

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

CLARA ITALIANO MONTEIRO

**RIGIDEZ ARTERIAL NO DIABETES *MELLITUS*: AVALIAÇÃO VASCULAR
DISCRIMINATIVA E SUA ASSOCIAÇÃO COM APTIDÃO
CARDIORRESPIRATÓRIA**

SÃO CARLOS

2020

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

CLARA ITALIANO MONTEIRO

RIGIDEZ ARTERIAL NO DIABETES *MELLITUS*: AVALIAÇÃO VASCULAR
DISCRIMINATIVA E SUA ASSOCIAÇÃO COM APTIDÃO
CARDIORRESPIRATÓRIA

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

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Renata Gonçalves Mendes
Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Polaquini Simões

São Carlos – SP

2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado da candidata Clara Italiano Monteiro, realizada em 17/12/2020.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes (UFSCar)

Profa. Dra. Juliana Cristina Milan-Mattos (UFSCar)

Profa. Dra. Daniela Bassi Dibai (UNICEUMA)

Prof. Dr. Victor Ribeiro Neves (UPE)

Prof. Dr. Emmanuel Gomes Ciolac (UNESP)

Profa. Dra. Renata G. Mendes

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.
O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos. Projeto desenvolvido com apoio CAPES (código 001).

Dedico esse trabalho à minha família
que trilhou esse caminho comigo.

AGRADECIMENTO

Os quatro anos dedicados ao doutorado chegaram ao fim! O processo de decisão para começar essa fase não foi nada fácil, talvez esse nem fosse meu grande sonho, mas quem nunca seguiu um caminho sem saber exatamente onde daria? De toda forma, a missão foi longa, mas foi cumprida.

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me dado a oportunidade de trilhar esse caminho e finalizá-lo na certeza de que muito foi feito e aprendido, mesmo em meio às dificuldades, tendo a oportunidade de me fortalecer nos momentos de fraqueza e perseverar quando o cansaço batia a porta; certa de que, sem Ele, eu não chegaria onde cheguei. Não me resta a menor dúvida de que foi Deus quem colocou vários anjos no meu caminho que não me deixaram desistir.

De forma imensa e, ainda assim, não chegando nem perto do quanto gostaria de agradecê-los, escrevo aos meus pais, Carlos e Rosane, por estarem ao meu lado todo o tempo, o tempo todo. E mesmo quando eu achava que estava sozinha, lá estavam eles comigo. Passa o tempo e eu sempre tenho algo a aprender com eles e eles a me ensinar. Descobri que amadurecer dói - e como dói!, mas sem eles eu não poderia ter crescido o quanto cresci. Tem muito amor envolvido! Só peço a Deus que eu possa ter sempre uma atitude de agradecimento e amor por eles e que eu possa oferecer o cuidado necessário sempre que precisarem. Tenho uma dívida eterna com vocês.

Não menos importantes, agradeço aos meus 'ermãos' Caio, Ciro e Cassiano. O Caio sempre com seu jeito de irmão mais velho, implicando, mas corrigindo com caridade. Levando-me sempre a ser uma pessoa melhor e buscar sempre Deus em tudo e, claro, como bom padrinho que é, colocando-me em suas orações diárias. O Ciro por estar sempre comigo, presente com seus jargões inigualáveis e seu companheirismo. Meu ombro irmão para os momentos de bebedeira. O Cassiano por trazer música a nossos dias, por ser nosso caçula e ter a hora certa de fazer as piadas. Com seu jeito me mostrou que aconteça o que tiver que acontecer, nosso amor é único e estaremos sempre juntos. Amo-os incondicionalmente e, embora

incapaz de agradecer todo o amor que vocês me dão, agradeço a Deus por poder chamá-los de família! Sem dúvida nenhuma, esse resultado é dedicado a vocês que acreditaram em mim muito mais que eu mesma acreditei.

Um muito obrigada imenso também aos meus avós que me acolheram de braços abertos nos meus dias bons e ruins, aos meus tios, tias, primos e agregados sempre preocupados e torcendo para que tudo corresse bem. Vocês fazem parte dessa história também!

Agradeço aos colegas de laboratório que trilharam esse caminho comigo no dia a dia. Souberam ser pacientes e muito me ajudaram, dedicando tempo para me ensinar. Em especial, agradeço à Paula e à Cássia por terem sido tão próximas e atenciosas, por dedicarem seu tempo para me escutar e ajudar a crescer pessoal e profissionalmente. Lembro aqui também da querida Luciana Luporini - Lu, que durante tantos momentos de conversa e confiança, pude aprender que o segredo do sucesso está na confiança em Deus, está na certeza de que Ele provê e sempre proverá, basta que tenhamos fé e que O busquemos! Obrigada, Lulis!

Agradeço imensamente às amizades feitas ao longo desses anos, se foi muito ou pouco tempo de convivência, cada um que passa deixa um pouco em nós. À Anna que mesmo longe se fez presente, passou por momentos bons e ruins comigo, obrigada pela amizade e cumplicidade, nega! À Ivanize, que com seu jeito ansiosa e nossos lanchinhos com hora marcada, não deixava faltar alegria onde quer que estivéssemos. Amo vocês, meninas! Agradeço ao pessoal do LAIOT e agregados que me receberam de braços abertos. Ao grande parceiro e amigo Cláudio - Zé Carlos ou Crau, que percorreu esse trajeto todo comigo, em meio às dificuldades, festas, ressacas, problemas, conquistas e alegrias. Muito obrigada, meu querido! Amo você!

De forma muito especial, agradeço de coração à Paula Camargo e à Tânia, que souberam tirar de mim o meu melhor quando eu estava no meu pior. Considero-as grandes amigas que levarei comigo para a vida toda. Ainda mais agora que tenho uma partezinha da história de vocês comigo que é a Mabel.

Agradeço também a todos os funcionários e professores que tive a oportunidade de conhecer e conviver ao longo desses anos. À

Paulinha Serrão e ao Fabinho que sempre estiveram disponíveis para o que fosse preciso.

Ainda com o mesmo carinho lembro do Vander. Ele que assumiu comigo por um ano a representação discente e que abraçou tantas causas, desde palestras, assembleias e solicitações para reuniões até organização de festas e produtos de vendas. Muito obrigada pela parceira e amizade, Vandinho!

Não posso me esquecer do MUR (Ministério Universidades Renovadas) e de cada um que por ele passou. Com muito carinho e gratidão lembro-me da Carol e André, Mariângela, Natália Poles, Laís, Léo, Má Aoki, Marcela que, sempre preocupados, lembravam de mim na minha ausência e buscavam me entender nas minhas dificuldades. Que continuemos sempre nessa busca pela Civilização do Amor para os quatro cantos do mundo. Obrigada pelo carinho de sempre.

Também gostaria de agradecer a paciência e preocupação das queridas amigas de Curitiba, Helena e Rennata e todas as meninas mais próximas do Centro Cultural Igaracu. Lembro aqui também do querido Padre Flávio que tanto me incentiva e ajuda a crescer e perseverar na vida profissional e no caminho da vida espiritual.

Por fim, mas de forma alguma menos importante, dedico esses dois parágrafos em agradecimento à minha orientadora Renata e ao meu coorientador Rodrigo. Rô, obrigada pela paciência e pelos ensinamentos. Desde o mestrado você me acompanhou como banca de qualificação e defesa e, no primeiro ano de doutorado, como banca de qualificação; a partir do segundo ano me auxiliou na coorientação. Muito do que caminhei e aprendi até hoje foi com sua ajuda e seu exemplo. Obrigada por tudo!

E, Rê, não tenho palavras para te agradecer e demonstrar o quanto sou grata. Você que nesses tantos anos, três de doutorado enquanto orientadora e três como coorientadora, incluindo os dois anos de mestrado, me ensinou, pacientemente, a ser uma pesquisadora (embora eu ainda tenha um longo caminho a trilhar), me ensinou que o sucesso nasce da persistência e da determinação, que as situações boas e não tão boas devem ser enfrentadas e sempre trarão um novo aprendizado. A gente sempre pode tirar algo positivo das situações, não é? Com você as dificuldades foram

superadas - mesmo com meu jeito reclamação! Desde os tempos de Academia Physical, me mostrou a paixão que tem pela pesquisa e pelo ensino, mostrando que toda nova experiência, seja ela fácil ou difícil, trará algo bom e interessante. Rê, muito obrigada pela paciência, pela amizade e pelo tempo dedicado a me ensinar. Aprendi que na vida precisamos imitar os bons; espero que eu possa ser pelo menos um pouquinho de como você é, dedicada, resiliente e interessada. Te peço desculpas por tantas vezes que reclamei quando eu poderia simplesmente ter colocado a mão na massa, e te agradeço de todo o meu coração! Sou muito feliz por poder ser sua aluna.

Aos que não foram devidamente nomeados, saibam que também sou imensamente grata, pois cada um que passou pela minha vida, tendo permanecido ou não, faz parte da minha história, e com certeza pude aprender algo com vocês. Agradeço também aos professores da banca que dedicaram tempo para ler, considerar e agregar muito ao trabalho aqui apresentado e aos voluntários que confiaram em mim e, assim, permitiram que eu chegasse até aqui.

Finalizo os agradecimentos lembrando do querido Emerson que por várias vezes me ajudou e apoiou, principalmente no ano que estive na representação. E agradeço também ao PPGFT pelo auxílio dado durante esses anos e à Capes pelo apoio financeiro.

Que Deus abençoe cada um de vocês! Muito obrigada!

“Estuda. - Estuda com empenho. - Se tens de ser sal e luz,
necessitas de ciência, de idoneidade.”

(São Josemaria Escrivá, 340 - Caminho)

RESUMO

A rigidez arterial (RA) é considerada um marcador de doença cardiovascular (DCV) e tem seu processo acelerado na presença do diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) devido a vários fatores. A medida padrão ouro da RA é a velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (VOPcf) embora outras variáveis, como o índice de amplificação (AIx), tem sido utilizado como medida alternativa desta avaliação. Apesar da importância da RA, ainda há necessidade de mais evidência em populações específicas e em maior risco cardiovascular como no DM2. Embora alguns estudos tenham estabelecido valores de referência para VOPcf em diversas populações, indivíduos com DM2 foram excluídos das análises e assim a identificação de um ponto de corte específico para essa população pode ser muito útil clinicamente para maior precisão na estimativa de risco de DCV. Diante desta lacuna, foi realizado o primeiro estudo com sugestão de um valor de corte de VOPcf preliminar para essa população de forma a melhorar a identificação do desfecho RA, bem como observar as características discriminativas. Além disso, é de conhecimento que o sistema vascular é componente importante nas engrenagens sistêmicas e está intimamente relacionado ao desempenho em exercício físico e, conseqüentemente, à aptidão cardiorrespiratória (ACR) que sabidamente é prejudicada em indivíduos com DM2. Portanto, seguindo este raciocínio, no estudo 2 foi investigada a associação entre as variáveis de RA e a ACR avaliada pelo consumo de oxigênio e pela curva da eficiência de consumo de oxigênio obtidos através do teste de exercício cardiopulmonar em esteira. Com esses estudos, pode-se compreender um pouco mais sobre a RA em indivíduos com DM2 e, mais especificamente, sugerir um indicativo de valor discriminativo para VOPcf bem como identificar a associação da RA com ACR. Estes resultados podem auxiliar o manejo clínico e reabilitador da população de indivíduos com DM2 levando em consideração potenciais riscos e subseqüentes cuidados a saúde cardiovascular.

Palavras-chave: rigidez arterial; velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral; índice de amplificação; aptidão cardiorrespiratória.

ABSTRACT

Arterial stiffness (AS) is considered a marker of cardiovascular disease (CVD) and has an accelerated process in the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) due to several factors. The gold standard measure of AS is the carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) although other variables, such as the augmentation index (AIx), have been used as an alternative measure for this evaluation. Despite the importance of AS, there is still a need for more evidence in specific populations and at higher cardiovascular risk as in T2DM. Although some studies have established reference values for cfPWV in different populations, individuals with T2DM have been excluded from the analyzes and thus the identification of a specific cutoff point for this population can be very clinically useful for greater precision in the estimation of CVD risk. In view of this gap, the first study was accomplished with the suggestion of a preliminary cutoff value of cfPWV for this population in order to improve the identification of the AS outcome, as well as to observe the discriminative characteristics. In addition, it is known that the vascular system is an important component and is closely related to performance in physical exercise and, consequently, to cardiorespiratory fitness (CRF), which is known to be impaired in individuals with T2DM. Therefore, following this reasoning, the second study investigated the association between AS variables and CRF assessed by oxygen uptake and the oxygen uptake efficiency slope obtained through the cardiopulmonary exercise test on a treadmill. In conclusion, it is possible to understand a little more about AS in individuals with T2DM and, more specifically, to suggest an indicative of discriminative value for cfPWV as well as to identify the association of AS with CRF. These results can assist the clinical and rehabilitative management of the population of individuals with T2DM considering potential risks and subsequent cardiovascular health care.

Key words: arterial stiffness; carotid-femoral pulse wave velocity; augmentation index; cardiorespiratory fitness.

LISTA DE FIGURAS

ESTUDO 1 - Rigidez arterial em diabetes tipo 2: determinantes e indicativos de um valor discriminativo

Figura 1. Figura ilustrativa do <i>SphygmoCor</i> ®.....	35
Figura 2. Tela de captura da velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral do equipamento <i>SphygmoCor</i> ®.....	36
Figura 3. Relatório referente à avaliação da velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral do <i>SphygmoCor</i> ®.....	36
Figura 4. Curva de característica de operação do receptor de velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral como um indicador de rigidez arterial para pacientes com DM2.....	39

ESTUDO 2 - Medidas de rigidez arterial: elas predizem a aptidão cardiorrespiratória em indivíduos com diabetes tipo 2?

Figura 1. Ilustração do TECP.....	55
Figura 2. Fluxograma contendo o número de indivíduos da amostra.....	56
Figura 3. Correlações entre as medidas de rigidez arterial e consumo de oxigênio à direita e entre as medidas de rigidez arterial e inclinação de eficiência de consumo de oxigênio à esquerda.....	60

LISTA DE TABELAS

ESTUDO 1 - Rigidez arterial em diabetes tipo 2: determinantes e indicativos de um valor discriminativo

Tabela 1. Características clínicas, antropométricas, comorbidades, medicamentos e exame de sangue.....38

Tabela 2. Comparação de dados gerais e fatores de risco entre valores acima e abaixo do valor de corte estabelecido para velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral..40

Tabela 3. Análise de regressão multivariada para as variáveis que influenciam a velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral.....41

ESTUDO 2 - Medidas de rigidez arterial: elas predizem a aptidão cardiorrespiratória em indivíduos com diabetes tipo 2?

Tabela 1. Características clínicas, antropométricas, comorbidades e medicamentos em indivíduos com diabetes *Mellitus* tipo257

Tabela 2. Variáveis de medidas de rigidez arterial em decúbito dorsal e pico do TECP em esteira.....59

Tabela 3. Modelo 1: modelo de estimativa de consumo de oxigênio baseado em $AIx@75$; Modelo 2: modelo de estimativa inclinação de eficiência de consumo de oxigênio baseado em AIx61

LISTA DE ABREVIATURAS

$\dot{V}O_2$	Consumo de oxigênio
ACR	Aptidão cardiorrespiratória
AGEs	Produtos finais de glicação avançada
AIx	Índice de amplificação
AIx@75	AIx normalizado pela frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto
APP	Aumento da pressão de pulso
AUC	Área sob a curva
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
FC	Frequência cardíaca
Hb1Ac	Hemoglobina glicada
HDL-c	Colesterol de lipoproteína de alta densidade
IA	Índice de aumento
IMC	Índice de massa corporal
LDL-c	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
O ₂ P	Pulso de oxigênio
ON	Óxido nítrico
OUES	Curva de eficiência do consumo de oxigênio
PA	Pressão de aumento
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PBD	Pressão braquial diastólica
PBS	Pressão braquial sistólica
PP	Pressão de pulso
RA	Rigidez arterial
RER	Razão de troca respiratória
ROC	Característica de operação do receptor
SGLT 2	Cotransportador 2 de sódio/glicose
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar

TG	Triglicerídeos
TTP	Tempo de trânsito de pulso
VE	Ventilação
VE/VCO₂	Relação linear entre ventilação minuto e produção de dióxido de carbono
VOP	Velocidade de onda de pulso
VOPcf	Velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral

SUMÁRIO

Prefácio	19
Contextualização	23
Referências	26
Estudo I - Rigidez arterial em diabetes tipo 2: determinantes e indicativos de um valor discriminativo	31
Resumo	32
Introdução	33
Métodos	34
Desenho do estudo e população	34
Critérios de inclusão	34
Critérios de não inclusão	34
Critérios de exclusão	34
Protocolo do estudo	34
Avaliação inicial	35
Avaliação da rigidez arterial	35
Exame laboratorial	36
Análise estatística	36
Resultados	37
Discussão	41
Referências	45
Estudo II - Medidas de rigidez arterial: elas predizem a aptidão cardiorrespiratória em indivíduos com diabetes tipo 2?	50
Resumo	51
Introdução	52
Métodos	53
Desenho do estudo e participantes	53
Protocolo do estudo	54
Avaliação geral	54
Avaliação da rigidez arterial	54
Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)	55
Análise estatística	56
Resultados	56

Discussão	61
Referências	65
Conclusão	71
Considerações Finais	71
APÊNDICE A	72
APÊNDICE B	75
APÊNDICE C	76

PREFÁCIO

Esta presente tese foi desenvolvida no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) no Programa de Pós Graduação em Fisioterapia, especificamente na linha de pesquisa de Fisioterapia Cardiovascular, Respiratória, Fisiologia do Exercício e Desempenho Funcional sob a orientação da professora doutora Renata Gonçalves Mendes e coorientação do professor doutor Rodrigo Polaquini Simões.

Este material é composto principalmente de dois produtos científicos desenvolvidos no período de doutorado, sendo estes dois artigos científicos independentes, um deles investiga a importância de um valor discriminativo da rigidez arterial em indivíduos diagnosticados com diabetes tipo 2 e outro avalia a relação da rigidez arterial com a aptidão cardiorrespiratória nesses mesmos indivíduos.

O primeiro estudo apresenta uma breve contextualização sobre a rigidez arterial, especificamente a variável padrão ouro velocidade de onda de pulso que se sabe estar comprometida nos indivíduos diagnosticados com diabetes tipo 2, e a importância de um valor discriminativo dessa variável para a população clínica. Nesse estudo, são apresentados também aplicações clínicas e o impacto dessa avaliação na população estudada. Este artigo está formatado de acordo com as normas da revista *Clinics*, na qual o artigo está submetido.

O segundo apresentado nessa tese investigou a relação existente entre as variáveis de rigidez arterial, velocidade de onda de pulso e índice de aumento, com variáveis de aptidão cardiorrespiratória, consumo de oxigênio e a inclinação da eficiência do consumo de oxigênio, na população diagnosticada com diabetes tipo 2, a fim de melhor caracterizar o uso clínico dessa importante variável nessa população. Este artigo está formatado segundo as normas da revista *European Journal of Clinical Investigation*, para qual foi submetido.

Com esses estudos, os achados trazem uma maior consistência científica sobre a rigidez arterial em indivíduos diagnosticados com diabetes tipo 2, podendo auxiliar de forma mais precisa a prática clínica, podendo favorecer as estratégias que minimizem o impacto da doença no sistema vascular, nas complicações clínicas e qualidade de vida desses indivíduos.

Artigos submetidos

Artigo 1 – enviado para a *Clinics*: *Arterial stiffness in type 2 diabetes: determinants and clinical discriminative values.* Clara I Monteiro, Rodrigo P. Simões, Cássia L. Goulart, Claudio D. da Silva, Audrey Borghi-Silva, Renata G. Mendes.

Artigo 2 – enviado para a *European Journal of Clinical Investigations: Arterial stiffness can predict cardiorespiratory fitness in diabetic?* Clara I Monteiro, Rodrigo P. Simões, Alessandro D. Heubel, Claudio D. da Silva, Paula A. Ricci, Ariane Petronilho, Audrey Borghi-Silva, Renata G. Mendes.

Coorientação

2017 - Projeto de iniciação científica da aluna Mariana Rodrigues Guedes de Camargo, bolsista PIBIC/CNPq – Centro Universitário Central Paulista (UNICEP) sob o título de “Impacto do envelhecimento na transição repouso-exercício e exercício-recuperação diante da realização do exercício resistido: Estudo da resposta hemodinâmica e sua comparação entre idosos e jovens”.

2019 – Trabalho de conclusão de curso do aluno Jeanderson Lineker do Nascimento sob o título “Investigação da influência do perfil lipídico na rigidez arterial em indivíduos com diabetes *Melittus 2*”.

Resumos

SOCESP:

Monteiro, CI; Mendes, RG; Arêas, GTP; Caruso, FCR; Júnior, JCB; Carvalho, MP; Kabbach, EZ; Ricci, PA; Borghi-Silva, A; Cabiddu, R. Predominância da modulação autonômica cardíaca simpática na fase de recuperação após exercício resistido em idosos.

SOCESP 2017.

Monteiro, CI; Simões, RP; Silva, CD; Mendes, RG. A relação do enrijecimento arterial avaliado pelo método transcutâneo e o tempo de diagnóstico do diabetes tipo 2 em indivíduos de meia idade. **SOCESP 2019.**

INTERNACIONAL SOCIETY OF PHYSICAL REHABILITATION MEDICINE (ISPRM)

Monteiro, CI; Mendes, RG; Kabbach, EZ; Caruso, FCR; Borghi-Silva, A; Cabiddu, R. Cardiac autonomic adjustments during resistive exercise recovery in elderly: impact of ageing. **ISPRM 2017.**

Monteiro, CI; Mendes, RG; Kabbach, EZ; Caruso, FCR; Borghi-Silva, A; Cabiddu, R. Heart rate assessment during recovery after resistive exercise at different loads in elderly and young men. **ISPRM 2017.**

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE (ACSM)

Monteiro, CI; Arêas, GTP; Rivera, SL; Cabiddu, R; Mendes, RG. Heart rate recovery assessment in elderly and young men: a comparison between types of exercise. **ACSM 2019**.

Organização de Eventos

Comissão Organizadora do “XII Fórum Nacional de Pesquisa e Pós-Graduação Stricto Sensu em Fisioterapia” realizado pela Associação de Pesquisa e Pós-Graduação em Fisioterapia – ABRAPG-Ft. **ABRAPG 2017**.

Comissão Organizadora do evento de “Comemoração dos 21 anos do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da UFSCar”. **PPGFT 2017**.

Representação Discente

Cargo de representante discente no PPGFT pelo período de um ano, **2019-2020**.

Período de mobilidade

Foi realizado um período de mobilidade para investigação na Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra, de 8 de maio a 22 de junho de 2018, no âmbito do Programa *BE_a_DOC|Brazil – Europe Doctoral and Research* sob orientação da Prof^a. Dr^a. Ana Maria Miranda Botelho Teixeira. Atividades desenvolvidas: desenvolvimento do projeto “Efeitos do exercício físico multicomponente com e sem suplementação de aminoácidos de cadeia ramificada em parâmetros de saúde de idosos institucionalizados”, coleta de dados e organização do material. Auxílio na escrita do artigo referente ao desenvolvimento do projeto “*Fitwork*” que teve como parceiros o Instituto de Biomecânica de Valencia, Universidade de Coimbra (*Faculty of Sport Science and Physical Education and Faculty of Medicine*), *Technische Universiteit Eindhoven*, e *European Network for Workplace Health Promotion*. Compareceu aos eventos organizados pela Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física.

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9550771341156468>

ORCID: 0000-0003-3952-5691

Descrição

O presente estudo buscou caracterizar e discutir a importância da avaliação da rigidez arterial na população diagnosticada com diabetes tipo 2, bem como sua relação com variáveis de aptidão cardiorrespiratória.

CONTEXTUALIZAÇÃO

O diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença crônica considerada como uma das emergências de saúde global de crescimento mais rápido do século 21 e é caracterizada por hiperglicemia e desenvolvimento de complicações vasculares e neurológicas (International Diabetes Federation, 2019). O DM tem sua causa relacionada à não produção de insulina pelo pâncreas (Diabetes tipo 1) ou resistência à insulina ou deficiência relativa desse hormônio (Diabetes tipo 2) (International Diabetes Federation, 2019).

Estima-se que no ano de 2019, 463 milhões de pessoas no mundo, entre 20 e 79 anos, apresentaram o diagnóstico de DM, sendo que a previsão é de que esse número chegue a 578 milhões de pessoas em 2030 e 700 milhões em 2045 (International Diabetes Federation, 2019). Além disso, mais de 4 milhões de mortes em 2019 podem ser atribuídas ao DM (International Diabetes Federation, 2019). No Brasil, aproximadamente 16,8 milhões de pessoas são diagnosticadas com diabetes, com uma estimativa de que aproximadamente 26 milhões de pessoas, em 2045, terão o mesmo diagnóstico, sendo o país com maior número de adultos com diabetes na América do Sul e Central (International Diabetes Federation, 2019).

O DM tipo 2 (DM2) representa, pelo menos, 90% dos casos de todos os tipos de diabetes e seu diagnóstico pode ser feito em qualquer idade (International Diabetes Federation, 2019). Estudos apontam que indivíduos diagnosticados com DM2 tem um risco aumentado de desenvolver uma série de problemas de saúde, incluindo os cardiovasculares, sobretudo devido ao desenvolvimento de alterações vasculares pela deposição de placas ateroscleróticas (Elias e colaboradores, 2017). Além disso, o DM2 está também relacionado a outros tipos de complicações microvasculares como nefropatia, retinopatia e neuropatia induzidas pela hiperglicemia crônica (Papatheodorou e colaboradores, 2016).

Outra complicação importante na presença do DM2 é o aumento da rigidez arterial (RA), o qual é considerado um marcador de doença cardiovascular (DCV), e está associado a uma diversidade de condições deletérias como a aterosclerose, a dislipidemia, as doenças renais e ao próprio desenvolvimento do DM2 (Alvim e colaboradores, 2017). Além disso, é também considerado um fator de risco independente para DCV prematura e mortalidade e tem como principal fator biológico o envelhecimento (Alvim e colaboradores, 2017).

Os mecanismos que potencializam o processo de rigidez arterial são os produtos finais de glicação avançada (AGEs, *Advanced Glycated End-Products*) e a desregulação de óxido nítrico (ON) (Prenner & Chirinos, 2015). A formação de AGEs consiste em várias etapas

reversíveis e irreversíveis que formam moléculas de colágeno dentro da parede do vaso arterial. O colágeno ligado a AGEs é mais rígido e menos suscetível à renovação hidrolítica, resultando no acúmulo de moléculas de colágeno estruturalmente inadequadas. Da mesma forma, as moléculas de elastina são suscetíveis à formação de AGEs reduzindo a matriz elástica da parede (Zieman e colaboradores, 2005). Além disso, os AGEs promovem o aumento do estresse oxidativo, alterações morfofuncionais e aumento da expressão de mediadores inflamatórios. Em relação ao ON, este possui propriedades vasodilatadoras, antiplaquetárias, anti-inflamatórias e antioxidantes (Prenner & Chirinos, 2015) e a diminuição da biodisponibilidade do ON estimula o aumento das espécies reativas de oxigênio como um mecanismo comum para o aumento da rigidez arterial (Zieman e colaboradores, 2005).

O enrijecimento da artéria tem como consequência a elevação da pressão arterial sistólica (PAS) e diminuição da pressão arterial diastólica (PAD) e está associado à diminuição da pressão média de perfusão coronariana e ao aumento da pós carga do ventrículo esquerdo (Alvim 2017). Essas alterações geralmente acontecem na diástole e resultam na hipertrofia do ventrículo esquerdo, aumentando assim o estresse na parede vascular e, por fim, facilitam a ruptura de placas ateroscleróticas (O'Rourke, 1985; L. Van Bortel, 2002). Alvim e colaboradores (2017) também explicam que todas as alterações relacionadas à rigidez são influenciadas por forças hemodinâmicas e fatores extrínsecos, como os hormônios e os mediadores inflamatórios que podem estar ligados ao balanço do sódio e da glicose.

A associação do processo aterosclerótico com o DM2 favorece a degeneração da elasticidade da artéria resultando em maior aumento da rigidez arterial (RA) (Alvim e colaboradores, 2017). Além disso, a RA e o DM2 estão atrelados a redução da biodisponibilidade do ON, aumento do estresse oxidativo, inflamação crônica de baixa intensidade, aumento do tônus simpático e alterações no tipo ou estrutura de elastina e/ou colágeno da parede arterial (Cameron & Cruickshank, 2007).

Esta importante informação da saúde cardiovascular pode ser acessada por métodos invasivos ou não invasivos sendo o último considerado padrão-ouro para avaliar a rigidez arterial que é representado pela velocidade de onda de pulso (VOP), sendo esta considerada uma variável preditora independente de mortalidade e morbidade incluindo indivíduos com risco cardiovascular, idosos saudáveis e população em geral (Townsend e colaboradores, 2015; Kim e colaboradores, 2020). A VOP é definida como a velocidade de deslocamento do impulso de pressão ao longo de um segmento arterial e pode ser obtida em qualquer segmento arterial acessível à palpação (Zoungas & Asmar, 2007), porém a avaliação realizada na topografia das artérias carótida e femoral é a mais recomendada (Laurent e colaboradores,

2006). Estudos apontam que o aumento da rigidez arterial central, verificada por meio da VOP bem como pelo índice de amplificação (AIx), é um preditor independente de risco de eventos cardiovasculares e mortalidade em populações com obesidade, hipertensão arterial, síndrome metabólica, diabetes, doença coronariana, insuficiência cardíaca, entre outras (Laurent e colaboradores, 2006; Mattace-Raso e colaboradores, 2006).

Dada a importância da análise da VOP, vários estudos propuseram também valores de corte para essa variável baseados em diferentes populações. Van Bortel e colaboradores (2012) propuseram um ponto de corte para a população normotensa de 10 m/s, The reference values for arterial stiffness' collaboration (2010) para população europeia; Díaz e colaboradores (2014) para população argentina; Baldo e colaboradores (2018) para população brasileira, porém, são escassos na literatura estudos que tenham estabelecido pontos de corte para essa variável em população com alguma doença.

Neste sentido, a caracterização mais específica da VOP na população diagnosticada com diabetes pode ser útil na identificação mais precisa desta condição clínica e, conseqüentemente, se reveste de importância na determinação do risco cardiovascular do paciente. Adicionalmente, com base neste conhecimento gerado, outros estudos poderão advir no sentido de testar real valor em populações ampliadas bem como verificar estratégias de tratamento desta condição clínica identificada.

Sendo assim, a proposta do primeiro estudo intitulado **“Rigidez arterial em diabetes tipo 2: determinantes e indicativos de um valor discriminativo”** apresentado nessa tese foi estabelecer um ponto de corte para a população diagnosticada com diabetes do tipo 2.

Além da VOP, o AIx é também uma medida indireta da rigidez arterial que avalia o quanto a pressão de pulso central é responsável pela onda de pulso refletida (Binder e colaboradores, 2006) e é considerada uma alternativa para avaliar a carga infligida nas paredes arterial e ventricular central (Laurent e colaboradores, 2006). Brooks e colaboradores (2001) apresentam em seu estudo que há uma influência direta do diabetes no AIx que pode ser explicado pela glicação, calcificação, alterações na composição da matriz extracelular e hipertensão.

Além disso, outro aspecto comprometido nos indivíduos com DM2 é a aptidão cardiorrespiratória (ACR) e o consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) (Baldi e colaboradores, 2003). Estudos apresentam que a alta ACR está inversamente associada à rigidez arterial em crianças (Veijalainen e colaboradores, 2016), adolescentes (Haapala e colaboradores, 2018) e jovens adultos (Boreham e colaboradores, 2004) saudáveis; enquanto a baixa ACR está associada ao

aumento da rigidez arterial e envelhecimento vascular precoce também influenciados pela ação de AGEs nas paredes da artéria elástica (Zieman e colaboradores, 2005). Por outro lado, uma ACR mais alta reflete uma carga sistólica e um AIx mais baixos (Edwards & Lang, 2005), devido ao processo anti-inflamatório que favorece a estrutura e a função vascular (Abramson & Vaccarino, 2002). Essa relação mostra a importância do sistema vascular e da sua capacidade de fornecer oxigênio aos músculos esqueléticos durante o exercício físico, contribuindo para o aumento da ACR (Baldi e colaboradores, 2003).

Além do $\dot{V}O_2$ pico, a inclinação da eficiência de consumo de oxigênio (OUES) é uma ferramenta que auxilia na investigação da função da reserva cardiopulmonar, porém possui a vantagem de não ser afetada pela intensidade do exercício (Baba e colaboradores, 1996), diferentemente do $\dot{V}O_2$ pico. O estudo de Gajanand e colaboradores (2019) mostrou que essa variável pode oferecer uma medida válida para indivíduos diagnosticados com DM2 integrando as funções dos sistemas cardiovascular, musculoesquelético e respiratório.

Diante da associação entre ACR e rigidez arterial, representada pelo AIx, ainda é obscuro na literatura essa relação na população diagnosticada com DM2. Portanto, a proposta do segundo estudo intitulado **“Medidas de rigidez arterial: elas predizem a aptidão cardiorrespiratória em indivíduos diagnosticados com diabetes tipo 2?”** foi avaliar a associação entre a ACR e o AIx em indivíduos diagnosticados com DM2.

OBJETIVOS GERAIS DA PESQUISA

Abaixo estão elencados os principais objetivos da pesquisa, os quais serão detalhados em cada um dos manuscritos resultantes:

- Avaliar e caracterizar a rigidez arterial, especificamente a variável velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral, na população diagnosticada com diabetes tipo 2.
- Avaliar a rigidez arterial através da análise do índice de aumento e sua influência na aptidão cardiorrespiratória em indivíduos diagnosticados com diabetes tipo 2.

REFERÊNCIAS

- Abramson, J. L., & Vaccarino, V. (2002). Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older us adults. *Archives of Internal Medicine*, 162(11), 1286. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.11.1286>
- Alvim, R. de O., Santos, P. C. J. L., Bortolotto, L. A., Mill, J. G., & Pereira, A. da C. (2017). Arterial stiffness: pathophysiological and genetic aspects. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20170053>
- Baba, R., Nagashima, M., Goto, M., Nagano, Y., Yokota, M., Tauchi, N., & Nishibata, K. (1996). Oxygen uptake efficiency slope: A new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *Journal of the American College of Cardiology*, 28(6), 1567–1572. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00412-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00412-3)
- Baldi, J. C., Aoina, J. L., Oxenham, H. C., Bagg, W., & Doughty, R. N. (2003). Reduced exercise arteriovenous O₂ difference in type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology*, 94(3), 1033–1038. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00879.2002>
- Baldo, M. P., Cunha, R. S., Molina, M. del C. B., Chór, D., Griep, R. H., Duncan, B. B., Schmidt, M. I., Ribeiro, A. L. P., Barreto, S. M., Lotufo, P. A., Bensenor, I. M., Pereira, A. C., & Mill, J. G. (2018). Carotid-femoral pulse wave velocity in a healthy adult sample: The ELSA-Brasil study. *International Journal of Cardiology*, 251, 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.075>
- Binder, J., Bailey, K., Seward, J., Squires, R., Kunihiro, T., Hensrud, D., & Kullo, I. (2006). Aortic augmentation index is inversely associated with cardiorespiratory fitness in men without known coronary heart disease. *American Journal of Hypertension*, 19(10), 1019–1024. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.02.012>
- Boreham, C. A., Ferreira, I., Twisk, J. W., Gallagher, A. M., Savage, M. J., & Murray, L. J. (2004). Cardiorespiratory fitness, physical activity, and arterial stiffness: the Northern Ireland young hearts project. *Hypertension*, 44(5), 721–726. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000144293.40699.9a>
- Brooks, B. A., Molyneaux, L. M., & Yue, D. K. (2001). Augmentation of central arterial pressure in type 2 diabetes. *Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 18, 374–380.
- Cameron, J. D., & Cruickshank, J. K. (2007). Glucose, insulin, diabetes and mechanisms of arterial dysfunction. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 34(7), 677–682. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04659.x>

- Díaz, A., Galli, C., Tringler, M., Ramírez, A., & Cabrera Fischer, E. I. (2014). Reference values of pulse wave velocity in healthy people from an urban and rural Argentinean population. *International Journal of Hypertension*, 2014, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2014/653239>
- Edwards, D., & Lang, J. (2005). Augmentation index and systolic load are lower in competitive endurance athletes. *American Journal of Hypertension*, 18(5), 679–683. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.11.028>
- Elias, M. F., Crichton, G. E., Dearborn, P. J., Robbins, M. A., & Abhayaratna, W. P. (2017). Associations between type 2 diabetes mellitus and arterial stiffness: a prospective analysis based on the Maine-Syracuse study. *Pulse*, 5(1–4), 88–98. <https://doi.org/10.1159/000479560>
- Gajanand, T., Wallen, M., Dias, K., Keating, S. E., & Coombes, J. S. (2019). Utility of the oxygen uptake efficiency slope in participants with overweight/obesity and type 2 diabetes. *Obesity Research & Clinical Practice*, 13(1), 80–81. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2016.10.226>
- Haapala, E. A., Laukkanen, J. A., Takken, T., Kujala, U. M., & Finni, T. (2018). Peak oxygen uptake, ventilatory threshold, and arterial stiffness in adolescents. *European Journal of Applied Physiology*, 118(11), 2367–2376. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-3963-3>
- International Diabetes Federation (Org.). (2019). *IDF Diabetes Atlas, 9th edn*. Brussels. [https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDF ATLAS9e-final-web.pdf](https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDF_ATLAS9e-final-web.pdf)
- Kim, J. M., Kim, S. S., Kim, I. J., Kim, J. H., Kim, B. H., Kim, M. K., Lee, S. H., Lee, C. W., Kim, M. C., Ahn, J. H., Kim, J., & for the relationship between cardiovascular disease and brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) in patients with type 2 diabetes (REBOUND) study group (2020). Arterial stiffness is an independent predictor for risk of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: the REBOUND study. *Cardiovascular diabetology*, 19(1), 143. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01120-6>
- Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., Pannier, B., Vlachopoulos, C., Wilkinson, I., Struijker-Boudier, H., & on behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*, 27(21), 2588–2605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>

- Mattace-Raso, F. U. S., van der Cammen, T. J. M., Hofman, A., van Popele, N. M., Bos, M. L., Schalekamp, M. A. D. H., Asmar, R., Reneman, R. S., Hoeks, A. P. G., Breteler, M. M. B., & Witteman, J. C. M. (2006). Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*, *113*(5), 657–663. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235>
- O'Rourke, M. (1985). Basic concepts for the understanding of large arteries in hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, *7 Suppl 2*, S14-21.
- Papathodorou, K., Papanas, N., Banach, M., Papazoglou, D., & Edmonds, M. (2016). Complications of diabetes 2016. *Journal of Diabetes Research*, *2016*, 1–3. <https://doi.org/10.1155/2016/6989453>
- Prenner, S. B., & Chirinos, J. A. (2015). Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, *238*(2), 370–379. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.023>
- The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. (2010). Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'Establishing normal and reference values'. *European Heart Journal*, *31*(19), 2338–2350. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165>
- Townsend, R. R., Wilkinson, I. B., Schiffrin, E. L., Avolio, A. P., Chirinos, J. A., Cockcroft, J. R., Heffernan, K. S., Lakatta, E. G., McEniery, C. M., Mitchell, G. F., Najjar, S. S., Nichols, W. W., Urbina, E. M., & Weber, T. (2015). Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, *66*(3), 698–722. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000033>
- Van Bortel, L. (2002). Focus on small artery stiffness. *Journal of Hypertension*, *20*(9), 1707–1709.
- Van Bortel, L. M., Laurent, S., Boutouyrie, P., Chowienczyk, P., Cruickshank, J. K., De Backer, T., Filipovsky, J., Huybrechts, S., Mattace-Raso, F. U. S., Protogerou, A. D., Schillaci, G., Segers, P., Vermeersch, S., & Weber, T. (2012). Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity: *Journal of Hypertension*, *30*(3), 445–448. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0>
- Veijalainen, A., Tompuri, T., Haapala, E. A., Viitasalo, A., Lintu, N., Väistö, J., Laitinen, T., Lindi, V., & Lakka, T. A. (2016). Associations of cardiorespiratory fitness, physical activity, and adiposity with arterial stiffness in children. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *26*(8), 943–950. <https://doi.org/10.1111/sms.12523>

- Zieman, S. J., Melenovsky, V., & Kass, D. A. (2005). mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(5), 932–943. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29>
- Zoungas, S., & Asmar, R. P. (2007). Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 34(7), 647–651. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04654.x>

ESTUDO I

Rigidez arterial em diabetes tipo 2: determinantes e indicativo de um valor discriminativo.

Arterial stiffness in type 2 diabetes: determinants and indicative of a discriminative value.

Autores: Clara I. Monteiro; Rodrigo P. Simões; Cássia L. Goulart; Claudio D. da Silva; Audrey Borghi-Silva; Renata G. Mendes.

Submetido para a *Clinics* – Fator de impacto 1,435

RESUMO

OBJETIVO: Identificar um valor clínico discriminativo e determinantes da rigidez arterial em indivíduos com diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2).

MÉTODOS: Estudo transversal, observacional e descritivo de 51 indivíduos ($53,57 \pm 9,35$ anos) com diagnóstico de DM2 (glicose ≥ 126 mg/dL; tempo de diagnóstico: $87,4 \pm 69,8$ meses). Todos os indivíduos foram submetidos a: I) avaliação inicial composta por hábitos pessoais, medicamentos e história prévia; II) avaliação da rigidez arterial pela velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (VOPcf) usando SphygmoCor® e III), exame laboratorial. A análise estatística foi realizada no *software* SPSS e os valores $p \leq 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS: O ponto de corte para VOPcf foi de 7,9 m/s para indivíduos com DM2 (Sensibilidade: 90% e Especificidade: 80%). Uma análise de subgrupo revelou valores mais elevados de hemoglobina glicada (Hb1Ac) ($p=0,006$), obesidade ($p=0,036$) e dislipidemia ($p=0,013$) para aqueles com VOPcf $\geq 7,9$ m/s. A análise multivariada identificou glicose ($p=0,04$), Hb1Ac ($p=0,04$), hipertensão ($p=0,001$) e dislipidemia ($p=0,01$) como fatores determinantes de VOPcf; Correlação positiva e significativa entre VOPcf com glicose ($r=0,62$; $p=0,0003$) e Hb1Ac ($r=0,55$; $p=0,0031$).

CONCLUSÃO: No DM2, o valor clínico discriminativo da rigidez arterial foi de VOPcf: 7,9 m/s. Condições clínicas e comorbidades como hipertensão, glicose, mau controle glicêmico e dislipidemia estão associados e são determinantes da rigidez arterial no DM2. O reforço da monitorização dos fatores de risco, como hipertensão, dislipidemia e controle glicêmico, parece ser essencial para o processo de enrijecimento arterial. A confirmação deste valor discriminativo em populações maiores é recomendada.

Palavras-chave: rigidez arterial; diabetes *Mellitus* Tipo 2; fator de risco; velocidade de onda de pulso carótida-femoral.

INTRODUÇÃO

A rigidez arterial (RA), medida pelo método padrão ouro da velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (VOPcf) (Cecelja & Chowienczyk, 2012) é um parâmetro chave das alterações vasculares resultantes de uma interação complexa entre fatores estruturais e funcionais da parede elástica das artérias (Zieman e colaboradores, 2005). A RA é caracterizada por um aumento da VOP ao longo da árvore arterial com importante prognóstico de aumento da carga sistólica e diminuição da pressão de perfusão miocárdica (The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration, 2010; Townsend e colaboradores, 2015).

O diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) acelera o enrijecimento arterial e o consequente aumento do risco de doença cardiovascular (DCV) (Paneni e colaboradores, 2013). Estudos anteriores demonstraram que o controle glicêmico e a hemoglobina glicada (Hb1Ac) podem influenciar diretamente o processo de RA (Liang e colaboradores, 2012). Chen e colaboradores (2009) mostraram uma associação positiva entre DM2 e Hb1Ac concluindo que o controle glicêmico precoce é fundamental na prevenção do desenvolvimento de RA. Yamamoto e colaboradores (2005) concluíram que o controle glicêmico, mesmo em curto prazo, pode melhorar a RA.

A formação de produtos finais de glicação tem sido associada a uma reticulação prejudicial de moléculas de colágeno dentro da parede da artéria (Prenner & Chirinos, 2015). Essa condição patológica pode conferir diminuição da taxa de degradação e alta resistência à proteólise enzimática, contribuindo para o aumento de colágeno, processo que se torna mais acelerado em algumas condições como o DM2. Modulação autonômica simpática aumentada e o estresse oxidativo, biodisponibilidade de óxido nítrico reduzida também mostraram estar associados à perda de elasticidade e mudanças no tipo ou estrutura de elastina e/ou colágeno da parede arterial (Paneni e colaboradores, 2013; Sharif e colaboradores, 2019). A presença de outras condições crônicas, como dislipidemia, hipertensão e obesidade, pode ter um impacto ainda mais significativo na VOPcf (Baldo e colaboradores, 2018; Tolezani e colaboradores, 2014; Tomiyama e colaboradores, 2003).

Embora alguns estudos tenham estabelecido valores de referência para VOPcf em diversas populações, como a europeia (Baier e colaboradores, 2018; The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration, 2010), asiática (Yiming e colaboradores, 2017) e argentina (Díaz e colaboradores, 2014), os indivíduos com diagnóstico de diabetes não foram incluídos destas análises. Desta forma, identificar valores de referência específicos para indivíduos com diabetes pode ser útil para maior precisão na estimativa de risco de DCV.

Além disso, a compreensão dos fatores clínicos e comorbidades como contribuições da RA pode agregar valor na avaliação de risco e estratégias de tratamento.

Considerando a importância clínica e o processo acelerado da RA no DM2, este estudo teve como objetivo identificar um valor clínico discriminativo e determinante da rigidez arterial para indivíduos com DM2. A hipótese deste estudo é que existe um valor indicativo de discriminação da rigidez arterial no DM2 e que as condições clínicas e comorbidades estão associadas e são determinantes para a rigidez arterial.

MÉTODOS

Desenho do estudo e população

Foi realizado um estudo transversal, observacional e descritivo em uma amostra de 51 indivíduos com diagnóstico de DM2, com idade entre 35 e 70 anos de ambos os sexos.

Critérios de Inclusão: Indivíduos com diagnóstico clínico de DM2 [glicose \geq 126mg,dL] (American Diabetes Association, 2019), de ambos os sexos, com idade entre 35 e 70 anos, que concordaram em participar do estudo e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de Não Inclusão: Indivíduos com história de cardiopatia clinicamente comprovada e/ou por meio de exames, cirurgia vascular das artérias carótida, femoral ou aórtica, hipertensão não controlada, distúrbios cognitivos que pudessem interferir na compreensão do procedimento experimental, gestantes e usuários de drogas não lícitas.

Critérios de Exclusão: fatores potencialmente prejudiciais à qualidade das medições ou tornando o registro de ondas não confiável.

Todos os participantes leram e assinaram o termo de consentimento. Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios expressos na Declaração de Helsinque. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade (n. parecer 2.814.754). Os indivíduos foram instruídos a evitar bebidas alcoólicas, café ou qualquer outra bebida estimulante na noite anterior e no dia da coleta de dados; não realizar atividades que exigissem esforço físico de moderado a pesado no dia anterior à coleta de dados e não falar desnecessariamente durante a avaliação para evitar interferências durante a aquisição do sinal.

Protocolo do Estudo

O projeto foi divulgado por meio de comunicação social em notícias e rádio, além de distribuição de panfletos e abordagem individual dirigida pela pesquisadora no período de novembro de 2018 a março de 2019. Os sujeitos foram convidados a comparecer ao laboratório uma vez para fazer a avaliação inicial e de rigidez arterial e foram instruídos a

evitar bebidas alcoólicas e exercícios dentro de 12 horas antes da medição, evitar cafeína ou fumar dentro de 3 horas antes da medição e usar roupas leves, como camisetas, *shorts* ou *leggings*.

- *Avaliação Inicial*: Foram coletados os dados pessoais de cada voluntário, constando de: nome completo, endereço, idade, peso e altura. Os voluntários também foram questionados sobre medicamentos em uso, história familiar e história prévia e nível de atividade física. O nível de atividade física foi considerado de acordo com o ACSM (Haskell e colaboradores, 2007): indivíduos que praticam menos de 30 minutos de atividade moderada, cinco dias na semana ou atividade física intensa por menos de 20 minutos, três dias da semana foram considerados sedentários. Dislipidemia e hipertensão foram consideradas de acordo com diagnóstico clínico prévio, de acordo com as Diretrizes Brasileiras para essas doenças (Faludi e colaboradores, 2017; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2016). Índice de Massa Corporal (IMC) acima de $30\text{kg}/\text{m}^2$ foi considerado obesidade (World Health Organization, 2000).

- *Avaliação da Rigidez Arterial*

As ondas de pulso foram obtidas transcutaneamente pelo aparelho SphygmoCor® (**figura 1**) (AtCor Medical Pty Ltd, Austrália) com transdutores na topografia das artérias carótida direita e femoral direita. As medidas foram realizadas após repouso de 10 minutos com o indivíduo em posição supina. Para determinar a VOPcf, dois transdutores sensíveis à pressão foram colocados na pele das partes mais proeminentes das artérias carótida comum direita e femoral direita. O *software* usa a onda R do ECG e a base da onda de pulso para calcular o tempo e a velocidade em m/s que a onda leva para percorrer esse trecho, ou seja, a distância percorrida pelas ondas entre as artérias carótida direita e femoral direita (**figuras 2 e 3**), considerando o limite de velocidade de 10 m/s. Duas medidas foram realizadas sem diferença maior que 5% entre elas e a média das duas medidas representou a VOPcf (Van Bortel e colaboradores, 2012).



Figura 1. Figura ilustrativa do equipamento *SphygmoCor*®. Fonte: Acervo LACAP.

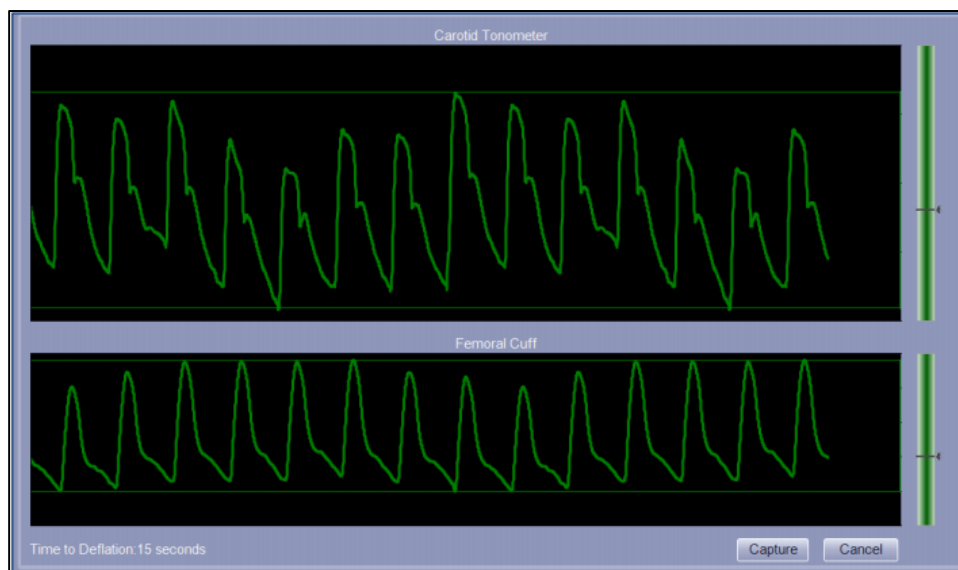


Figura 2. Tela de captura da velocidade de onda de pulso *SphygmoCor*®. Fonte: manual do *SphygmoCor*®.



Figura 3. Relatório referente à avaliação da velocidade de onda de pulso do equipamento *SphygmoCor*®. 1 – pulsos arteriais femorais e carotídeos registrados na medição; 2 – gráfico geral do indivíduo no contexto de outras pessoas saudáveis da mesma idade; 3 – gráfico da população geral europeia; 4 – FC em batimentos por minuto; 5 – VOPcf em m/s; 6 – tempo de trânsito de pulso; 7 – controle de qualidade da medição; 8 – avaliações. Fonte: manual do *SphygmoCor*® modificado.

- *Exame laboratorial:* Os exames laboratoriais clínicos foram realizados após jejum de 12 horas. Colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), triglicerídeos (TG), glicose (mg/dL) e níveis de HbA1c foram determinados usando métodos padrão no laboratório clínico.

Análise Estatística

O tamanho amostral mínimo calculado foi de 50 sujeitos e foi determinado *a priori* por meio do *software* GPower 3.1.9 (Brunsbüttel, Alemanha), considerando como desfecho

principal a variável VOPcf (Elias, 2018), diferença média e desvio padrão com $\alpha=0,05$, $\beta=80\%$, $d=0,85$ e razão de alocação de 1:1 para o teste bicaudal. Os dados descritivos foram apresentados como média e desvio padrão. O teste de *Shapiro-Wilk* verificou a distribuição dos dados. A curva característica de operação do receptor (ROC) analisou os valores limites ótimos selecionados para cada idade considerando VOPcf de acordo com o estudo de Valores de Referência para Rigidez Arterial (2010). O intervalo de confiança (IC95%) foi utilizado para determinar a capacidade das variáveis clínicas, sendo o limite inferior $>0,50$. Posteriormente, foram identificados os pontos de corte das variáveis que obtiveram áreas significativas sob a curva ROC, com os respectivos valores de sensibilidade e especificidade. O Teste *t* de *Student* foi usado para comparar os valores médios e o Teste Exato de *Fisher* foi usado para comparar variáveis de categorias entre os subgrupos de análise com valores acima e abaixo do valor de corte estabelecido para VOPcf. A análise de regressão multivariada também foi realizada para identificar os determinantes da VOPcf no DM2. A correlação de *Pearson* foi usada para investigar a relação entre VOPcf e glicose, e VOPcf e Hb1Ac. Todos os testes foram realizados no *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) e valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

Foram recrutados inicialmente 53 participantes, 2 foram excluídos por apresentarem diagnóstico de pré-diabetes, portanto, 51 participantes foram incluídos na amostra final deste estudo. A **Tabela 1** mostra a caracterização da amostra subdividida em características gerais, fatores de risco, medicamentos e hemograma.

Tabela 1. Características clínicas, antropométricas, comorbidades, medicamentos e exame de sangue.

<i>Dados gerais e clínicos</i>	N = 51
Idade, anos	53,57 (9,35)
Homens, n (%)	28 (55)
Peso, kg	86,11 (16,91)
Altura, m	1,69 (0,11)
Tempo de Diagnóstico, meses	87,4 (69,8)
Índice de Massa Corporal, kg/m ²	30,46 (5,29)
Menopausa, n (%)	13 (25)
Pressão Sistólica Braquial, mmHg	138,65 (19,43)
Pressão Diastólica Braquial, mmHg	82,49 (10,50)
Pressão de Pulso, mmHg	41,69 (10,75)
Pressão Arterial Média, mmHg	100,43 (13,29)
Frequência Cardíaca, bpm	70,43 (9,13)
VOPcf, m/s	9,17 (1,72)
<i>Fatores de Risco</i>	
Obesidade, n (%)	26 (50)
Classe I, n (%)	16 (61)
Classe II, n (%)	8 (31)
Classe III, n (%)	2 (8)
Fumante, n (%)	5 (10)
Sedentário, n (%)	19 (35)
Hipertensão, n (%)	28 (51)
Dislipidemia, n (%)	23 (45)
<i>Medicamentos</i>	
Inibidor SGLT 2, n (%)	10 (20)
Sulfonilureia, n (%)	13 (25)
Biguanida, n (%)	15 (29)
Gliptina, n (%)	7 (14)
Insulina, n (%)	17 (33)
Diurético, n (%)	8 (16)
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina, n (%)	2 (4)
Bloqueadores do receptor de angiotensina II, n (%)	18 (35)

Beta-Bloqueador, n (%)	7 (14)
Redutor de lipídios, n (%)	11 (20)

Exame de Sangue

Insulina, mg/dL	14,18 (8,85)
Glicose, mg/dL	147,79 (51,60)
Hb1Ac, % [mmol/mol]	8,22 (1,80) [66]
HDL-c, mg/dL	45,92 (15,31)
LDL-c, mg/dL	103,09 (42,49)
Triglicérides, mg/dL	183,62 (128,20)
Colesterol Total, mg/dL	179,16 (45,99)

Os dados apresentados são descritos em média (desvio padrão) ou em número de indivíduos (n) e percentual; VOPcf: velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral; SGLT-2: co-transportador 2 de sódio/glicose; Hb1Ac: hemoglobina glicada; HDL-c: colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol de lipoproteína de baixa densidade.

Para avaliar a utilidade da VOPcf como indicador de rigidez arterial para indivíduos com DM2, foi construída uma curva de característica de operação do receptor (ROC) (**Figura 4**) com valor de área sob a curva (AUC) de 0,932 ($p < 0,001$) utilizando o programa *Sigma Plot* 11.0. Além disso, uma VOPcf de 7,9 m/s foi identificada como ponto de corte com sensibilidade de 90% e especificidade de 80%. Os valores positivos e negativos da curva foram 4,52 e 0,12, respectivamente.

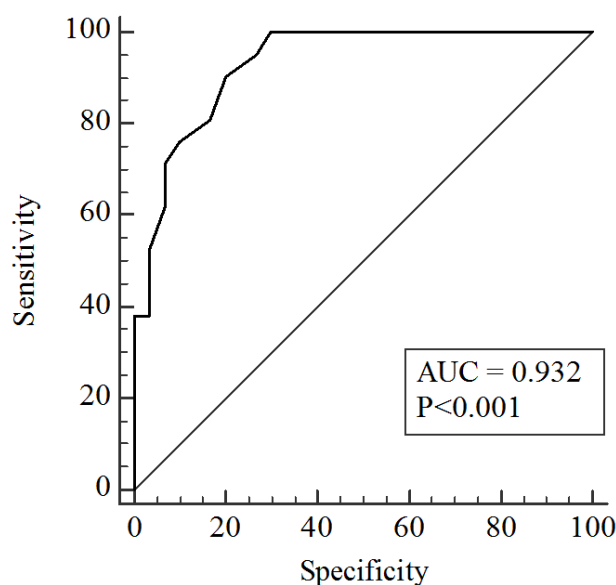


Figura 4. Curva de característica de operação do receptor de velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral como um indicador de rigidez arterial para pacientes com DM2. AUC: área sob a curva.

Na **Tabela 2** é apresentada a comparação entre um subgrupo de pacientes com VOPcf <7,9 m/s e VOPcf ≥ 7,9 m/s de idade, IMC, glicose, Hb1Ac, obesidade, hipertensão, estado sedentário e dislipidemia. Para o grupo com valores de VOPcf ≥ 7,9m/s observou-se valores significativamente maiores de Hb1Ac, obesos e indivíduos com dislipidemia.

Tabela 2. Comparação de dados gerais e fatores de risco discriminado pelos valores acima e abaixo do valor de corte estabelecido para velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral.

	VOPcf <7.9 (n = 23)	VOPcf >7.9 (n = 28)	<i>p</i>
VOPcf, m/s	6,69 (0,71)	9,19 (1,77)	0,000
Idade, anos	53,78 (10,29)	53,39 (8,69)	0,886
IMC, kg/m ²	29,04 (4,98)	31,67 (5,30)	0,076
Glicose, mg/dL	130,87 (29,10)	153,07 (35,23)	0,077
Hb1Ac, %	7,22 (1,05)	8,97 (1,85)	0,006
Obesidade, n (%)	8 (35)	18 (64)	0,036
Hipertensão, n (%)	14 (61)	14 (50)	0,438
Sedentarismo, n (%)	7 (25)	12 (43)	0,361
Dislipidemia, n (%)	6 (21)	17 (74)	0,013
Gênero, Mulher, n (%)	12 (52)	11 (39)	0,357

Os dados são apresentados como média (desvio padrão). VOPcf: velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral; IMC: índice de massa corporal; Hb1Ac: hemoglobina glicada.

Na **Tabela 3** estão apresentados os resultados da regressão multivariada identificando a influência dos fatores clínicos e de comorbidades na VOPcf.

Tabela 3. Análise de regressão multivariada para as variáveis que influenciam a velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral.

Variáveis	Coefficiente de Regressão	95% CI	<i>p</i>
Idade	0,029	-0,026 – 0,085	0,283
Glicose	0,001	4,027 – 0,000	0,046
Hb1Ac	-0,001	-0,000 – 8,968	0,047
IMC	0,132	-0,033 – 0,298	0,113
Obesidade	0,154	-1,565 – 1,813	0,852
Hipertensão	1,736	0,685 – 2,788	0,001
Sedentarismo	-0,264	-1,249 – -0,719	0,596
Dislipidemia	-1,181	-2,132 – -0,231	0,016

IC: intervalo de confiança; Hb1Ac: hemoglobina glicada; IMC: índice de massa corporal.

Na correlação de *Pearson*, uma correlação positiva e significativa foi observada entre VOPcf e glicose ($r = 0,62$, $p = 0,0003$) e VOPcf e Hb1Ac ($r = 0,55$, $p = 0,0031$).

DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram: I) Um ponto de corte VOPcf de 7,9 m/s foi estabelecido para indivíduos com DM2 como um valor indicativo de rigidez arterial para essa população; II) Um subgrupo com VOPcf $\geq 7,9$ m/s apresentou maiores valores de Hb1Ac, obesidade e dislipidemia quando comparado ao grupo com VOPcf $<7,9$ m/s. III) Correlação positiva e significativa entre VOPcf e glicose e VOPcf e Hb1Ac IV) Glicose, Hb1Ac, hipertensão e dislipidemia foram fatores determinantes de VOPcf no DM2; V) Até onde sabemos, este estudo é o primeiro a delinear um indicativo do valor discriminativo da rigidez arterial para indivíduos com DM2.

É bem conhecido que a VOPcf é um importante marcador de RA e preditor de riscos cardiovasculares (The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration, 2010; Townsend e colaboradores, 2015). Embora alguns estudos já tenham relatado valores de corte para populações em geral (Baldo e colaboradores, 2018; de Mendonça e colaboradores, 2018; Díaz e colaboradores, 2014; Pereira e colaboradores, 2011; Tolezani e colaboradores, 2014), indivíduos com diagnóstico de diabetes não foram incluídos nestas pesquisas. Esses estudos buscaram estabelecer um valor de referência para a velocidade da onda de pulso para suas populações e avaliar a importância da avaliação da VOPcf na previsão de eventos cardiovasculares, contribuindo assim para um melhor entendimento da RA.

Mendonça e colaboradores (2018) sugeriram valores de referência de VOP para pacientes normotensos ($9,11 \pm 0,16$ m/s), hipertensos controlados ($9,12 \pm 0,18$ m/s) e não controlados ($9,42 \pm 2,2$ m/s). Na Argentina, Díaz e colaboradores (2014) relataram um valor de VOP de 8,4 m/s para pacientes entre 60 e 70 anos. No Uruguai, Farro e colaboradores (2012) relataram um valor de VOP de 10,4 m/s para pacientes hipertensos com menos de 60 anos de idade. No Brasil, para pacientes saudáveis com idade entre 55 e 65 anos, Baldo e colaboradores (2018) relataram um valor médio de VOPcf de $9,48 \pm 1,39$ m/s. Um estudo europeu (The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration, 2010) com dados de diferentes centros mostrou valores de VOPcf de 9,3 m/s e 11,1 m/s em pacientes idosos normotensos e hipertensos, respectivamente, e Fu e colaboradores (2015) relataram um valor de VOPcf de 12,5 m/s para pacientes chineses com hipertensão.

De acordo com Banegas e Townsend (2020), a disponibilidade de valores de corte ou discriminativos são importantes para uma melhor avaliação da RA como biomarcador vascular e sua detecção precoce é importante na prevenção do avanço da RA. Esses estudos anteriores não consideraram pacientes com DM2 e, embora com uma amostra não expressiva, foi possível identificar um valor de corte de VOPcf de 7,9 m/s para indivíduos com DM2, o que pode ser útil para maior precisão na estimativa do risco de DCV.

Conforme relatado anteriormente, indivíduos com diabetes apresentam maiores valores de VOP e maior risco de aumento da RA em comparação com indivíduos não diabéticos, o que é atribuído a alguns fatores como disfunção endotelial, inflamação de baixo grau, formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) na parede do vaso resultante na perda de elasticidade e na reticulação do colágeno intermolecular (Aronson, 2003; Chirinos e colaboradores, 2013; Muhammad e colaboradores, 2017). Esses estudos reforçam o processo acelerado da RA na presença do diabetes, no entanto, considerar o aumento da rigidez arterial conforme definido em estudos anteriores, por exemplo, $VOP \geq 12$ m/s (de Backer e colaboradores, 2007) poderia negligenciar potenciais riscos e subsequentes cuidados de saúde e complicações.

Considerando a presença de comorbidades além do DM2, Lopes-Vicente e colaboradores (2017) explicam que cada fator de risco, como hipertensão, hiperglicemia, dislipidemia, interfere de forma independente por diferentes mecanismos, causando alterações negativas na função e estrutura dos vasos. Além disso, nossos achados na regressão múltipla concordam com os achados de Gottsäter e colaboradores (2015) em relação à influência da hiperglicemia e dislipidemia.

O impacto negativo da hipertensão na RA está bem estabelecido na literatura e um ponto interessante a ser destacado é o papel favorável do tratamento anti-hipertensivo para redução da RA, conforme demonstrado na meta análise de Ye e colaboradores (2018). Em nossa amostra, 50% dos indivíduos apresentavam diagnóstico de hipertensão em uso de medicamentos e, uma subanálise comparativa entre hipertensos e não hipertensos não revelou diferença estatística. Além disso, embora não haja um número maior de indivíduos hipertensos para o subgrupo VOPcf $\geq 7,9$ m/s (tabela 2), o fator de hipertensão demonstrou ser um fator determinante para RA. Ressalta-se também que hipertensão e diabetes coexistem em pacientes com alta prevalência (Tedesco, 2004), tornando os dados mais próximos da realidade clínica.

Tolezani e colaboradores (2014) atestaram que o papel dos lipídios nas propriedades das grandes artérias tem sido amplamente discutido e ainda é controverso. O autor descobriu que o perfil lipídico foi determinante na VOP e na distensão carotídea. Alguns estudos indicam que a relação entre VOP e perfil lipídico ocorre por meio de mecanismos como o desenvolvimento de placas ateroscleróticas, estresse oxidativo, inflamação local e sistêmica, disfunção endotelial e baixa biodisponibilidade de óxido nítrico (Tolezani e colaboradores, 2014; Ziemann e colaboradores, 2005). Portanto, nossos achados sobre a influência da dislipidemia na VOPcf são consistentes; além disso, pacientes dislipidêmicos com DM2 apresentaram maiores valores de VOP quando divididos em grupos acima e abaixo de 7,9 m/s, reforçando a importância de estabelecer esse ponto de corte.

Em relação à correlação entre VOPcf e glicose, VOPcf e Hb1Ac, nossos achados são consistentes com estudos anteriores (Liang e colaboradores, 2012). Liang e colaboradores (2012) explicam que altos níveis de glicose circulante em longo prazo levam à formação de AGEs, que resultam da glicação de proteínas não enzimáticas criando ligações cruzadas irreversíveis em proteínas de tecidos estáveis. Isso também pode explicar a influência que a glicose e a Hb1Ac têm sobre a RA, demonstrado na análise de regressão multivariada deste estudo. Além disso, alguns estudos indicam que a relação entre diabetes e as propriedades elásticas das artérias ocorre precocemente, mesmo durante um estado pré-diabético de resistência à insulina (Gottsäter e colaboradores, 2015).

Embora alguns estudos anteriores tenham demonstrado a obesidade como um potencial fator determinante para RA (Baier, 2018), nosso estudo não foi capaz de identificar o mesmo resultado. Nossa amostra foi composta por 50% de obesos classe I (16), classe II (8) e classe III (2) pelo IMC (WHO, 2000) e em uma análise de subgrupo foi encontrado

maior número de obesos (geral) para aqueles VOPcf $\geq 7,9$ m/s. Além disso, é importante assumir que o IMC é uma medida imprecisa do conteúdo de gordura corporal e, conseqüentemente, do peso saudável. Medidas adicionais, como circunferência da cintura, tem sido recomendada como mais indicativas de risco de doença cardiovascular, o que não foi controlado na presente investigação.

Apesar das evidências de diferenças de gênero para RA, alguns resultados ainda são controversos, provavelmente pelas características da amostra estudada (McEniery, 2005). Um fator de confusão poderia ser a idade média das mulheres e dos homens nesses achados (Zemtsovskaja, 2018; Kim, 2014). Além disso, o estrogênio tem demonstrado um efeito benéfico no processo de RA (Smulyan, 2001). A análise do subgrupo de gênero de acordo com o corte de VOPcf não demonstrou nenhuma diferença, 61% das mulheres estavam na menopausa e também se distribuíram de forma semelhante entre os grupos.

O presente estudo apresenta algumas limitações como a amostra relativamente pequena; por se tratar de um estudo transversal, não fornece informações sobre a evolução da VOPcf ao longo do tempo; coexistência de DM e comorbidades, embora a amostra seja representativa da população real com diagnóstico de DM, porém os resultados são verdadeiros para populações semelhantes à nossa. Entretanto, estes resultados tem potencial significativo aos profissionais que avaliam a VOPcf na prática e pesquisa clínica, uma vez que a RA tem sido amplamente estudada, além de ser uma importante referência de risco cardiovascular. Também reforçamos a importância do estudo, por ser o primeiro a sugerir um valor discriminativo de RA para a população com diagnóstico de diabetes.

Em conclusão, um valor indicativo de VOPcf de 7,9 m/s apresentou ser um corte razoável para RA em pacientes com diagnóstico de DM2. O valor identificado também foi capaz de discriminar condições clínicas e comorbidades. Glicose, Hb1Ac, hipertensão e dislipidemia foram fatores determinantes de VOPcf no DM2. É importante ressaltar que um limiar visa simplificar a discriminação na prática clínica, porém o valor não é o ponto de corte para identificação binária do status de risco cardiovascular do paciente devido à natureza multifatorial. Desse modo, há reforço para estratégias preventivas e contínuas ao DM2 com foco na manutenção dos níveis glicêmicos adequados, bem como no atendimento à hipertensão e dislipidemia. A confirmação deste valor discriminativo em populações maiores é recomendada.

REFERÊNCIAS

- American Diabetes Association. (2019). 2. Classification and diagnosis of diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*. *Diabetes Care*, 42(Supplement 1), S13–S28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
- Baier, D., Teren, A., Wirkner, K., Loeffler, M., & Scholz, M. (2018). Parameters of pulse wave velocity: Determinants and reference values assessed in the population-based study LIFE-Adult. *Clinical Research in Cardiology*, 107(11), 1050–1061. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1278-3>
- Baldo, M. P., Cunha, R. S., Molina, M. del C. B., Chór, D., Griep, R. H., Duncan, B. B., Schmidt, M. I., Ribeiro, A. L. P., Barreto, S. M., Lotufo, P. A., Bensenor, I. M., Pereira, A. C., & Mill, J. G. (2018). Carotid-femoral pulse wave velocity in a healthy adult sample: The ELSA-Brasil study. *International Journal of Cardiology*, 251, 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.075>
- Banegas, J. R., & Townsend, R. R. (2020). Arterial stiffness and reference values. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 73(1), 11–13. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.07.004>
- Cecelja, M., & Chowienczyk, P. (2012). Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovascular Disease*, 1(4), 1–10. <https://doi.org/10.1258/cvd.2012.012016>
- Chen, Y., Huang, Y., Li, X., Xu, M., Bi, Y., Zhang, Y., Gu, W., & Ning, G. (2009). Association of arterial stiffness with HbA1c in 1,000 type 2 diabetic patients with or without hypertension. *Endocrine*, 36(2), 262–267. <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9221-z>
- de Mendonça, G. S., de Souza, D. F., de Alvarenga Cunha Brunelli, A. C., de Oliveira Peres, C. I., Freitas, E. G. B., Lacerda, G. N., Dorneles, M. C., Peixoto, A. J., & Ferreira-Filho, S. R. (2018). Arterial stiffness in elderly patients with normotension and hypertension in Brazil. *The Journal of Clinical Hypertension*, 20(9), 1285–1293. <https://doi.org/10.1111/jch.13358>
- Díaz, A., Galli, C., Tringler, M., Ramírez, A., & Cabrera Fischer, E. I. (2014). Reference values of pulse wave velocity in healthy people from an urban and rural Argentinean Population. *International Journal of Hypertension*, 2014, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2014/653239>
- Eliás, M.F., Crichton, G.E., Dearbom P.J., Robbins, M.A., Abhayaratna, W.P. (2018). Associations between type 2 diabetes mellitus and arterial stiffness: a prospective analysis based on the Maine-Syracuse study. *Pulse (Basel)*, 5(1-4):88-98.

- Faludi, A., Izar, M., Saraiva, J., Chacra, A., Bianco, H., Afiune Neto, A., Bertolami, A., Pereira, A., Lottenberg, A., Sposito, A., Chagas, A., Casella-Filho, A., Simão, A., Alencar Filho, A., Caramelli, B., Magalhães, C., Magnoni, D., Negrão, C., Ferreira, C., ... Salgado Filho, W. (2017). Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 109(1). <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>
- Farro, I., Bia, D., Zócalo, Y., Torrado, J., Farro, F., Florio, L., Olascoaga, A., Alallón, W., Lluberas, R., & Armentano, R. L. (2012). Pulse wave velocity as marker of preclinical arterial disease: reference levels in a Uruguayan population considering wave detection algorithms, path lengths, aging, and blood pressure. *International Journal of Hypertension*, 2012, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2012/169359>
- Gottsäter, M., Östling, G., Persson, M., Engström, G., Melander, O., & Nilsson, P. M. (2015). Non-hemodynamic predictors of arterial stiffness after 17 years of follow-up: The Malmö Diet and Cancer study. *Journal of Hypertension*, 33(5), 957–965. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000520>
- Haskell, W. L., Lee, I.-M., Pate, R. R., Powell, K. E., Blair, S. N., Franklin, B. A., Macera, Caroline A., C. A., Heath, G. W., Thompson, P. D., & Bauman, A. (2007). Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116(9), 1081–1093. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185649>
- Kim, J.-Y., Park, J.B., Kim, D.S., Kim, K.S., Jeong, J.W., Park, J.C., et al. (2014). Gender difference in arterial stiffness in a multicenter cross-sectional study: the Korean arterial aging study (KAAS). *Pulse (Basel)*, 2(1-4):11-17.
- Liang, J., Zhou, N., Teng, F., Zou, C., Xue, Y., Yang, M., Song, H., & Qi, L. (2012). Hemoglobin A1c levels and aortic arterial stiffness: the cardiometabolic risk in Chinese (CRC) Study. *PLoS ONE*, 7(8), e38485. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038485>
- Lopes-Vicente, W. R. P., Rodrigues, S., Cepeda, F. X., Jordão, C. P., Costa-Hong, V., Dutra-Marques, A. C. B., Carvalho, J. C., Alves, M. J. N. N., Bortolotto, L. A., & Trombetta, I. C. (2017). Arterial stiffness and its association with clustering of metabolic syndrome risk factors. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 9(1), 87. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0286-1>
- Mancia, G., de Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Heagerty, A.M., Kjeldsen, S.E., et al. (2007) Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force

- for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 25(8):1749.
- McEniery, C.M., Yasmin, Hall, I.R., Qasem, A., Wilkinson, I.B., Cockcroft, J.R. (2005). Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Journal of American College of Cardiology*, 46(9):1753-1760.
- Paneni, F., Beckman, J. A., Creager, M. A., & Cosentino, F. (2013). Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European Heart Journal*, 34(31), 2436–2443. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq149>
- Prenner, S. B., & Chirinos, J. A. (2015). Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 238(2), 370–379. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.023>
- Sharif, S., Visseren, F. L. J., Spiering, W., Jong, P. A., Bots, M. L., Westerink, J., & on behalf of the SMART study group. (2019). Arterial stiffness as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in people with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 36(9), 1125–1132. <https://doi.org/10.1111/dme.13954>
- Smulyan, H., Asmar, R.G., Rudnicki, A., London, G.M., Safar, M.E. (2001). Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *Journal of American College of Cardiology*, 37(5):1374–80.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia (Org.). (2016). 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. 103.
- Tedesco, M.A., Natale, F., Di Salvo, G., Caputo, S., Capasso, M., Calabró, R. (2004) Effects of coexisting hypertension and type II diabetes mellitus on arterial stiffness. *Journal of Human Hypertension*, 18(7):469-473.
- The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. (2010). Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'Establishing normal and reference values'. *European Heart Journal*, 31(19), 2338–2350. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165>
- Tolezani, E. C., Costa-Hong, V., Correia, G., Mansur, A. J., Drager, L. F., & Bortolotto, L. A. (2014). Determinants of functional and structural properties of large arteries in healthy individuals. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. <https://doi.org/10.5935/abc.20140124>
- Tomiyama, H., Yamashina, A., Arai, T., Hirose, K., Koji, Y., Chikamori, T., Hori, S., Yamamoto, Y., Doba, N., & Hinohara, S. (2003). Influences of age and gender on

- results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement*/a survey of 12 517 subjects. *Atherosclerosis*. 166, 303-309.
- Townsend, R. R., Wilkinson, I. B., Schiffrin, E. L., Avolio, A. P., Chirinos, J. A., Cockcroft, J. R., Heffernan, K. S., Lakatta, E. G., McEniery, C. M., Mitchell, G. F., Najjar, S. S., Nichols, W. W., Urbina, E. M., & Weber, T. (2015). Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, *66*(3), 698–722. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000033>
- Van Bortel, L. M., Laurent, S., Boutouyrie, P., Chowienczyk, P., Cruickshank, J. K., De Backer, T., Filipovsky, J., Huybrechts, S., Mattace-Raso, F. U. S., Protogerou, A. D., Schillaci, G., Segers, P., Vermeersch, S., & Weber, T. (2012). Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity: *Journal of Hypertension*, *30*(3), 445–448. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0>
- World Health Organization (Org.). (2000). *Obesity: Preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation*. World Health Organization.
- Yamamoto, A., Katayama, Y., Tomiyama, K., Hosoi, H., Hirata, F., & Yasuda, H. (2005). A short-term admission improved brachial-ankle pulse wave velocity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *70*(3), 248–252. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.04.009>
- Ye, L., Yang, X., Hu, J., Chen, Q., Wang, J., Li, X. (2018). Impact of antihypertensive agents on arterial stiffness in hypertensive patients. *International Journal of Cardiology*, *273*:207-212.
- Yiming, G., Zhou, X., Lv, W., Peng, Y., Zhang, W., Cheng, X., Li, Y., Xing, Q., Zhang, J., Zhou, Q., Zhang, L., Lu, Y., Wang, H., & Tang, B. (2017). Reference values of brachial-ankle pulse wave velocity according to age and blood pressure in a central Asia population. *PLOS ONE*, *12*(4), e0171737. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171737>
- Zemtsovskaja, G., Abina, J., Meigas, K., Pilt, K., Viigimaa, M. (2018). Pulse wave velocity and its gender-related associations with cardiovascular risk factors in a high cardiovascular risk population. *Archives of Medical Science - Atherosclerotic Disease*. 2018;3:e99-e105.

Zieman, S. J., Melenovsky, V., & Kass, D. A. (2005). Mechanisms, Pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(5), 932–943. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29>

ESTUDO II

Medidas de rigidez arterial: elas predizem a aptidão cardiorrespiratória em indivíduos diagnosticados com diabetes tipo 2?

Arterial stiffness measurements: do they predict cardiorespiratory fitness in type 2 diabetic individuals?

Autores: Clara I. Monteiro, Rodrigo P. Simões, Alessandro D. Heubel, Claudio D. da Silva, Paula A. Ricci, Ariane Petronilho, Audrey Borghi-Silva, Renata G. Mendes.

Submetido para a *European Journal of Clinical Investigation* – Fator de impacto 3,481

RESUMO

OBJETIVO: Identificar a relação entre rigidez arterial e aptidão cardiorrespiratória (ACR), especificamente pico de consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) e a inclinação de eficiência de consumo de oxigênio (OUES) em indivíduos com diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2).

MÉTODOS: Estudo transversal, observacional e descritivo de 32 indivíduos com diagnóstico de DM2. Todos os indivíduos foram submetidos a uma avaliação inicial composta de dados pessoais, medicamentos e anamnese; avaliação da rigidez arterial com *SphygmoCor*® e teste de exercício cardiopulmonar (TECP) em esteira ergométrica (Super ATL) em dias separados. O dispositivo *Oxycon Mobile*® (Mijnhardt/Jäger) foi utilizado para capturar as variáveis de ACR. O $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ foi identificado como o maior valor nos últimos 30 segundos do TCPE; a OUES foi determinada pela regressão linear em razão da transformação logarítmica da ventilação. A análise estatística compreendeu correlação de *Pearson* e análise de regressão linear realizada no *SigmaPlot* 11.0. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS: Foi identificada correlação significativa entre a rigidez arterial e a ACR: índice de aumento (AIx) e OUES ($p: 0,001$; $r: -0,53$); AIx corrigido para frequência cardíaca (AIx@75) e $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ ($p: 0,005$; $r: -0,48$) e OUES ($p: 0,047$; $r: -0,35$). Na regressão linear, foi observada associação entre AIx e OUES ($p: 0,002$; $r^2: 0,284$) e AIx@75 e $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ ($p: 0,005$; $r^2: 0,231$).

CONCLUSÃO: A rigidez arterial foi associada à ACR em indivíduos com DM2. Esses resultados contribuem para o corpo de evidências que associa as propriedades funcionais das artérias à ACR e sugere maior atenção para essa importante variável vascular.

Palavras-chave: índice de aumento; consumo de oxigênio; inclinação da eficiência de consumo de oxigênio; diabetes *Mellitus* tipo 2.

INTRODUÇÃO

A rigidez arterial (RA) é amplamente reconhecida como um biomarcador cardiovascular prognóstico clinicamente relevante e independente (Boutouyrie e colaboradores, 2014). Comorbidades como hipertensão, obesidade e diabetes impactam negativamente na RA, pois aceleram o processo inflamatório, contribuindo negativamente com o dano vascular (Petrie e colaboradores, 2018). Hemodinamicamente, a RA resulta em aumento da velocidade da onda de pulso (VOP) e uma onda de pressão refletida antecipada para o coração (Binder e colaboradores, 2006). Como consequência, há um pico de pressão sistólica intensificado e uma pressão de perfusão miocárdica diminuída (Binder e colaboradores, 2006).

Uma medida alternativa de avaliação da carga infligida nas paredes arterial central e ventricular (Laurent e colaboradores, 2006) é o índice de amplificação (AIx), uma medida indireta que traduz a magnitude que a pressão de pulso central é responsável pela onda de pulso refletida (Binder e colaboradores, 2006). Este índice é influenciado pelo diâmetro e elasticidade das pequenas artérias e arteríolas (Wilkinson e colaboradores, 2000).

Indivíduos com diagnóstico de diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) apresentam alta taxa de prevalência de doença cardiovascular (Einarson e colaboradores, 2018). Estudos mostram que há aumento acelerado da RA e mudanças significativas na hemodinâmica central (Prenner & Chirinos, 2015), função e estrutura cardíaca (Devereux e colaboradores, 2000) em indivíduos diagnosticados com DM2. Produtos finais de glicação avançada (AGEs) nas paredes da artéria elástica foram atribuídos como um fator causal de disfunção vascular e aumento da RA (Brooks e colaboradores, 2001; Sacre e colaboradores, 2012)

Wilkerson e colaboradores (2011) também demonstraram função vascular e músculo esquelético comprometidos em indivíduos com DM2, com vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo prejudicado e densidade capilar reduzida e hemodinâmica capilar disfuncional. Além disso, Baldi e colaboradores (2003) encontraram o DM2 associado à redução da aptidão cardiorrespiratória (ACR) e menor consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$). Nesse sentido, o sistema vascular é um componente da capacidade do organismo em fornecer oxigênio aos músculos esqueléticos durante o exercício físico, contribuindo para a ACR.

Além do $\dot{V}O_2$, a curva de eficiência de consumo de oxigênio (OUES) foi investigado como uma função da reserva cardiopulmonar que indica a eficácia com que o oxigênio é extraído e levado para o corpo, tendo como vantagem não ser afetado pela intensidade do exercício (Baba e colaboradores, 1996). Gajanand e colaboradores (2019) mostraram que a OUES pode oferecer uma medida submáxima válida para ACR para indivíduos com

diagnóstico de DM2, integrando funções cardiovasculares, musculoesqueléticas e respiratórias. Além disso, é representada por um modelo de ajuste de curva logarítmica para descrever a resposta ventilatória ao exercício, uma inclinação mais acentuada indica melhor consumo de oxigênio (Baba e colaboradores, 1996).

Mais especificamente, a associação entre aumento da RA e diminuição da ACR foi verificada anteriormente na população jovem, idosa e obesa (Binder e colaboradores, 2006; Augustine e colaboradores, 2016). Respostas integradas são ativadas em sistemas fisiológicos para fornecer ou melhorar a capacidade de sustentar o exercício físico (Wasserman, 1999). A resposta cardiovascular pelo débito cardíaco máximo se correlaciona diretamente com ACR e $\dot{V}O_2$ (Engblom e colaboradores, 2010). Edwards & Lang (2005) demonstraram que uma melhor ACR reflete em uma carga sistólica e um AIX mais baixos. ACR mais alta e seu benefício anti-inflamatório também afetam favoravelmente a estrutura e função vascular (Abramson & Vaccarino, 2002).

Portanto, parece haver uma associação bidirecional entre RA e ACR, que ainda não foi explorada para a população com DM2. Este estudo teve como objetivo avaliar a associação entre RA e ACR em indivíduos com diagnóstico de DM2. A hipótese do estudo é a presença de associação negativa entre RA e ACR em indivíduos com DM2.

MÉTODOS

Desenho do estudo e participantes

Um estudo transversal, observacional e descritivo realizado no período de novembro de 2018 a março de 2019 em uma amostra de 32 indivíduos com diagnóstico de DM2 (American Diabetes Association, 2019), com idade entre 35 e 75 anos de ambos os sexos e que concordaram em participar do estudo. Os critérios de não inclusão foram indivíduos com história de cardiopatia clinicamente comprovada e/ou por meio de exames, cirurgia vascular de carótida, artéria femoral ou aórtica, hipertensão não controlada, distúrbios cognitivos que interferissem na compreensão do procedimento experimental, gestantes e usuárias de drogas não lícitas. Os critérios de exclusão foram fatores potencialmente prejudiciais para a qualidade das medições ou para tornar o registro de ondas não confiável com captação de sinal baixo, indivíduos que não completam todas as avaliações. Este estudo está de acordo com os princípios expressos na Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade (n. parecer 2.814.754). Os indivíduos foram instruídos a evitar bebidas alcoólicas, café ou qualquer outra bebida estimulante na noite anterior e no dia da coleta de dados; não realizar atividades que exigissem

esforço físico de moderado a pesado no dia anterior à coleta de dados e não falar desnecessariamente durante a avaliação para evitar interferências durante a aquisição do sinal.

Protocolo do estudo

- Avaliação geral

Dados pessoais e anamnese foram coletados de todos os pacientes. Os indivíduos também foram questionados sobre medicamentos, história familiar e progressão e nível de atividade física. O nível de atividade física foi considerado de acordo com o Colégio Americano de Medicina Esportiva (Haskell e colaboradores, 2007): praticar menos de 30 minutos de atividade moderada cinco dias por semana ou atividade física intensa por menos de 20 minutos, três dias da semana foram considerados sedentários. Dislipidemia e hipertensão foram atestadas por diagnóstico clínico prévio e pelas diretrizes brasileiras para essas doenças (Faludi e colaboradores, 2017; Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2016). Índice de massa corporal (IMC) acima de 30 kg/m^2 foi considerado obesidade (World Health Organization, 2000).

- Avaliação da rigidez arterial

As ondas de pulso foram obtidas transcutaneamente pelo aparelho *SphygmoCor*® (AtCor Medical Pty Ltd, Austrália) com transdutores na topografia das artérias carótida e femoral direita. As medidas foram realizadas após 10 minutos de repouso na posição supina. Para determinar a velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (VOPcf), dois transdutores sensíveis à pressão foram colocados na pele, mais especificamente nas partes proeminentes da artéria carótida comum direita e femoral direita. O *software* utilizado identifica a onda R do eletrocardiograma e a base da onda de pulso para calcular o tempo e a velocidade em m/s que a onda leva para percorrer este trecho, ou seja, a distância percorrida pelas ondas entre as artérias carótida direita e femoral direita. Duas medidas foram realizadas sem diferença maior que 5% entre elas e a média das duas medidas foi considerada a VOPcf (Van Bortel e colaboradores, 2012).

A análise da onda de pulso também foi realizada pelo mesmo aparelho e foram obtidas a pressão arterial central sistólica e diastólica (PAS e PAD, respectivamente) e a pressão central de pulso (PP) para obtenção do índice de amplificação (AIx). O AIx é definido como a diferença entre o segundo e o primeiro pico de pressão sistólica, denominada pressão de aumento (PA), expressa como uma porcentagem da pressão de pulso (PP: a diferença entre a pressão sistólica e diastólica) ($\text{AIx}\% = [\text{PA} / \text{PP}] \times 100$). Esse índice mede o aumento da PA durante a sístole devido ao reflexo das ondas de pressão que viajam para a frente da circulação periférica. A PA pode ser considerada uma medida indireta da

elasticidade arterial, sendo obtido pela diferença entre o segundo pico sistólico (referente à onda refletida) e o primeiro pico (onda resultante da sístole ventricular). Para evitar a variabilidade interindividual secundária à frequência cardíaca, o AIx foi corrigido para uma frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto (AIx@75) (O'Rourke, M. F., 2015).

- *Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)*

O TECP foi realizado na mesma semana e no mesmo período do dia da avaliação da rigidez arterial, evitando qualquer influência do ritmo circadiano, mas em dias diferentes. O teste foi realizado em esteira ergométrica (**figura 1**) (Super ATL, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil) com protocolo incremental em etapas de Bruce (1973) e na presença de um cardiologista. As variáveis ventilatórias e metabólicas foram registradas em sistema portátil *Oxycon Mobile*® (Mijnhardt/Jäger, Würzburg, Alemanha). Os indivíduos foram incentivados a realizar o teste até a exaustão e os critérios para interrupção do teste foram os descritos por Balady e colaboradores (2010). O $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ foi identificado como o maior valor observado durante os 30 segundos finais do teste (Balady e colaboradores, 2010). A OUES foi determinada por regressão linear em razão da transformação logarítmica da ventilação (VE) e do $\dot{V}O_2$ obtido a cada minuto do TECP usando a seguinte equação ($\dot{V}O_2 = a \log VE + b$), fornecendo um modelo matemático preciso para a análise das trocas gasosas respiratórias durante o exercício incremental (Baba e colaboradores, 1996). Nesta equação, a constante 'a' representa o coeficiente OUES e 'b' representa a interceptação.



Figura 1. Figura ilustrativa do teste de exercício cardiopulmonar. Fonte: acervo do Programa de Pós Graduação de Fisioterapia da UFSCar.

Análise Estatística

O cálculo amostral foi realizado a priori usando o *software GPower*® 3.1 (Kiel University, Alemanha). Considerando nosso tamanho de amostra de 32 indivíduos e um erro de 5%, o poder estatístico foi calculado em 80% com um tamanho de efeito de 0,46. Os dados descritivos foram apresentados como média e desvio padrão. O teste de *Shapiro-Wilk* verificou a distribuição dos dados. A correlação de *Pearson* foi usada para investigar a relação entre as medições de RA e $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ e entre as medições de RA e OUES. A análise de regressão linear também foi realizada para identificar preditores vasculares e equações para ACR ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$ e OUES) e o coeficiente de correlação intraclassa foi aplicado de acordo com a classificação de Hopkins (2000): 0 a 0,3 foi considerada uma correlação pequena, 0,31 a 0,49 moderada, 0,50 a 0,69 grande, 0,70 a 0,89 muito grande e 0,90 a 1,00 quase perfeita. Todos os testes foram feitos no *SigmaPlot* 11.0 (*Systat Software Inc.*, EUA) e valores significativos foram considerados quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

A **figura 2** abaixo apresenta o fluxograma do estudo, contendo o número inicial de indivíduos recrutados e o número dos inseridos na amostra final do estudo.

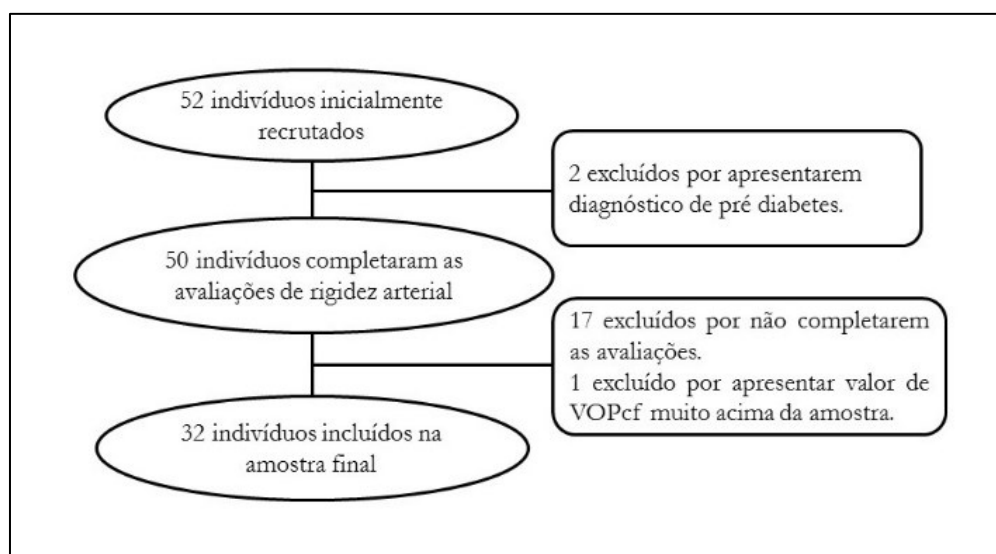


Figura 2. Fluxograma do estudo contendo número inicial e final da amostra.

A **Tabela 1** mostra as características gerais dos indivíduos, fatores de risco e medicamentos em uso.

Tabela 1. Características clínicas, fatores de risco e medicamentos em indivíduos com diabetes *Melittus* tipo 2.

<i>Características gerais</i>	N = 32
Idade, anos	54,2 (9,1)
Homens, n (%)	22 (66)
Peso, kg	85,5 (18,0)
Altura, m	1,72 (0,11)
Índice de Massa Corporal, kg/m ²	29,0 (5,1)
Menopausa, n (%)	7 (21)
Diagnóstico, meses	84,0 (70,7)
Hb1Ac, %	8,0 (1,8)
<i>Fatores de risco</i>	
Obesidade, n (%)	13 (41)
Fumante, n (%)	3 (9)
Sedentários, n (%)	20 (62)
Hipertensos, n (%)	14 (42)
Dislipidêmicos, n (%)	18 (54)
<i>Medicamentos</i>	
Inibidor SGLT 2, n (%)	7 (21)
Sulfonilureia, n (%)	10 (30)
Biguanida, n (%)	23 (70)
Gliptina, n (%)	4 (12)
Insulina, n (%)	8 (24)
Diurético, n (%)	5 (15)
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina, n (%)	1 (3)
Bloqueadores do receptor de angiotensina II, n (%)	8 (24)
Beta-Bloqueador, n (%)	3 (9)
Redutor de lipídeo, n (%)	8 (24)

Os dados apresentados são descritos em média (desvio padrão) e em porcentagem de indivíduos da amostra. SGLT-2: cotransportador 2 de sódio/glicose.

Os resultados de RA e do TECP estão descritos na **Tabela 2** e é possível notar que os indivíduos são classificados com baixa aptidão cardiorrespiratória, considerando o valor médio de 22,4 , mL/kg⁻¹.min⁻¹ (American College of Sports Medicine, 2013). De acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2016), 6 indivíduos foram considerados em estágios

1, 2 e 3 de hipertensão (1, 2 e 1, respectivamente). Em relação à amplificação da pressão de pulso, caracterizada pela diferença da pressão sistólica braquial e da pressão sistólica aórtica, os indivíduos encontram-se dentro da normalidade (Avolio e colaboradores, 2009).

Tabela 2. Variáveis de medidas de rigidez arterial em decúbito dorsal e pico de TCPE em esteira.

<i>Rigidez arterial e medidas hemodinâmicas</i>	
PAS, mmHg	123.3 (16.1)
PAD, mmHg	83.2 (8.7)
PP, mmHg	39.6 (11.7)
PAM, mmHg	99.2 (11.6)
FC, bpm	71.1 (10.4)
PA, mmHg	10.4 (5.7)
AIx, %	25.2 (8.8)
AIx@75, %	23.8 (7.5)
PBS, mmHg	135.5 (19.0)
PBD, mmHg	82.3 (8.6)
APP, mmHg	12.1 (4.9)
VOPcf, m/s	8.3 (1.5)
T*TP, ms	48.6 (8.5)
<i>Variáveis do teste de exercício cardiorrespiratório (pico)</i>	
FC, bpm	156.2 (20.2)
% FC _{max}	92.95 (19.6)
$\dot{V}O_2$, mL/kg ⁻¹ .min ⁻¹	22.4 (3.6)
PBS, mmHg	200.7 (30.7)
PBD, mmHg	101.1 (13.4)
VE/VCO ₂	36.6 (7.5)
OUES	2.0 (0.50)
RER	1.15 (0.12)
O ₂ P, mL/bat	12.6 (2.9)

Os dados são descritos como média (desvio padrão). PAS: pressão aórtica sistólica; PAD: pressão aórtica diastólica; PP: pressão de pulso; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; PA: pressão de aumento; AIx: índice de amplificação; AIx@75: AIx normalizado pela frequência cardíaca de 75 bat/min⁻¹; PBS: pressão braquial sistólica; PDB: pressão braquial diastólica; APP: amplificação da pressão de pulso; VOPcf: velocidade da onda de pulso carótido-femoral; T*TP: tempo de trânsito de pulso; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; VE/VCO₂: relação linear entre ventilação minuto e produção de dióxido de carbono; OUES: inclinação da eficiência de consumo de oxigênio; RER: razão de troca respiratória; %FC_{max}: frequência cardíaca máxima alcançada em porcentagem; O₂P: pulso de oxigênio.

A **Figura 3** mostra a correlação entre RA com $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ e OUES. Considerando as correlações significativas encontradas entre as medidas de ACR e RA, foi realizada uma análise de regressão linear simples (**Tabela 3**) e identificada relação fraca. Houve uma correlação significativa entre ambas as variáveis de RA com OUES; no entanto, a predição dos resultados da análise para OUES com AIX foi melhor do que AIX@75.

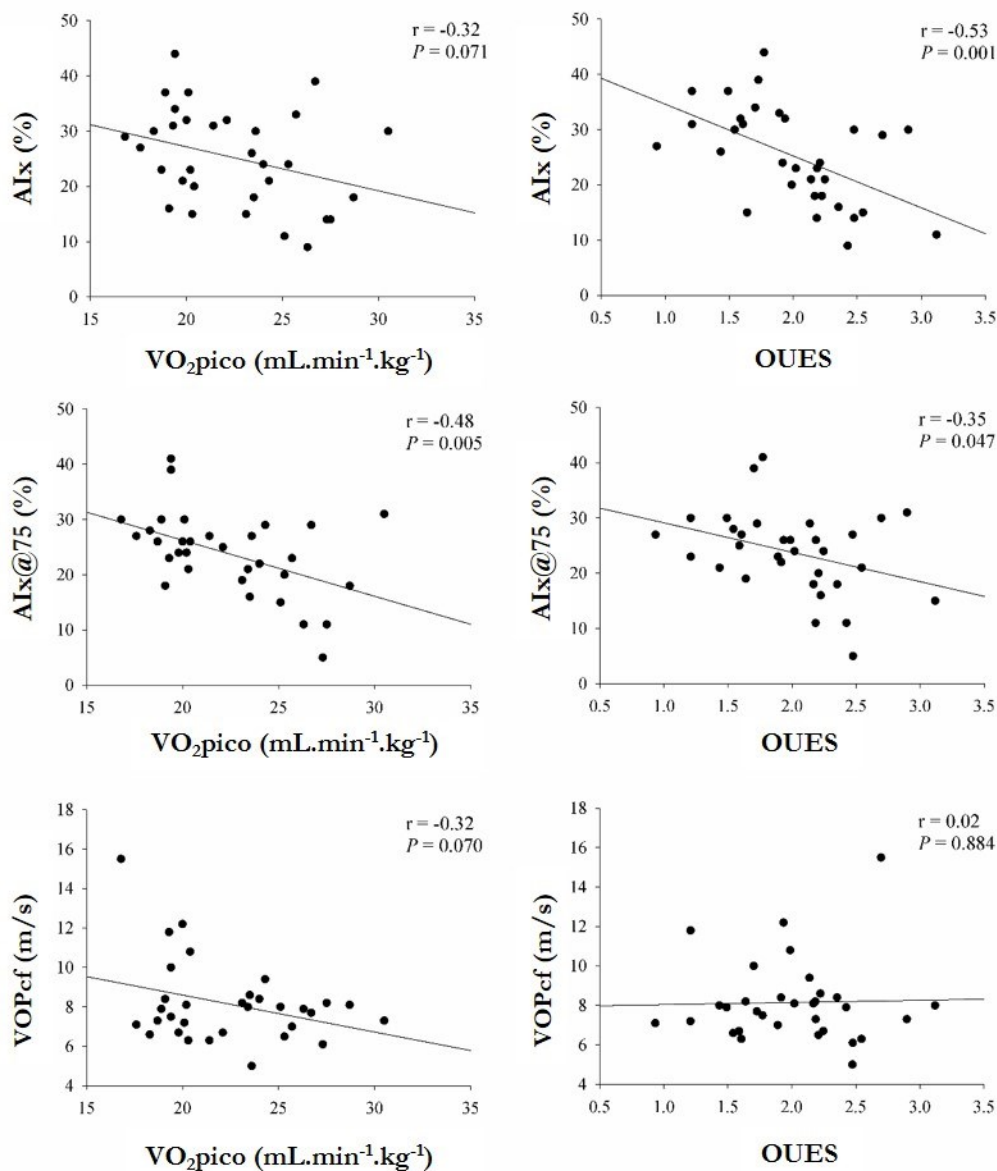


Figura 3. Correlações entre as medidas de rigidez arterial e consumo de oxigênio à direita e entre as medidas de rigidez arterial e inclinação de eficiência de consumo de oxigênio à esquerda. AIX: índice de amplificação; AIX@75: índice de amplificação padronizado para uma frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto; VOPcf: velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral.

O modelo de estimativa da OUES baseado no AIX foi capaz de explicar 28% da variância OUES, sendo obtida a seguinte equação preditiva: $OUES = 2,763 - (0,0303 \times AIX)$.

O coeficiente de regressão associado ao AIx foi 0,0303, sugerindo que cada aumento de uma unidade no AIx está associado a uma redução de 0,0303 unidade no OUES.

O modelo de estimativa do $\dot{V}O_{2pico}$ baseado no AIx@75 foi capaz de explicar 23% da variância do $\dot{V}O_{2pico}$, e a seguinte equação preditiva foi obtida: $\dot{V}O_{2pico}$ (mL·kg⁻¹·min⁻¹) = 27,819 - (0,229 × AIx@75). O coeficiente de regressão associado ao AIx@75 foi de 0,229, sugerindo que cada aumento de uma unidade no AIx@75 está associado a uma redução de 0,229 unidade no $\dot{V}O_{2pico}$.

Tabela 3. Modelo 1: modelo de estimativa de $\dot{V}O_{2pico}$ baseado em AIx@75; Modelo 2: modelo de estimativa OUES baseado em AIx.

Variável	Coeficiente	Erro padrão	P Valor
Modelo 1 – $\dot{V}O_{2pico}$			
R² 0,231			
Constante	27,819	1,890	<0,001
AIx@75 (%)	-0,229	0,0758	0,005
Modelo 2 – OUES			
R² 0,284			
Constante	2,763	0,234	<0,001
AIx (%)	-0,030	0,009	0,002

$\dot{V}O_{2pico}$: consumo de oxigênio; AIx@75: índice de aumento normalizado pela frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto; OUES: inclinação da eficiência de consumo de oxigênio; AIx: índice de aumento.

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre RA e ACR, nomeadamente $\dot{V}O_{2pico}$ e OUES, em indivíduos com diagnóstico de DM2. Os principais achados do estudo foram: I) há associação entre rigidez arterial (AIx e AIx@75) e ACR ($\dot{V}O_{2pico}$ e OUES); II) AIx@75 foi determinante para $\dot{V}O_{2pico}$ e AIx foi determinante para OUES.

Como mencionado anteriormente, o AIx é uma medida indireta da RA que representa a diferença entre o primeiro e o segundo pico sistólico expresso como uma porcentagem da pressão de pulso e é explicada pela onda de pulso refletida (Denham e colaboradores, 2016; Laurent e colaboradores, 2006; Janner e colaboradores, 2010). Desta forma, embora a VOP seja considerada como a medida padrão ouro para RA, AIx é uma

medida substituta para a carga infligida nas paredes arterial central e ventricular (Laurent e colaboradores, 2006).

Além disso, o AIx também é importante como um marcador independente de doença arterial coronariana prematura (Weber e colaboradores, 2004), um forte preditor independente de insuficiência cardíaca congestiva (Chirinos e colaboradores, 2012) e todas as causas de mortalidade (Vlachopoulos e colaboradores, 2010) em populações saudáveis e clínicas. Em uma população aparentemente saudável, Janner e colaboradores (2010) encontraram um valor médio de AIx: 21,8 para homens e 30,0 para mulheres. Além disso, Solanki e colaboradores (2018) observaram os seguintes resultados para indivíduos aparentemente saudáveis de 35 a 44 anos: AIx@75 - 30,03 com desvio padrão de 9,88, de 45 a 54 anos - 29,38 (11,37), 55 a 65 anos - 32,10 (11,85). Nossos achados em relação ao AIx corroboram esses valores encontrados na literatura.

Em pessoas com DM2, o estudo de Brooks e colaboradores (2001) revela um efeito direto da doença no AIx. O autor explica que essa influência pode ser decorrente de alterações na rigidez da parede arterial devido à glicação, calcificação e alterações na composição da matriz extracelular. Além de influenciar negativamente a medição vascular, o diabetes também é um preditor independente de doença cardiovascular e está associado a baixa ACR, que é outro fator de risco cardiovascular (Qiu e colaboradores, 2019).

A relação do AIx com as variáveis cardiorrespiratórias em indivíduos com DM2 ainda é pouco estudada, porém alguns estudos mostraram a influência do AIx no $\dot{V}O_2$ pico em outras populações (Binder e colaboradores, 2006; Denham e colaboradores, 2016). Binder e colaboradores (2006) avaliaram homens assintomáticos e obtiveram como resultado que o AIx é significativo e inversamente relacionado ao $\dot{V}O_2$ pico antes e após ajustes de fatores confundidores, como idade, frequência cardíaca (FC), índice de massa corporal e outros. Denham e colaboradores (2016) compararam dois grupos, atletas de endurance e grupo controle, e concluíram que existe diferença nos valores de AIx entre os grupos, mas essa diferença é atenuada quando os valores são normalizados pelo valor de $\dot{V}O_2$ pico. Além disso, eles concluíram que níveis moderados de ACR ajudam a atingir valores mais baixos de AIx, evitando carga adversa no coração e nas grandes artérias e mitigando o risco de eventos cardiovasculares futuros e mortalidade por todas as causas.

Denham e colaboradores (2016) explicam que a melhora do $\dot{V}O_2$ pico reflete adaptações cardiovasculares associadas ao exercício físico. O exercício aumenta as células progenitoras endoteliais circulantes conhecidas por manter a integridade da parede arterial interna. O alto estresse de cisalhamento laminar, a liberação subsequente de óxido nítrico

endotelial pelo óxido nítrico sintase e o aumento das células progenitoras endoteliais circulantes causado por sessões repetidas e prolongadas de exercícios resistidos, influenciam na redução da pressão arterial e AIx em atletas. Corroborando esses dados, Abramson & Vaccarino (2002) explicam que a ACR tem efeito anti-inflamatório e antitrombótico, que pode afetar a estrutura e função vascular. Esses estudos ajudam a explicar a relação encontrada entre as variáveis de RA e ACR.

Apesar de nossos achados em relação ao AIx corroborarem a literatura, os resultados relacionados à VOP ainda são contraditórios. Augustine e colaboradores (2016) obtiveram um resultado inversamente significativo entre VOP e $\dot{V}O_2$ máx em mulheres obesas de meia-idade; Tomoto e colaboradores (2017) também encontraram uma relação inversa significativa entre VOP e ACR. Por outro lado, alguns estudos também não encontraram relação significativa entre as variáveis cardiorrespiratórias e RA (Haapala e colaboradores, 2020; Namgoong e colaboradores, 2018).

Alguns estudos mostram que o AIx e a VOP são influenciados por diferentes propriedades anatômicas e fisiológicas (Sakurai e colaboradores, 2007), o que pode explicar essa diferença encontrada em nosso estudo. O aumento da reflexão e da rigidez das ondas arteriais causa aumento da carga sistólica no coração, limita o débito cardíaco durante o exercício e, portanto, pode reduzir o $\dot{V}O_2$ (Binder e colaboradores, 2006). Além disso, Wilkinson e colaboradores (2000) mostram que a VOP não é afetada por mudanças na FC, enquanto o AIx é influenciado por esta variável. Essa explicação ajuda a reforçar nossos achados e a importância de ajustar o AIx pela FC. Nossos resultados mostram que o AIx@75 foi determinante para $\dot{V}O_2$ pico e Wilkinson e colaboradores (2000) explicam que existe uma relação entre a FC e o AIx que ocorre devido à redução do tempo de ejeção, causando uma alteração na onda refletida na diástole.

Outra possível explicação é que alguns estudos indicam que a VOP aumenta com a idade, enquanto o AIx tende a se estabilizar a partir dos 60 anos (Janner e colaboradores, 2010). Este platô pode ser explicado pela redução da incompatibilidade de impedâncias entre as artérias periférica e central, diminuindo a amplitude da reflexão e alterando a localização da reflexão da onda de pulso distalmente (Mitchell e colaboradores, 2004). No entanto, embora a população estudada fosse diagnosticada com diabetes, a VOP ainda não era característica de RA, ou seja, acima de 10 m/s conforme estabelecido por Van Bortel e colaboradores (2012). Além disso, a associação da RA e da ACR é mais forte em indivíduos com casos clínicos mais avançados (Green e colaboradores, 2011) e o tempo médio de diagnóstico para nossa população é de 6 anos.

Em relação à OUES, sabe-se que é uma variável que reflete a integração da função e saúde dos sistemas muscular esquelético, cardiovascular e pulmonar (Arena e colaboradores, 2009) e indica a eficácia com a qual o oxigênio é absorvido e distribuído para o corpo (Baba e colaboradores, 1996). Uma possível explicação para a associação entre AIX e OUES encontrada em nosso estudo é a acidose metabólica, que atua no processo inflamatório da parede arterial, liberando citocinas que podem induzir calcificação vascular (Ori e colaboradores, 2013). O desenvolvimento da acidose metabólica é uma das bases fisiológicas da OUES, pois controla a distribuição do sangue para os músculos esqueléticos (Baba e colaboradores, 1996).

Embora os indivíduos do estudo tenham um valor OUES dentro do esperado ($>1,4$), de acordo com Myers e colaboradores (2008), o valor da relação linear entre ventilação minuto e produção de dióxido de carbono (VE/VCO_2) está ligeiramente acima do estabelecido, a saber 34, apresentando mau prognóstico e risco moderado de eventos cardiovasculares (Tsurugaya e colaboradores, 2006). Por outro lado, nossos achados em relação a esta variável corroboram os achados de Gürdal e colaboradores (2015), porque sabe-se que a capacidade de exercício está prejudicada na população com diagnóstico de DM2.

Em conclusão, o AIX pode ser considerado uma variável preditiva da ACR, uma vez que nossos resultados mostraram associação entre AIX e OUES e AIX@75 e $\dot{V}O_{2pico}$ em indivíduos com diagnóstico de DM2. Apesar da pequena amostra, o que é uma possível limitação de nosso estudo, esses achados são clinicamente importantes, o AIX é facilmente acessível e não invasivo e tem se mostrado uma medida importante de RA.

Sendo assim, uma estratégia não medicamentosa como a atividade física pode influenciar positivamente no tratamento da doença. Como importante preditor de comprometimento cardiovascular e com associação comprovada de desempenho cardiorrespiratório, sugere-se maior atenção a essa importante variável vascular. Esses resultados contribuem para o corpo de evidências que associa as propriedades funcionais das artérias à ACR.

REFERÊNCIAS

- Abramson, J. L., & Vaccarino, V. (2002). Relationship Between Physical Activity and Inflammation Among Apparently Healthy Middle-aged and Older US Adults. *Archives of Internal Medicine*, 162(11), 1286. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.11.1286>
- American College of Sports Medicine. (2013). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Lippincott Williams & Wilkins.
- American Diabetes Association. (2019). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*. *Diabetes Care*, 42(Supplement 1), S13–S28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
- Arena, R., Arrowood, J. A., Fei, D.-Y., Helm, S., & Kraft, K. A. (2009). Maximal Aerobic Capacity and the Oxygen Uptake Efficiency Slope as Predictors of Large Artery Stiffness in Apparently Healthy Subjects: *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 29(4), 248–254. <https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e3181a3338c>
- Augustine, J. A., Yoon, E. S., Choo, J., Heffernan, K. S., & Jae, S. Y. (2016). The Relationship Between Cardiorespiratory Fitness and Aortic Stiffness in Women with Central Obesity. *Journal of Women's Health*, 25(7), 680–686. <https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5314>
- Avolio, A. P., Van Bortel Luc M., Boutouyrie Pierre, Cockcroft John R., McEniery Carmel M., Protogerou Athanase D., Roman Mary J., Safar Michel E., Segers Patrick, & Smulyan Harold. (2009). Role of Pulse Pressure Amplification in Arterial Hypertension. *Hypertension*, 54(2), 375–383. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134379>
- Baba, R., Nagashima, M., Goto, M., Nagano, Y., Yokota, M., Tauchi, N., & Nishibata, K. (1996). Oxygen uptake efficiency slope: A new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *Journal of the American College of Cardiology*, 28(6), 1567–1572. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00412-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00412-3)
- Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., Forman, D., Franklin, B., Guazzi, M., Gulati, M., Keteyian, S. J., Lavie, C. J., Macko, R., Mancini, D., Milani, R. V., Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, & Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. (2010). Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults:

- A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 122(2), 191–225. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181e52e69>
- Baldi, J. C., Aoina, J. L., Oxenham, H. C., Bagg, W., & Doughty, R. N. (2003). Reduced exercise arteriovenous O₂ difference in Type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology*, 94(3), 1033–1038. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00879.2002>
- Binder, J., Bailey, K., Seward, J., Squires, R., Kunihiro, T., Hensrud, D., & Kullo, I. (2006). Aortic Augmentation Index Is Inversely Associated With Cardiorespiratory Fitness in Men Without Known Coronary Heart Disease. *American Journal of Hypertension*, 19(10), 1019–1024. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.02.012>
- Boutouyrie, P., Fliser, D., Goldsmith, D., Covic, A., Wiecek, A., Ortiz, A., Martinez-Castelao, A., Lindholm, B., Massy, Z. A., Suleymanlar, G., Sicari, R., Gargani, L., Parati, G., Mallamaci, F., Zoccali, C., & London, G. M. (2014). Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: Methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(2), 232–239. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft309>
- Brooks, B. A., Molyneaux, L. M., & Yue, D. K. (2001). *Augmentation of central arterial pressure in Type 2 diabetes*. 7.
- Bruce, R. A., Kusumi, F., & Hosmer, D. (1973). Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *American Heart Journal*, 85(4), 546–562. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(73\)90502-4](https://doi.org/10.1016/0002-8703(73)90502-4)
- Chirinos, J. A., Kips, J. G., Jacobs, D. R., Brumback, L., Duprez, D. A., Kronmal, R., Bluemke, D. A., Townsend, R. R., Vermeersch, S., & Segers, P. (2012). Arterial Wave Reflections and Incident Cardiovascular Events and Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(21), 2170–2177. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.054>
- Denham, J., Brown, N. J., Tomaszewski, M., Williams, B., O'Brien, B. J., & Charchar, F. J. (2016). Aortic augmentation index in endurance athletes: A role for cardiorespiratory fitness. *European Journal of Applied Physiology*, 116(8), 1537–1544. <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3407-x>
- Devereux, R. B., Roman, M. J., Paranicas, M., O'Grady, M. J., Lee, E. T., Welty, T. K., Fabsitz, R. R., Robbins, D., Rhoades, E. R., & Howard, B. V. (2000). Impact of Diabetes on Cardiac Structure and Function: The Strong Heart Study. *Circulation*, 101(19), 2271–2276. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.19.2271>

- Edwards, D., & Lang, J. (2005). Augmentation Index and Systolic Load Are Lower in Competitive Endurance Athletes. *American Journal of Hypertension*, *18*(5), 679–683. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.11.028>
- Einarson, T. R., Acs, A., Ludwig, C., & Panton, U. H. (2018). Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular Diabetology*, *17*(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
- Engblom, H., Steding, K., Carlsson, M., Mosén, H., Hedén, B., Buhre, T., Ekmehag, B., & Arheden, H. (2010). Peak oxygen uptake in relation to total heart volume discriminates heart failure patients from healthy volunteers and athletes. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *12*(1), 74. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-74>
- Faludi, A., Izar, M., Saraiva, J., Chacra, A., Bianco, H., Afune Neto, A., Bertolami, A., Pereira, A., Lottenberg, A., Sposito, A., Chagas, A., Casella-Filho, A., Simão, A., Alencar Filho, A., Caramelli, B., Magalhães, C., Magnoni, D., Negrão, C., Ferreira, C., ... Salgado Filho, W. (2017). ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE - 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *109*(1). <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>
- Gajanand, T., Wallen, M., Dias, K., Keating, S. E., & Coombes, J. S. (2019). Utility of the oxygen uptake efficiency slope in participants with overweight/obesity and type 2 diabetes. *Obesity Research & Clinical Practice*, *13*(1), 80–81. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2016.10.226>
- Green, D. J., Spence, A., Halliwill, J. R., Cable, N. T., & Thijssen, D. H. J. (2011). Exercise and vascular adaptation in asymptomatic humans: Exercise training and the vasculature. *Experimental Physiology*, *96*(2), 57–70. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.048694>
- Gürdal, A., Kasikcioglu, E., Yakal, S., & Bugra, Z. (2015). Impact of diabetes and diastolic dysfunction on exercise capacity in normotensive patients without coronary artery disease. *Diabetes and Vascular Disease Research*, *12*(3), 181–188. <https://doi.org/10.1177/1479164114565631>
- Haapala, E. A., Lee, E., & Laukkanen, J. A. (2020). Associations of cardiorespiratory fitness, physical activity, and BMI with arterial health in middle-aged men and women. *Physiological Reports*, *8*(10). <https://doi.org/10.14814/phy2.14438>

- Haskell, W. L., Lee, I.-M., Pate, R. R., Powell, K. E., Blair, S. N., Franklin, B. A., Macera, C. A., Heath, G. W., Thompson, P. D., Bauman, A., American College of Sports Medicine, & American Heart Association. (2007). Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, *116*(9), 1081–1093. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185649>
- Janner, J. H., Godtfredsen, N. S., Ladelund, S., Vestbo, J., & Prescott, E. (2010). Aortic Augmentation Index: Reference Values in a Large Unselected Population by Means of the SphygmoCor Device. *American Journal of Hypertension*, *23*(2), 180–185. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.234>
- Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., Pannier, B., Vlachopoulos, C., Wilkinson, I., Struijker-Boudier, H., & on behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*, *27*(21), 2588–2605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>
- Mitchell, G. F., Parise, H., Benjamin, E. J., Larson, M. G., Keyes, M. J., Vita, J. A., Vasan, R. S., & Levy, D. (2004). Changes in Arterial Stiffness and Wave Reflection With Advancing Age in Healthy Men and Women: The Framingham Heart Study. *Hypertension*, *43*(6), 1239–1245. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000128420.01881.aa>
- Myers, J., Arena, R., Dewey, F., Bensimhon, D., Abella, J., Hsu, L., Chase, P., Guazzi, M., & Peberdy, M. A. (2008). A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. *American Heart Journal*, *156*(6), 1177–1183. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.07.010>
- Namgoong, H., Lee, D., Hwang, M.-H., & Lee, S. (2018). The relationship between arterial stiffness and maximal oxygen consumption in healthy young adults. *Journal of Exercise Science & Fitness*, *16*(3), 73–77. <https://doi.org/10.1016/j.jesf.2018.07.003>
- Ori, Y., Bergman, M., Bessler, H., Zingerman, B., Levy-Drummer, R. S., Gafter, U., & Salman, H. (2013). Cytokine secretion and markers of inflammation in relation to acidosis among chronic hemodialysis patients. *Blood Purification*, *35*(1–3), 181–186. <https://doi.org/10.1159/000346689>
- O'Rourke, M. F. (2015). Consequences of arterial stiffening and increase in central blood pressure in hypertension. *Medicographia: New-generation treatments for hypertension: targeting*

- the artery*, 37. <https://www.medicographia.com/2016/08/consequences-of-arterial-stiffening-and-increase-in-central-blood-pressure-in-hypertension/>
- Petrie, J. R., Guzik, T. J., & Touyz, R. M. (2018). Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(5), 575–584. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
- Prenner, S. B., & Chirinos, J. A. (2015). Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 238(2), 370–379. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.023>
- Qiu, S., Cai, X., Yang, B., Du, Z., Cai, M., Sun, Z., Zügel, M., Michael Steinacker, J., & Schumann, U. (2019). Association Between Cardiorespiratory Fitness and Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Obesity*, 27(2), 315–324. <https://doi.org/10.1002/oby.22368>
- Sacre, J. W., Holland, D. J., Jenkins, C., & Sharman, J. E. (2012). Augmentation Index Immediately after Maximal Exercise in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 44(1), 75–83. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318228588c>
- Sakurai, M., Yamakado, T., Kurachi, H., Kato, T., Kuroda, K., Ishisu, R., Okamoto, S., Isaka, N., Nakano, T., & Ito, M. (2007). The relationship between aortic augmentation index and pulse wave velocity: An invasive study: *Journal of Hypertension*, 25(2), 391–397. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3280115b7c>
- Sociedade Brasileira de Cardiologia (Org.). (2016). 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. 103.
- Solanki, J. D., Mehta, H. B., & Shah, C. J. (2018). Aortic pulse wave velocity and augmentation index@75 measured by oscillometric pulse wave analysis in Gujarati nonhypertensives. *Vascular Investigation and Therapy*, 1(2), 50. https://doi.org/10.4103/VIT.VIT_10_18
- Tomoto, T., Maeda, S., & Sugawara, J. (2017). Relation between arterial stiffness and aerobic capacity: Importance of proximal aortic stiffness. *European Journal of Sport Science*, 17(5), 571–575. <https://doi.org/10.1080/17461391.2016.1277787>
- Tsurugaya, H., Adachi, H., Kurabayashi, M., Ohshima, S., & Taniguchi, K. (2006). Prognostic Impact of Ventilatory Efficiency in Heart Disease Patients With Preserved Exercise Tolerance. *Circulation Journal*, 70(10), 1332–1336. <https://doi.org/10.1253/circj.70.1332>
- Van Bortel, L. M., Laurent, S., Boutouyrie, P., Chowienczyk, P., Cruickshank, J. K., De Backer, T., Filipovsky, J., Huybrechts, S., Mattace-Raso, F. U. S., Protogerou, A. D.,

- Schillaci, G., Segers, P., Vermeersch, S., & Weber, T. (2012). Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity: *Journal of Hypertension*, *30*(3), 445–448. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0>
- Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., O'Rourke, M. F., Safar, M. E., Baou, K., & Stefanadis, C. (2010). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: A systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*, *31*(15), 1865–1871. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq024>
- Wasserman, K. (1999). *Principles of Exercise Testing and Interpretation* (3^o ed). Lippincott, Williams E Comercial Wilkins.
- Weber, T., Auer, J., O'Rourke, M. F., Kvas, E., Lassnig, E., Berent, R., & Eber, B. (2004). Arterial Stiffness, Wave Reflections, and the Risk of Coronary Artery Disease. *Circulation*, *109*(2), 184–189. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000105767.94169.E3>
- Wilkerson, D. P., Poole, D. C., Jones, A. M., Fulford, J., Mawson, D. M., Ball, C. I., & Shore, A. C. (2011). Older Type 2 diabetic males do not exhibit abnormal pulmonary oxygen uptake and muscle oxygen utilization dynamics during submaximal cycling exercise. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *300*(3), R685–R692. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00479.2010>
- Wilkinson, I. B., MacCallum, H., Flint, L., Cockcroft, J. R., Newby, D. E., & Webb, D. J. (2000). The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *The Journal of Physiology*, *525*(Pt 1), 263–270. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00263.x>
- Will G Hopkins. (2000). *New View of Statistics: Effect Magnitudes*. <http://www.sportsci.org/resource/stats/effectmag.html>
- World Health Organization (Org.). (2000). *Obesity: Preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation*. World Health Organization.

CONCLUSÃO

Para a população com diabetes tipo 2, o valor indicativo discriminativo de velocidade de onda de pulso foi de 7,9 m/s, sendo que esse ponto identificado foi capaz de discriminar comorbidades e fatores clínicos, facilitando a ação precoce para desacelerar o processo de rigidez arterial.

Além disso, identificada a relação entre o índice de aumento e a aptidão cardiorrespiratória, podemos concluir que o AIx pode ser considerado uma variável preditiva da aptidão cardiorrespiratória, podendo influenciar positivamente como uma estratégia não medicamentosa no tratamento das possíveis complicações da doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A melhor compreensão e conhecimento sobre a rigidez arterial em indivíduos diagnosticados com DM2 pode ser útil na prática clínica de forma que profissionais da saúde fiquem atentos a necessidade de cuidado voltado a este agravante a saúde com intenção de minimizar o impacto da doença no sistema vascular, complicações clínicas da doença e qualidade de vida. Estudos de intervenção e em populações maiores são recomendados.

APÊNDICE A**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****“EFEITO DE UM TREINAMENTO AERÓBIO BASEADO NO LIMAR DE MÁXIMA OXIDAÇÃO DE GORDURA NA RIGIDEZ ARTERIAL EM INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM DIABETES”****RESPONSÁVEIS PELO PROJETO**Supervisora: Prof.^a Dr.^a Renata Gonçalves Mendes

Discente: Clara Italiano Monteiro

Eu, _____, _____ anos de idade, portador do RG n. _____, residente à Rua (Av): _____, n. _____, Bairro: _____, Cidade de: _____, Estado: _____, fui convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima mencionado que será realizado no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, e voluntariamente concordo em participar do referido projeto.

A pesquisa tem por finalidade avaliar a influência de um treinamento com exercício físico na rigidez das artérias de indivíduos de meia idade diagnosticados com diabetes. Haverá um sorteio para saber a qual grupo pertencerei: 1. Grupo intervenção, que fará exercício físico 3x/semana por 50 minutos em 12 semanas ou 2. Grupo controle, que continuará as atividades do dia-a-dia normais e será orientado a fazer caminhada de 150 a 160 minutos/semana.

Antes do início dos testes, serei orientado sobre os sinais e sintomas (como dor no peito, dificuldade na respiração, suor intenso, tontura, “vista embaçada”, náuseas, dor, cansaço e fadiga) que devem me alertar a parar as avaliações. Em repouso não deverá aparecer qualquer tipo de desconforto. Em exercício poderei sentir cansaço muscular e falta de ar, além de todos os sinais e sintomas acima. Durante a realização das avaliações, serei observado (a) por uma equipe treinada que estará alerta a qualquer alteração que possa sugerir a interrupção das avaliações.

Serei submetido aos exames laboratoriais glicêmico insulínico (glicemia e insulinemia de jejum, índice Homeostasis Model Assessment – HOMA e hemoglobina glicosilada – HbA1c) e lipídico (colesterol total e frações e triglicérides), a uma avaliação clínica constando de entrevista, eletrocardiograma e teste ergométrico clínico (teste de esforço físico em uma esteira ergométrica). Adicionalmente, realizarei a avaliação da composição corporal (bioimpedância tetrapolar – InBody 770) e avaliação da rigidez das artérias. Essas avaliações serão feitas antes e após período de treinamento e na sexta semana de treino.

Os benefícios obtidos com tais procedimentos incluem a verificação de minha condição cardiovascular com a análise eletrocardiográfica, de pressão arterial e frequência cardíaca durante a realização do exercício físico. Além disso, obterei informação dos resultados dos exames, além de conhecer os resultados relacionados a rigidez das artérias. Adicionalmente, terei benefícios com orientações a minha saúde bem como terão influência positiva do treinamento aeróbio conforme já evidenciado, além de possíveis benefícios na rigidez das artérias, que é o objeto de investigação desta proposta.

As informações obtidas durante as avaliações e os exames laboratoriais serão mantidas em caráter confidencial, portanto não serei identificado (a). Além disso, essas informações não poderão ser consultadas por pessoas não ligadas ao estudo. As informações assim obtidas, no entanto, poderão ser utilizadas para fins científicos, sempre resguardando minha privacidade.

Tenho a garantia de receber respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos e benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa. Além disso, os pesquisadores responsáveis se comprometem a me fornecer informações atualizadas sobre o estudo, mesmo que isso possa afetar a minha vontade em continuar participando da pesquisa. Estou ciente da importância do protocolo que serei submetido e procurarei seguir com o programa, salvo algum problema que possa surgir que me impossibilite de participar.

Não receberei qualquer forma de remuneração pela minha participação no experimento que é voluntária, porém está previsto, quando necessário, o ressarcimento dos gastos que eu e meu acompanhante (quando for o caso) possamos ter ao participar da pesquisa. Além disso, terei direito à indenização em caso de eventuais danos decorrentes do estudo.

Durante qualquer período poderei deixar de participar da pesquisa se assim for meu desejo, sem que isso me traga nenhum tipo de penalidade ou prejuízo em minha relação com os pesquisadores ou com a instituição.

Os pesquisadores me informaram que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar que funciona na Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos sob o número 2.814.754, cujo endereço e telefone são apresentados neste termo.

O presente termo será emitido em duas vias, sendo que uma delas ficará em posse dos pesquisadores e receberei a outra cópia deste termo, no qual consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar minhas dúvidas sobre o projeto e minha participação, agora ou a qualquer momento.

Declaro que eu li, entendi e concordo inteiramente com as informações que me foram apresentadas. Dessa maneira, manifesto livremente a minha vontade em participar deste projeto de pesquisa.

São Carlos, _____ de _____ de _____.

Assinatura do (a) voluntário (a)

Clara Italiano Monteiro
Doutoranda
claraimonteiro@yahoo.com.br

Profª. Drª. Renata Gonçalves Mendes
Orientadora/supervisora
mendesrg@hotmail.com

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

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.

CLARA ITALIANO MONTEIRO: (14) 9 8112-2447

APÊNDICE B

Paciente: _____ ID: _____ Data: __/__/__

RIGIDEZ ARTERIAL

MEDIDAS (em cm):

Carótida → Fúrcula esternal	Fúrcula esternal → Cuff	A. femoral → Cuff
.....

ANÁLISE DA ONDA DE PULSO:

Variáveis	Medida 1	Medida 2	Medida 3
Pressão sistólica – SP (mmHg)
Pressão diastólica – DP (mmHg)
Pressão de Pulso – PP (mmHg)
Pressão arterial média- MAP (mmHg)
Avaliação central – HR (bpm)
Pressão aumentada - AP
Índice de amplificação – AIx
AIx 75
Pressão Braquial Periférica			
SYS
DIA
Pressão sanguínea média (mmHg)		

VELOCIDADE DA ONDA DE PULSO (VOP):

Variáveis	Medida 1	Medida 2	Medida 3
Avaliação Central – HR (bpm)
Velocidade da onda de pulso – PWV (m/s)
Tempo da passagem do pulso – PTT (m/s)

APÊNDICE C

Teste de Exercício Cardiopulmonar

Data: ___/___/___

Ficha de Registro de Dados

Hora: ___h___

Responsável: _____

Nome: _____ Idade: _____ Sexo: _____

D.N.: _____ Glicemia: _____

Telefones: _____ Grupo de Pesquisa:
 GI GCAltura (m): _____ Peso (kg): _____ IMC (kg/m²): _____

Anamnese: _____

Medicamentos: _____

FC Máx / FC Sub 85%	Corrigida (β-Bloq)	FC Rep.	PA Rep.
/	Máx / Sub		

POLAR:

Estágio	Tempo (min)	Velocidade (Km/h)	Inclinação (%)	FC (bpm)	PA (mmHg)	BORG		Peito
						Cansaço	Fadiga MMII	
1	3	2.7	10					
2	3	4.0	12					
3	3	5.5	14					
4	3	6.8	16					
5	3	8.0	18					
6	3	8.8	20					
7	3	9.7	22					
8	3	10.5	24					
Recuperação pós-teste	1º minuto	3.0	0 (REC ATIVA)					
	3º minuto	-	(REC PASSIVA)					
	6º minuto							

Pico:

Distância percorrida:

Tempo total:

Qual foi o fator mais limitante: