES, 2017; DIAS; CARNEIRO, 2000) devido ao estresse oxidativo gerado pela alta taxa glicêmica circulante (MADONA; DE CATERINA, 2011). Assim, a mortalidade pela doença está relacionada principalmente a complicações decorrentes de doenças do sistema cardiovascular (BANDOROWICZ-PIKUŁA, 2017) além do prejuízo no controle autonômico cardiovascular (DE ANGELIS et al., 2002).

Dentre as principais consequências das alterações da complacência vascular de macro vasos geradas pelo DM podem-se destacar: a redução da sensibilidade barorreflexa (SBR) (DE MOURA-TONELLO et al., 2016; FAUVEL et al., 2007). Uma alteração importante decorrente das complicações do diabetes é a neuropatia diabética que leva a dano difuso e generalizado dos nervos periféricos e autonômicos. A neuropatia diabética pode afetar o sistema cardiovascular levando ao surgimento da neuropatia autonômica cardiovascular (NAC). NAC compromete os eferentes simpático e parassimpático cardíaco e o eferente simpático vascular, resultando em distúrbios na sua regulação neuro-humoral (ROLIM et al., 2008). É uma das complicações mais agravantes relacionadas ao diabetes pois gera considerável piora da qualidade de vida e mortalidade (ROLIM et al., 2008; VINICK et al., 2007).

Trabalho prévio de nosso grupo mostrou que indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), mesmo sem NAC, apresentaram redução da modulação vagal cardíaca em repouso e que se manteve reduzida após mudança para ortostatismo comparativamente a um grupo de

sujeitos saudáveis (DE MOURA-TONELLO et al., 2016). Por outro lado, o controle simpático vascular nos diabéticos apresentou resposta semelhante à dos saudáveis, ou seja, em supino e após a mudança postural ambos os grupos mostraram aumento do simpático vascular, evidenciando que o mesmo se apresenta preservado em indivíduos com DM2 sem NAC (DE MOURA-TONELLO et al., 2016). Ressalta-se que a mudança postural ativa (MPA) é uma manobra estressora do sistema cardiovascular sendo considerada uma manobra de estimulação simpática (FURLAN et al., 2000; PERSEGUINI et al., 2011) e que agudamente contribui para a redução da SBR em indivíduos saudáveis (NOLLO et al., 2005).

Assim, os barorreceptores arteriais regulam a pressão arterial (PA) em resposta a várias modificações homeostáticas por meio da alteração da atividade simpato-vagal, controlando a frequência cardíaca (FC), contratilidade miocárdica, além da resistência vascular (KRUSHNA PAL et al., 2014). Desta forma, modificações da capacidade barorreflexa cardíaca em se adaptar as variações na PA, somadas a redução da modulação vagal e presença de neuropatia expõem os indivíduos com DM à ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE) (COHEN et al., 2003).

Ressalta-se que o coração exerce funções importantes de forma que a cada ciclo cardíaco há fornecimento de fluxo sanguíneo para vários órgãos e sistemas. Assim, as oscilações de fluxo sanguíneo que ocorrem no cérebro, momento a momento, são acopladas ao batimento cardíaco (ERNST, 2017). Conjuntamente a esses eventos, o sistema nervoso autonômico (SNA) também está interagindo de forma que especificamente no cérebro pode também influenciar o tônus vascular dos vasos cerebrais (DONNELLY et al., 2016).

O fluxo sanguíneo cerebral pode ser mensurado por meio de métodos que avaliam a pressão exercida dentro do cérebro. A complacência vascular cerebral é caracterizada pelo volume necessário para se obter uma mudança conhecida na pressão, ou seja, a adaptação da calota craniana que permitirá tolerar um aumento de volume dependente de mecanismos compensatórios. Quando os mecanismos compensatórios param de funcionar, pequenas mudanças no volume provocam aumentos consideráveis na pressão intracraniana (PIC) (RODRÍGUEZ-BOTO et al., 2015). Estudo recente (GUILD et al., 2018) mostrou que a PIC pode determinar a atividade do sistema nervoso simpático e da pressão sanguínea evidenciando um novo reflexo intracraniano.

O método padrão ouro para avaliação da PIC é realizado por meio da introdução de um cateter intraventricular de forma invasiva. Dentre os prejuízos causados por essa técnica, destacam-se o risco de contaminação por infecção e sangramento (RABOEL et al., 2012).

Considerando todas as barreiras impostas por métodos invasivos e as diversas informações com relevância clínica que a mensuração da PIC poderia fornecer, pesquisadores da *Braincare Corp* (Brasil) desenvolveram método patenteado para o monitoramento da PIC de forma não invasiva (PICNI). O equipamento médico inovador utiliza um sensor de deformação, constituído por um extensômetro que possui uma lâmina plástica com impresso de uma resistência elétrica colada sobre uma superfície sólida (MASCARENHAS et al., 2012). Esta resistência sofre variações a medida que a superfície craniana se deforma com o aumento da PIC a cada ciclo cardíaco. O sensor (BCSs PICNI 20000) da *Braincare®* é posicionado na superfície óssea externa do crânio sem a necessidade de tricotomia do couro cabeludo. As pequenas variações nas dimensões do crânio em decorrência das modificações da PIC são transmitidas por meio de um monitor que filtra, amplifica e digitaliza o sinal (BALLESTERO et al., 2017) de onda de pulso.

A morfologia da onda de pulso da PICNI possui alguns parâmetros importantes que se relacionam com a fisiologia (AVEZAAT, EIJDHOVEN, 1984). Seus componentes possuem traçados próprios e são semelhantes à onda de pulso arterial, apresentando três picos característicos: P1 (*percussion wave*), P2 (*tidal wave*) e P3 (*dicrotic wave*).

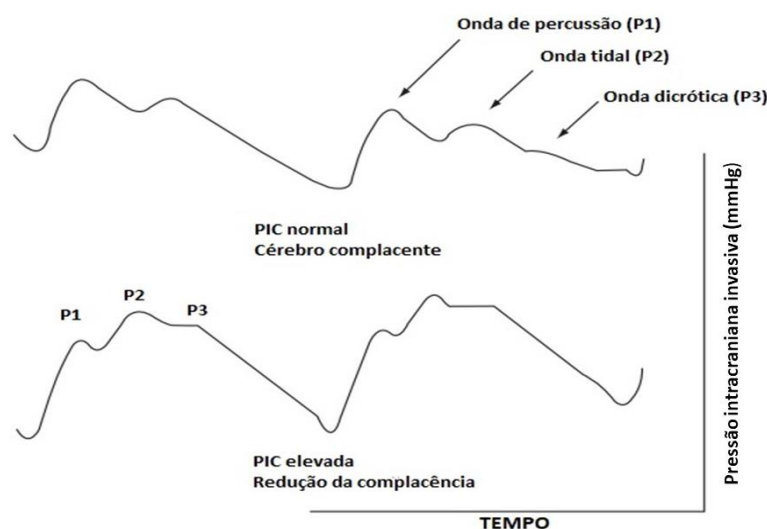


Ilustração da morfologia da onda de pulso da pressão intracraniana. Em um cérebro complacente as ondas P1 são maiores que a P2. Já em um cérebro com inadequação de complacência, a onda P2 é maior que a P1. Fonte: modificado de CYROUS; NEAL; FREEMAN (2012).

P1 é mais constante em amplitude e advém da pulsação das grandes artérias cerebrais para o plexo coroide. P2 deriva da elastância cerebral sendo reflexo direto da “reverberação” de P1 sobre o cérebro e calota craniana. Já a P3 distingue-se da P2 pela incisura dicrótica que corresponde ao fechamento da valva aórtica cardíaca (CARDOSO; ROWAN; GALBRAITH,

1983). As ondas podem ser classificadas como: normal, potencialmente patológica ou patológica (NUCCI et al., 2016). Segundo Cardoso et al. (1983) e Contant et al. (1995) o aumento da P2 em relação a P1 representa perda de complacência cerebral com consequente aumento da pressão intracraniana. Alguns estudos (BALLESTERO et al., 2017; CARDOSO, 1989; HASHIMOTO et al., 1993) têm utilizado o índice P2/P1 para predizer elevada pressão intracraniana e baixa complacência.

Até o momento, apenas um estudo experimental animal mostrou o comportamento da morfologia da onda da PIC em ratos diabéticos, onde a onda P2 esteve aumentada em relação a onda P1, mostrando que houve uma baixa complacência e aumentada elastância de vasos cerebrais (ONODERA et al., 2012), explicada por um espessamento da membrana basal em micro vasos, além de fibrose interna e alteração de colágeno na membrana. Desta forma, acredita-se que os capilares do sistema nervoso central (SNC) também se tornam alvos da microangiopatia diabética (BOUCHARD; GHITESCU; BENDAYAN, 2002).

Portanto, com o avanço de novas tecnologias como a da PICNI será possível inferir sobre a complacência cerebrovascular, que em presença de microangiopatia vascular poderá apresentar valores reduzidos nesta população. Neste contexto, é relevante compreender a morfologia da onda da PICNI, associada a alterações da modulação autonômica vascular e cardíaca [variabilidade de pressão arterial (VPA), variabilidade da frequência cardíaca (VFC)] bem como a SBR, após a MPA pois, permitirá a avaliação de déficits de controle nervoso do sistema cardiovascular, conjuntamente, com possível influência vascular cerebral refletindo em baixa complacência cerebrovascular. Ademais, a relevância das avaliações propostas nesse estudo, por meio de um monitoramento precoce das condições dos vasos cerebrais, poderá auxiliar na prevenção de eventos cerebrovasculares. Além disso, poderá auxiliar o processo de tratamento do DM2 visando reduzir o aparecimento de futuras complicações e consequentemente a melhora da qualidade de vida dessa população.

Sendo assim, pela necessidade de caracterização da complacência cerebrovascular de homens com DM2 avaliado por meio da PICNI bem como do entendimento das alterações vasculares e autonômicas decorrentes da doença de forma sistêmica e quais suas implicações no sistema cerebrovascular, foi proposto um estudo transversal (Estudo I) intitulado **“Noninvasive intracranial pressure and the relationship between cardiovascular autonomic modulation in type 2 diabetes mellitus”**, submetido no formato de manuscrito à revista *“European Journal Preventive Cardiology”* (ANEXO I) e apresentado na íntegra na próxima seção dessa dissertação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AVEZAAT, C. J. J.; EIJDHOVEN, J. H. M. V. Cerebrospinal fluid pulse pressure and craniospinal dynamics: A theoretical, clinical and experimental study. **From the Department of Neurosurgery and the Department of Electro-Neurology, Academic Hospital Rotterdam and Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands.**, [s. l.], p. 340, 1984.
- BALLESTERO, Matheus Fernando Manzolli et al. Prediction of intracranial hypertension through noninvasive intracranial pressure waveform analysis in pediatric hydrocephalus. **Child's Nervous System**, [s. l.], v. 33, n. 9, p. 1517–1524, 2017.
- BANDOROWICZ-PIKUŁA, J. The roles of annexins in vascular endothelium dysfunction accompanying diabetes mellitus type 2. **Postępy Biochemi**, [s. l.], v. 63, n. 2, p. 119–124, 2017.
- BOUCHARD, P.; GHITESCU, L.; BENDAYAN, M. Morpho-functional studies of the blood-brain barrier in streptozotocin-induced diabetic rats. **Diabetology**, [s. l.], v. 45, n. 7, p. 1017–1025, 2002.
- CARDOSO, E. R.; ROWAN, J. O.; GALBRAITH, S. Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure. **Journal of neurosurgery**, [s. l.], v. 59, n. 5, p. 817–821, 1983.
- COHEN, J. A. et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes. **Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical**, [s. l.], v. 108, p. 73–78, 2003.
- CONTANT, Charles F. et al. Intracranial pressure waveform indices in transient and refractory intracranial hypertension. **Journal of Neuroscience Methods**, [s. l.], v. 57, n. 1, p. 15–25, 1995.
- CYROUS, Alma; NEAL, Brandon O.; FREEMAN, W. David. New approaches to bedside monitoring in stroke. **Expert Rev. Neurother**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 915–928, 2012.
- DE ANGELIS, K. et al. Cardiovascular control in experimental diabetes. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s. l.], v. 35, p. 1091–1100, 2002.
- DE MOURA-TONELLO, Sílvia Cristina Garcia et al. Cardiovascular variability analysis and baroreflex estimation in patients with type 2 diabetes in absence of any manifest neuropathy. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 1–14, 2016.
- DIABETES, Sociedade Brasileira. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015/2016**. 2015.
- DIABETES, Sociedade Brasileira. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. **Sociedade Brasileira de Diabetes**, [s. l.], p. 61, 2017.
- DIAS, Rafael José Soares; CARNEIRO, Armando Pereira. Neuropatia diabética: fisiopatologia, clínica e eletroneuromiografia. **Acta Fisiátrica**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 35–44, 2000.
- DONNELLY, Joseph et al. Regulation of the cerebral circulation: Bedside assessment and clinical implications. **Critical Care**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 1–17, 2016.

- ERNST, Gernot. Heart-Rate Variability—More than Heart Beats? **Frontiers in Public Health**, [s. l.], v. 5, p. 1–12, 2017.
- FAUVEL, Jean Pierre et al. Aging process on spectrally determined spontaneous baroreflex sensitivity: A 5-year prospective study. **Hypertension**, [s. l.], v. 50, n. 3, p. 543–546, 2007.
- FEDERATION, Internacional Diabetes. Diabetes. **IDF Diabetes Atlas: 8th Edition**, [s. l.], p. 145, 2017.
- FURLAN, Raffaello et al. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. **Circulation**, [s. l.], v. 101, n. 8, p. 886–892, 2000.
- GUILD, S. J. et al. Intracranial pressure influences the level of sympathetic tone. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.**, [s. l.], v. 315, n. 5, p. R1049- R-1053, 2018.
- HASHIMOTO, M. et al. Changes of Intracranial Pressure and Pulse Wave Form Induced by Various Mechanical Stresses Upon Intracranial Hemodynamics. **Intracranial Pressure VIII**, [s. l.], p. 367–371, 1993.
- KRUSHNA PAL, Gopal et al. Decreased Baroreceptor Reflex Sensitivity in First-degree Relatives of Type 2 Diabetics is Linked to Sympathovagal Imbalance and Cardiovascular Risks. **Journal of Cardiovascular Disease Research**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 43–49, 2014.
- MADONA, R.; DE CATERINA, R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes — Part I: Pathways of vascular disease in diabetes. **Vascular Pharmacology**, [s. l.], v. 54, n. 3–6, p. 68–74, 2011.
- MASCARENHAS, Sérgio et al. The New ICP Minimally Invasive Method Shows That the Monro–Kellie Doctrine Is Not Valid. p. 117–120. 2012.
- NOLLO, G. et al. Exploring directionality in spontaneous heart period and systolic pressure variability interactions in humans: implications in the evaluation of baroreflex gain. **AJP: Heart and Circulatory Physiology**, [s. l.], v. 288, n. 4, p. H1777–H1785, 2005.
- NUCCI, Carlotta Ginevra et al. Intracranial pressure wave morphological classification: automated analysis and clinical validation. **Acta Neurochirurgica**, [s. l.], v. 158, n. 3, p. 581–588, 2016.
- ONODERA, Hidetaka et al. Analysis of intracranial pressure pulse waveform and brain capillary morphology in type 2 diabetes mellitus rats. **Brain Research**, [s. l.], v. 1460, p. 73–77, 2012.
- PERSEGUINI, N. M. et al. Spectral and symbolic analysis of the effect of gender and postural change on cardiac autonomic modulation in healthy elderly subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 29–37, 2011.
- RABOEL, P. H. et al. Intracranial pressure monitoring: Invasive versus non-invasive methods—A review. **Critical Care Research and Practice**, [s. l.], v. 2012, p. 3–7, 2012.

RODRÍGUEZ-BOTO, G. et al. Basic concepts about brain pathophysiology and intracranial pressure monitoring. **Neurología**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 16–22, 2015.

ROLIM, Luiz Clemente De Souza Pereira et al. Neuropatia autonômica cardiovascular diabética: fatores de risco, impacto clínico e diagnóstico precoce. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 90, n. 4, p. 24–32, 2008.

VINIK, Aaron I.; ZIEGLER, Dan. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Circulation**, [s. l.], v. 115, n. 3, p. 387–397, 2007.

ESTUDO I

ESTUDO I

(Versão em Português com inclusão de ilustrações e metodologia mais detalhada)

Galdino, A.M.G.; Moura-Tonello, S.C.; Linares, S.N.; Milan-Mattos, J.C.; Júnior, D.S.L.;
Frigieri, G.V.; Oliveira, S.M.; Beltrame, T.; Catai, A.M.

Título em inglês: “Noninvasive intracranial pressure and the relationship between
cardiovascular autonomic modulation in type 2 diabetes mellitus”

Título em português: “Pressão intracraniana não invasiva e sua relação com a modulação
autônômica cardiovascular no diabetes *mellitus* tipo 2”

Periódico: Submetido ao “*European Journal Preventive Cardiology*”

Fator de impacto: 4.542; Qualis CAPES: A2

RESUMO

Objetivos: Avaliar a pressão intracraniana não invasiva (PICNI) como um índice de complacência cerebrovascular e sua relação com a modulação autonômica cardiovascular em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). **Métodos:** Trinta e quatro homens, com idade entre 40 e 64 anos, sem neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) e sensitivo-motora, foram avaliados. Os participantes foram divididos em dois grupos: GDM2 (n = 17) sem NAC e grupo controle (CG; n = 17). PICNI foi avaliada por um sensor extracraniano colocado na calota craniana na região temporal esquerda. Conjuntamente, os intervalos RR do eletrocardiograma e os sinais de pressão de pulso periférico foram coletados de forma contínua nas posturas supina e ortostática (manobra postural ativa) durante 15 minutos em cada posição. A partir da morfologia da onda PICNI, dois picos foram detectados (P1, P2) e a razão entre eles (P2/P1) determinados a partir da onda de pulso da pressão arterial. As análises da modulação autonômica cardiovascular foram realizadas por meio de índices no domínio do tempo e da frequência. ANOVA *two way* mista foi utilizada para comparar os índices de PICNI e da modulação autonômica cardiovascular entre grupos e posturas e a correlação de *Spearman* para a relação entre PICNI e modulação autonômica cardiovascular. **Resultados:** Os participantes foram pareados ($p > 0,05$) por massa corporal, estatura, idade e índice de massa corporal. Nenhuma diferença significativa de P2/P1 foi encontrada entre os grupos. Entretanto, o GDM2 apresentou valores estatisticamente ($p < 0,001$) menores ($0,93 \pm 0,12$) de P2/P1 ao adotarem a posição ortostática. Houve moderada e negativa relação entre onda P2 e o índice coerência de SBR, $K^2_{PC-PASBF}$ em supino ($r = -0,539$, $p = 0,025$) no GDM2. Além disso, houve moderada e positiva relação ($r = 0,517$; $p = 0,032$) entre P2 e a hemoglobina glicada (HbA1C). **Conclusões:** DM2 clinicamente estáveis e sem NAC apresentam ajustes da complacência cerebrovascular preservada durante a mudança postural ativa. A moderada relação da HbA1C com a onda de pulso da PICNI (P2), sugere que o menor controle doença pode levar ao aumento da resistência vascular intracraniana. Além disso, a relação entre a PICNI e o índice coerência de sensibilidade do barorreflexo sugere influência autonômica cardiovascular na complacência cerebrovascular.

Palavras-chave: Pressão intracraniana; Barorreflexo; Sistema nervoso autonômico; Postura; Circulação cerebrovascular.

ABSTRACT

Aims: Assess noninvasive intracranial pressure (ICPNI) as an index of cerebrovascular compliance and its relation to cardiovascular autonomic modulation in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** Thirty-four men, aged 40-64 years, without cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) and sensory-motor, were evaluated. Participants were divided into two groups: T2DMG (n=17) without CAN and control group CG (n=17). ICPNI was evaluated by a transducer placed in the skull cap in the left temporal region. RR intervals of the electrocardiogram and the arterial pulse pressure signals were continuously collected in supine and orthostatic positions (active postural change) for 15 minutes at each position. Subsequently, the time and frequency domain analysis were performed for cardiovascular autonomic modulation assess. From the pressure wave morphology, two peaks were detected (P1, P2) and the ratio between them (P2/P1). ANOVA two way mixed was used to compare ICPNI and cardiovascular autonomic modulation between groups and postures and *Spearman* correlation for the relationship between ICPNI and cardiovascular autonomic modulation. **Results:** Participants were matched ($p>0.05$) by weight, height, age and body mass index. No significant difference of P2/P1 was found between groups. However, T2DMG presented statistically reduced values (0.93 ± 0.12) ($p<0.001$) of P2/P1 during orthostatic position. There was a negative moderate relationship between P2 wave and SBR coherence index, $K^2_{HP-SAPLF}$ in supine ($r = -0.539$, $p = 0.025$) in T2DMG. In addition, there was a moderate and positive relation ($r = 0.517$, $p = 0.032$) between P2 and glycated hemoglobin (A1C). **Conclusions:** T2DM2 clinically stable and without CAN present preserved adjustments of cerebrovascular compliance during active postural change. The moderate ratio of A1C to the pulse wave of PICNI (P2) suggests that the lower disease control may lead to increased intracranial vascular resistance. In addition, the relationship between ICPNI and the coherence index of baroreflex sensitivity suggests cardiovascular autonomic influence on cerebrovascular compliance.

Key-words: Intracranial pressure; Baroreflex; Autonomic nervous system; Posture; Cerebrovascular circulation.

1. INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* (DM) é considerado um grave problema de saúde pública mundial e a cada ano o número de pessoas vivendo com essa condição aumenta, sendo que em 2017 chegou a 425 milhões de casos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017). A hiperglicemia crônica é uma das principais características dessa população, expondo-os a complicações macro e microvasculares (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017; DIAS; CARNEIRO, 2000) devido ao estresse oxidativo gerado pela alta taxa glicêmica circulante (MADONNA; CATERINA, 2011).

Dentre as principais consequências da diminuição da complacência de macro vasos gerados pelo DM2 podem-se destacar a redução da sensibilidade barorreflexa (SBR) (DE MOURA-TONELLO et al., 2016; FAUVEL et al., 2007). Além disso, outra alteração importante é a neuropatia diabética que leva a dano difuso e generalizado dos nervos periféricos e autonômicos, e quando acomete o sistema cardiovascular é denominada neuropatia autonômica cardiovascular (NAC). NAC é uma das complicações mais agravantes relacionadas ao diabetes pois gera considerável piora da qualidade de vida (ROLIM et al., 2008) e mortalidade (VINICK et al., 2007).

Cohen e colaboradores (2003) mostraram que a presença de NAC e neuropatia diabética no DM2 é um fator de risco independente para ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE) devido ao dano vascular e conseqüentemente alterações do fluxo sanguíneo cerebral. Porém, De Moura-Tonello et al. (2016) mostraram que indivíduos com DM tipo 2 (DM2), mesmo na ausência de NAC, apresentam redução da modulação vagal cardíaca em repouso e que se manteve reduzida após mudança para ortostatismo. Estudo com ratos diabéticos (CELLEK; ANDERSON; FOXWELL, 2005) mostrou que a presença de diabetes danifica fibras parassimpáticas de vasos a nível cerebral, prejudica a liberação de óxido nítrico nas artérias cerebrais, aumentando assim o risco de eventos cerebrovasculares.

Alterações cerebrovasculares também estão relacionadas com alterações na pressão intracraniana (PIC) em ratos diabéticos (ONODERA et al., 2012). Estudos recentes (BALLESTERO et al., 2017; BOLLELA et al., 2017) mostraram que resultados advindos de um novo método de avaliação da PIC totalmente não invasivo (PICNI) (CABELLA et al., 2016; MASCARENHAS et al., 2012) se assemelharam com dados obtidos pela PIC invasiva.

A morfologia da onda de pulso da PICNI possui alguns parâmetros importantes que se relacionam com a fisiologia (AVEZAAT, EIJDHOVEN, 1984). Seus componentes possuem

traçados próprios e são semelhantes à onda de pulso arterial, apresentando picos característicos: P1 (*percussion wave*), P2 (*tidal wave*) e P3 (*dicrotic wave*). A onda P1 é a mais constante em amplitude e advém da pulsação das grandes artérias cerebrais para o plexo coroide. P2 deriva da elastância cerebral sendo reflexo direto da “reverberação” de P1 sobre o cérebro e calota craniana. Já a P3 distingue-se da P2 pela incisura dicrotica que corresponde ao fechamento da valva aórtica cardíaca (CARDOSO; ROWAN; GALBRAITH, 1983). O aumento da P2 em relação a P1 representa perda de complacência cerebral com conseqüente aumento da pressão intracraniana (CARDOSO; ROWAN; GALBRAITH, 1983; CONTANT et al., 1995).

Estudo experimental mostrou o comportamento da PIC em ratos diabéticos, onde a onda P2 esteve aumentada em relação a onda P1, mostrando que houve uma baixa complacência e aumentada elastância de vasos cerebrais (ONODERA et al., 2012). Isso pode ser devido ao espessamento da membrana basal em micro vasos (ONODERA et al., 2012). Portanto, acredita-se que os capilares do sistema nervoso central (SNC) também sejam alvos da microangiopatia diabética (BOUCHARD; GHITESCU; BENDAYAN, 2002).

Nesse sentido, faz-se necessária a caracterização, em humanos com diabetes tipo 2, do comportamento da pressão intracraniana não invasiva frente ao estímulo da mudança postural ativa (MPA), que é uma técnica estressora do sistema cardiovascular (PERSEGUNI et al., 2001) e habitual nas atividades mais simples do cotidiano. Ademais, a compreensão do envolvimento entre as alterações autonômicas cardiovasculares no DM2 mesmo sem complicações como a NAC, e a resposta cerebrovascular, são importantes para entender se a doença afeta precocemente a interação cérebro-coração.

Assim, hipotetizamos que há uma menor complacência cerebrovascular no DM2 após MPA comparado a indivíduos saudáveis. Além de uma relação negativa entre os parâmetros da morfologia da onda da PICNI (P2 e P2/P1) e os índices da modulação autonômica cardiovascular. Portanto, o objetivo desse estudo foi caracterizar a PICNI em humanos com DM2 e avaliar se a PICNI se relaciona com a função autonômica cardiovascular após a MPA.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal e observacional desenvolvido no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV) da Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos

(São Carlos, SP, Protocolo nº2.504.214) (ANEXO II) e foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki para pesquisa médica envolvendo seres humanos. Todos os participantes deram seu consentimento informado por escrito (APÊNDICE I).

2.2 Participantes

Foram recrutados homens moradores da cidade de São Carlos e região. A pesquisa foi divulgada em mídia eletrônica (sites de jornais da cidade e da UFSCar) além de consulta ao banco de dados do LFCV da UFSCar e do Centro de Especialidades Médicas de São Carlos (CEME – São Carlos, Brasil). Os indivíduos foram divididos em dois grupos: um grupo composto por diabéticos tipo 2 sem NAC (GDM2; n= 17) e outro de indivíduos aparentemente saudáveis, compondo o grupo controle (GC; n = 17).

2.3 Critérios de inclusão, não inclusão e exclusão

Foram incluídos sujeitos com diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) segundo os critérios da *American Diabetes Association* (2017): hemoglobina glicada (Hb1Ac) maior ou igual a 6,5% e/ou glicemia em jejum maior ou igual a 126 mg / dl; idade entre 40 e 64 anos; que praticavam menos de 150 minutos por semana de atividade física (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2011). Para o grupo controle, foram incluídos indivíduos insuficientemente ativos, idade entre 40 e 64 anos; com glicemia em jejum ≤ 100 mg / dia e Hb1Ac $\leq 5,7\%$ (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017); não hipertensos e que não fizessem uso de medicamentos que pudessem interferir nos resultados, como antidepressivos e ansiolíticos. Foram excluídos/não incluídos: indivíduos com anormalidades eletrocardiográficas em repouso e durante o teste de exercício físico clínico [alterações isquêmicas do segmento ST; arritmias potenciais (taquicardia supraventricular e ventricular); bloqueio de ramo esquerdo e bloqueio atrioventricular induzidos pelo exercício] (BALADY et al., 2010); índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 kg / m²; tabagistas ativos e ex-tabagistas a menos de 6 meses; etilistas; diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, doenças respiratórias, doença inflamatória aguda com alteração de proteína c-reativa maior que 5 mg/l; alterações ortopédicas que impedissem a realização dos testes; usuários de drogas ilícitas; doenças neurológicas como AVE; doenças vasculares incapacitantes; uso de betabloqueadores e sem diagnóstico de NAC e sensório-motora para o grupo com DM2 (DIMITROPOULOS et al.,

2014; POP-BUSUI et al., 2017; VINIK; MEHRABYAN, 2004). A figura 1 ilustra o diagrama de fluxo de inclusão, não inclusão/exclusão dos indivíduos do estudo.

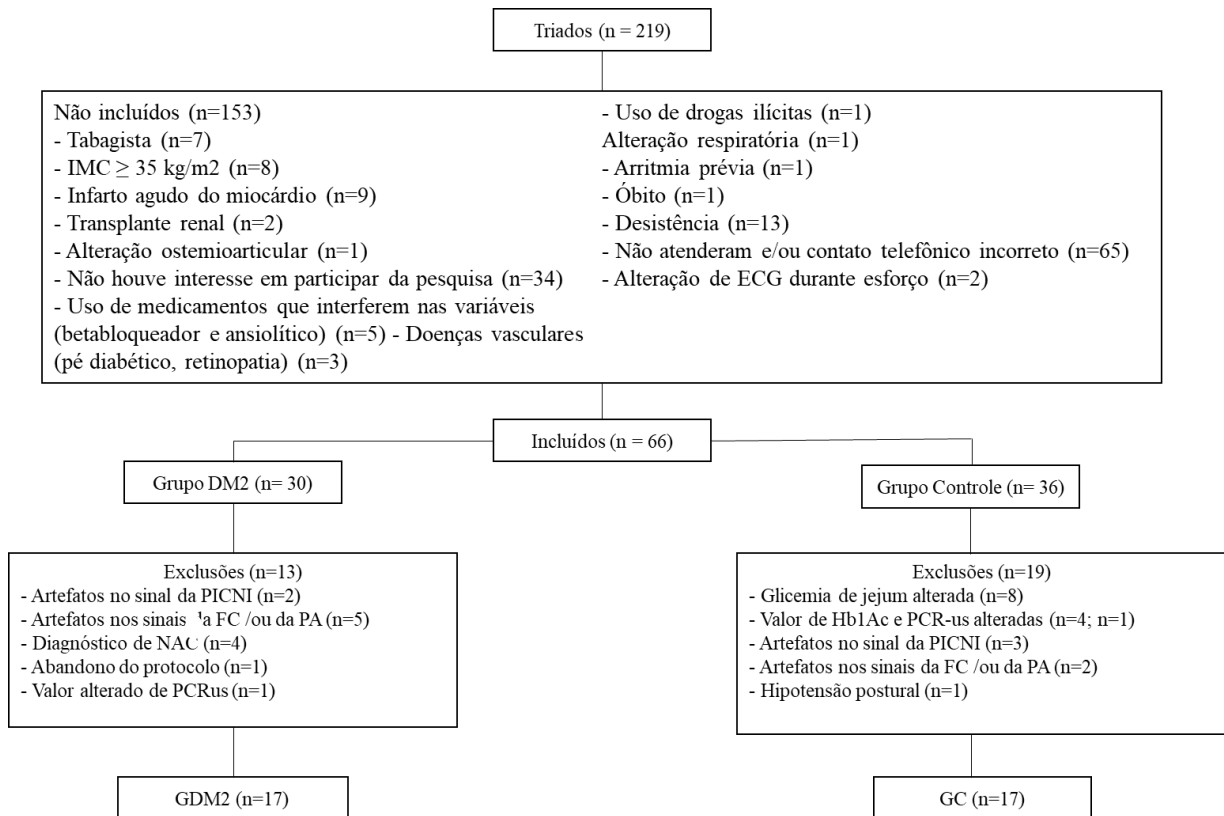


Figura 1. Fluxograma de indivíduos elegíveis e estudados. IMC: índice de massa corporal; ECG: eletrocardiograma; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; PICNI: pressão intracraniana não invasiva; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; NAC: neuropatia autonômica cardiovascular; PCR: proteína c-reativa; Hb1Ac: hemoglobina glicada.

2.4 Procedimentos

Os procedimentos experimentais do estudo foram compostos por três visitas, como representado pela figura 2 e realizados no LFCV do Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico da Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, Brasil.

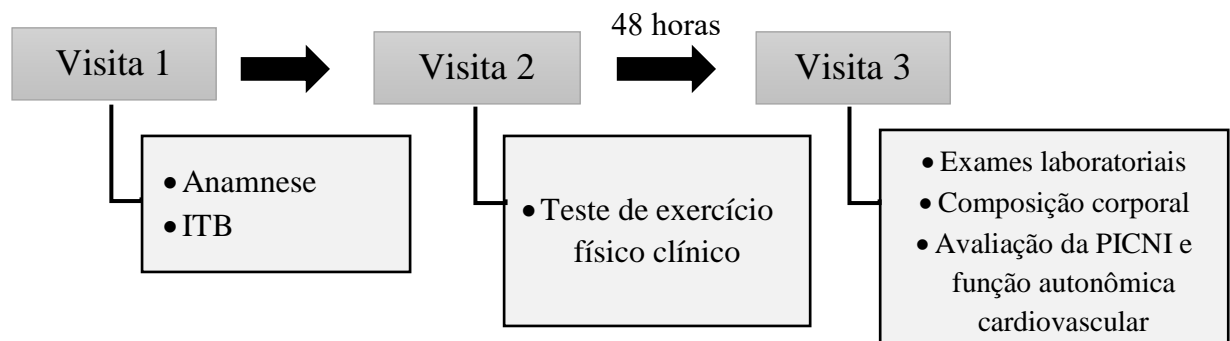


Figura 2. Etapas dos procedimentos experimentais. ITB: Índice tornozelo-braquial; PICNI: pressão intracraniana não invasiva.

Todas as avaliações foram realizadas no período da manhã e a sala utilizada manteve temperatura entre 22–24°C e a umidade relativa do ar entre 40–60%, controladas artificialmente por meio de condicionador de ar e, quando necessário, por umidificador de ambiente. Após o período de triagem e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os indivíduos passaram primeiramente por uma anamnese clínica (APÊNDICE II) e posteriormente por avaliações físicas e testes específicos para caracterização da amostra, descritas a seguir.

2.4.1 Índice tornozelo-braquial

Para detectar processo aterosclerótico como doença arterial obstrutiva periférica foi realizada a medida do Índice Tornozelo-Braquial (ITB). O voluntário permaneceu por 5 minutos em repouso na posição supina com a cabeça e calcanhares apoiados. Após isso foi mensurada a pressão arterial sistólica (PAS) do braço direito (trajeto da artéria braquial), PAS do tornozelo direito e esquerdo (trajeto da artéria tibial posterior e dorsal do pé) e por fim a PAS do braço esquerdo. A PAS do braço direito foi medida novamente ao final do trajeto e os valores foram comparados e para diferenças superiores a 10 mmHg foi desconsiderada a primeira medida (ABOYANS et al., 2012). PAS foi medida por um esfigmomanômetro (Becton Dickinson (BD®), Minas Gerais, MG, Brasil) e o fluxo simultaneamente com um Doppler vascular portátil (Medmega®, modelo DV 610B, São Paulo, SP, Brasil) (ABOYANS et al., 2012). O índice foi calculado dividindo o valor da PAS do membro inferior pelo valor da PAS do membro superior de cada lado (ABOYANS et al., 2012; GERHARD-HERMAN et al., 2017). Valores de ITB $\leq 0,90$ são considerados anormais; de 0,91 a 0,99 são limítrofes; de 1,00 a 1,40 são considerados normais, e acima de 1,40 mostram ser preditores de doença aterosclerótica difusa e apontam presença de enrijecimento arterial (GERHARD-HERMAN et al., 2017).

2.4.2 Teste de exercício físico clínico

Foi realizado na Unidade de Saúde Escola da UFSCar, sob a supervisão de uma cardiologista, auxiliada por um pesquisador. O objetivo foi avaliar o comportamento cardiovascular (frequência cardíaca, pressão arterial, eletrocardiograma, sinais e sintomas) em resposta ao exercício com diferentes intensidades de esforço. Ademais, auxiliou na seleção/exclusão dos sujeitos, na dependência das respostas apresentadas.

O protocolo de Bruce (BRUCE, 1956) foi aplicado em esteira rolante (Digistress, VEGA) e foram monitorizados continuamente antes, durante e após o teste a frequência cardíaca (FC), traçado eletrocardiográfico e a pressão arterial. A interrupção do teste seguiu os critérios recomendados por Balady et al. (2010).

2.4.3 Composição corporal

Para quantificar a porcentagem de massa magra, massa gorda, além do conteúdo mineral ósseo, foi realizada a densitometria computadorizada por absorptometria radiológica de dupla energia (DEXA) (Lunar DPX-NT; General Electric Healthcare, Little Chalfont, Buckinghamshire, UK, software Lunar, versão 4.7 GE Medical Systems, Madison, WI), (TÚLIO DE MELLO et al., 2005). Os voluntários foram orientados a utilizarem roupas sem metais, permanecerem em jejum por 4 horas e o teste foi feito segundo orientações do fabricante. Por meio desse exame observou-se a quantidade de gordura corporal indicando a presença ou não de obesidade.

2.5 Testes para detectar NAC e neuropatia sensório-motora

Os testes abaixo foram realizados com o objetivo de identificar os indivíduos que possuíssem NAC e desta forma, excluí-los da pesquisa. O diagnóstico de NAC foi dado para três ou mais testes positivos (VINIK; ZIEGLER, 2007) e todos foram realizados durante o protocolo experimental.

2.5.1 Frequência cardíaca de repouso

A frequência cardíaca foi captada por meio dos intervalos R-R do eletrocardiograma (ECG) na derivação eletrocardiográfica MC5 (BioAmp FE132, ADInstruments, Austrália), e os eletrodos colocados no manúbrio esternal (polo negativo), no quinto espaço intercostal na linha axilar anterior esquerda (polo positivo) e na região do quinto espaço intercostal na linha axilar anterior direita (terra). Foi considerado fora da normalidade aquele com valor acima de 100 batimentos por minuto (VINIK et al., 2004).

2.5.2 Resposta da FC a mudança postural ativa (relação 30:15)

Após a mudança postural ativa o 15° e o 30° intervalo R-R foram medidos por meio do ECG. Geralmente, uma taquicardia é seguida por bradicardia reflexa, assim foi feita a razão do 30° pelo 15° intervalo RR. A razão maior que 1,03 foi considerada normal (VINIK et al., 2004).

2.5.3 Resposta da PAS a mudança postural ativa

A PAS foi mensurada por meio da onda de pulso periférico captada pelo Finometer PRO (Finapres Medical System, Holanda) e medida na posição supina. Após dois minutos na posição ortostática a PAS foi mensurada novamente. Uma queda da PAS maior que 20 mmHg foi considerada anormal (DIABETES, 2017).

2.5.4 Teste de respiração profunda e lenta

O voluntário permaneceu na posição supina enquanto a FC foi monitorada pelo ECG e orientado a respirar de maneira lenta e calma, realizando 5 segundos de inspiração máxima controlada e 5 segundos de expiração máxima controlada, totalizando seis ciclos respiratórios por minuto durante 4 minutos (MELO et al., 2005). Esse teste avaliou a resposta da FC à inspiração. Uma diferença na FC < 10 bpm foi considerada anormal (VINIK, et al.,2004).

2.5.5 Manobra de Valsalva

A manobra de Valsalva (MV) foi realizada utilizando um manômetro analógico (Dyasist, São Paulo, Brasil) e um digital (MVD 300, Globalmed, Brasil). O manômetro digital foi conectado à peça bucal com orifício (para garantir a abertura da glote) (LOOGA, 2005), por meio de um tubo semirrígido e colocado o clipe nasal para oclusão das narinas. A partir do comando verbal do avaliador, o voluntário realizou uma inspiração profunda seguida de um esforço expiratório equivalente a 40 mmHg por 15 segundos (LOOGA, 2005) feito três vezes, com um intervalo de cinco minutos entre as repetições, para que os valores basais de FC e pressão arterial sistêmica fossem retomados (MINATEL et al., 2012). Para executar a MV corretamente foram observados: a manutenção da pressão no manômetro, rubor facial, estase jugular no pescoço, movimentos da caixa torácica e a elevação rápida da FC seguida de bradicardia (MARÃES et al., 2004). A proporção do RR mais longo para RR mais curto deveria ser >1.2 (BOULTON et al., 2005).

2.5.6 Teste de sensibilidade utilizando o monofilamento de Semmes-Weinstein de 10g

Este teste foi realizado para excluir qualquer influência de neuropatia sensório-motora nos indivíduos. Inicialmente o voluntário teve contato com o monofilamento (SORRI-BAURU, Bauru, Brasil) para se conscientizar do que sentiria no teste. Posteriormente, o mesmo foi aplicado perpendicular à superfície da pele dos pés e das mãos com uma força suficiente para encurvar o monofilamento. Durante a aplicação o voluntário não visualizou a área e deu um *feedback* se estava sentindo e o local correspondente (IWGDF, 1999). Foi adotado o ponto de corte de 5/10 em cada pé para diagnóstico de neuropatia (KUMAR et al.,1991).

2.6 Protocolo experimental

Para o protocolo experimental, os indivíduos foram orientados previamente a não ingerirem bebidas cafeinadas ou alcoólicas 24 horas antes do teste, não realizarem esforços extenuantes e terem uma noite regular de sono. Após as avaliações físicas, foram realizadas coletas e análises de sangue no Laboratório de Análises Clínicas da UNIMED de São Carlos (UNILAB), dos seguintes exames laboratoriais: hemograma completo; hemoglobina glicada; glicemia de jejum; proteína c-reativa; colesterol total; lipoproteínas de alta densidade (HDL, do inglês: *high density lipoproteins*); de baixa densidade (LDL, do inglês *low density lipoproteins*) e triglicerídeos. Após o procedimento, os sujeitos foram encaminhados ao LFCV para darem início ao protocolo. No dia da realização das avaliações e do protocolo, foram feitos procedimentos de familiarização com os equipamentos e materiais empregados e após a coleta de sangue oferecido lanche no LFCV.

2.6.1 Captação dos sinais

Os voluntários foram monitorizados por meio do ECG captado na derivação eletrocardiográfica MC5 (BioAmp FE132, ADInstruments, Austrália), e os eletrodos colocados no manúbrio esternal (polo negativo), no quinto espaço intercostal na linha axilar anterior esquerda (polo positivo) e na região do quinto espaço intercostal na linha axilar anterior direita (terra). Além disso, foi acoplada ao paciente uma cinta respiratória (Marazza, Monza, Itália) para captação da frequência respiratória durante a coleta; o *cuff* do Finometer PRO (Finapres Medical System, Holanda) posicionado na falange média da mão esquerda, pela técnica de fotopletimografia, captou continuamente as ondas de pressão de pulso arterial batimento a

batimento. Simultaneamente, foi colocado um manguito no braço esquerdo acoplado ao Finometer PRO para a autocalibração da pressão arterial (PA).

Para a colocação do sensor da PICNI (BCSs PICNI 2000) na calota craniana foi utilizado como ponto de referência o ponto C5 do eletroencefalograma (LDT, 2012), segundo orientações do fabricante. Inicialmente, o voluntário foi colocado na posição sentada e foram feitas as seguintes mensurações:

a) com o auxílio da fita métrica foi realizada a medida anteroposterior da calota craniana, começando pela raiz nasal seguindo até a região occipital da cabeça. Depois, foi calculado 50% do valor total e demarcado (figura 3).



Figura 3. Mensuração da circunferência craniana. Medida anteroposterior iniciando na raiz nasal até a região occipital para localização parcial do ponto central (Cz) do eletroencefalograma. Fonte: Arquivo de imagem do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, do Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos.

b) Posteriormente, foi feita a medida do tragus direito ao tragus esquerdo (figura 4). Depois, foi calculado 50% do valor total, encontrando-se o ponto de intersecção entre as duas medidas (ponto Cz do eletroencefalograma) e demarcado.



Figura 4. Mensuração da circunferência craniana. Medida anteroposterior de um tragus ao outro e marcação da intersecção entre a medida anteroposterior e biauricular. Fonte: Arquivo de imagem do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, do Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos.

c) Após a localização do ponto central (Cz), foi mensurada a distância entre o tragus esquerdo até Cz e calculado 20% dessa distância, sendo encontrado o ponto C5 do eletroencefalograma (LDT, 2012). O sensor da PICNI foi posicionado ponto C5 e fixado com uma faixa ajustável de tamanho adequado ao voluntário na região temporal esquerda (figura 5).



Figura 5. Colocação do sensor (BCSs PICNI 2000). Após localizado o ponto de referência C5, o sensor de captação da PICNI foi colocado no hemisfério esquerdo do voluntário. Fonte: Arquivo de imagem do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, do Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos.

Após a colocação da faixa, foi localizada a onda de pulso da PICNI na tela de aquisição dos sinais e por meio de um potenciômetro, o sinal da onda de pulso foi ajustado até 2,5 volts, aproximadamente. A medida da PICNI é reproduzível, sendo que foram realizados testes e repetidos pelo fabricante resultando em valores de medida semelhantes. A disposição de todos os equipamentos no voluntário pode ser visualizada pela figura 6.



Figura 6. Disposição dos equipamentos acoplados ao voluntário. (a) Sensor BCSs PICNI 2000 de captação da PICNI no hemisfério esquerdo; (b) eletrodo para captação dos sinais eletrocardiográficos na derivação MC5 conectados ao BioAmp FE132 (ADInstruments, Austrália); (c) cinta respiratória (Marazza, Monza, Itália); (d) cuff para captação das ondas de pressão de pulso arterial por fotopletismografia (Finometer PRO, Finapres, Medical System, Holanda). Fonte: Arquivo de imagem do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, do Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos.

A visualização da onda de pulso foi realizada em tempo real (BCMM *Research 1500*, *Braincare*®, São Carlos, Brasil). Os sinais do ECG, PA, movimentos respiratórios e da PICNI foram acoplados a uma placa de aquisição *PowerLab 8/35* (ADInstruments, Austrália) e simultaneamente digitalizados com uma taxa de amostragem de 1 kHz.

Após a colocação dos equipamentos, os voluntários foram orientados a adotarem a posição supina em uma maca e após a estabilização dos sinais cardiorrespiratórios iniciou-se o

protocolo experimental. Permaneceram durante 15 minutos na posição supina, respirando espontaneamente e posteriormente, receberam um comando verbal para adotarem a posição ortostática permanecendo por mais 15 minutos. A visualização do protocolo experimental pode ser vista pela figura 7 e a ilustração de todos os sinais acoplados pela figura 8.

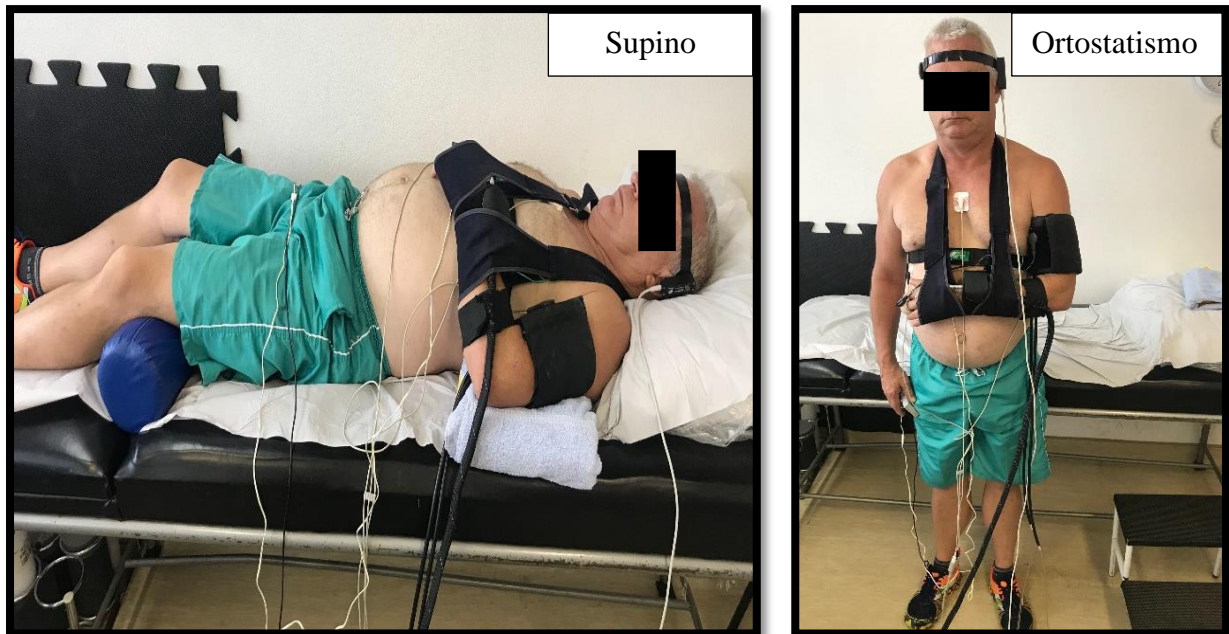


Figura 7. Representação da mudança postural ativa com a disposição de todos os equipamentos. 15 minutos na posição supina (a) e 15 minutos em ortostatismo (b). Fonte: Arquivo de imagem do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, do Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos.

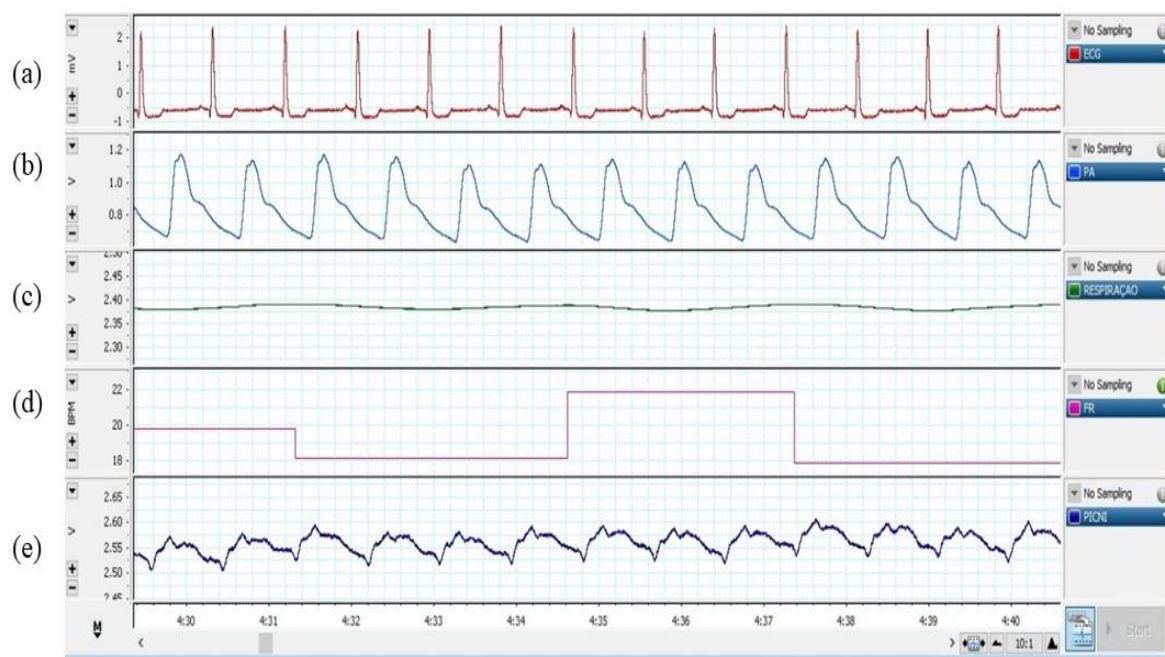


Figura 8. Ilustração da coleta simultânea dos sinais. (a) Captação do iRR; (b) pressão de pulso periférico; (c) sinal respiratório, (d) frequência respiratória; (e) pressão intracraniana não invasiva de um voluntário diabético. Os sinais foram obtidos por meio do software LabChart 8 Pro, versão 8.1.13 (ADInstruments, Austrália).

2.7 Processamento de dados

2.7.1 Análise da pressão intracraniana não invasiva

A morfologia da onda da PICNI foi adquirida utilizando o monitor BCMM *Research* 1500 (*Braincare*®, São Carlos, Brasil) e a análise dos dados foi realizada por meio do *software Braincare Analytics* (versão 5d1665, São Carlos, Brasil). Primeiramente foram separados os artefatos com base na relação de densidade espectral de potência com janelas entre o componente pulsátil – sinal com frequências entre 0,5 e 3 Hz - e sinal bruto até 40 Hz. Em seguida, o sinal foi decomposto em componentes de tendência e pulsação. A tendência do sinal foi obtida pela subtração da componente pulsátil do sinal original filtrado por um filtro FIR de frequência de corte de 20 Hz (OPPENHEIM, 1989).

Do componente pulsátil, cada pulso foi identificado usando a fase da transformada de Hilbert (BENITEZ et al., 2001). Uma segunda eliminação de artefatos foi realizada identificando pulsos com amplitude ou comprimento 65% acima ou abaixo das propriedades médias de pulso dentro do minuto em que estava inserido. Após a separação de cada pulso, todos os pulsos válidos foram alinhados usando como referência o ponto de derivada máximo do pulso antes do mesmo atingir a amplitude máxima. Em seguida, foi calculado o pulso médio

de todos os pulsos alinhados válidos e seu intervalo de confiança correspondente por um método de reamostragem (*Bootstrap*) não paramétrico com 1000 replicações. O intervalo de confiança de 95% ($\alpha = 0,05$) (HASTIE, 2001) é representado como uma região cinza em torno da linha azul da PICNI média que pode ser visto pela figura 9.

Na sequência, foram calculadas as propriedades médias do pulso - altura, área, posições de picos, tempo para o pico, comprimento e pontos de inflexão - por busca local de máximos numéricos e mínimos na forma de onda de pulso e suas derivadas. A determinação da localização dos picos P1 e P2 no pulso médio da PICNI foram feitas a partir do pulso médio da onda de PA, visualizados pela figura 10. P1 na onda da PICNI foi definido a partir da amplitude máxima do pulso da PA. Para calcular a posição de P2, primeiro demarcou-se o início da diástole no pulso da onda de PA tendo como referência o nó dicrótico. P2 foi definido como o ponto correspondente ao tempo médio entre o P1 e o início da diástole.

A inferência estatística nas propriedades do pulso foi feita usando testes estatísticos não paramétricos (GIBBONS, 2003) e a seleção das ondas para o estudo foi feita a partir da escolha do minuto médio mais estável com menor interferência de artefatos.

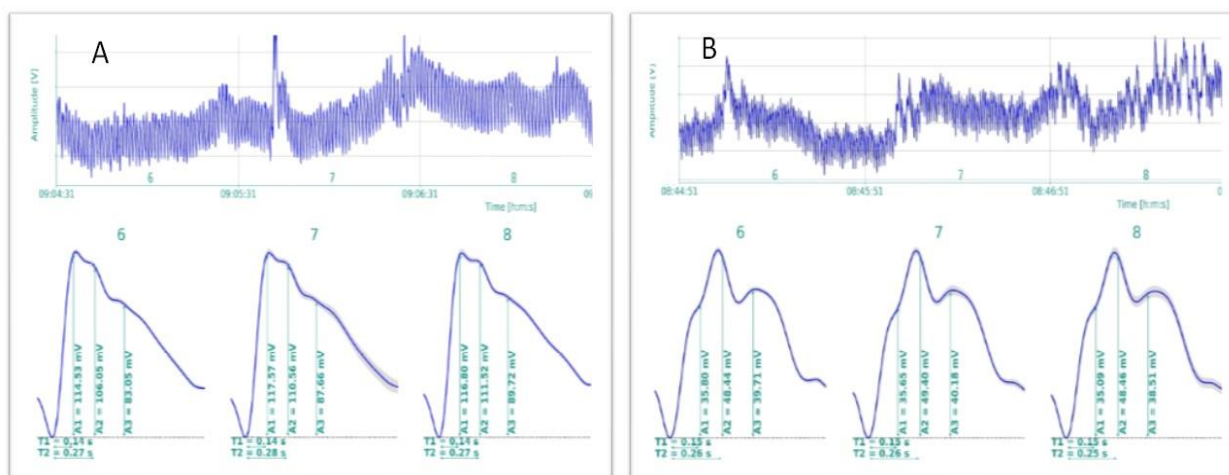


Figura 9. Representação gráfica da obtenção do pulso médio da pressão intracraniana não invasiva por meio do software *Braincare Analytics* (versão 5d1665, São Carlos, SP, Brasil) de um voluntário controle (A) e de um diabético (B) na posição supina.

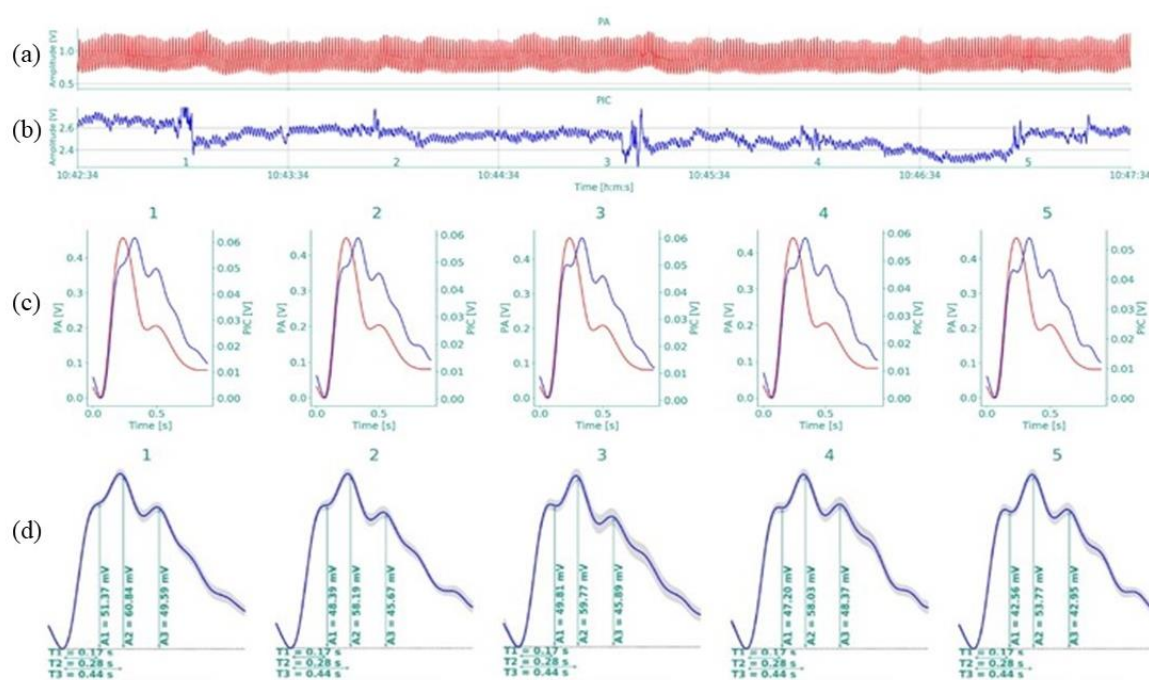


Figura 10. Identificação da onda de pulso de pressão intracraniana não invasiva por meio da forma de onda da pressão arterial. (a) aquisição da onda de pressão arterial para vencer ao longo do tempo; (b) aquisição de onda de pressão intracraniana não invasiva ao longo do tempo; (c) análise conjunta das ondas de pressão arterial (em vermelho) e pressão intracraniana não invasiva (em azul); (d) análise da morfologia da onda de pulso de pressão intracraniana, sendo A1 a amplitude do primeiro pico (P1) e T1 o tempo em segundos de P1; A2 é a amplitude e T2 é o tempo de P2; A3 a amplitude e T3 o tempo do P3 de um diabético na posição supina.

2.7.2 Análise da modulação autonômica cardiovascular

Extração das séries batimento a batimento: após a detecção do complexo QRS no ECG, o ápice da onda R foi localizado utilizando uma interpolação parabólica (PORTA et al., 1998; TASK FORCE, 1996) e o período cardíaco (PC) foi calculado como a distância temporal entre os dois vértices parabólicos consecutivos. O valor máximo de PA encontrado no PC foi considerado como a pressão arterial sistólica (PAS). A ocorrência de picos de PAS e ondas R foi cuidadosamente verificada para evitar detecções incorretas, batidas não detectadas e batimentos ectópicos. A sequência de valores de PC em milissegundos (ms) e PAS em mmHg foram as séries de batimento a batimento usadas para análise. Após a extração da série, sequências estáveis de 256 pontos foram escolhidas nas posições supina e ortostática. Análise no domínio do tempo (MAGAGNIN et al., 2011) como a média do PC (μ PC), variância do PC (σ PC), média da PAS (μ PAS) e variância da PAS (σ PAS) foram analisadas e expressas em ms, ms^2 , mmHg e mmHg^2 , respectivamente.

Análise espectral: os índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da variabilidade da pressão arterial (VPA) foram obtidos por meio de análise espectral de acordo

com o modelo autoregressivo (PORTA et al., 1998). Os componentes espectrais foram decompostos em bandas de baixa frequência (BF de 0,04 Hz a 0,15 Hz) e alta frequência (AF de 0,15 Hz a 0,4 Hz) (TASK FORCE, 1996). O componente AF_{PC} (ms^2) representa a modulação vagal cardíaca (AKSELROD et al., 1981) e o componente BF_{PC} em unidades normalizadas, a modulação simpática cardíaca (TASK FORCE, 1996). Já o componente BF_{PAS} ($mmHg^2$) reflete a modulação simpática direcionada aos vasos sanguíneos (PAGANI et al., 1988). SBR no domínio da frequência foi realizada pela abordagem espectral (PAGANI et al., 1988) calculada como a raiz quadrada do componente BF_{PC} pelo BF_{PAS} , representando o αBF e a raiz quadrada do componente AF_{PC} pelo AF_{PAS} indicando αAF (PORTA et al., 2013).

Análise espectral cruzada: foi realizada usando uma abordagem paramétrica autorregressiva bivariada (PORTA et al., 1998) representada pela função de coerência e função de transferência (fase e ganho). A função de coerência mostra a relação entre o PC e a PAS (K^2_{PC-PAS}) (DE BOER; KAREMAKER; STRACKEE, 1985) e seu valor varia de 0 a 1, sendo que próximo de 1 representa uma boa correlação entre os sinais. A fase da função de transferência representa a relação temporal entre as séries, ou seja, o atraso entre a alteração do sinal da PAS e a alteração resultante no sinal do PC (Ph_{PC-PAS}), avaliado nas bandas de AF ($Ph_{PC-PASAF}$) e BF ($Ph_{PC-PASBF}$). O ganho da função de transferência (αFT) (PORTA et al., 2000) representa como o sinal de saída (PC) muda para uma dada mudança no sinal de entrada (PAS), ou seja, a magnitude de resposta (NOLLO et al., 2005). O ganho da função de transferência foi avaliado nas bandas de baixa frequência ($\alpha FTBF$) e alta frequência ($\alpha FTAF$) e esses índices podem indicar a SBR (STAUSS, 2012).

Análise da sequência da SBR: pelo método da sequência (BERTINIERI et al., 1985) buscou-se sequências de PC e PAS com quatro batimentos consecutivos em que houve aumento (sequência ascendente) ou decrescente (sequência descendente), portanto, sempre se modificando simultaneamente na mesma direção. A inclinação da linha de regressão entre as séries (PC e PAS) foi calculada e a média de todas as sequências foi denominada como αSEQ , a porcentagem como %SEQ (MARTÍNEZ-GARCÍA; LERMA; INFANTE, 2012).

2.8 Análise estatística

Para a análise estatística foi utilizado o *software* Sigma Plot 11.0 (Systat, USA, 2011). A normalidade da distribuição dos dados foi verificada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Para comparar as características da população estudada, exames laboratoriais, índices da VFC, VPA,

SBR e PICNI foi utilizado teste *t* para dados com distribuição normal e teste de *Mann-Whitney* para distribuição não normal. Para comparar índices da PICNI, VFC, VPA e da SBR entre os grupos dentro da mesma condição e entre as condições dentro do mesmo grupo foi feita *ANOVA two way* mista (fator A: grupo e fator B: posição) com *post hoc Student-Newman-Keuls*. Para avaliar a relação entre as variáveis da PICNI e da modulação autonômica cardiovascular foi utilizado o teste de correlação de *Spearman*. O nível de significância adotado para os testes foi de 5%. Para o coeficiente de correlação de *Spearman* foi utilizada a classificação proposta por MUNRO (2001) Munro: correlação pequena: 0 a 0,25; baixa: 0,26 a 0,49; moderada: 0,50 a 0,69; alta: 0,70 a 0,89 e muito alta: 0,90 a 1,00.

3. RESULTADOS

3.1 Características da população

Foram avaliados 34 indivíduos divididos em dois grupos: GDM2 (n= 17) e GC (n=17) do gênero masculino, sedentários, pareados por idade, massa corporal, estatura e IMC ($p > 0,05$) (tabela 1). Houve diferença estatística entre os grupos em relação à FC de repouso e a razão androide/ginoide, sendo que o GDM2 apresentou maiores valores que o GC ($p < 0,05$).

Com relação aos exames laboratoriais, realizados no mesmo dia do protocolo experimental, o GDM2 apresentou níveis de glicemia de jejum e hemoglobina glicada maiores que o GC ($p < 0,05$). Não foram encontradas diferenças entre os grupos em relação as demais características antropométricas, físicas e laboratoriais (tabela 1).

Tabela 1. Características antropométricas, físicas, indicadores de risco, exames laboratoriais e medicamentos dos indivíduos estudados.

(continua)

Características	GC (n = 17)	GDM2 (n = 17)	p valor
Idade, anos	48 ± 4	52 ± 6	0,069
Massa corporal, kg	83,05 ± 10,45	86,31 ± 10,16	0,364
Estatura, m	1,74 ± 0,06	1,73 ± 0,06	0,595
IMC, kg/m ²	27,34 ± 2,59	28,64 ± 2,22	0,125
Tempo de diabetes, anos	-	9 ± 6	-
FC, bpm	60 ± 8	69 ± 12	0,011*
PAS, mmHg	129 ± 18	128 ± 14	0,812
PAD, mmHg	70 (66 - 79)	71 (67-74)	0,605
Índice tornozelo-braquial (direito)	1,15 ± 0,13	1,10 ± 0,12	0,369
Índice tornozelo-braquial (esquerdo)	1,11 ± 0,14	1,07 ± 0,11	0,312
Massa magra total, kg	57,74 ± 7,10	59,51 ± 7,03	0,491
Massa gorda total, kg	21,53 ± 4,84	23,95 ± 5,00	0,182
Relação A/G	1,11 ± 0,13	1,24 ± 0,14	0,014*
% de gordura, %	26,06 ± 3,25	27,71 ± 3,42	0,181
Indicadores de risco CV			
Hipertensão arterial, %	-	3 (17,64 %)	-
Exames laboratoriais			
Glicemia de jejum, mg/dl	93,00 (89,00–98,50)	169,00 (128,00–203)	< 0,001*
HbA1c, %	5,3 (5,1–5,5)	8,0 (6,7–8,8)	< 0,001*
Insulina, uU/ml	8,4 (6,47–11,32)	9,2 (6,52–23,35)	0,188
Colesterol total, mg/dl	211(189–221)	198 (173–237)	0,617
Colesterol HDL, mg/dl	44 ± 8	41 ± 8	0,268

(continuação tabela 1)

Características	GC (n = 17)	GDM2 (n = 17)	p valor
Colesterol LDL, mg/dl	137 ± 22	128 ± 33	0,386
Colesterol VLDL, mg/dl	21 (18–29)	31 (20–40)	0,265
Triglicérides, mg/dl	107 (95–143)	167 (114–217)	0,079
PCR, mg/dl	1,43 (0,67–2,12)	1,08 (0,73–3,54)	0,581
Medicamentos			
Metformina, %	-	6 (35,29)	-
Metformina + insulina, %	-	1 (5,55)	-
Metformina + sulfonilureia, %	-	3 (16,66)	-
Metformina + sulfonilureia + insulina, %	-	2 (11,11)	-
Metformina + inibidor da enzima DPP-4 + inibidor do SGLT2, %	-	1 (5,55)	-
Metformina + insulina + inibidor da enzima DPP-4, %	-	1 (5,55)	-
Insulina, %	-	2 (11,11)	-
Inibidor de ECA, %	-	2 (11,11)	-
Hipolipomante, %	-	2 (11,11)	-

Os valores são expressos como média e desvio padrão, como mediana (1º quartil / 3º quartil) e porcentagem. * indicam diferenças em níveis de significância $p < 0,05$. IMC: índice de massa corporal; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; A/G: relação andróide-ginoide; CV: cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; VLDL: lipoproteínas de muito baixa densidade; PCR: proteína c-reativa; DPP-4: dipeptidil peptidase 4; SGLT2: cotransportador de sódio-glicose 2; ECA: enzima conversora de angiotensina.

3.2 Análise da pressão intracraniana não invasiva

A figura 11 mostra os resultados da análise da morfologia da onda de pulso (PICNI). Em relação a análise da variável P1 (figura 11 A), não foram observadas diferenças entre os grupos GC vs GDM2 ($p = 0,316$) e entre as posições supino vs ortostatismo ($p = 0,136$) para essa variável. Da mesma forma, para a variável P2 (figura 11 B), não foram encontradas diferenças entre os grupos ($p = 0,319$). O GDM2 apresentou redução significativa ($p = 0,012$) ao adotar a posição ortostática. Já para a relação P2/P1, houve diferença estatística ($p < 0,001$) dentro do GDM2 ao adotar a posição ortostática. Porém, não foram encontradas diferenças entre os grupos ($p = 0,989$) (figura 11 C).

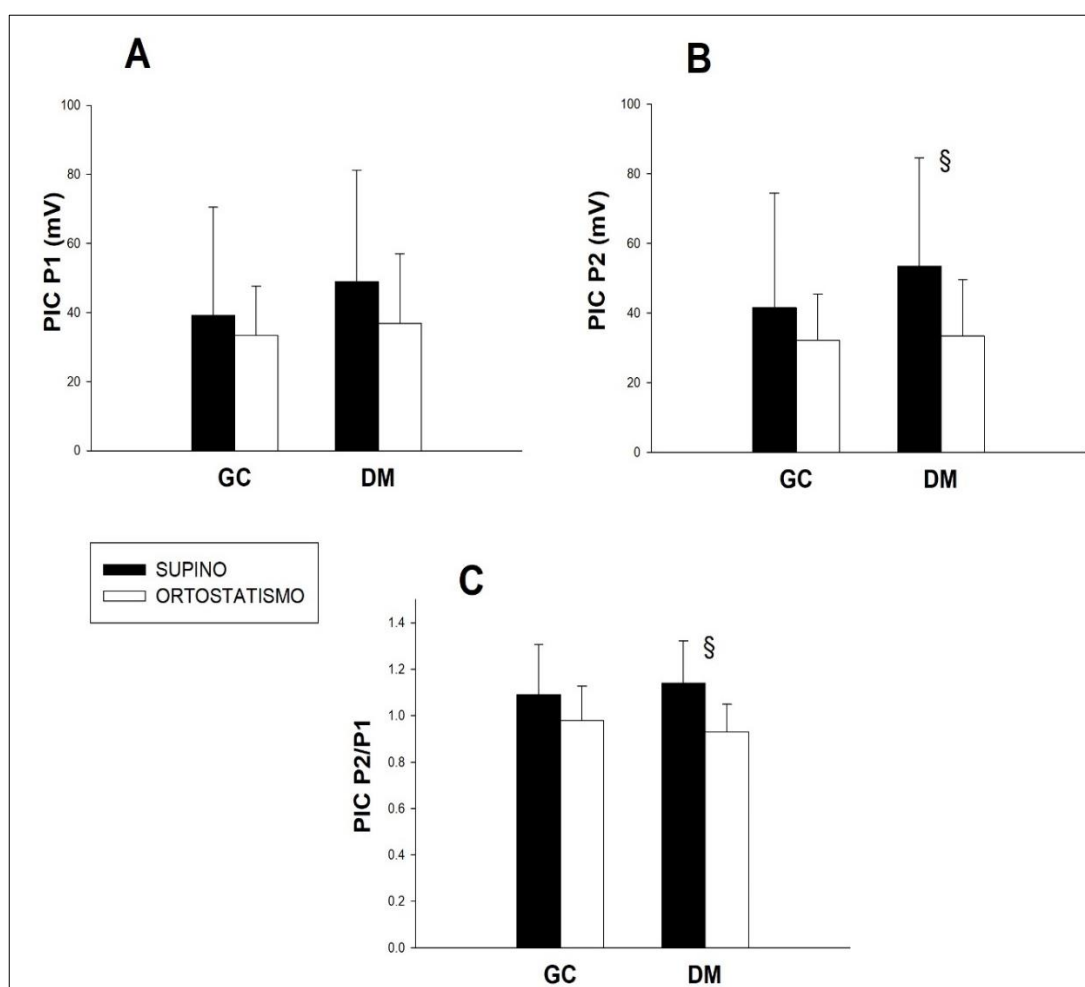


Figura 11. Análise da morfologia da onda de pulso da pressão intracraniana não invasiva em repouso supino e em ortostatismo, nos grupos controle (GC) e diabéticos do tipo2 (DM). A: Caracterização da onda P1; B: Caracterização da onda P2; C: Caracterização do índice P2/P1. Os valores são apresentados como média e desvio

padrão. O símbolo § indica a diferença entre as condições experimentais (posição supina vs. posição ortostática) com $p < 0,05$.

3.3 Análise da modulação autonômica cardiovascular

A tabela 2 apresenta os dados referentes as análises da modulação autonômica cardiovascular. Houve diferença entre os grupos e posições em relação à μ_{PC} , sendo que ambos os grupos apresentaram redução após mudança postural e o GDM2 apresentou menores valores que o GC em ambas as posições. A σ^2_{PC} apresentou redução significativa na posição ortostática quando comparada com a posição supina em ambos os grupos. Ainda no domínio do tempo, os dois grupos apresentaram redução significativa ao adotarem a posição ortostática para o α_{SEQ} , porém não houve diferença entre os grupos. A porcentagem do ganho da sensibilidade barorreflexa (%SEQ) aumentou após a mudança postural tanto no GDM2 quanto no GC, porém, não foi encontrada diferença entre os grupos.

No domínio da frequência, o componente AF_{PC} em unidades absolutas no GDM2 apresentou menor valor em comparação ao GC para a posição supina. Houve diferença estatística entre as posições apenas no GC com redução do valor na posição ortostática. Já no componente BF_{PC} em unidades normalizadas, houve aumento significativo tanto para o GDM2 quanto para o GC na posição ortostática, porém, não houve diferença entre os grupos. Não houve diferença entre os grupos para o componente de BF_{PAS} (mmHg^2), porém ambos apresentaram aumento na posição ortostática. Já o ganho da SBR pelo método espectral no componente BF (α_{BF}) ambos os grupos reduziram significativamente na posição ortostática. Na banda de AF (α_{AF}), o GC apresentou aumento significativo quando comparado ao GDM2 na posição supina e ambos os grupos mostraram redução ao adotarem a posição ortostática (tabela 2). Houve interação entre os grupos e posições ($\beta=0,665$).

Na análise espectral cruzada, $K^2_{PC-PAS}BF$ aumentou significativamente dentro do GDM2 na posição ortostática. Não houve diferença entre os grupos e posições para fase em BF, AF e coerência em AF. O ganho da SBR pelo método de função de transferência na banda de AF (α_{FTAF}) foi significativamente menor no GDM2 na posição supina quando comparado ao GC. Os dois grupos apresentaram redução significativa ao adotarem a posição ortostática e houve interação entre os grupos e posições ($\beta= 0,401$). Na banda de BF (α_{FTBF}), os grupos diferiram-se na posição supina, sendo que o GDM2 apresentou menores valores em comparação ao GC. Ambos os grupos apresentaram significativa redução do α_{FTBF} ao adotarem a posição ortostática.

Tabela 2. Caracterização dos índices autonômicos cardiovasculares dos indivíduos estudados.

	GC (n = 17)		GDM2 (n = 17)		Grupo	p valor	
	Supino	Ortostatismo	Supino	Ortostatismo		Posição	Interação
μ PC, ms	1075,51 \pm 140,30 §	847,30 \pm 111,80 * §	887,10 \pm 148,50	732,60 \pm 124,10 *	0,007	<0,001	0,355
σ^2 PC, ms ²	2116,80 \pm 1975,40	1443,10 \pm 1449,20 *	1139,60 \pm 1270,30	573,40 \pm 424,60 *	0,051	<0,001	0,725
μ PAS, mmHg	130 \pm 18	128 \pm 22	128 \pm 14	127 \pm 13	0,861	0,466	0,801
σ^2 PAS, mmHg ²	27 \pm 13	37 \pm 19	32 \pm 23	39 \pm 19	0,391	0,100	0,666
α SEQ, ms/mmHg	10,15 \pm 4,57	6,56 \pm 2,95 *	8,28 \pm 4,48	4,30 \pm 1,95 *	0,053	<0,001	0,789
%SEQ	5,42 \pm 4,79	10,20 \pm 6,96 *	4,63 \pm 4,12	9,24 \pm 4,69 *	0,601	<0,001	0,907
AF _{PC} , ms ²	506,10 \pm 607,90 §	147,36 \pm 173,49 *	140,77 \pm 115,95	37,93 \pm 52,76	0,018	<0,001	0,031
BF _{PC} u.n.	61,71 \pm 18,61	79,12 \pm 13,20 *	62,73 \pm 16,65	83,76 \pm 12,88 *	0,514	<0,001	0,571
α BF, ms/mmHg	8,38 \pm 4,26	4,95 \pm 2,65 *	7,16 \pm 3,80	3,41 \pm 0,98 *	0,152	<0,001	0,773
α AF, ms/mmHg	13,50 \pm 7,59 §	6,44 \pm 3,90	6,82 \pm 4,17	4,07 \pm 3,11 *	0,005	<0,001	0,012
BF _{PAS} , mmHg ²	9,79 \pm 4,86	24,95 \pm 15,75 *	10,43 \pm 14,43	28,95 \pm 19,65 *	0,513	<0,001	0,646
K ² _{PC-PASBF}	0,84 \pm 0,08	0,90 \pm 0,07	0,80 \pm 0,15	0,91 \pm 0,07 *	0,664	<0,001	0,316
Ph _{PC-PASBF} , rad	-0,95 \pm 0,38	-1,14 \pm 0,34	-1,19 \pm 0,43	-1,18 \pm 0,23	0,172	0,129	0,094
K ² _{PC-PASAF}	0,86 \pm 0,14	0,88 \pm 0,12	0,90 \pm 0,05	0,86 \pm 0,12	0,746	0,781	0,239
Ph _{PC-PASAF} , rad	-0,19 \pm 0,40	-0,36 \pm 0,66	-0,45 \pm 0,59	-0,44 \pm 0,74	0,360	0,395	0,364
α FTAF, ms/mmHg	15,50 \pm 9,05 §	6,80 \pm 3,80 *	9,89 \pm 5,09	5,17 \pm 2,66 *	0,040	<0,001	0,048
α FTBF, ms/mmHg	12,79 \pm 6,00 §	6,73 \pm 3,86 *	8,96 \pm 5,22	4,22 \pm 1,93 *	0,030	<0,001	0,346

Os valores são expressos como média e desvio padrão. * indicam diferenças nos níveis de significância $p < 0,05$ entre as posições (supino versus ortostatismo) e § indicam diferenças nos níveis de significância $p < 0,05$ entre os grupos (GC vs GDM2). μ : média; PC: período cardíaco; σ^2 : variância; PAS: pressão arterial sistólica; BF: baixa frequência; AF: alta frequência; α SEQ: sequência barorreflexa; %SEQ: porcentagem da sequência; u.n.: unidades normalizadas; Ph_{PC-PASBF} e Ph_{PC-PASAF}: fase PC-PAS nas bandas BF e AF; K²_{PC-PASBF} e K²_{PC-PASAF}: coerência do PC-PAS nas bandas BF e AF; rad: radiano; α BF e α AF: sensibilidade barorreflexa nas bandas BF e AF. α FTAF α FTBF: ganho da função de transferência na banda BF e AF.

3.4 Relação entre a PICNI e as variáveis estudadas

Não foi encontrada relação entre hemoglobina glicada e a pressão intracraniana no GC (figura 12 A), porém, houve uma moderada relação entre a segunda onda de pulso da PICNI (P2) e a hemoglobina glicada no GDM2 (figura 12 B). Isso sugere que o menor controle do diabetes se relaciona com maior amplitude da P2.

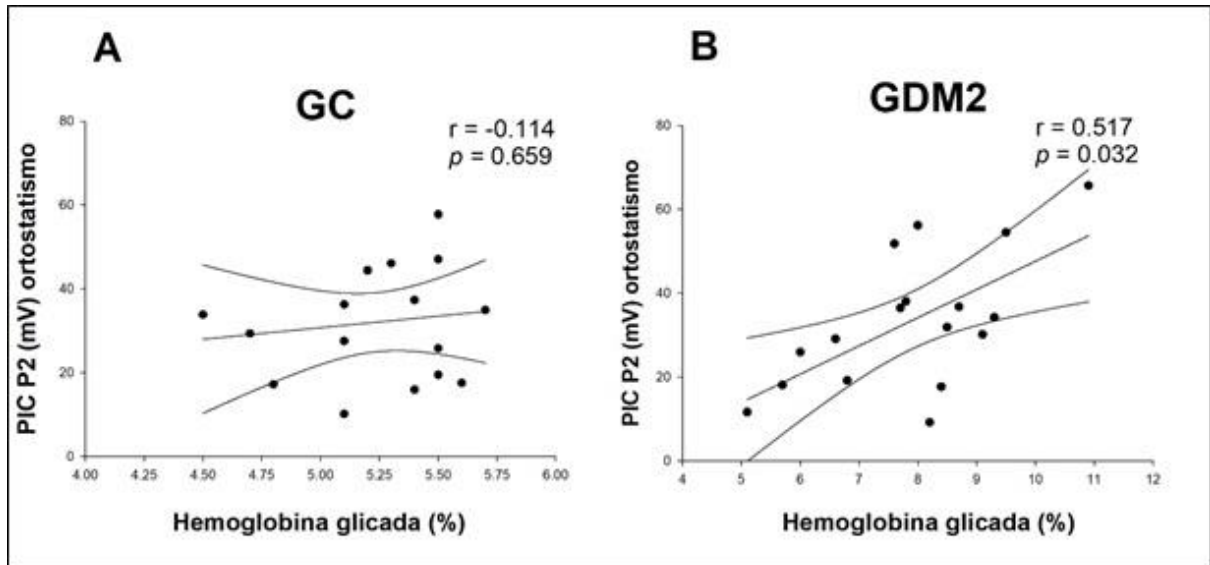


Figura 12. Relação entre pressão intracraniana não invasiva e hemoglobina glicada. A: não houve relação entre coerência em baixa frequência e a onda P2 da pressão intracraniana não invasiva no grupo controle. B: Moderada e negativa relação entre o aumento da hemoglobina glicada no grupo com diabetes tipo 2 e redução da fase de perfusão cerebrovascular (P2) da pressão intracraniana.

Não houve relação significativa entre a segunda onda de pulso da PICNI (P2) e a $K^2_{PC-PASBF}$ em supino para o GC (figura 13 A). No entanto, houve uma negativa e moderada relação entre a $K^2_{PC-PASBF}$ e a P2 no GDM2, mostrando que uma redução entre a resposta da PA e do iRR aumentará a amplitude da P2 (figura 13 B).

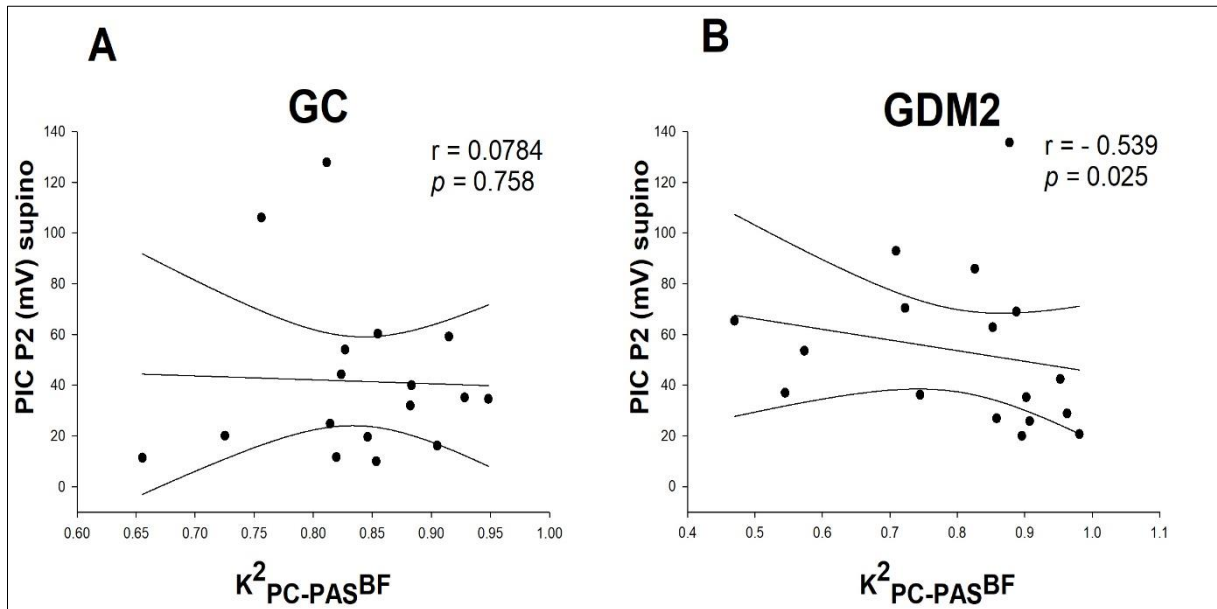


Figura 13. Relação entre pressão intracraniana não invasiva e índice de modulação autonômica cardiovascular no grupo diabetes *mellitus* tipo 2. Moderada e negativa relação entre aumento da fase de perfusão cerebrovascular (P2) e redução do acoplamento entre PAS e iRR no grupo com diabetes tipo 2.

4. DISCUSSÃO

A hipótese inicial de que o GDM2 apresentaria menor complacência cerebrovascular após mudança postural foi estatisticamente rejeitada. No entanto, a hipótese de ter relação negativa entre os parâmetros da morfologia da onda da PICNI com índices da modulação autonômica cardiovascular e SBR foi observada pela relação entre a P2 com $K^2_{PC-PASBF}$. Os principais achados do estudo foram: 1) a complacência cerebrovascular vista pelo índice P2/P1 da PICNI foi semelhante em indivíduos com DM2 sem NAC e indivíduos aparentemente saudáveis; 2) com a mudança postural ativa, o GDM2 apresentou diferença da posição supina para o ortostatismo em relação ao índice P2/P1, que reduziu durante a posição ortostática; 3) com a piora do controle do diabetes, há uma alteração da segunda onda de pulso da PICNI (P2), apesar de não ter diferença entre os grupos; 4) a coerência entre PAS e iRR na banda de BF se relacionou com a P2 da PICNI na posição supina.

4.1 Características gerais da amostra

Em relação as características antropométricas, GC e GDM2 foram similares. GDM2 apresentou-se diferente do GC quanto ao controle glicêmico e glicemia de jejum; o que já era esperado e que concorda com dados da literatura (HUSSAIN et al., 2018). GDM2 apresentou relação cintura/quadril maior que o GC (LI et al., 2013). A obesidade central está relacionada

com resistência à insulina e é comum em indivíduos com diabetes, elevando o risco de eventos cardiovasculares como o infarto agudo do miocárdio (YUSUF et al., 2004), no entanto a massa gorda não mostrou diferenças entre os grupos. A diferença entre a frequência cardíaca em supino, maior no GDM2 pode ter relação com a disfunção vagal em supino mostrada neste estudo e em outro com características amostrais similares a nossa (DE MOURA-TONELLO et al., 20016).

Sabe-se que a NAC é uma das complicações do diabetes e essa condição reduz a SBR (TANK et al., 2001). O diagnóstico de NAC (EWING; CAMPBELL; CLARKE, 1981), neuropatia sensório motora, além de alteração vascular periférica nesse estudo, se fez necessária para evitar qualquer influência de fatores que pudessem interferir nas respostas da função autonômica cardiovascular. Assim, a neuropatia sensório-motora foi avaliada pelo teste com monofilamento Semmes-Weinstein de 10g e outros tipos de neuropatias por anamnese clínica. E a neuropatia autonômica cardíaca por meio da bateria de testes de Ewing, que mostrou resultados negativos para NAC (Ewing et al, 1981). A avaliação de doença arterial periférica foi feita por meio do cálculo do índice tornozelo-braquial que também mostrou resultados dentro da faixa de normalidade (GERHARD-HERMAN et al., 2017).

4.2 Caracterização da pressão intracraniana não invasiva

A morfologia da onda da PICNI fornece informações sobre a fisiopatologia e complacência cérebro-espinhal, além da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, auxiliando no diagnóstico e tratamento de patologias cerebrais (CZOSNYKA; PICKARD, 2004). Os primeiros estudos com avaliação da onda da PIC invasiva em animais, (CARDOSO; ROWAN; GALBRAITH, 1983; CONTANT et al., 1995) sugerem que o aumento da onda P2 em relação a P1 está relacionada a menor complacência e maior resistência cerebrovascular.

Onodera e colaboradores (2012) avaliaram a PIC invasiva em ratos diabéticos e observaram que os índices P2 e P2/P1 aumentaram com infusões de fluidos acima de 40 mmH2O em ratos diabéticos. Os autores sugeriram que o espessamento da membrana basal decorrente do diabetes foi a principal causa de alterações na pressão intracraniana invasiva. Em nosso estudo, as respostas de P2 no GDM2 foram semelhantes ao de Onodera et al. (2012) no ponto em que a PIC estava dentro da faixa de normalidade (20 mmH2O), pois não houve aumento de P2 acima de P1. Como não houve aumento dos parâmetros da PIC (P1, P2) em

nosso estudo, não evidenciamos aumento de resistência cerebrovascular, como no estudo em ratos diabéticos.

A complacência cerebrovascular, i.e., índice P2/P1 avaliada no presente estudo, leva em consideração a capacidade do cérebro em se adaptar a entrada de sangue e componentes adjacentes, como o líquido cefalorraquiano, e a resposta a esses componentes geram micro oscilações nas paredes da caixa craniana evidenciando o estado de perfusão cerebral pelo sistema venoso (MASCARENHAS et al., 2012). Em nosso estudo, observamos que o índice P2/P1 no GDM2 não se diferenciou estatisticamente do GC. Porém, o GDM2 ao adotar a posição ortostática houve diferença significativa em relação ao índice P2/P1. A resposta fisiológica cerebral a mudança corporal está documentada na literatura (ALPERIN et al., 2005; ANDRESEN et al., 2014; GISOLF et al., 2004; QVARLANDER et al., 2013). Estes estudos utilizaram a posição supina como a principal para diagnóstico e monitoramento da PIC pois, nesta posição há diminuição do retorno venoso cerebral pela veia jugular interna, acúmulo de líquido, aumento do volume e conseqüentemente aumento da PIC.

Ogoh e colaboradores (2016) avaliaram o acoplamento arterial e venoso mostraram em jovens saudáveis que durante a mudança de supino para sentado há uma queda significativa do fluxo da veia jugular interna e alcança vias alternativas como o plexo venoso vertebral, evitando a compressão dessas veias gerando queda na PIC. Em nosso estudo, o GC não apresentou aumento significativo da complacência cerebrovascular, porém a resposta de queda PIC pelo estímulo postural foi evidenciada. Nosso GDM2 apresentou aumento significativo de complacência cerebrovascular durante a posição ortostática, sugerindo que apesar de ter uma preservada capacidade em regular a PIC (ANDRESEN et al., 2014), a redução do fluxo da veia jugular para o plexo venoso vertebral pode ter sido mais acentuada que o no GC. Podemos inferir que, por não haver indivíduos do GDM2 com qualquer tipo de neuropatia, possivelmente os indivíduos ainda não possuem complicações microvasculares ou macro vasculares importantes que impactam no controle da PIC e da complacência cerebrovascular, por isso não encontramos diferenças entre os grupos para as variáveis da pressão intracraniana.

4.3 Modulação autonômica cardiovascular

Em relação a análise no domínio do tempo, a μ PC reduziu significativamente nos dois grupos na transição do supino para ortostatismo. Além disso, o GDM2 apresenta μ PC menor ($887,10 \pm 148,50$) em supino em relação ao GC ($1075,51 \pm 140,30$). Esses achados corroboram com achados prévios do nosso grupo (DE MOURA-TONELLO et al., 2016) que avaliaram

indivíduos com DM2 sem NAC em repouso supino e ortostatismo. Não foram encontradas diferenças em relação à μ PAS nos grupos e posições, talvez por reduzida quantidade de indivíduos hipertensos na amostra.

Em relação à análise no domínio da frequência, o GDM2 apresentou reduzida AF_{PC} em supino quando comparado ao GC e que não se modificou significativamente em ortostatismo. Já o GC apresentou redução significativa na posição ortostática. Os nossos achados corroboram com achados já descritos da literatura (Ewing et al., 1981; DE MOURA-TONELLO et al., 2016), ou seja, indivíduos com DM2 mesmo sem NAC apresentam inicialmente alteração vagal cardíaca enquanto a simpática mantém-se preservada. Em relação à sensibilidade barorreflexa, o GDM2 apresentou menor αHF em supino quando comparado ao GC. Apesar de não ter diferença entre os grupos, ambos responderam adequadamente ao estímulo simpático, sendo que houve redução do αHF ao adotarem a posição ortostática (PORTA et al., 2013; NOLLO et al., 2005). GC apresentou $\alpha FTAF$ significativamente maior em supino em relação ao GDM2. O mesmo também foi visto para $\alpha FTBF$ na posição supina. Os resultados sugerem que mantém preservada a resposta simpática periférica pela inexistência de NAC e são concordantes com Moura-Tonello et al. (2016). Ambos os grupos apresentaram queda da sensibilidade barorreflexa ao adotarem a posição ortostática, porém sem diferença entre os grupos. Portanto, nossos grupos apresentaram respostas de sensibilidade barorreflexa similares a estudos já documentados na literatura (BARANTKE et al., 2008; DE MOURA-TONELLO et al., 2016; MILAN-MATTOS et al., 2018).

4.4 Relação da PICNI com o controle glicêmico e a modulação autonômica cardiovascular

Apesar de não haver diferenças entre os grupos, já pode-se observar uma relação moderada da onda P2 com a Hb1Ac no grupo de DM2. Ressalta-se que, esse é o exame padrão-ouro para diagnóstico e controle da doença. Ela permite quantificar quão elevada a glicose sanguínea esteve em um determinado tempo pois, neste processo se liga irreversivelmente à hemoglobina durante o período de vida da hemácia, em torno de 3 a 4 meses. O valor em porcentagem reflete a média das glicemias diárias, sendo que 50% corresponde ao mês precedente, portanto, grande parte do controle glicêmico refere-se ao último mês (DIABETES, 2017). A causa para o surgimento das complicações está ligada à hiperglicemia crônica (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017) e também a resistência à insulina que juntas

levam a formação de espécies reativas de oxigênio e inflamação, deteriorando a parede de micro e macro vasos (LAAKSO; KUUSISTO, 2014).

Alguns estudos sugerem que o pobre controle glicêmico, ou seja, altos níveis de hemoglobina glicada prediz o desenvolvimento de complicações microvasculares e macro vasculares (KILPATRICK, 2009; NATHAN et al., 1993; PATEL et al., 2008) e que sua variabilidade é um fator de risco independente para as complicações da doença (TELITI et al., 2018). Assim, podemos sugerir que quanto menor o controle da doença, ou seja, maiores valores de Hb1Ac, possivelmente maior será a chance de surgimento de lesões nervosas periféricas, angiopatia em vasos cerebrais, sobretudo a complacência cerebrovascular pode sofrer alteração, implicando em baixa capacidade de reserva cerebrovascular e menor perfusão cerebral (DIKANOVIC et al., 2005).

Sabe-se que a MPA é uma manobra estressora do sistema cardiovascular sendo considerada uma manobra de estimulação simpática cardiovascular (FURLAN et al., 2000; PERSEGUINI et al., 2011) e que agudamente contribui para a redução da SBR em indivíduos saudáveis (NOLLO et al., 2005) e com diabetes *mellitus* tipo 2 (MOURA-TONELLO et al., 2016). No presente estudo, encontramos uma moderada e negativa relação entre P2 e a $K^2_{PC-PASBF}$ na posição supina. A coerência representa a relação entre as variabilidades dos sinais de iRR e PAS (NOLLO et al., 2005).

Milan-Mattos e colaboradores (2018) avaliaram 110 homens e mulheres aparentemente saudáveis em cinco faixas etárias (21 – 30; 31 – 40, 41 – 50, 51 – 60 e 61 – 70 anos) e analisaram se a coerência, fase e o ganho da função de transferência variavam com idade e o gênero. O estímulo dado para estressar o sistema cardiovascular foi a mudança postural ativa (CATAI et al., 2014) (repouso supino e ortostatismo) e partir disso, foram verificadas as variabilidades espontâneas do PC e PAS batimento a batimento. Nossos achados corroboram com os de Milan-Mattos et al. (2018) no que tange os valores de $K^2_{PC-PASBF}$ na posição supina para a faixa etária 41 – 50 anos em homens saudáveis. Vimos que, nosso GC apresentou uma coerência em BF de $(0,84 \pm 0,08)$, próximo ao encontrado por Milan-Mattos et al. (2018) que foi de 0,80 (0,76-0,88) na posição supina dentro da faixa etária de 41-50 anos. Isso mostra que nosso GC apresentou resposta dentro do esperado. Apesar de não ter diferença significativa na $K^2_{PC-PASBF}$ entre os grupos e as posições, o GDM2 apresentou coerência em BF um pouco menor em supino $(0,80 \pm 0,15)$ quando comparado ao GC $(0,84 \pm 0,08)$. Com os resultados do presente estudo, podemos inferir que um menor acoplamento entre mudança de PA e iRR em supino pode refletir em aumento da segunda onda de pulso da PICNI (P2).

Donnelly e colaboradores (2016) demonstraram em seu artigo de revisão como se dá a regulação da circulação cerebral e quão dependente é da interação complexa entre os sistemas cardiovascular, respiratório e renal. Os autores referem que o fluxo sanguíneo exerce uma pressão dentro da calota craniana que depende da sincronia entre esses sistemas, pois a alteração de qualquer uma destas âncoras reflete em uma alteração de fluxo, que conseqüentemente refletirá em uma alteração de pressão. Mais especificamente, o fluxo sanguíneo cerebral depende de três determinantes: pressão arterial; resistência cerebrovascular a nível de arteríolas e capilares; e o sistema venoso.

O sistema cardiovascular modula o fluxo sanguíneo cerebral por meio da regulação do volume sistólico, frequência cardíaca e resistência vascular periférica. Desta forma, a influência de todas essas variáveis sobre a pressão arterial impacta no fluxo sanguíneo cerebral, mostrando que há uma interdependência, ou seja, mecanismos cérebro protetores. Assim, sugerimos que exista possivelmente uma relação da pressão intracraniana com a sensibilidade barorreflexa, sendo que uma menor coerência das respostas entre PAS e iRR reflete em uma aumentada onda de pressão intracraniana, P2. Estudos recentes (GUILD et al., 2018; SCHMIDT et al., 2018; TYMKO et al., 2018) mostram que há uma relação entre a pressão intracraniana e atividade simpática tanto em animais (GUILD et al., 2018; SCHMIDT et al., 2018; TYMKO et al., 2018) quanto em humanos (SCHMIDT et al., 2018).

Guild e colaboradores (2018) em seu estudo experimental animal avaliaram a pressão intracraniana e a atividade simpática nervosa renal com o objetivo de identificar uma nova via de controle da PIC e PA por meio do sistema nervoso simpático. Identificaram que o aumento progressivo da PIC reflete em um aumento da PA e da FC. Uma explicação para isso seria de que os neurônios localizados na medula lateral ventral rostral (MLVR) são barossensíveis, portanto quando estimulados geram uma resposta pressora (DICKINSON; MCCUBBIN, 1963). Os neurônios que cobrem o ventrículo são mecanossensíveis e podem ser responsáveis por sentirem mudanças nos níveis da PIC (JALALVAND et al., 2016).

Porém, acreditamos que devido a amostra no presente estudo ser composta de diabéticos tipo 2 sem diagnóstico de neuropatia autonômica cardiovascular ou complicações clinicamente importantes, não nos permitiu evidenciar relações mais fortes entre medidas das ondas da PICNI com outros índices de modulação autonômica cardiovascular. No entanto, baixos índices de coerência da SBR mostraram relação com altos valores da onda P2 da PICNI sugerindo a piora da complacência cerebrovascular e por consequência da pressão intracraniana de indivíduos diabéticos sem NAC.

4.5 Limitações do estudo

Estudos futuros com um número maior de sujeitos são necessários para avaliar mais detalhadamente a relação entre alterações do controle autonômico cardiovascular e pressão intracraniana em humanos, com o propósito de evidenciar mais fortemente a influência do prejuízo autonômico cardiovascular em doenças como o diabetes *mellitus* no controle cerebrovascular.

5. CONCLUSÕES

A morfologia da onda de pulso da PICNI no DM2 após mudança postural ativa é similar a indivíduos saudáveis sugerindo preservada capacidade de regular a PIC, por se tratarem de indivíduos sem neuropatia autonômica cardiovascular e sensório-motora. A hemoglobina glicada apresentou moderada relação com a onda de pulso da PICNI (P2), esse achado sugere que o menor controle doença pode levar ao aumento da resistência vascular intracraniana. Além disso, um menor valor do índice de coerência entre os sinais de iRR e PAS sugere piora da PIC representada pela onda P2.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS

Os principais achados do presente estudo foram:

Diabéticos sem neuropatia autonômica cardiovascular e sensório-motora apresentam uma preservada capacidade de regular a pressão intracraniana na transição de supino para postura ortostática. Porém, o menor controle doença [(relação da HBA1C com a onda de pulso da PICNI (P2))] pode levar ao aumento da resistência cerebrovascular. Além disso, um menor acoplamento cardiovascular em supino sugere piora da pressão intracraniana.

Os resultados apresentados nesse estudo são os primeiros passos em mostrar a importância da utilização de metodologia não invasiva de medida da pressão intracraniana e sua relação com o controle autonômico cardiovascular em humanos diabéticos.

Como desdobramentos futuros temos:

- a) aumentar o número amostral de participantes;
- b) avaliar outras variáveis como consumo e oferta de oxigênio do tecido cerebral, por meio de outras tecnologias não invasivas para melhor entendimento sobre fluxo sanguíneo cerebral e perfusão tecidual em indivíduos diabéticos e como se comportam durante a evolução da doença.
- c) e por fim traçar estratégias de controle do diabetes e prevenção de complicações afim de melhorar a condição e qualidade de vida dessa população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOYANS, Victor et al. Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: A scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, [s. l.], v. 126, n. 24, p. 2890–2909, 2012.

AKSELROD, S. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. **Science**, [s. l.], v. 213, p. 220–223, 1981.

ALPERIN, N. et al. MRI study of cerebral blood flow and CSF flow dynamics in an upright posture : the effect of posture on the intracranial compliance and pressure. [s. l.], p. 177–181, 2005.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standard of medical care in diabetes - 2017. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 40 (sup 1), n. January, p. s4–s128, 2017.

ANDRESEN, Morten et al. Effect of postural changes on ICP in healthy and ill subjects. **Acta Neurochirurgica**, [s. l.], v. 157, n. 1, p. 109–113, 2014.

AVEZAAT, C. J. J.; EIJNDHOVEN, J. H. M. V. Cerebrospinal fluid pulse pressure and craniospinal dynamics: A theoretical, clinical and experimental study. **From the Department of Neurosurgery and the Department of Electro-Neurology, Academic Hospital Rotterdam and Erasmus University, Rotterdam, The Nether lands.**, [s. l.], p. 340, 1984.

BALADY, Gary J. et al. Clinician’s guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: A scientific statement from the American heart association. **Circulation**, [s. l.], v. 122, n. 2, p. 191–225, 2010.

BALLESTERO, Matheus Fernando Manzolli et al. Prediction of intracranial hypertension through noninvasive intracranial pressure waveform analysis in pediatric hydrocephalus. **Child’s Nervous System**, [s. l.], v. 33, n. 9, p. 1517–1524, 2017.

BARANTKE, Melanie. et al. Effects of Gender and Aging on Differential Autonomic Responses to Orthostatic Maneuvers. **J Cardiovasc Electrophysiol**, [s. l.], v. 19, p. 1296–1303, 2008.

BENITEZ, D. et al. The use of the Hilbert transform in ECG signal analysis. [s. l.], v. 31, p. 399–406, 2001.

BERTINIERI, G. et al. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. **Journal of Hypertension**, [s. l.], v. 3, p. S79–S81, 1985.

BOLLELA, V. R. et al. Noninvasive intracranial pressure monitoring for HIV-associated cryptococcal meningitis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s. l.], v. 50, n. 9, p. 10–14, 2017.

BOUCHARD, P.; GHITESCU, L.; BENDAYAN, M. Morpho-functional studies of the blood-brain barrier in streptozotocin-induced diabetic rats. **Diabetologia**, [s. l.], v. 45, n. 7, p. 1017–1025, 2002.

BRUCE, R. A. Evaluation of functional capacity and exercise: Tolerance of cardiac patients. **Mod Concepto Cardiovasc. Dis.**, [s. l.], v. 25, p. 321, 1956., 1956.

CABELLA, Brenno et al. Validation of a New Noninvasive Intracranial Pressure Monitoring Method by Direct Comparison with an Invasive Technique. In: **Acta neurochirurgica. Supplement**. [s.l: s.n.]. v. 122p. 93–96.

CARDOSO, E. R.; ROWAN, J. O.; GALBRAITH, S. Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure. **Journal of neurosurgery**, [s. l.], v. 59, n. 5, p. 817–821, 1983.

CATAI, Aparecida. M. et al. Effect of the Postural Challenge on the Dependence of the Cardiovascular Control Complexity on Age. **Entropy**, [s. l.], v. 16, p. 6686–6704, 2014.

CELLEK, Selim; ANDERSON, Patrick N.; FOXWELL, Neale A. Nitroergic Neurodegeneration in Cerebral Arteries of A New Insight into Diabetic Stroke. **DIABETES**, [s. l.], v. 54, p. 212–219, 2005.

COHEN, J. A. et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes. **Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical**, [s. l.], v. 108, p. 73–78, 2003.

CONTANT, Charles F. et al. Intracranial pressure waveform indices in transient and refractory intracranial hypertension. **Journal of Neuroscience Methods**, [s. l.], v. 57, n. 1, p. 15–25, 1995.

CZOSNYKA, M.; PICKARD, J. D. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, [s. l.], n. 75, p. 813–821, 2004.

DE BOER, R. W.; KAREMAKER, J. M.; STRACKEE, J. Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects I: a spectral analysis approach. **Med. and Biol. Eng & Comput**, [s. l.], v. 23, p. 352–358, 1985.

DE MOURA-TONELLO, Sílvia Cristina Garcia et al. Cardiovascular variability analysis and baroreflex estimation in patients with type 2 diabetes in absence of any manifest neuropathy. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 1–14, 2016.

DIABETES, Sociedade Brasileira. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015/2016**. 2015.

DIABETES, Sociedade Brasileira. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Sociedade Brasileira de Diabetes**, [s. l.], p. 61, 2017.

DIAS, Rafael José Soares; CARNEIRO, Armando Pereira. Neuropatia diabética : fisiopatologia , clínica e eletroneuromiografia. **Acta Fisiátrica**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 35–44, 2000.

DICKINSON, J. W.; MCCUBBIN, C. J. Pressor effect of increased cerebrospinal fluid pressure and vertebral artery occlusion with and without anesthesia. **Circ Res.**, [s. l.], v. 12, p. 190–202, 1963.

DIKANOVIC, Marinko. et al. Transcranial Doppler ultrasound assessment of intracranial hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. **Ann Saudi Med**, [s. l.], v. 25, n. 6, p. 486–488, 2005.

DIMITROPOULOS, Gerasimos et al. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. **World J Diabetes**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 17–39, 2014.

DONNELLY, Joseph et al. Regulation of the cerebral circulation: Bedside assessment and clinical implications. **Critical Care**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 1–17, 2016.

ERNST, Gernot. Heart-Rate Variability—More than Heart Beats? **Frontiers in Public Health**, [s. l.], v. 5, p. 1–12, 2017.

EWING, D. J.; CAMPBELL, I. W.; CLARKE, B. F. HEART RATE CHANGES IN DIABETES. **The Lancet**, [s. l.], p. 183–186, 1981.

FAUVEL, Jean Pierre et al. Aging process on spectrally determined spontaneous baroreflex sensitivity: A 5-year prospective study. **Hypertension**, [s. l.], v. 50, n. 3, p. 543–546, 2007.

FEDERATION, Internacional Diabetes. Diabetes. **IDF Diabetes Atlas: 8th Edition**, [s. l.], p. 145, 2017.

FURLAN, Raffaello et al. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. **Circulation**, [s. l.], v. 101, n. 8, p. 886–892, 2000.

GERHARD-HERMAN, Marie D. et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 69, n. 11, p. 1465–1508, 2017.

GIBBONS, J. D. et al. Nonparametric statistical inference. **New York, USA: Marcel Dekker Inc**, [s. l.], 2003.

GISOLF, J. et al. Human cerebral venous outflow pathway depends on posture and central venous pressure. [s. l.], v. 1, p. 317–327, 2004.

GUILD, S. J. et al. Intracranial pressure influences the level of sympathetic tone. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, [s. l.], v. 315, n. 5, p. R1049- R-1053, 2018.

HASHIMOTO, M. et al. Changes of Intracranial Pressure and Pulse Wave Form Induced by Various Mechanical Stresses Upon Intracranial Hemodynamics. **Intracranial Pressure VIII**, [s. l.], p. 367–371, 1993.

HASTIE, T. et Al. The elements of Statistical Learning. **Springer New York**, [s. l.], 2001.

HUSSAIN, Azhar. et al. Effects of Body Mass Index , Glycemic Control , and Hypoglycemic Drugs on Serum Uric Acid Levels in Type 2 Diabetic Patients. **Cureus**, [s. l.], v. 10, n. 8, p. 1–9, 2018.

INTERNATIONAL WORKING GROUP ON THE DIABETIC FOOT. Practical Guidelines on the Management and the prevention of the Diabetic Foot Based upon the International Consensus on the Diabetic Foot. [s. l.], p. 16, 1999.

JALALVAND, Elham. et al. Ciliated neurons lining the central canal sense both fluid movement and pH through ASIC3. **Nature Communications**, [s. l.], v. 7, p. 1–12, 2016.

KILPATRICK, Eric S. Arguments for and against the role of glucose variability in the development of diabetes complications. **Journal of Diabetes Science and Technology**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 649–655, 2009.

KRUSHNA PAL, Gopal et al. Decreased Baroreceptor Refl ex Sensitivity in First-degree Relatives of Type 2 Diabetics is Linked to Sympathovagal Imbalance and Cardiovascular Risks.

Journal of Cardiovascular Disease Research, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 43–49, 2014.

KUMAR, S. et al. Semmes-Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 13, p. 63–67, 1991.

LAAKSO, Markku; KUUSISTO, Johanna. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. **Nature Publishing Group**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 293–302, 2014.

LDT, TRANS CRANIAL TECHNOLOGIES. 10/20 System Positioning. **Fortis Tower**, [s. l.], p. 1–15, 2012.

LI, Weizheng. et al. Effect of Laparoscopic Roux-en-Y gastric Bypass on Body Composition and Insulin Resistance in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **OBES SURG**, [s. l.], 2013.

LOOGA, Robert. The Valsalva manoeuvre—cardiovascular effects and performance technique: a critical review. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, [s. l.], v. 147, n. 1, p. 39–49, 2005.

MADONA, R.; DE CATERINA, R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes — Part I: Pathways of vascular disease in diabetes. **Vascular Pharmacology**, [s. l.], v. 54, n. 3–6, p. 68–74, 2011.

MAGAGNIN, Valentina et al. Non-stationarities significantly distort short-term spectral, symbolic and entropy heart rate variability indices. **Physiological Measurement**, [s. l.], v. 32, n. 11, p. 1775–1786, 2011.

MARÃES, V. F. R. S. et Al. Modulação do sistema nervoso autonômico na resposta da frequência cardíaca em repouso e à manobra de Valsalva com incremento da idade. **Rev Bras Fisioter.**, [s. l.], v. 8, p. 97–103, 2004.

MARTÍNEZ-GARCÍA, Paola.; LERMA, Claudia.; INFANTE, Oscar. Baroreflex sensitivity estimation by the sequence method with delayed signals. **Clinical Autonomic Research**, [s. l.], v. 22, n. 6, p. 289–297, 2012.

MASCARENHAS, Sérgio et al. The New ICP Minimally Invasive Method Shows That the Monro–Kellie Doctrine Is Not Valid. In: [s.l: s.n.]. p. 117–120, 2012.

MATSUSHIMA, Reiko; TANAKA, Hidetaka; TAMAI, Hiroshi. Comparison of the active standing test and head-up tilt test for diagnosis of syncope in childhood and adolescence. **Clinical Autonomic Research**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 376–384, 2004.

MEDICINE, AMERICAN COLLEGE OF SPORTS. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, [s. l.], p. 1334–1359, 2011.

MELO, R. C. et al. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. **Braz J Med Biol Res**, [s. l.], v. 38, n. 9, 2005.

MILAN-MATTOS, Juliana. C. et al. Influence of age and gender on the phase and strength of the relation between heart period and systolic blood pressure spontaneous fluctuations. **J Appl Physiol**, [s. l.], v. 124, p. 791–804, 2018.

MINATEL, Vinicius et al. Avaliação da frequência cardíaca à medida de pressão expiratória máxima estática e à manobra de Valsalva em jovens saudáveis* Heart rate assessment during maximal static expiratory pressure and Valsalva maneuver in healthy young men. **Rev Bras Fisioter. Rev Bras Fisioter Rev Bras Fisioter**, [s. l.], v. 1616, n. 55, p. 406–13, 2012.

MUNRO, B. H. Statistical methods for health care research. **Philadelphia: Lippincott**, [s. l.], 2001.

NATHAN, D. M. et al. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 329, n. 14, p. 977–986, 1993.

NOLLO, G. et al. Exploring directionality in spontaneous heart period and systolic pressure variability interactions in humans: implications in the evaluation of baroreflex gain. **AJP: Heart and Circulatory Physiology**, [s. l.], v. 288, n. 4, p. H1777–H1785, 2005.

OGOHI, Shigehiko et al. Coupling between arterial and venous cerebral blood flow during postural change. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, [s. l.], v. 311, n. 6, p. R1255–R1261, 2016.

ONODERA, Hidetaka et al. Analysis of intracranial pressure pulse waveform and brain capillary morphology in type 2 diabetes mellitus rats. **Brain Research**, [s. l.], v. 1460, p. 73–77, 2012.

OPPENHEIM, A. V. Discrete-Time Signal Processing. [s. l.], 1989.

PAGANI, MASSIMO. et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. **Hypertension**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 600–610, 1988.

PATEL, A. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. **The New England journal of medicine**, [s. l.], v. 358, n. 24, p. 2560–2572, 2008.

PERSEGUINI, N. M. et al. Spectral and symbolic analysis of the effect of gender and postural change on cardiac autonomic modulation in healthy elderly subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 29–37, 2011.

POP-BUSUI, Rodica et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 40, n. January, p. 136–154, 2017.

PORTA, A. et al. Performance assessment of standard algorithms for dynamic R-T interval measurement: comparison between R-Tapex and R-Tend approach. **Medical and Biological Engineering and Computing**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 35–42, 1998.

PORTA, A. et al. Assessing baroreflex gain from spontaneous variability in conscious dogs: role of causality and respiration. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, [s. l.], v. 279, p. 2558–2567, 2000.

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

QVARLANDER, S. et al. Postural effects on intracranial pressure: modeling and clinical evaluation. **Journal of Applied Physiology**, [s. l.], v. 115, n. 10, p. 1474–1480, 2013.

RABOEL, P. H. et al. Intracranial pressure monitoring: Invasive versus non-invasive methods- A review. **Critical Care Research and Practice**, [s. l.], v. 2012, p. 3–7, 2012.

RODRÍGUEZ-BOTO, G. et al. Basic concepts about brain pathophysiology and intracranial pressure monitoring. **Neurología**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 16–22, 2015.

ROLIM, Luiz Clemente De Souza Pereira et al. Neuropatia autonômica cardiovascular diabética: fatores de risco, impacto clínico e diagnóstico precoce. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 90, n. 4, p. 24–32, 2008.

SCHMIDT, Eric. A. et al. Intracranial pressure is a determinant of sympathetic activity. **Frontiers in Physiology**, [s. l.], v. 9, n. FEB, p. 1–13, 2018.

STAUSS, H. M. HemoLab Manual. [s. l.], 2012.

TANK, Jens. et al. Spontaneous Baroreflex Sensitivity and Heart Rate Variability Are Not Superior to Classic Autonomic Testing in Older Patients with Type 2 Diabetes. **The American Journal of the Medical Sciences**, [s. l.], v. 322, n. 1, p. 24–30, 2001.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN; ELECTROPHYSIOLOGY, Society of Pacing and. Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **European Heart Journal**, [s. l.], v. 17, p. 354–381, 1996.

TELITI, Marsida et al. Risk factors for the development of micro-vascular complications of type 2 diabetes in a single-centre cohort of patients. **Diabetes and Vascular Disease Research**, [s. l.], v. 15, n. 5, p. 424–432, 2018.

TÚLIO DE MELLO, Marco et al. Avaliação da composição corporal em adolescentes obesos: O uso de dois diferentes métodos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, [s. l.], 2005.

TYMKO, Michael. M. et al. Changes in cardiac autonomic activity during intracranial pressure plateau waves in patients with traumatic brain injury. **Clinical Autonomic Research**, [s. l.], n. 0123456789, p. 9–12, 2018.

VINIK, A. I.; MEHRABYAN, Anahit. Diabetic neuropathies. **Med Clin N Am**, [s. l.], v. 88, p. 947–999, 2004.

VINIK, Aaron I.; ZIEGLER, Dan. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Circulation**, [s. l.], v. 115, n. 3, p. 387–397, 2007.

YUSUF, Salim. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **The Lancet 2004**, [s. l.], v. 364, p. 937–952, 2004.

ANEXOS

ANEXO I

Carta de submissão do Estudo I ao periódico “*European Journal of Preventive Cardiology*”

Dear Miss Galdino,

Your submission entitled "NONINVASIVE INTRACRANIAL PRESSURE AND THE RELATIONSHIP BETWEEN CARDIOVASCULAR AUTONOMIC MODULATION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS" has been received by journal *European Journal of Preventive Cardiology*

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <https://www.editorialmanager.com/ejpc/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

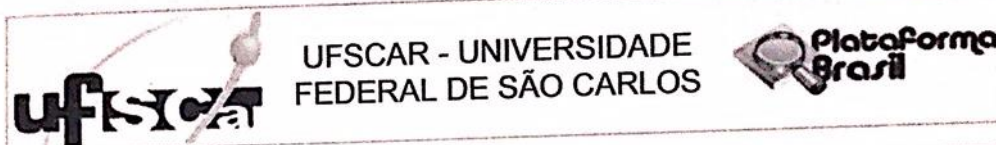
Kind regards,

Editorial Office Staff

European Journal of Preventive Cardiology

ANEXO II

Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da UFSCar



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DA PRESSÃO INTRACRANIANA NO DIABETES MELLITUS TIPO 2 E SUA RELAÇÃO COM A MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDIOVASCULAR

Pesquisador: Aparecida Maria Catai

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 80991617.0.0000.5504

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Carlos/UFSCar

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.113.654

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um pedido de emenda para o recrutamento no CEME de São Carlos. O pesquisador aponta para a mudança do local de recrutamento.

O diabetes mellitus tipo 2 tem sido considerado um grave problema de saúde pública mundial e a cada ano, tende a aumentar o número de pessoas vivendo com essa condição, o que pode resultar em complicações como as deformações vasculares. Algumas alterações envolvem o sistema nervoso autônomo (SNA), conhecido como neuropatia autônoma cardiovascular (NAC) e a sensibilidade de barorreceptores ligados a essas

estruturas (sensibilidade barorreflexa). Esse conjunto de alterações culmina em prejuízo simpático vascular e comprometimento vagal cardíaco. Desta forma, o indivíduo fica mais susceptível ao desenvolvimento de arritmias e até acidente vascular encefálico (AVE) por não ter um controle simpato-vagal eficiente. Pensando nessas alterações autônomas e agravos vasculares que ocorrem nos indivíduos com DM2, hipotetizamos que a nível cerebral também irá ocorrer mudanças relacionadas à pressão intracraniana (PIC) em detrimento ao comprometimento vascular inerente a doença, sem presença de neuropatia já instalada. Portanto, o objetivo do estudo é avaliar a pressão intracraniana não invasiva (PICNI) e correlacioná-la com a função autônoma

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

ANEXO II

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 16 de Janeiro de 2019

Assinado por:
Priscilla Hortense
(Coordenador(a))

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235**Bairro:** JARDIM GUANABARA**CEP:** 13.565-905**UF:** SP**Município:** SAO CARLOS**Telefone:** (16)3351-9683**E-mail:** cephumanos@ufscar.br

APÊNDICES

APÊNDICE I

Termo de consentimento livre e esclarecido

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: “Avaliação não invasiva da pressão intracraniana no diabetes *mellitus* tipo 2 e sua relação com a modulação autonômica cardiovascular.”

O motivo que nos leva a estudar a pressão intracraniana de forma não invasiva em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e saudáveis é saber se há comprometimento dos vasos sanguíneos do cérebro e se isso pode levar ao desenvolvimento de acidente vascular encefálico (AVE), a pesquisa se justifica por não estar clara a relação entre mudanças da pressão arterial e pressão intracraniana não invasiva em pessoas com diabetes. O objetivo desse projeto é avaliar a pressão dentro do cérebro sem a necessidade de introduzir agulhas e correlacioná-la com a pressão arterial e frequência cardíaca em pessoas com diabetes. Os procedimentos de coleta de material dados serão da seguinte forma: primeiro será feita uma breve avaliação do estado de saúde por meio de entrevista e aplicação de questionários de qualidade de vida, atividade física e depressão. Será feita avaliação da função pulmonar, da composição corporal e teste de exercício por meio da ergometria em esteira rolante. A coleta de sangue será feita por uma equipe especializada para ver como estão os níveis de colesterol, as células do sangue (hemograma), a quantidade de glicose no sangue e a concentração da proteína c-reativa (que é uma substância liberada pelo organismo quando há uma reação inflamatória). Por fim serão feitos testes cardiovasculares não invasivos para detectar neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) e avaliação de forma não invasiva da pressão intracraniana para determinar o comportamento da onda do pulso do líquido cefalorraquidiano. Para isso, os participantes serão requisitados três vezes para completarem a pesquisa.

Os benefícios que pode haver com a sua participação são conhecer detalhadamente como estão funcionando o seu coração e como está sua capacidade de fazer exercício, como está o nível do seu colesterol, a quantidade de açúcar no sangue, como estão as células do sangue (hemograma), como está sua função cardiovascular e cerebrovascular. Além disso, os resultados podem contribuir para o melhor controle do diabetes na sua vida, para orientar sobre a quantidade de atividade física que poderá realizar e que auxiliará a melhorar a sua qualidade de vida e a descoberta do comportamento da pressão intracraniana e sua relação com a

modulação autonômica cardiovascular poderá beneficiar pessoas com diabetes bem como pessoas saudáveis. Os riscos que pode haver com a sua participação são cansaço, falta de ar, fadiga muscular, boca seca durante a avaliação da capacidade de exercício e teste da função pulmonar.

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados de suas avaliações, de exames de sangue serão enviados para você e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular da UFSCar e outra será fornecida a você.

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

São Carlos, _____ de _____ de _____.

Assinatura do voluntário: _____

Responsáveis:

Prof^a. Dr^a. Aparecida Maria Catai
Chefe do Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico
e do Lab. de Fisioterapia Cardiovascular/UFSCar
telefone do Laboratório: (16) 3351-8705

Ft. Gabriela Aguiar Mesquita Galdino
Mestranda do programa de pós-graduação
em Fisioterapia da UFSCar
CREFITO-3/233096-F



E-MAILS PARA CONTATOS:
Prof.^a Dr.^a Aparecida Maria Catai: mcatai@ufscar.br

LABORATÓRIO DE FISIOTERAPIA CARDIOVASCULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (NUPEF) – Departamento de Fisioterapia: Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brasil. Telefone (16) 3351-8705.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DA UFSCAR (Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos): Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brasil. Telefone (16) 3351-8110 ou (16) 3351-8109. Endereço eletrônico: cephumanos@power.ufscar.br

APÊNDICE II

Ficha de anamnese

	Universidade Federal de São Carlos – UFSCar Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico – NUPEF Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular	
---	--	---

FICHA DE ANAMNESE E REGISTRO DE DADOS DA AVALIAÇÃO

Data: ___/___/___			Horário: ___h___			Fisioterapeuta Responsável:		
Nome: _____								
Data nascimento:			Idade:			Gênero:		
CPF:			RG:			UF:		
Etnia/Cor: () branca () negra () pardo () amarela () vermelha								
Profissão/Ocupação atual:						Há quanto tempo?		
Profissão anterior:						Por quanto tempo?		
Estado civil:						Grau de instrução:		
Endereço:						Bairro:		
Cidade:			UF:			Telefone:		

1. Anamnese:

1.1 Possui convênio médico?

() Não () Sim Qual?: _____

1.2 Hábitos de vida:

a) É fumante atualmente?

() Não () Sim Cigarros/dia: _____ Há quanto tempo?: _____ Anos/Maço: _____

b) Já fumou antes (se a resposta anterior for não)?

() Não () Sim Cigarros/dia: _____ Por quanto tempo? _____ Quando parou? _____

c) Ingere bebida alcoólica atualmente?

() Não () Sim Que tipo? () destilados () fermentados () ambos
 Quantidade: _____ Frequência/semana: _____ Há quanto tempo? _____

d) Já ingeriu bebida alcoólica antes (se resposta anterior for não)?

() Não () Sim Que tipo?: () destilados () fermentados () ambos
 Quantidade: _____ Frequência/semana: _____ Por quanto tempo? _____
 Quando parou? _____

e) Pratica alguma atividade física?

() Não () Sim Qual? _____ Tem orientação? _____
 Nível: () leve () moderada () intensa () muito intensa
 Frequência semanal: _____

f) Já praticou alguma atividade física (se resposta anterior for não)?

() Não () Sim Qual? _____ Por quanto tempo? _____
 Frequência semanal: _____ Quando parou? _____

APÊNDICE II

g) Faz algum tipo de dieta ou restrição alimentar?
 Não Sim Qual? _____ Há quanto tempo? _____

h) Qual nível de estresse na profissão?
 trabalho normal em ambiente tranquilo
 trabalho com estresse e preocupações moderadas
 trabalho estafante em ambiente estressante

i) Nível de estresse apresentado pelo estilo de vida e tipo de personalidade

<input type="checkbox"/> Vida normal sem queixas	<input type="checkbox"/> Sono normal/fisiológico
<input type="checkbox"/> Problemas conjugais e/ou familiares	<input type="checkbox"/> Sono perturbado com menos de 8 horas por dia
<input type="checkbox"/> Comportamento do tipo "A"	

1.3 Dados Clínicos:

a) Tem DCV diagnosticada?
 Não Sim Qual? _____ Há quanto tempo? _____

Médico Assistente: _____ Telefone: _____

Resumo da História Clínica ou Cirúrgica:

b) É hipertenso?
 Não Sim Qual a medida usual da PA? _____

c) Apresenta alteração osteomioarticular ou neurológica?
 (Obs: quando a resposta for "sim" mencionar local e a data da lesão)

Fraturas	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim: _____
Luxações	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim: _____
Rupturas musculares	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim: _____
Instabilidade	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim: _____
Lesões nervosas	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim: _____
Tendinites	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim: _____
Problema de coluna	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim: _____
Dificuldade de movimento	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim: _____

Outros: _____

APÊNDICE II

d) Apresenta outras disfunções?

	Tipo	Há quanto tempo	Tratamento
Tireóide			
Diabetes			
Dislipidemia			
Obesidade			
Renais			
Pulmonares			

e) Medicamentos em uso:

Medicamento	Dosagem	Horários	Tempo que toma

f) Já foi submetido a tratamento cirúrgico?

() Não () Sim Qual? _____ Data: _____
Qual? _____ Data: _____

g) Qual o membro dominante?

Superior () D () E () Ambidestro **Inferior** () D () E () Ambidestro

h) Outras observações a respeito de sua saúde que não foram apresentadas acima:

1.4 Antecedentes Familiares

a) Idade do Pai:

Idade da Mãe:

b) Apresenta antecedentes das seguintes doenças?

Doenças	Grau Parentesco	Tipo ou tempo
DCV		
Alterações da Tireóide		
Diabetes		
Dislipemia		
Obesidade		
Renais		
Pulmonares		

APÊNDICE II

2. EXAME FÍSICO:

Horário: _____ T°: _____ °C URA: _____ % Refeição há: _____ (min ou h)

2.1 Sinais vitais

fR: _____ FC: _____ PAsu: _____ PAse: _____ PApé: _____
 Tipo Respiratório: () apical () costal () diafragmático () paradoxal

2.2 Exame antropométrico:

Massa (kg): _____ Estatura (m): _____ IMC (Kg/m²): _____ Circ. Abdominal (cm): _____

Perimetria das coxas (5 em 5 cm acima borda superior da patela)

MI	05	10	15	20	25	30
Direita						
Esquerda						

Mensuração MMII

Real	Aparente

2.3 Exame muscular:

- Inspeção, palpação, testes específicos:

- Avaliação postural:

2.4 Exames Laboratoriais:

2.5 Exames de Imagem:

2.6 Outros:

APÊNDICE II

Anexo Diabetes

3.0 AVALIAÇÕES ESPECÍFICAS DIABETES MELLITUS

3.1 Quanto tempo foi diagnosticado o diabetes mellitus? _____

3.2 Perguntas sobre o sono:

- Você ronca à noite? ou Alguém já falou que você ronca à noite? () SIM () NÃO
- Você já acordou engasgado () SIM () NÃO
- Alguém já falou que durante o sono você para de respirar? () SIM () NÃO

3.3 Fatores de risco e outras disfunções:

	SIM	NÃO	Há quanto tempo?
Neuropatia periférica (adormecimento, formigamento, perda de sensibilidade, câimbras)			
Insuficiência venosa			
Olhos (visão)			
Doença pulmonar			
Doença inflamatória			
Disfunção genitourinária (sexual e urinária)			
Disfunção sudomotora (ressecamento dos MMII, intolerância ao calor, anidrose, sudorese gustativa)			

3.3 Exame físico:

Horário: _____

Estesimetria

