



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia



**CORRELAÇÃO ENTRE ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS DE FUNÇÃO VENTRICULAR
ESQUERDA E APTIDÃO AERÓBICA EM INDIVÍDUOS DIABÉTICOS**

Ariane Petronilho

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE EM BIOTECNOLOGIA do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de São Carlos.

Orientadora:

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai

Coorientadora:

Profa. Dra. Meliza Goi Roscani

*** não bolsista**

**São Carlos - SP
2021**

Ariane Petronilho

CORRELAÇÃO ENTRE ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS DE FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA E APTIDÃO AERÓBICA EM INDIVÍDUOS DIABÉTICOS

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE EM BIOTECNOLOGIA do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de São Carlos.

Orientadora:

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai

Coorientadora:

Profa. Dra. Meliza Goi Roscani

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai
Departamento de Fisioterapia – UFSCar

Prof. Dr. Thomas Beltrame
Samsung

Profa. Dra. Silmeia Garcia Zanati Bazan
Departamento de Clínica Médica - UNESP Botucatu

Petronilho, Ariane

Correlação entre achados ecocardiográficos de função ventricular esquerda e aptidão aeróbica em indivíduos diabéticos. / Ariane Petronilho -- 2021.
77f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Carlos, campus São Carlos, São Carlos
Orientador (a): Aparecida Maria Catai
Banca Examinadora: Silméia Garcia Zanati Bazan,
Thomas Beltrami
Bibliografia

1. Diabetes mellitus. I. Petronilho, Ariane. II. Título.

Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática
(SIn)

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Ronildo Santos Prado - CRB/8 7325



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Ariane Petronilho, realizada em 17/12/2021.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai (UFSCar)

Profa. Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan (UNESP)

Prof. Dr. Thomas Beltrame (UNIB)

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 Biotecnologia.

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV) – Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico (NUPEF) do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e no Hospital Universitário Professor Doutor Horácio Carlos Panepucci (HU-UFSCar).

Projeto desenvolvido com apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – Proc. nº 425360/2018-0; 310612/2019-5), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – Proc. nº 2010/52070-4, 2013/07953-3 e 2016/22215-7) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação

Primeiramente à Deus por me mostrar os caminhos e ser minha base e sustento em tempos difíceis.

À minha família (meus pais Gerson Petronilho e Wilma Magali Mion Petronilho, meu irmão Andre, minha cunhada Leticia, meus sobrinhos Catarina e Davi, e minha avó Norma) por todo o apoio, conselhos, conversas, broncas, acolhimento e principalmente pela compreensão dos momentos em que estive ausente durante todo esse processo do mestrado. Sem vocês nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Professora Dra. Aparecida Maria Catai e coorientadora Professora Dra. Meliza Goi Roscani por toda a paciência, compreensão, carinho e confiança. Agradeço os momentos de discussão sobre o projeto e sugestões oferecidas, e à oportunidade de crescimento científico, profissional e pessoal.

À minha amiga Mariana de Oliveira Gois por todos os ensinamentos, apoio e ajuda.

Aos meus amigos-irmãos Luciana Ditomaso Luporini e Rafael Luis Luporini por todo suporte e apoio, e às minhas amigas Roseane Rigo, Olivia Silva Zanetti e Mariana Gonçalves Damasceno Moreira pelos momentos de descontração e risadas que tornaram esse período mais leve.

Às colegas de laboratório Mariana de Oliveira Gois, Maria Cecília Moraes Frade e Giovana Lissa Alexandre Sanches pela participação ativa nesse projeto. Aos demais colegas de laboratório Thomas Beltrame, Camila Akemi Sakaguchi Olson, Stephanie Nogueira Linares, Silvia Cristina de Moura, Claudio Donisete da Silva, Gabriela Aguiar Mesquita Galdino, Étore De Favari Signini, Raphael Martins de Abreu, Juliana Cristina Milan Mattos, Patricia Rehder dos Santos e Ana Carolina Marcondes pela amizade, companheirismo e conhecimento compartilhados.

À professora Vera Thomazella pelo auxílio com as análises estatísticas.

Aos professores dos programas de pós-graduação em Biotecnologia e Fisioterapia da UFSCar pelas aulas e ensinamentos.

Aos membros da banca examinadora pela disponibilidade de participarem da minha defesa de mestrado.

A todos os funcionários da UFSCar que propiciaram um ambiente adequado ao desenvolvimento deste projeto.

E a todos os voluntários que se disponibilizaram para participar e permitir que esse projeto acontecesse.

Muito obrigada!

Petronilho, Ariane. **Correlação entre achados ecocardiográficos de função ventricular esquerda e aptidão aeróbica em indivíduos diabéticos**. 2021. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Biotecnologia) – UFSCar, São Carlos, 2020.

RESUMO

Introdução: Diabetes mellitus tipo 2 é uma doença crônica capaz de causar complicações micro e macrovasculares, além de anormalidades na função cardíaca que impactam diretamente na aptidão aeróbica. Estudos mostram que indivíduos diabéticos apresentam alterações na função diastólica do ventrículo esquerdo e na deformação miocárdica (*strain*) que, normalmente, precedem o surgimento de alterações na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, e que estas alterações podem estar relacionadas com a menor aptidão aeróbica apresentada por indivíduos diabéticos com fração de ejeção preservada. A aptidão aeróbica pode ser avaliada através da cinética do consumo do oxigênio, a qual mostra a velocidade de ajuste dos sistemas cardiovascular, pulmonar e musculoesquelético frente a uma determinada demanda energética, sendo que uma velocidade de ajuste mais rápida representa uma melhor aptidão aeróbica. **Objetivo:** correlacionar as respostas da aptidão aeróbica com parâmetros de função ventricular esquerda em indivíduos diabéticos. **Casuística e Métodos:** A população estudada foi composta por 10 indivíduos diabéticos do tipo 2 e 11 indivíduos saudáveis com idades entre 30 e 65 anos. Foram realizados anamnese, exames de sangue, exame ecocardiográfico e testes de exercício cardiopulmonar (TECP). O protocolo do TECP foi composto por uma fase de carga incremental para determinação do consumo de oxigênio máximo (máxima potência aeróbia) e do limiar de trocas gasosas, e uma fase de carga constante (teste supra máximo) para confirmação do consumo de oxigênio máximo atingido. A aptidão aeróbica foi avaliada durante protocolo pseudorrandômico binário, através da determinação das cinéticas do consumo de oxigênio e da frequência cardíaca por meio do *Mean Normalized Gain (MNG)*, e do cálculo do τ (tau). Os dados foram analisados por meio do teste de Mann-Whitney e pelo coeficiente de correlação tau de Kendal. **Resultados:** Observamos que os diabéticos possuem menor aptidão aeróbica (menores valores do MNG), assim como apresentam disfunção sistólica pelo *strain* longitudinal global e sinais incipientes de disfunção diastólica do ventrículo

esquerdo (valores menores de onda E e razão E/A, e valores maiores de onda A). Mostramos correlação positiva entre função sistólica (*strain*) e aptidão aeróbica (MNG). **Conclusões:** Indivíduos diabéticos normotensos, com sinais incipientes de disfunção ventricular diastólica e com disfunção sistólica, apresentam menor aptidão aeróbica. Alterações do *strain* longitudinal global foram correlacionados com menor aptidão aeróbica.

Palavras-chave: Exercício físico. Diabetes mellitus. Ecodopplercardiograma. Disfunção diastólica. *Strain* longitudinal global. Cinética do consumo de oxigênio. Dinâmica do consumo de oxigênio.

Petronilho, Ariane. **Correlation between echocardiographic findings of left ventricular function and aerobic fitness in diabetic individuals**. 2020. Dissertation (Programa de Pós-graduação em Biotecnologia) – UFSCar, São Carlos, 2020.

ABSTRACT

Background: Type 2 diabetes mellitus is a chronic disease capable of causing micro and macrovascular complications, in addition to abnormalities in cardiac function that directly impact aerobic fitness. Studies show that diabetic individuals have abnormalities in left ventricular diastolic function and myocardial strain that normally precede the appearance of abnormalities in the left ventricular ejection fraction, and that these abnormalities may be related to the lower aerobic fitness presented by diabetic individuals with preserved ejection fraction. Aerobic fitness can be assessed through oxygen consumption kinetics, which shows the speed of adjustment of the cardiovascular, pulmonary, and musculoskeletal systems against a given energy demand, with a faster adjustment speed representing better aerobic fitness. **Objective:** to correlate aerobic fitness responses with left ventricular function parameters in diabetic individuals. **Casuistry and Methods:** The studied population consisted of 10 type 2 diabetic individuals and 11 healthy individuals aged between 30 and 65 years old. Anamnesis, blood tests, echocardiographic examination, and cardiopulmonary exercise test (CPET) were performed. The CPET protocol consisted of an incremental load phase to determine the maximum oxygen consumption and the gas exchange threshold, and a constant load phase (supramaximum test) to confirm the maximum oxygen consumption reached. Aerobic fitness was assessed by determining the kinetics of oxygen consumption and heart rate using the Mean Normalized Gain (MNG), and calculating the τ (tau), during a binary pseudorandom protocol. Data were analyzed using the Mann-Whitney test and Kendal's tau correlation coefficient. **Results:** We observed that diabetic individuals have lower aerobic fitness (lower MNG values), as well as systolic dysfunction due to abnormalities on global longitudinal strain and incipient signs of left ventricular diastolic dysfunction (lower E wave and E/A ratio values, and higher A wave values). We showed a positive correlation between systolic function (strain) and aerobic fitness (MNG).

Conclusions: Normotensive diabetic individuals, with incipient signs of diastolic ventricular dysfunction and with systolic dysfunction, have lower aerobic fitness. Changes in global longitudinal strain were correlated with lower aerobic fitness.

Keywords: Physical exercise. Diabetes mellitus. Echodopplercardiogram. Diastolic dysfunction. Global longitudinal strain. Oxygen consumption kinetics. Oxygen consumption dynamics.

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Capítulo 2 – Materiais e Métodos	
Figura 1. Fluxograma do desenho do estudo.	27
Figura 2. Posicionamento dos equipamentos utilizados durante a avaliação autonômica cardiovascular.	30
Figura 3. Posicionamento, monitorização e técnica utilizados na avaliação autonômica cardiovascular.	32
Figura 4. Pontos de aplicação do monofilamento de Semmes-Weinstein durante o teste de sensibilidade.	33
Figura 5. Comportamento da carga em relação ao tempo e do consumo de oxigênio em relação à carga durante teste de exercício cardiopulmonar incremental.	34
Figura 6. Monitorização e técnica de realização dos testes de exercício cardiopulmonar incremental e supra máximo de carga constante.	35
Figura 7. Comportamento da carga em relação ao tempo e do consumo de oxigênio em relação à carga durante protocolo pseudorrandômico binário.	36
Figura 8. Consumo de oxigênio mensurado vs. interpolado, sincronização das variáveis metabólicas, ventilatórias e cardiovasculares com a carga e o ponto do cálculo do VO_2 máximo nos testes de esforço cardiopulmonar incremental e supra máximo de carga constante.	37
Figura 9. Consumo de oxigênio mensurado vs. interpolado, sincronização das variáveis metabólicas, ventilatórias e cardiovasculares com a carga no protocolo pseudorrandômico binário.	39
Capítulo 3 – Resultados e Discussão	
Figura 10. Fluxograma de triagem e inclusão dos voluntários no protocolo de estudo.	42
Figura 11. Variação do VO_2 durante PRBS completo e período de carga constante.	50

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Capítulo 3 – Resultados e Discussão	
Tabela 1. Conclusão das etapas do protocolo de estudo por voluntário.	41
Tabela 2a. Características demográficas e clínicas, medicações, e parâmetros cardiovasculares iniciais.	44
Tabela 2b. Distribuição dos voluntários conforme peso, terapia medicamentosa e hemoglobina glicada.	45
Tabela 3. Morfologia cardíaca e função ventricular esquerda.	46
Tabela 4a. Respostas ventilatórias, metabólicas e cardiovasculares durante teste de exercício cardiopulmonar incremental e teste supra máximo de carga constante.	48
Tabela 4b. Respostas ventilatórias, metabólicas e cardiovasculares durante teste de exercício cardiopulmonar incremental (TI) e teste supra máximo de carga constante (TSCC).	49
Tabela 5. Respostas metabólicas e cardiovasculares durante protocolo pseudorrandômico binário.	50
Tabela 6a. Correlação entre variáveis ecocardiográficas e o <i>Mean Normalized Gain</i> .	51
Tabela 6b. Correlação entre variáveis ecocardiográficas e variáveis relacionadas a capacidade funcional.	52
Tabela 6c. Correlação entre variáveis ecocardiográficas, dados clínicos, exames laboratoriais, tempo de diabetes mellitus e perfil glicêmico.	53

SUMÁRIO

	Pág.
Dedicatória	
Agradecimentos	
Resumo	
Abstract	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Sumário	
Capítulo 1 - Introdução	16
1.1. O estado da Arte	16
1.2. Hipótese	24
1.3. Objetivos Gerais	24
1.4. Objetivos Específicos e Metas	25
Capítulo 2 – Materiais e Métodos	26
2.1. Desenho do Estudo	26
2.1.1. Visita 1	26
2.1.2. Visita 2	26
2.1.3. Visita 3	26
2.1.4. Visita 4	26
2.2. População do Estudo	27
2.2.1. Critérios de inclusão	27
2.2.1a. Grupo DM2	27
2.2.1b. Grupo Controle	28
2.2.2. Critérios de Exclusão (para ambos os grupos)	28
2.3. Anamnese e Exames Laboratoriais	28
2.4. Ecocardiografia Transtorácica	29
2.4.1. Variáveis Morfométricas	29
2.4.2. Variáveis de Função Sistólica	29
2.4.3. Variáveis de Função Diastólica	29
2.5. Avaliação Autonômica Cardiovascular	30
2.5.1. Avaliação da Frequência Cardíaca de Repouso	31
2.5.2. Teste de Respiração Profunda e Lenta	31
2.5.3. Avaliação da Resposta da Pressão Arterial Sistólica à Mudança Postural Ativa	31
2.5.4. Avaliação da Resposta da FC à Mudança Postural Ativa (relação 30:15)	31
2.5.5. Avaliação da Manobra de Valsalva	31
2.5.6. Teste de Sensibilidade com Monofilamento de Semmes-Weinstein de 10g	32
2.6. Teste de Exercício Cardiopulmonar Incremental e Teste Supra Máximo de Carga Constante	33
2.7. Protocolo Pseudorrandômico Binário	35
2.8. Processamento e análise dos sinais coletados	36
2.8.1. Consumo de oxigênio.	36
2.8.2. Cinética do VO ₂ e da FC durante PRBS.	38

	15
2.9. Análise Estatística	39
Capítulo 3 – Resultados	41
3.1. Triagem e inclusão dos voluntários	41
3.2. Características demográficas e clínicas	43
3.3. Ecocardiograma Transtorácico	45
3.4. Teste de Exercício Cardiopulmonar Incremental e Supra Máximo Carga Constante	47
3.5. Cinética e <i>Mean Normalized Gain</i>	49
3.6. Correlações das variáveis	50
3.6.1. Variáveis morfométricas.	50
3.6.2. Variáveis de função diastólica.	51
3.6.3. Variáveis de função sistólica.	51
Capítulo 4 - Discussão	54
Capítulo 5 - Conclusões	60
Referências	61
Apendice	73
Anexo	76

Capítulo 1 – Introdução

1.1. O estado da Arte

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença heterogênea na qual as manifestações clínicas e a progressão podem variar consideravelmente entre indivíduos. Diversos fatores ambientais e genéticos resultam na perda progressiva do número ou da função das células beta pancreáticas, causando hiperglicemia. Sua fisiopatologia não é bem definida, porém a presença de resistência à ação da insulina e a secreção insuficiente de insulina parecem ser um denominador comum (Care & Suppl, 2019).

A DM2 representa 90-95% de todos os casos de diabetes mellitus, sendo que o risco de desenvolver tal condição aumenta com o envelhecimento, a obesidade e o sedentarismo. Devido ao surgimento gradual da hiperglicemia, inicialmente os sintomas são frustrados, e conseqüentemente, isso pode atrasar o diagnóstico em alguns anos (Care & Suppl, 2019). Após o surgimento da hiperglicemia, os indivíduos encontram-se em risco de desenvolver complicações micro e macrovasculares crônicas diversas como retinopatia, nefropatia, neuropatia, alterações autonômicas cardiovasculares, entre outras.

Segundo o *Framingham Heart Study* indivíduos com DM2 possuem risco aumentado de desenvolverem insuficiência cardíaca (IC) em 2-5 vezes, quando comparados com indivíduos não diabéticos, mesmo após correção para fatores de risco convencionais como idade, sexo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia (DLP) e doença aterosclerótica coronariana (DAC) (Gulsin et al., 2019; Y. Wang & Marwick, 2016). A DM2 foi então reconhecida como fator de risco independente para IC, ocorrendo o surgimento de uma nova entidade clínica denominada cardiomiopatia diabética (Gulsin et al., 2019).

A cardiomiopatia diabética é definida como a presença de alterações estruturais e funcionais do miocárdio em indivíduos diabéticos na ausência de HAS e DAC (Gulsin et al., 2019; Miki et al., 2013; Y. Wang & Marwick, 2016). Dados recentes do *United Kingdom National Diabetes Audit* (2015-2016) mostraram que a IC é a complicação cardiovascular mais comum na DM2, e uma importante causa de morte prematura (Gulsin et al., 2019).

Os distúrbios metabólicos secundários a DM2 (hiperinsulinemia, inflamação e aumento do estresse oxidativo) estão relacionados com alterações de contratilidade e

relaxamento dos cardiomiócitos. Além disso, alterações nas proteínas da matriz extracelular (deposição aumentada de colágeno, glicosilação e *crosslinking* anormais) contribuem para as alterações cardíacas estruturais (Y. Wang & Marwick, 2016).

Acredita-se que a disfunção cardíaca na DM2 é um *continuum*, indo desde disfunção diastólica assintomática, passando pela disfunção sistólica subclínica até chegar na IC com fração de ejeção reduzida (IC FER) (Gulsin et al., 2019), sendo a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE) o achado ecocardiográfico mais frequente em indivíduos DM2 assintomáticos, mesmo na ausência de hipertrofia miocárdica (Miki et al., 2013).

No entanto, a prevalência relatada da disfunção diastólica no DM2 é bastante variável, dependendo da idade, do sexo e da presença de outras doenças concomitantes como a hipertensão arterial e a isquemia miocárdica. Com a complementação do exame ecocardiográfico convencional com a técnica do Doppler tissular tornou-se possível uma melhor identificação da disfunção diastólica do VE, mesmo na ausência de alteração da fração de ejeção, com achados de prevalência chegando em até 75% dos indivíduos diabéticos assintomáticos (Okoshi et al., 2007).

Q. Wang et al. observaram 56% de prevalência de remodelamento concêntrico do VE em indivíduos com DM2, achado que foi correlacionado com maiores índices de massa corpórea, glicemia de jejum, colesterol total e LDL-colesterol, além de apresentarem maior volume de átrio esquerdo (VAE), maior espessura de parede e maior massa indexada de VE (IMVE), assim como menor razão e'/a' e maior razão E/e' (Q. Wang et al., 2019). Bouthoorn et al. (2018), mostraram uma prevalência de DDVE em diabéticos do tipo 2 de 46%, sendo 48% em um cenário intra-hospitalar e 35% em um cenário populacional, porém sem diferença de prevalência entre os sexos masculino e feminino (Bouthoorn et al., 2018).

Fontes-Carvalho et al. evidenciaram que em indivíduos saudáveis a prevalência de DDVE foi de 16,3% enquanto em indivíduos com síndrome metabólica sem e com DM2 foi de 32,6% e 36,6%, respectivamente. Em relação ao grau de disfunção diastólica, 14,5% dos indivíduos com síndrome metabólica apresentavam alteração do relaxamento do VE, 8,9% padrão pseudonormal e 0,3% padrão restritivo. O mesmo estudo, mostrou que a DDVE subclínica já está presente antes do início da DM2, e que este achado associa-se principalmente à presença de resistência à insulina, sendo o índice HOMA-R inversamente

proporcional ao parâmetro ecocardiográfico onda e' e diretamente proporcional à razão E/e' (Fontes-Carvalho et al., 2015), índices diagnósticos de disfunção diastólica.

Stahrenberg et al. observaram que a prevalência e a intensidade da disfunção diastólica do VE aumentam com a piora do comprometimento do metabolismo da glicose, sendo a prevalência de 76% em indivíduos não diabéticos, 86,7% em pré-diabéticos e 88,4% em diabéticos em uso de hipoglicemiantes orais. A hemoglobina glicada (HbA1c) e a razão E/e' correlacionaram-se com a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (Stahrenberg et al., 2010).

Zabalgoitia et al. analisaram a função diastólica do VE de uma população de diabéticos normotensos e sem isquemia miocárdica, revelando 30% com alteração do relaxamento do VE e 17% com padrão pseudonormal. Nenhum indivíduo apresentava padrão restritivo. Os indivíduos com DDVE apresentavam discreta diminuição da capacidade funcional no teste de esforço em comparação com os indivíduos sem disfunção, sendo que aqueles com padrão pseudonormal eram mais velhos (Zabalgoitia et al., 2001).

Braga et al. evidenciaram que a presença de disfunção diastólica no DM2 ocorre mesmo na ausência de microangiopatia, através de menor onda E e maior tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) quando comparado com o grupo controle (Braga et al., 2005).

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é um dos principais marcadores prognósticos de diversas doenças. Apesar de ser o parâmetro mais utilizado, a FEVE não é capaz de detectar alterações discretas na função sistólica do VE. As técnicas ecocardiográficas baseadas no *speckle-tracking* bidimensional (STE 2D) oferecem a possibilidade de avaliar alterações da mecânica miocárdica em estágios iniciais, mesmo antes do surgimento de manifestações clínicas ou do surgimento de alterações detectáveis pelo ecocardiograma convencional (Loncarevic et al., 2016).

A detecção precoce de disfunção sistólica pode ser realizada através da análise do *strain* - medida da deformação miocárdica, normalizada pelo seu comprimento original - e do *strain rate* - a taxa de mudança da deformação. O *strain* sistólico do VE pode ser mensurado nos eixos radial, circunferencial e longitudinal, sendo, provavelmente, o *strain* longitudinal o mais robusto (Y. Wang & Marwick, 2016).

Segundo TOPS et al. o *strain* longitudinal global (SLG) é capaz de detectar alterações sutis na função sistólica do VE, estando correlacionado com implicações diagnósticas e prognósticas de diversas patologias. O valor de normalidade do SLG varia com o sexo, a idade e o sistema de análise utilizado, porém é esperado que esteja ao redor de -20% em indivíduos saudáveis (Tops et al., 2017).

Hasselberg et al. encontraram uma incidência de 37% de IC de fração de ejeção preservada (IC FEP) em uma população geral, sendo que o SLG e a razão E/e' correlacionaram-se com o consumo de oxigênio (VO_2) pico enquanto a FEVE não. Além disso, o SLG mostrou-se superior a FEVE para identificar indivíduos com VO_2 pico comprometido (< 20 ml/kg/min) (Hasselberg et al., 2015). Já Kosmala et al. mostraram que em uma população de indivíduos com IC FEP quanto menor VO_2 pico maior a razão E/A e a razão E/e', sem diferenças nos valores de FEVE e SLG (Kosmala et al., 2019).

Maia et al. estudaram uma população de indivíduos com IC FER dividindo-a em 2 grupos [VO_2 máximo < 14 ml/kg/min e inclinação da curva do equivalente respiratório de produção de gás carbônico (VE/VCO_2 slope) > 35 vs. VO_2 máximo > 14 ml/kg/min e VE/VCO_2 slope < 35]. Observou-se que o grupo com menor VO_2 máximo e maior VE/VCO_2 slope possuía menor FEVE e menor SLG, mostrando uma correlação positiva entre SLG e VO_2 máximo e negativa com o VE/VCO_2 slope (Maia et al., 2019).

Ng et al. considerando o valor de corte para o SLG $\leq -17\%$, mostraram uma prevalência de 44,8% de disfunção sistólica subclínica em indivíduos com DM2, e que os indivíduos DM2 com SLG alterado apresentavam menor sobrevida quando comparados com os indivíduos DM2 com SLG normal, e sobrevida menor ainda quando comparados com a população geral (Ng et al., 2019).

Loncaveric et al. mostraram que a presença de DM2 em indivíduos normotensos, sem doença coronariana e com FEVE preservada (*i.e.*, FEVE $\geq 55\%$) é um preditor independente da morfologia e da função cardíacas, especialmente da massa do VE, do remodelamento concêntrico, da alteração de relaxamento e da alteração da função longitudinal sistólica avaliada pelo *strain* (Loncarevic et al., 2016). Q. Wang et al. evidenciaram menor SLG nos diabéticos em relação aos controles, mesmo naqueles sem alterações cardíacas estruturais (Q. Wang et al., 2019). Akhavan-Khalegui et al., não

observaram diferença nas funções sistólica e diastólica (SLG, *strain rate, early and late diastolic strain rate*) em indivíduos com glicemia de jejum alterada (GJA) com HbA1c normal e GJA com HbA1c alterada, apesar dos valores absolutos serem menores neste último grupo (Akhavan- Khaleghi, 2018).

Um estudo mostrou que indivíduos diabéticos possuem o mesmo VO_2 pico, carga de trabalho, onda E, onda e', razão E/e', FEVE e SLG em repouso e durante o esforço físico. A resposta ao exercício físico da deformação miocárdica foi semelhante entre diabéticos e saudáveis, mostrando reserva contrátil miocárdica preservada no grupo diabético (Ryckeghem et al., 2021).

Liu et al., mostrou que tanto a razão E/e' ($E/e' > 13,6$) quanto o SLG ($SLG > -17,9\%$) possuem associação independente com eventos cardiovasculares, sendo que o SLG quando associado aos dados clínicos, a razão E/e' e à HbA1c acrescenta informação prognóstica (Liu et al., 2016). A razão E/e' é um forte preditor de eventos cardiovasculares (IAM e AVC) independentemente da idade, sexo, SLG, FEVE e HbA1c, mostrando-se superior ao SLG e a FEVE, e semelhante a HbA1c, sendo que a probabilidade de ocorrer um evento cardiovascular é de 8,6% nos indivíduos com razão E/e' > 15 e de 2,6% naqueles com $E/e' \leq 15$ (Blomstrand et al., 2015).

Outros estudos também mostraram que alterações tanto sistólicas (SLG) quanto diastólicas (E/e') do VE estão independentemente associadas com desfechos adversos em indivíduos diabéticos assintomáticos e sem complicações como microangiopatia e doenças cardiovasculares (Braga et al., 2005; Kosmala et al., 2017).

O ecocardiograma é um método diagnóstico acessível e de baixo custo, capaz de detectar alterações de função sistólica e diastólica. Portanto, a acessibilidade a esta ferramenta torna factível o diagnóstico de alterações miocárdicas subclínicas nas doenças metabólicas como a DM2 (Kosmala et al., 2017).

A capacidade funcional, *i.e.*, potência aeróbica, mensurada pelo VO_2 máximo é sabidamente um importante fator prognóstico nas doenças cardiovasculares e metabólicas. A mensuração do VO_2 por meio do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) é considerado o padrão ouro para esta avaliação (Kodama, 2009; Poole & Jones, 2017; Vanhees et al., 2005), sendo o produto da inter-relação entre as máximas capacidades pulmonar,

cardiovascular e muscular na captação, transporte e utilização do oxigênio atmosférico (Poole & Jones, 2017; Wasserman et al., 2012).

Além das disfunções cardíacas descritas acima, estudos mostram que a capacidade funcional de indivíduos DM2 encontra-se reduzida (Care & Suppl, 2019). Fatores relacionados ao sistema responsável pela oferta e/ou consumo de oxigênio (O_2), como redução no suprimento muscular de O_2 por diminuição do fluxo capilar de hemácias, redução na oferta de O_2 microvascular e fluxo intravascular de hemácias reduzido devido a hiperglicemia têm sido apontados como possíveis causas para redução da capacidade de exercício em diabéticos (Koschate et al., 2016, 2017).

Awotidebe et al. avaliaram a capacidade funcional de diabéticos por meio do teste de caminhada de 6 minutos, mostrando que os indivíduos diabéticos apresentaram menor distância percorrida e menor VO_2 estimado, quando comparados com indivíduos saudáveis, sendo que o IMC e a glicemia em jejum estavam significativamente associados com menor capacidade funcional (Awotidebe et al., 2014).

Francisco et al. compararam indivíduos diabéticos com controles saudáveis e evidenciaram menor capacidade funcional por meio de menor VO_2 pico, menor VO_2 no limiar de anaerobiose ventilatória (LAV) e menor carga atingida pelos indivíduos com DM2, assim como maiores valores dos equivalentes ventilatórios de oxigênio (VE/VO_2) e de gás carbônico (VE/VCO_2) no LAV e ponto de compensação respiratória, respectivamente (Francisco et al., 2014).

Alguns estudos relacionam a diminuição da capacidade funcional em indivíduos com DM2 com a presença de disfunção diastólica e sistólica do VE, assim como alterações estruturais cardíacas. Abe et al. mostraram que a presença de DM2 e o valor da FEVE foram preditores independentes de menor capacidade funcional avaliada pelo VO_2 nos indivíduos com $FEVE < 40\%$, enquanto apenas a presença de DM2 foi preditora independente de menor capacidade funcional naqueles indivíduos com $FEVE$ entre 40 e 49% (*mid-range*). Nos indivíduos com $FEVE \geq 50\%$ não houve preditores da capacidade funcional. Neste estudo, os indivíduos diabéticos tipo 2, quando comparados aos controles, eram mais velhos, possuíam maior índice de massa corpórea (IMC) e maior razão E/e' ; além disso, apresentavam maiores taxas de HAS, DLP e fibrilação atrial (Abe et al., 2020).

Q. Wang et al. mostraram que indivíduos diabéticos bem controlados apresentam FEVE semelhante e comprometimento do SLG em comparação com indivíduos saudáveis, e que este comprometimento se agrava com a presença de HAS (Q. Wang et al., 2015) e DLP (Q. Wang et al., 2018), mesmo que bem controlados. Os autores também mostraram que o remodelamento do VE foi mais prevalente nos indivíduos diabéticos, sendo que a hipertrofia do VE foi mais prevalente nos indivíduos com DM2 e DLP (Q. Wang et al., 2018). Os indivíduos com a geometria cardíaca normal possuíam menor SLG que os controles, sendo que este comprometimento se agravava nos indivíduos diabéticos com remodelamento cardíaco. Os indivíduos com hipertrofia do VE possuíam pior SLG que os indivíduos com remodelamento concêntrico do VE (Q. Wang et al., 2019).

Erdogan et al. compararam indivíduos diabéticos sem DAC e com FEVE > 50% com indivíduos saudáveis, evidenciando que a capacidade funcional em METs estava negativamente correlacionada com idade, sexo feminino, duração do DM2, presença de HAS, IMC, diâmetro do átrio esquerdo (AE), onda A e onda E; e positivamente correlacionada com razão E/A, onda S', onda e', e razão e'/a', sendo que sexo feminino, presença de HAS, diâmetro do AE, razão E/A, onda S' e onda e' foram preditores independentes de menor capacidade funcional no DM2 (Erdogan et al., 2011).

Brinker et al. observaram que a menor capacidade funcional estava associada a corações de menor tamanho (menores valores de volume indexado do AE, índice de massa do VE e diâmetro diastólico do VE) bem como à maiores taxas de remodelamento concêntrico (maiores valores de espessura da parede posterior e espessura relativa das paredes), além de maiores taxas de disfunção diastólica (menores valores de e' lateral e razão E/A, e maior razão E/e') (Brinker et al., 2014).

Gulsin et al. mostraram que a razão E/e' estava independentemente associada ao VO₂ pico em indivíduos diabéticos, e que esses apresentavam maiores taxas de remodelamento concêntrico do VE e menor capacidade funcional comparados com controles (Gulsin, Henson, et al., 2020).

Roberts et al. mostraram que pacientes diabéticos de meia-idade apresentavam maior IMC, praticavam menos atividade física e possuíam menor capacidade funcional que os controles, e não houve relação desses achados com disfunção sistólica ou diastólica do

VE em repouso e durante o exercício físico. O volume diastólico final do VE (DDFVE) foi um preditor positivo do VO_2 pico, enquanto o DM2 foi preditor negativo (Roberts et al., 2018).

Apesar da mensuração do VO_2 pico ou máximo durante TECP ser importante para determinação da saúde cardiorrespiratória, este exame ainda tem suas limitações devido à necessidade de realização de esforço físico máximo para ser efetivo. Sabe-se que muitas patologias cursam com componentes que limitam a realização de um esforço físico máximo, e, em casos específicos, até mesmo apresentam condições de contraindicação absoluta à sua realização. Desta forma, a busca por protocolos submáximos tem ganhado cada vez mais importância pois podem assemelhar-se e/ou reproduzir demandas fisiológicas similares às atividades de vida diária.

Protocolos submáximos avaliam a resposta do VO_2 durante exercício de carga moderada constante (Francisco et al., 2019; Simões et al., 2013) e/ou pseudorrandômica (Beltrame et al., 2020; Beltrame & Hughson, 2017; Koschate et al., 2017). Desta forma, as respostas submáximas do VO_2 nestes protocolos estão relacionadas à aptidão aeróbica, que avaliam a velocidade de ajuste do sistema aeróbico frente a transições de repouso ao exercício físico. Apesar das diferenças conceituais entre potência aeróbica e aptidão aeróbica, Beltrame et al. (2020) mostraram que há uma correlação entre essas variáveis, o que reforça a importância e o uso dos protocolos submáximos.

A aptidão aeróbica pode ser avaliada por diferentes índices relacionados à cinética do VO_2 (Beltrame et al., 2020; Beltrame & Hughson, 2017; Koschate et al., 2016, 2017; Kosmala et al., 2019; Simões et al., 2013; Xu & Rhodes, 1999). Independentemente da forma de cálculo, os índices podem ser afetados por fatores como treinamento físico, idade, uso de medicações e presença de doenças (Koschate et al., 2016, 2017; Xu & Rhodes, 1999). Desta forma, uma velocidade de ajuste do sistema aeróbico mais lenta associa-se com a deterioração de saúde (Xu & Rhodes, 1999). A análise da cinética do VO_2 traz informações importantes sobre o metabolismo aeróbio, apresentando correlação positiva com o VO_2 máximo.

O índice mais antigo e conhecido de análise da cinética é calculado através de um ajuste monoexponencial da resposta do sistema cardiovascular durante a transição do repouso para o exercício físico com carga constante (Xu & Rhodes, 1999), levando em

consideração o tempo para atingir 63% do estado estável (constante τ), a amplitude de resposta durante o estado estável (a) e o tempo de atraso para o início da resposta (TD).

No entanto esse índice não é adequado para análise de respostas rápidas e sinusoidais como as que ocorrem durante um protocolo pseudorrandômico binário (PRBS) (Drescher et al., 2017).

O índice mais recente, denominado *Mean Normalized Gain* (MNG), baseia-se em uma análise no domínio da frequência estimando a velocidade de resposta do VO_2 e da frequência cardíaca (FC) durante a transição repouso-exercício, durante o protocolo PRBS, sendo calculado como porcentagem destas variáveis, onde maiores valores (mais próximos de 100%) estão relacionados com uma melhor aptidão aeróbica (Beltrame & Hughson, 2017). O MNG é capaz de detectar diferenças na cinética do VO_2 em diferentes intensidades de exercício, expressando valores menores (cinética mais lenta) com o aumento da intensidade de esforço (Hedge & Hughson, 2020).

Portanto, a avaliação da velocidade de ajuste do sistema aeróbico possui utilidade clínica pois infere sobre modificações fisiológicas causadas por intervenções terapêuticas e/ou doenças crônicas, como a DM2. Diante do exposto, apesar de alguns estudos mostrarem redução da capacidade funcional e de potência aeróbica e disfunção cardíaca na DM2, ainda não se sabe se esses achados estão relacionados.

1.2. Hipótese

A hipótese do presente estudo é que indivíduos diabéticos com disfunção cardíaca (alteração de parâmetros de função diastólica do VE ou alteração de SLG) possuem menor aptidão aeróbica, ou seja, ajuste mais lento do sistema aeróbico durante realização de exercício físico, bem como menor potência aeróbia.

1.3. Objetivos Gerais

O objetivo geral do presente estudo é correlacionar as respostas da aptidão aeróbica (cinética do VO_2) durante exercício moderado e a potência aeróbica (obtida no pico do exercício) com parâmetros de função ventricular esquerda em indivíduos diabéticos, assim como correlacionar o perfil glicêmico com índices de função cardíaca.

1.4. Objetivos Específicos e Metas

A partir dos objetivos gerais, objetivos específicos foram definidos para este estudo, conforme descrito abaixo:

- Calcular índices de aptidão aeróbica (τ e MNG do VO_2 e da FC) durante PRBS;
- Correlacionar índices de aptidão aeróbica (τ e MNG do VO_2 e da FC) com:
 - Parâmetros de função ventricular esquerda;
 - Potência aeróbica (VO_2 máximo/pico);
 - Dados clínicos.
- Correlacionar parâmetros de função ventricular esquerda com:
 - Potência aeróbica (VO_2 máximo/pico);
 - Perfil glicêmico.

A meta final deste projeto é entender se parâmetros de função sistólica (principalmente o SLG) e diastólica, que são pouco explorados na prática clínica, possuem relação com índices que inferem a velocidade de ajuste do sistema aeróbico, podendo, desta maneira, promover e incentivar ações que melhorem a capacidade física de indivíduos diabéticos afim de adiar e/ou evitar o desenvolvimento de uma disfunção cardíaca mais grave.

Capítulo 2 – Materiais e Métodos

2.1. Desenho do estudo: este é um estudo observacional transversal e foi realizado no Departamento de Fisioterapia (Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular – LFCV - Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico) e no Hospital Universitário Professor Doutor Horácio Carlos Panepucci (HU-UFSCar). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSCar (CAAE 21232419.0.0000.5504 / Nº Parecer 3.666.213), assim como pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HU-UFSCar (Processo nº 23763.001256/2019-26). Todos os voluntários assinaram termo de consentimento livre e esclarecido antes de ingressar no estudo. O fluxograma do desenho do estudo encontra-se na Figura 1 abaixo.

2.1.1 Visita 1 (ambos os grupos): composta por anamnese, exames de sangue e ecocardiografia para determinação dos critérios de elegibilidade do estudo. Após elegíveis, os indivíduos do grupo controle (GC) realizaram duas visitas ao laboratório e os indivíduos do grupo de diabéticos do tipo 2 (GDM2) realizaram três visitas ao laboratório.

2.1.2 Visita 2 (apenas GDM2): os indivíduos diabéticos foram submetidos a testes de avaliação autonômica cardiovascular, para exclusão de neuropatia autonômica cardiovascular (Vinik et al., 2005).

2.1.3 Visita 3 (ambos os grupos): os indivíduos foram submetidos à teste de exercício cardiopulmonar incremental (TI) para determinação de consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx.) e limiar de anaerobiose ventilatório (LAV). Nesta mesma visita, após TI, os indivíduos foram submetidos a um teste supra máximo de carga constante (TSCC), no qual a carga correspondeu à 110% da carga pico atingida no TI.

2.1.4 Visita 4 (ambos os grupos): após 10 a 15 dias da 3ª visita, os indivíduos foram submetidos à um protocolo de exercício moderado (pseudorrandômico binário - PRBS).

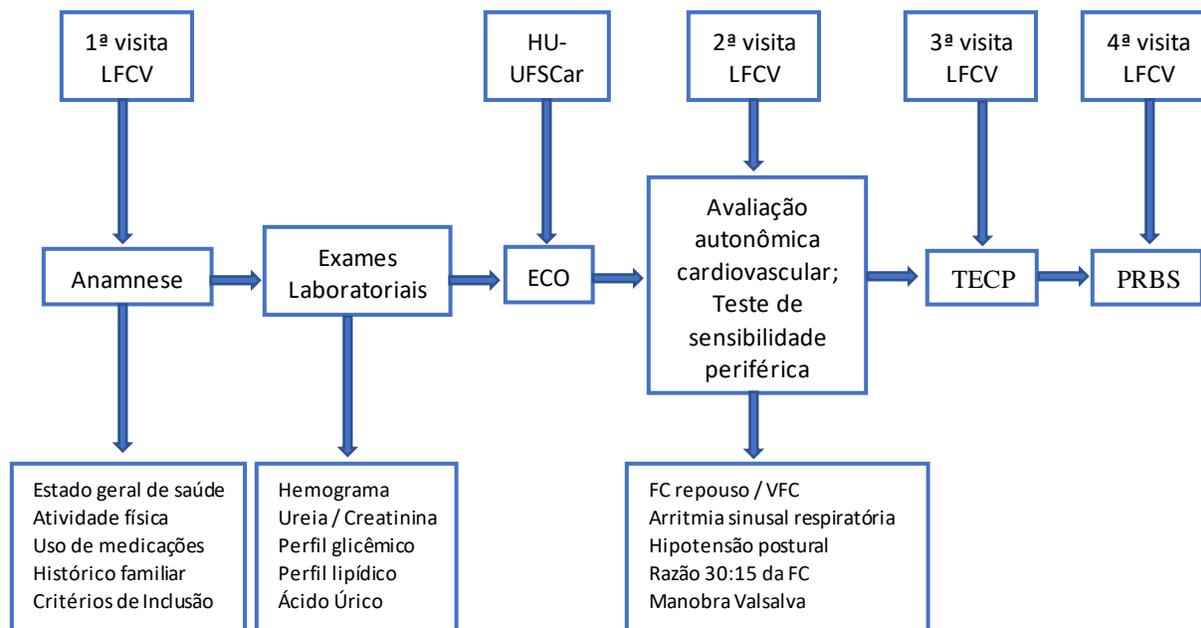


Figura 1. Fluxograma do desenho do estudo.

2.2. População de estudo: Este projeto de pesquisa foi composto por dois grupos: grupo controle (GC) e grupo diabetes (GDM2). Ambos os grupos foram inicialmente compostos por 11 indivíduos de ambos os sexos, com idade ente 30 e 65 anos. O GC foi composto por oito indivíduos do sexo masculino e três do sexo feminino, e o GDM2 foi composto por 10 indivíduos do sexo masculino e um do sexo feminino. Um indivíduo do sexo masculino do GDM2 foi excluído por ter realizado apenas a anamnese.

2.2.1. Critérios de inclusão:

2.2.1a Grupo DM2: indivíduos de ambos os sexos com diagnóstico de Diabetes Mellitus, de acordo com os critérios da *American Diabetes Association* (ADA) (Care & Suppl, 2019), sem neuropatia autonômica cardiovascular, sem hipertensão arterial e que não estivessem em uso de medicações anti-hipertensivas, sem isquemia miocárdica suspeita (sintomas anginosos, alterações eletrocardiográficas de isquemia e alterações de mobilidades segmentar no ecocardiograma) ou conhecida (diagnóstico de infarto agudo do miocárdio,

realização de angioplastia coronariana ou cirurgia de revascularização miocárdica), sem estenoses valvares de qualquer grau ou insuficiências valvares além de discretas, sem arritmias em repouso ou ritmo de marcapasso que impedissem a análise de função diastólica como fibrilação atrial, sem doença pulmonar, sem doença neurológica, sem alterações ortopédicas que limitassem a execução do protocolo de exercício, não fumantes, não etilista e não usuários de drogas ilícitas.

2.2.1b Grupo Controle: indivíduos saudáveis de ambos os sexos, sem Diabetes Mellitus, sem alterações de perfil glicêmico (glicemia de jejum, HOMA-R, hemoglobina glicada), sem hipertensão arterial e que não estivessem em uso de medicações anti-hipertensivas, sem isquemia miocárdica suspeita (sintomas anginosos, alterações eletrocardiográficas de isquemia e alterações de mobilidades segmentar no ecocardiograma) ou conhecida (diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, realização de angioplastia coronariana ou cirurgia de revascularização miocárdica), sem estenoses valvares de qualquer grau ou insuficiências valvares além de discretas, sem arritmias (fibrilação atrial) ou ritmo de marcapasso permanente em repouso que impedissem a análise de função diastólica , sem doença pulmonar, sem doença neurológica, sem alterações ortopédicas que limitassem a execução do protocolo de exercício, não fumantes, não etilista e não usuários de drogas ilícitas.

2.2.2 Critérios de exclusão (para ambos os grupos): indivíduos com sintomas anginosos e alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia no esforço e indivíduos cujos sinais adquiridos durante as coletas de dados não possuíssem qualidade suficiente para análise.

2.3. Anamnese e Exames de Sangue: a anamnese foi realizada para avaliar o estado de saúde dos voluntários e coletar informações sobre realização de atividade física, medicações em uso, histórico familiar e avaliar os critérios de inclusão. Neste dia, foi

entregue a guia para realização dos exames de sangue e foram agendadas as datas das próximas avaliações.

Os exames laboratoriais foram coletados por meio de convênio com o laboratório Unilab pertencente a UNIMED São Carlos. Os participantes foram orientados a realização de jejum de 10 a 12 horas antes da coleta dos exames, conforme protocolo do laboratório. Foram coletados: Hemograma, Ureia, Creatinina, Glicemia de jejum, Hemoglobina glicada, Resistência à Insulina, Lipidograma e Ácido úrico. Os exames de sangue foram coletados por nove indivíduos do GC e por oito indivíduos do GDM2.

2.4. Ecocardiografia transtorácica: o estudo ecocardiográfico completo foi realizado em oito indivíduos do GDM2 e cinco indivíduos do GC, por meio do aparelho Philips Afinity50, na secção de diagnósticos do Hospital Universitário Professor Doutor Horácio Carlos Panepucci (HU-UFSCar) em São Carlos, por médico especialista na área, levando-se em consideração as padronizações e técnicas recomendadas pela *American Society of Echocardiography* (Lang et al., 2015). Foram avaliadas:

2.4.1. Variáveis morfométricas: diâmetro máximo do átrio esquerdo (AE, mm); diâmetros diastólico e sistólico finais do VE (mm): DDFVE e DSFVE, respectivamente; espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE (mm): SIV e PPVE, respectivamente; espessura relativa da parede ventricular = $(2 \times PPVE) / DDFVE$; massa do VE (MVE, g) = $0,8 \times \{1,04 \times [(SIV + PPVE + DDFVE)^3 - (DDFVE)^3]\} + 0,6$; índice de MVE (IMVE, g/m²) = MVE / SC , onde SC é superfície corporal. O diagnóstico de hipertrofia miocárdica (HVE) foi efetuado utilizando-se o valor de IMVE > 95 g/m² (para mulheres) e > 102 g/m² (para homens), conforme última padronização (LANG, 2015).

2.4.2. Variáveis de função sistólica: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pelo método de Simpson; porcentagem de variação do diâmetro ventricular (%ΔD) = $[(DDFVE - DSFVE) / DDFVE] \times 100$; velocidade máxima de excursão sistólica da porção medial do anel mitral: onda S', obtida por meio de registro espectral do

Doppler tissular (TDI) do movimento do anel mitral, em sua porção média; índice de deformação miocárdica ou *strain* longitudinal global (SLG).

2.4.3. Variáveis de função diastólica: volume do átrio esquerdo (VAE, ml), pelo método de Simpson, em dois planos longitudinais, quatro e duas câmaras; velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (pico da onda E, cm/s) e velocidade máxima de enchimento tardio durante a contração atrial (pico da onda A, cm/s) obtida por meio de registro espectral do Doppler do fluxo diastólico transmitral; razão E/A; Doppler tecidual mitral, com obtenção da velocidade de deslocamento do anel mitral na fase de enchimento rápido (onda e'); avaliação da relação E/e'.

2.5. Avaliação autonômica cardiovascular (apenas GDM2): foram realizados em 10 indivíduos do GDM2, seis testes para avaliação do sistema autonômico e sensitivo periférico no intuito de excluir a presença de neuropatia autonômica cardiovascular e neuropatia sensitiva secundárias à diabetes mellitus, sendo considerado diagnóstico para neuropatia a presença de três testes positivos (Vinik et al., 2005). Os equipamentos utilizados para monitorização e aquisição dos sinais necessários estão ilustrados na Figura 2 abaixo.

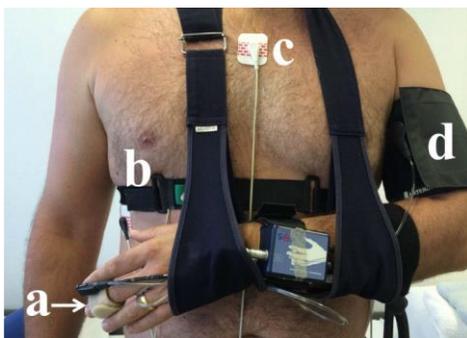


Figura 2. A imagem mostra o posicionamento dos equipamentos utilizados durante a avaliação autonômica cardiovascular de um voluntário, realizada no LFCV-NUPEF-UFSCar. a: cuff para captação das ondas de pulso da pressão arterial; b: cinta respiratória para captação dos movimentos respiratórios; c: eletrodo para captação do eletrocardiograma; d: esfigmomanômetro para a autocalibração da pressão arterial. Figura adaptada de Moura-Tonello, SCG, Avaliação da modulação autonômica cardiovascular de repouso e limitação ventilatória ao exercício físico em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, Tese de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, UFSCar, 2016.

2.5.1. Avaliação da frequência cardíaca (FC) de repouso: os voluntários permaneceram em posição supina e sem se movimentar e/ou falar por 15 minutos com intuito de estabilizar as variáveis cardiovasculares, sendo registrado o valor da FC no 15º minuto do repouso. Valores acima de 100 batimentos por minuto foram considerados anormais (Vinik et al., 2005).

2.5.2. Teste de respiração profunda e lenta (Manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória): em posição supina os voluntários foram orientados a respirar lenta e calmamente, realizando inspirações máximas (capacidade pulmonar total) seguidas de expirações máximas (volume residual) durante quatro minutos. A cada minuto foram realizados seis ciclos respiratórios (5s de inspiração e 5s de expiração), numa faixa de frequência variando de 0,08 a 0,10 Hz (Melo et al., 2005; Santos et al., 2003). Foram considerados os valores de referência de acordo com a faixa etária de cada indivíduo (Vinik et al., 2005).

2.5.3. Avaliação da resposta da Pressão Arterial Sistólica (PAS) à mudança postural ativa: A PAS foi verificada inicialmente com o voluntário em posição supina. Logo em seguida, o voluntário foi orientado a levantar-se e manter-se em posição ortostática por dois minutos, período após o qual a PAS foi novamente verificada. Foi considerado normal uma queda de no máximo 10 mmHg nos valores de PAS em posição supina para a PAS em posição ortostática (Vinik et al., 2005).

2.5.4. Avaliação da resposta da FC à mudança postural ativa (relação 30:15): O eletrocardiograma foi captado de maneira contínua. Após a mudança postural ativa da posição supina para a posição ortostática, o 15º e o 30º intervalos R-R foram registrados, sendo realizada a razão do 30º pelo 15º intervalo R-R. (razão 30:15). Esta razão deve ser maior que 1,03 (Vinik et al., 2005).

2.5.5. Avaliação da Manobra de Valsalva (MV): As narinas do voluntário foram ocluídas por clipe nasal, e um manômetro analógico (Dyasist, São Paulo, Brasil)

conectado à uma peça bucal por meio de um tubo semirrígido foi acoplado firmemente em sua boca impedindo o escape de ar. A peça bucal contém um orifício para garantir a abertura da glote durante a realização da MV (Looga, 2005). Foi realizado um comando verbal pelo avaliador para o voluntário realizar uma inspiração profunda seguida de um esforço expiratório mantido a 40 mmHg durante 15 segundos (Freeman, 2006; Hohnloser & Klingenheben, 1998; Looga, 2005). Foram realizadas três MV, com intervalo de cinco minutos entre elas, permitindo o retorno dos valores basais de FC e PAS (Minatel et al., 2012). Para correta execução da MV foram observados: 1) manutenção da pressão no manômetro, 2) rubor facial, 3) estase jugular, 4) movimentos da caixa torácica e, 5) elevação rápida da FC seguida de bradicardia (Looga, 2005; Marães et al., 2004). A Figura 3 ilustra a execução da avaliação autonômica cardiovascular.



Figura 3. A imagem **a** mostra o posicionamento do voluntário para as avaliações da frequência cardíaca de repouso, do teste de respiração profunda e lenta e da manobra de Valsalva, realizado no LFCV-NUPEF-UFSCar. A imagem **b** mostra a alteração de posição para a avaliação das repostas da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca à mudança postural ativa. A imagem **c** mostra a técnica utilizada para a realização da manobra de Valsalva. Adaptado de Moura-Tonello, SCG, Avaliação da modulação autonômica cardiovascular de repouso e limitação ventilatória ao exercício físico em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, Tese de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, UFSCar, 2016.

2.5.6. Teste de sensibilidade com monofilamento de Semmes-Weinstein de 10g:

O monofilamento foi apresentado ao voluntário, para que este conhecesse a sensação causada por ele. O monofilamento foi então aplicado em 10 pontos distintos (conforme Figura 5), perpendicularmente à superfície da pele da sola dos pés, por 2 segundos com força suficiente para encurvá-lo levemente. Durante sua aplicação o voluntário foi impedido de visualizar a área de aplicação e foi orientado a relatar se

estava sentindo a aplicação e em que local (Apelqvist et al., 2000). Esse teste foi aplicado nos voluntários sempre pelo mesmo avaliador.



Figura 4. Pontos de aplicação do monofilamento de Semmes-Weinstein durante o teste de sensibilidade.

2.6. Teste de Exercício Cardiopulmonar Incremental (TI) e Teste Supra Máximo de Carga Constante (TSCC): o TI foi realizado em cicloergômetro de membros inferiores (Quinton Corival® 400, Seattle, WA, USA), sendo o incremento de carga ajustado segundo literatura pertinente (Wasserman et al., 2012) e os voluntários orientados a manter entre 60-65 rotações por minuto durante todas as fases ativas do teste. As variáveis cardiopulmonares foram coletadas, respiração a respiração, pelo sistema metabólico VMAX (Encore, Carefusion, California, EUA), calibrado previamente a cada teste de acordo com as especificações do fabricante.

Os voluntários permaneceram cinco minutos em repouso. Após esse período, o teste iniciou-se com aquecimento de três minutos em carga livre (carga zero), seguido de protocolo incremental em rampa até exaustão cardiovascular, e período de recuperação ativa de seis minutos. Após término do TI, os voluntários permaneceram sentados em repouso, por no mínimo 10 minutos, ou até que os valores de VO_2 , FC e pressão arterial (PA) retornassem aos valores basais. Após retorno destas variáveis aos valores basais, os voluntários foram submetidos a um teste supra máximo de carga constante (TSCC), correspondente a 110% da carga máxima atingida no TI, para confirmação do VO_2 máximo (Poole & Jones, 2017). A ilustração de ambos os protocolos em relação a carga e em relação ao comportamento da variável VO_2 encontra-se na Figura 5 abaixo.

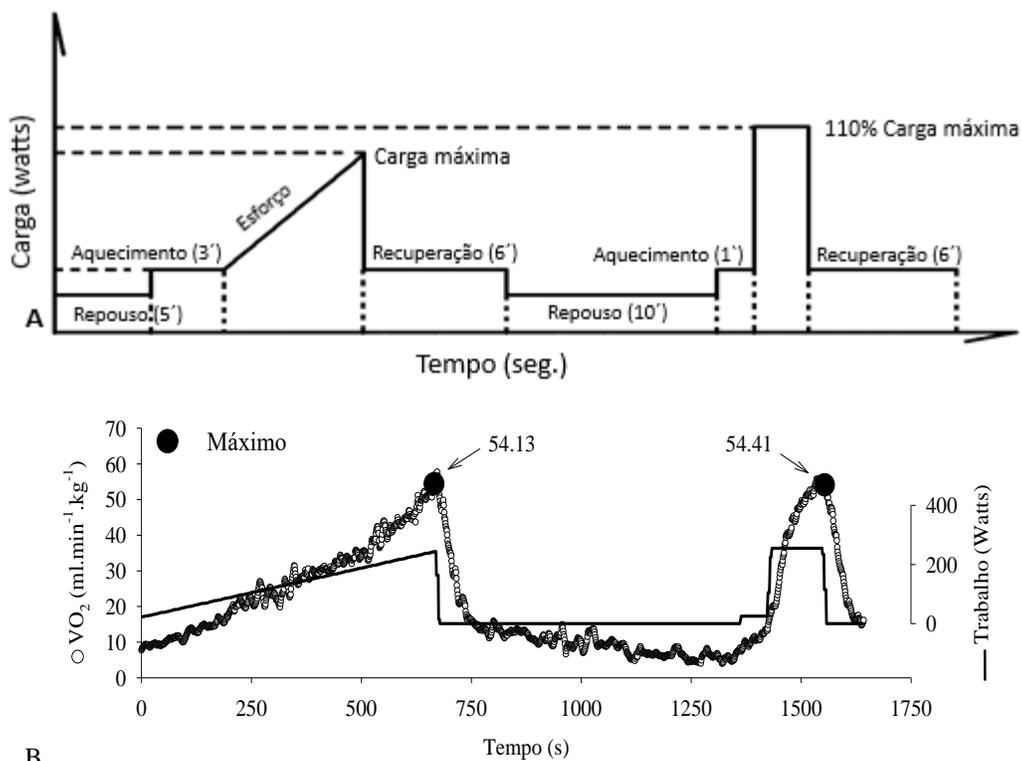


Figura 5. A. Ilustração do protocolo utilizado durante o teste de exercício cardiopulmonar incremental e o teste supra máximo de carga constante em relação à carga aplicada e ao tempo de cada etapa do protocolo. B. Ilustração da resposta do consumo de oxigênio (VO_2) (linha de bolinhas) durante protocolo de exercício (linha contínua). OBS: valores adaptados de teste piloto do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular do Departamento de Fisioterapia - UFSCar.

Ambos os testes (TI e TSCC) foram interrompidos segundo as orientações da III Diretriz de Ergometria da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC): dor no peito sugestivo de isquemia miocárdica, anormalidades do ECG (supradesnivelamento do segmento ST de dois mm em derivação sem onda Q, infradesnivelamento do segmento ST de três mm adicional aos valores de repouso, arritmia ventricular complexa, taquicardia supraventricular sustentada ou não sustentada, taquicardia atrial, fibrilação atrial, bloqueios atrioventriculares de 2º ou 3º grau), queda sustentada da pressão arterial sistólica (PAS) > 10 mmHg, elevação da PAS \geq 260 mmHg e PAD \geq 120 mmHg, ataxia, tontura, palidez cutânea, cianose, pré-síncope, lipotimia, sinais de disfunção ventricular esquerda, dessaturação de oxigênio significativa quando acompanhado por sinais e sintomas de hipoxemia ($\text{SpO}_2 < 80\%$), e perda de sinais dos registros de monitorização (Andrade et al., 2002).

Os testes foram realizados com monitorização de eletrocardiograma de 12 derivações pelo sistema WinCardio (Sistema WinCardio®, Micromed, Brasília, Brasil). A PA foi mensurada por dispositivo fotopletimográfico Finometer Pro® (Finapres Medical Systems, Amsterdã, Holanda), que capta a PA batimento a batimento (Schutte et al., 2004). A saturação de oxigênio (SpO₂) foi mensurada por meio de um oxímetro de pulso (ML320 Oximeter Pod AD Instruments®). A sensação subjetiva de dispneia, fadiga de membros inferiores e dor no peito foram verificadas por meio da escala CR10 de Borg (Borg, 1982). Os equipamentos utilizados durante o TI e TSCC estão ilustrados na Figura 6 abaixo.



Figura 6. A imagem mostra os equipamentos utilizados para monitorização e realização dos testes de exercício cardiopulmonar incremental e supra máximo de carga constante. Imagem do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular – LFCV, NUPEF, UFSCar.

O momento do limiar de trocas gasosas (GET) foi determinado por meio do método *V-slope* (Beaver et al., 1986; Novais et al., 2015). A carga (W) atingida no GET foi utilizada para determinar as intensidades do teste de exercício de carga moderada, protocolo pseudorrandômico binário, descrito a seguir.

2.7. Protocolo Pseudorrandômico Binário (PRBS): os voluntários foram submetidos a um protocolo pseudorrandômico binário (PRBS, *pseudorandom binary sequence*). O PRBS foi escolhido por sua capacidade em estimular as respostas fisiológicas de maneira aprimorada permitindo a análise do comportamento do sistema aeróbio de forma integrada (T. Beltrame et al., 2017; Thomas Beltrame et al., 2018). Além disso, o PRBS estimula a resposta

aeróbica de forma mais realista quando comparado a protocolos de degrau descontínuo, por alternar a potência entre dois níveis de exercício moderado de forma randômica, ou seja, similar com o esperado durante as atividades de vida diária (Thomas Beltrame & Hughson, 2017).

O protocolo PRBS foi realizado em duplicata para uma melhor relação sinal-ruído (Hughson et al., 1990). Cada protocolo PRBS foi composto por 45 unidades de 30 segundos de duração (20% ou 80% da carga no GET, determinado no TI), resultando em uma duração total de 15 min por PRBS. Os equipamentos descritos no item 2.6 também foram utilizados durante o protocolo PRBS para monitorização dos indivíduos. A ilustração do protocolo PRBS em relação a carga e a variável VO_2 encontra-se na Figura 7 abaixo.

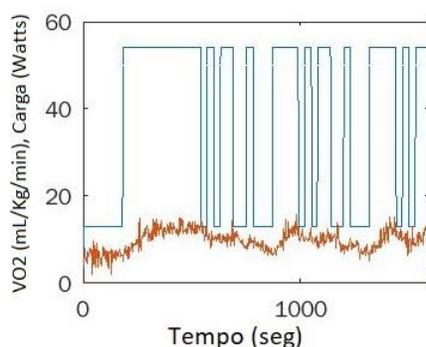


Figura 7. Ilustração da resposta do VO_2 em relação à carga e ao tempo durante um protocolo pseudorrandômico binário. Ilustração extraída do programa Matlab durante a execução da rotina para o cálculo dos valores do *mean normalized gain*.

2.8. Processamento e análise dos sinais coletados: após coleta dos dados, os registros dos dados do sistema metabólico coletados pelo software VMax foram exportados respiração-a-respiração e os registros das demais variáveis foram exportados a 1Hz.

2.8.1. Consumo de oxigênio: o comportamento das variáveis durante o TI e o TSCC foi analisado a partir de uma rotina construída no software MatLab, desenvolvida pela doutoranda do LFCV, Maria Cecília Moraes Frade. Esta rotina tem por função integrar os dados coletados, aplicar técnicas de pré-processamento (filtros e eliminação de outliers) e interpolar, segundo-a-segundo, os dados do sistema metabólico (Figura 8A), assim como calcular a média de todas as variáveis nos

últimos 20 segundos do TI e nos últimos cinco segundos do TSCC (Figura 8B). A rotina permite a visualização das variáveis metabólicas, ventilatórias e cardiovasculares de forma sincronizada com a carga (watts), conforme mostrado na Figura 8C. O VO_2 máx. obtido durante o TI foi calculado como a média dos 20 segundos finais do TI, antes do período de recuperação (Kodama, 2009; Poole & Jones, 2017). Para confirmação do VO_2 máx. atingido no TI, este foi comparado ao valor do VO_2 máx. atingido no TSCC (calculado como a média dos cinco segundos finais do TSCC).

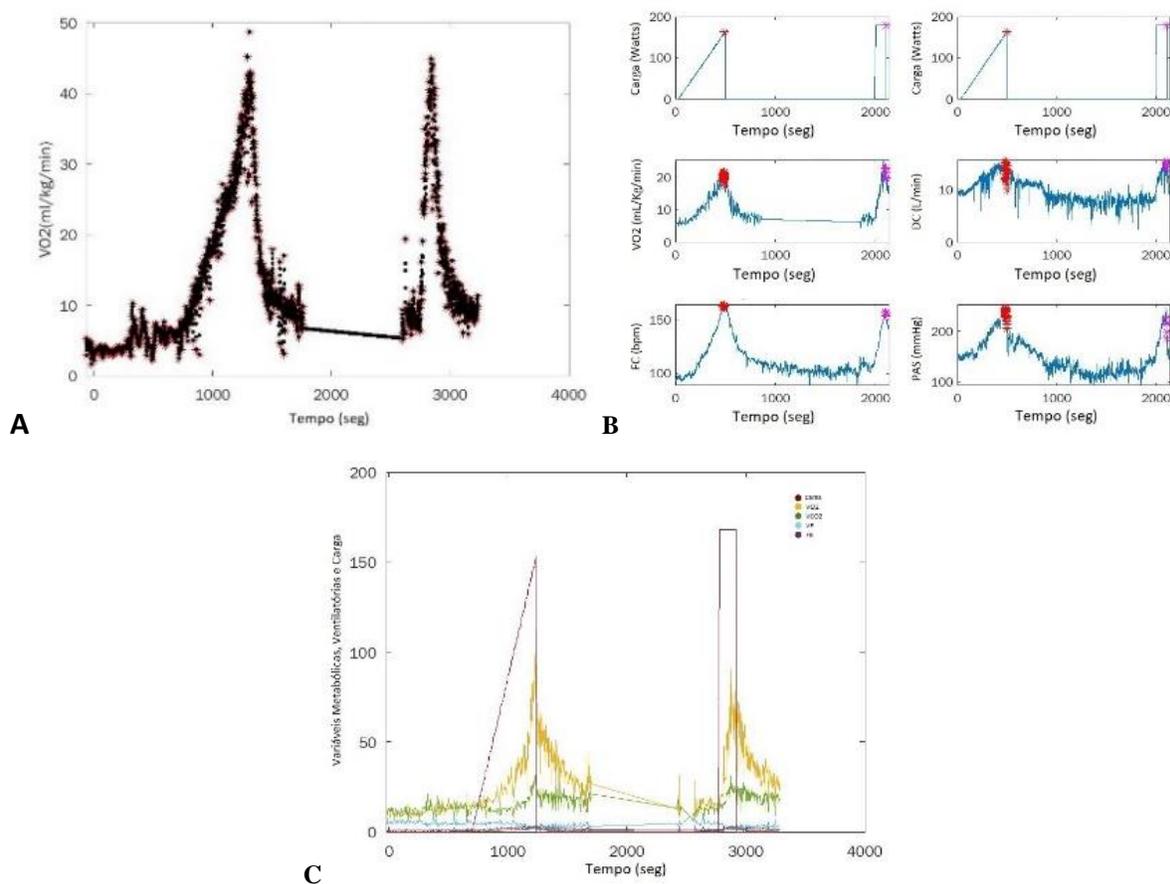


Figura 8. A figura A mostra os dados do VO_2 mensurado e do VO_2 interpolado em relação ao tempo durante o TI e o TSCC. A figura B mostra a sincronização das variáveis metabólicas e cardiovasculares com a carga e o ponto de cálculo da média dos últimos 20 segundos do TI (em vermelho) e dos últimos cinco segundos do TSCC (em fúcsia). A figura C mostra as variáveis metabólicas, ventilatórias e cardiovasculares de forma sincronizada com a carga de esforço no TI e TSCC. Ilustração extraída do programa Matlab durante a execução da rotina para o cálculo dos valores de pico das variáveis obtidas em cada teste.

2.8.2. Cinética do consumo de O₂ e da FC durante o PRBS: os índices referentes à cinética do VO₂ e da FC podem ser calculados de diversas formas como explicitado na introdução. Foi optado por utilizar os cálculos durante período de carga constante (cálculo monoexponencial) e durante o PRBS (MNG).

O comportamento das variáveis durante o PRBS foi analisado a partir de rotina construída no software MatLab, também desenvolvida pela doutoranda do LFCV Maria Cecília Moraes Frade. Tal rotina tem por função integrar os dados coletados, aplicar técnicas de pré-processamento (filtros e eliminação de outliers) e interpolar, segundo-a-segundo, os dados do sistema metabólico (Figura 9A), assim como calcular o índice relacionado MNG do VO₂ e da FC. Esta rotina permite a visualização das variáveis metabólicas, ventilatórias e cardiovasculares de forma sincronizada com a carga (watts), conforme mostrado na Figura 9B. Os dados do MNG foram calculados conforme os métodos descritos previamente por Beltrame et al. (Beltrame & Hughson, 2017). Este índice baseia-se em uma análise no domínio da frequência, e estima a velocidade de resposta do VO₂ e da FC durante a transição repouso-exercício, durante o protocolo PRBS, sendo calculado como porcentagem destas variáveis. O MNG do VO₂ é considerado como um nível de aptidão aeróbica, onde maiores valores (mais próximos de 100%) estão relacionados com uma melhor aptidão aeróbica.

O segundo índice de cinética avaliado foi baseado no cálculo do τ (tau, constante de crescimento da curva, i.e., tempo necessário para atingir 63% da resposta do estado-estável), “a” (amplitude da resposta durante o estado estável) e TD (tempo de atraso para o início da resposta). Para esta análise, a fase I da cinética (cardiodinâmica = 20 segundos iniciais) foi excluída por representar o aumento do retorno venoso e volume sistólico iniciais. A resposta da transição do aquecimento para o exercício (360 segundos) foi submetida a um ajuste monoexponencial conforme descrito por Xu et al. (Xu & Rhodes, 1999) e Simões et al. (Simões et al., 2013). Para o cálculo desse índice utilizamos o programa *Exp. Fitting*.

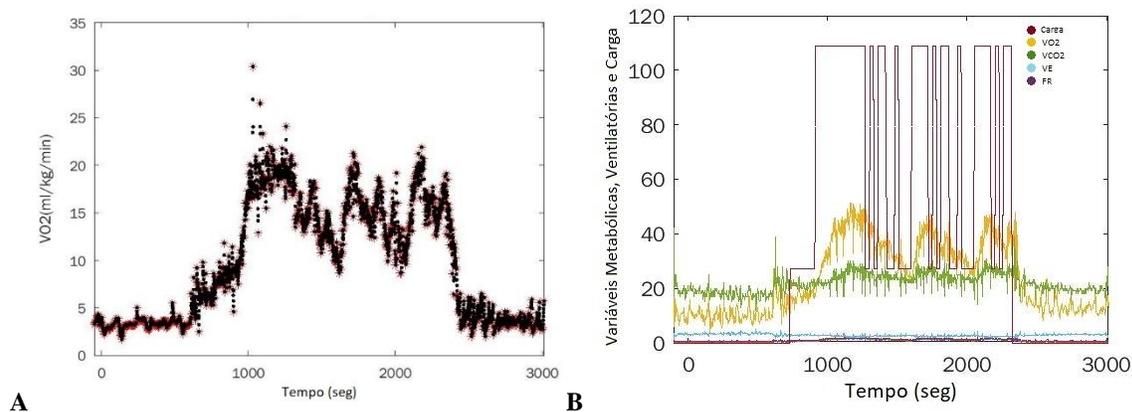


Figura 9. A figura A mostra os dados do VO_2 mensurado e do VO_2 interpolado em relação ao tempo durante o PRBS. A figura B mostra as variáveis metabólicas, ventilatórias e cardiovasculares de forma sincronizada com a carga de esforço no PRBS. Ilustração extraída do programa Matlab durante a execução da rotina para o cálculo dos valores do *mean normalized gain*.

2.9. Análise estatística: os dados apresentados nesta dissertação possuem um “n” amostral pequeno devido às dificuldades impostas na aquisição de voluntários pela pandemia da COVID-19. Devido ao “n” amostral pequeno, as amostras foram consideradas não paramétricas ou de distribuição não normal.

Foi realizada a análise descritiva das características demográficas, dos exames laboratoriais, das medicações em uso, dos dados ecocardiográficos (dados morfométricos, de função sistólica e de função diastólica), das respostas durante o TI e o TSCC (respostas respiratória, metabólica e cardiovascular), e das respostas durante o PRBS (MNG e τ). As variáveis quantitativas foram apresentadas como média e erro padrão e as variáveis qualitativas nominais foram apresentadas como frequência absoluta e relativa. A comparação entre grupos das variáveis quantitativas foi realizada através do teste U de Mann-Whitney. A comparação entre grupos das variáveis qualitativas nominais foi realizada através do teste de Qui-quadrado.

A comparação entre as variáveis relacionadas (TI vs. TSCC do GDM2, e TI vs. TSCC do GC) foi realizada pelo teste de Wilcoxon. A correlação intragrupo entre os valores picos de VO_2 no TI e TSCC foi realizada por meio da correlação Tau de Kendall. A comparação intergrupos entre as variáveis independentes foi realizada por meio do teste U de Mann-Whitney.

A análise de correlação entre as variáveis ecocardiográficas, clínicas, de potência aeróbica e de aptidão aeróbica foi realizada pelo coeficiente de correlação Tau de Kendall, por se tratar de variáveis não paramétricas com “n” amostral reduzido. Foi considerado como correlação fraca τ até ,399, moderada τ ,400 a ,699 e forte $\tau \geq ,700$. O nível de significância estabelecido para os testes foi de 5% e o software utilizado foi o SPSS *Statistics* (versão 28.0.0.0 (190); IBM Corporation).

Capítulo 3 – Resultados

3.1. Triagem e inclusão de voluntários: Foram triados 303 indivíduos diabéticos, por meio do banco de dados do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (LFCV-UFSCar), prontuários dos ambulatórios de endocrinologia do Hospital Universitário Professor Doutor Horácio Carlos Panepucci (HU-UFSCar) e prontuários do Centro de Especialidades Médicas (CEME) da cidade de São Carlos. Destes, 292 indivíduos foram excluídos, sendo 121 por não se adequarem aos critérios de inclusão, 82 por recusa à participação, 52 por possuírem doenças cardiovasculares associadas (sendo a principal delas a hipertensão arterial sistêmica), 23 por apresentarem neuropatia autonômica cardiovascular e 14 por apresentarem outras comorbidades associadas (dentre elas: câncer, déficit cognitivo e imunodeficiência).

Para o grupo controle foram triados 33 indivíduos saudáveis, sendo excluídos 22 indivíduos por não se adequarem para pareamento com os indivíduos do GDM2. Foram incluídos 11 indivíduos em cada grupo. A tabela 1 mostra quais etapas do protocolo de estudo cada voluntário completou. A Figura 10 mostra o fluxograma de triagem dos voluntários e o “n” amostral para cada etapa do protocolo de estudo.

Tabela 1. Conclusão das etapas do protocolo de estudo por voluntário

Grupo DM2						Grupo Controle					
Vol	D Clín	Lab	ECO	TECP	PRBS	Vol	D Clín	Lab	ECO	TECP	PRBS
ST_01	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	ST_02	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
ST_03	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	ST_05	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
ST_04	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	ST_10	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
ST_06	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	ST_15	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
ST_07	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	ST_16	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
ST_08	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	ST_17	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
ST_09	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	ST_18	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
ST_11	Sim	Não	Não	Sim	Não	ST_19	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
ST_13	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	ST_20	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
ST_14	Sim	Não	Não	Sim	Não	ST_21	Sim	Não	Não	Sim	Sim
-	-	-	-	-	-	ST_22	Sim	Não	Não	Sim	Sim

DM: diabetes mellitus; Vol: voluntário; D Clín: Dados clínicos; Lab: exames laboratoriais; ECO: ecocardiograma transtorácico; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; PRBS: teste pseudorrandômico binário.

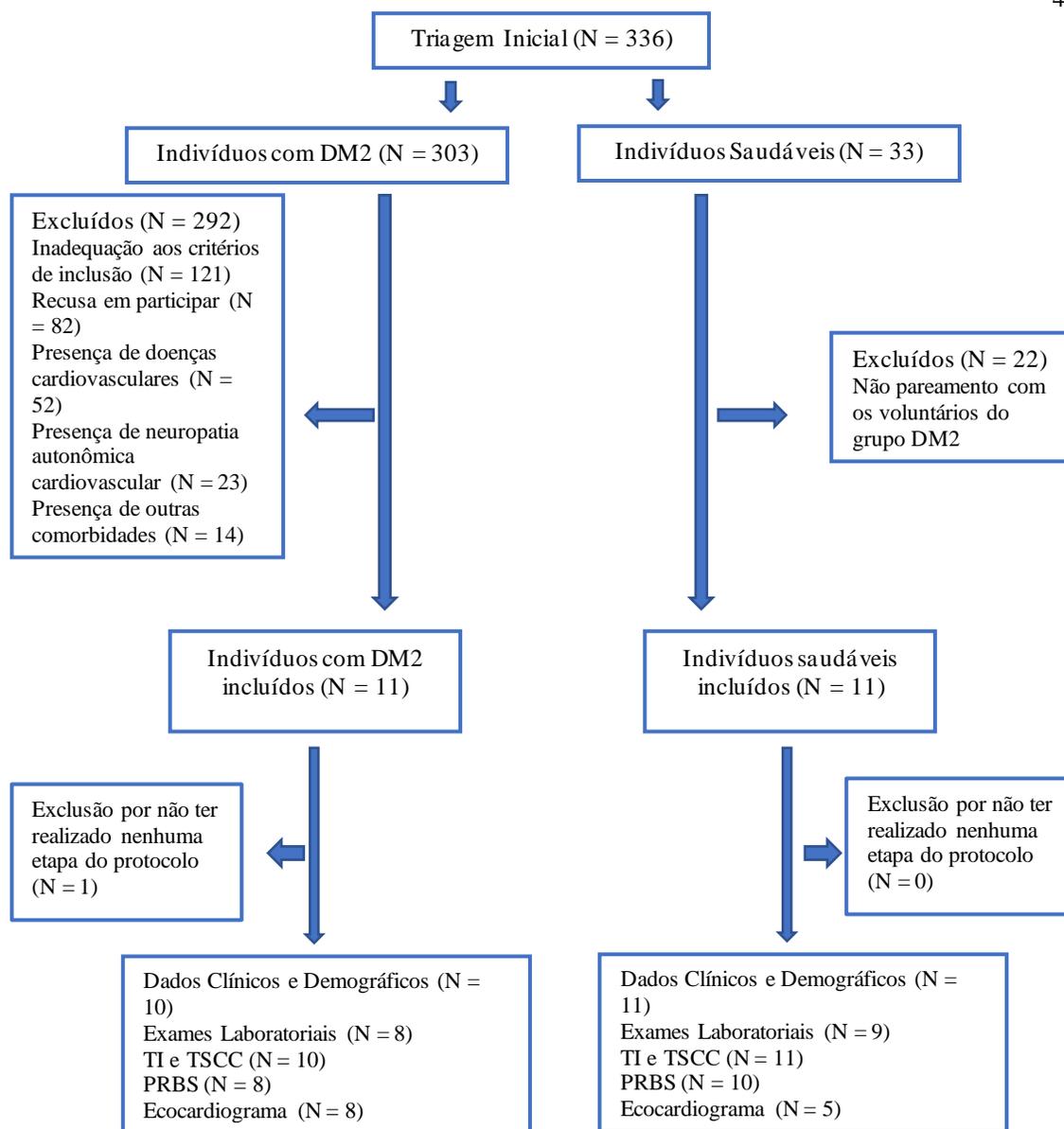


Figura 10. Fluxograma de triagem e inclusão dos voluntários no protocolo de estudo.

3.2. Características demográficas e clínicas: Foram avaliados 21 voluntários, sendo 10 voluntários diabéticos e 11 voluntários saudáveis. Não houve diferença entre os grupos em relação a sexo, IMC, tabagismo atual ou prévio, uso de bebidas e prática de atividade física. Ambos os grupos estavam na faixa de sobrepeso (IMC 25-34,9) (on Obesity (1997: Geneva

et al., 1998). Os grupos foram diferentes em relação à presença de dislipidemia e à faixa etária, com os indivíduos diabéticos apresentando idade maior que os indivíduos saudáveis.

Em relação aos exames laboratoriais observa-se que a hemoglobina, o hematócrito, a ureia, a creatinina, o ácido úrico, o colesterol total, o HDL- colesterol, o LDL-colesterol e a insulina basal encontram-se dentro dos valores de normalidade em ambos os grupos. Como esperado, a glicemia de jejum, o HOMA-R, a hemoglobina glicada, a glicemia estimada e o triglicérides estão acima da normalidade no GDM2. Os grupos não diferiram em relação à hemoglobina, função renal, ácido úrico, colesterol total e LDL-colesterol. Houve diferença em relação ao hematócrito, a insulina basal, a glicemia de jejum, ao HOMA-R, a HbA1c, a glicemia estimada, ao HDL-colesterol e ao triglicérides. Estes dados estão apresentados na Tabela 2a.

Quando analisamos os dados laboratoriais referentes ao perfil glicêmico dos voluntários diabéticos observamos que apesar da hemoglobina glicada média (HbA1c 8,07%) estar discretamente acima do considerado aceitável (HbA1c ao redor de 7%) para um controle adequado do DM2, a glicemia de jejum média encontra-se muito elevada (próxima de 200 mg/dl). Podemos atribuir esse achado ao fato que, dos oito voluntários diabéticos que coletaram os exames laboratoriais, cinco possuíam o DM2 bem controlado (HbA1c variando de 4,8% a 7,3% e glicemia de jejum variando de 54 mg/dl a 158 mg/dl), enquanto três voluntários possuíam o DM2 muito descontrolado (HbA1c variando de 10.3% a 10.7%, e glicemia de jejum variando de 249 mg/dl a 277 mg/dl). Dos voluntários com pior controle glicêmico, dois eram sedentários e um praticante de atividade física regular; dois não estavam com medicações otimizadas e não possuíam seguimento regular com médico endocrinologista. A Tabela 2b mostra a distribuição dos voluntários conforme faixas de IMC, de HbA1c e quantidade de medicamentos hipoglicemiantes em associação.

Tabela 2a. Características demográficas e clínicas, medicações, e parâmetros cardiovasculares iniciais

Características Demográficas						
	DM2	N	Controle	N	p	VN
Idade (anos) *	53,29 ± 8,81	10	40,67 ± 10,58	11	0,007	-
Sexo masculino / feminino	9 ; 90% / 1 ; 10%	10	8 ; 72,7% / 3 ; 27,3%	11	0,314	-
Massa Corpórea (Kg)	80,09 ± 15,35	10	76,76 ± 9,44	11	0,439	-
Estatuta (m)	1,74 ± 0,08	10	1,75 ± 0,09	11	0,571	-
IMC (Kg/m ²)	26,15 ± 3,30	10	25,09 ± 1,73	11	0,573	20-24,9
Tabagismo ativo	0 ; 0%	10	0 ; 0%	11	-	-
Ex-tabagismo	2 ; 20%	10	1 ; 9,1%	11	0,476	-
Etilismo social	6 ; 60%	10	7 ; 63,6%	11	0,864	-
Atividade Física	6 ; 60%	10	9 ; 81,8%	11	0,269	-
Dislipidemia *	6 ; 60%	10	2 ; 18,2%	11	0,049	-
Características Clínicas						VN
Hemoglobina (g/dl)	15,51 ± 2,05	8	14,02 ± 0,98	9	0,054	13,3-17,7
Hematócrito (%) *	46,07 ± 5,74	8	41,19 ± 1,92	9	0,043	40-52
Insulina basal (mU/dl) *	8,74 ± 3,91	8	5,18 ± 1,77	9	0,034	<29,1
Glicemia Jejum (mg/dl) *	192,29 ± 68,88	8	90,00 ± 7,02	9	0,009	70-100
HOMA-R *	4,12 ± 2,44	8	1,15 ± 0,40	9	0,002	<3,0
HbA1c (%) *	8,07 ± 2,42	8	4,87 ± 0,35	9	0,003	<5,7
Glicemia Est (mg/dl) *	184,91 ± 69,49	8	94,16 ± 10,05	9	0,004	<150
Tempo DM2 (anos)	8,43 ± 7,09	10	-	11	-	-
Colesterol Total (mg/dl)	199,00 ± 35,64	7	195,66 ± 42,54	9	0,791	<200
HDL-colesterol (mg/dl) *	40,00 ± 10,34	7	51,89 ± 7,56	9	0,017	>40
LDL-colesterol (mg/dl)	120,71 ± 31,83	7	129,78 ± 41,50	9	0,491	<130
Triglicérides (mg/dl) *	191,15 ± 73,62	7	69,22 ± 21,31	9	0,004	<150
Ureia (mg/dl)	33,29 ± 7,52	8	35,11 ± 12,17	9	0,664	10-50
Creatinina (mg/dl)	0,98 ± 0,14	8	0,89 ± 0,17	9	0,135	0,6-1,2
Ácido Úrico (mg/dl)	5,64 ± 1,22	8	4,97 ± 1,41	9	0,267	3,7-7,0
Medicações (n ; %)						
Sulfonilureias	5 ; 50%	10	-	-	-	-
Biguanidas	8 ; 80%	10	-	-	-	-
Glitazonas	1 ; 10%	10	-	-	-	-
Gliptinas (iDDP-4)	4 ; 40%	10	-	-	-	-
Inibidores do SGLT2	2 ; 20%	10	-	-	-	-
Insulina	1 ; 10%	10	-	-	-	-
Estatinas	1 ; 10%	10	0 ; 0%	11	0,283	-
Outras	3 ; 30%	10	3 ; 27,3%	11	0,890	-

Dados apresentados como média e erro padrão e/ou frequência absoluta e relativa. IMC: índice de massa corporal; HOMA-R: índice de resistência à insulina; HbA1c: Hemoglobina glicada; Est: estimada; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; DPP-4: dipeptidil peptidase-4; SGLT2: cotransportador de sódio-glicose 2; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; VN: valor de normalidade. *diferença estatística entre os grupos (p<0,05).

Tabela 2b. Distribuição dos voluntários conforme peso, terapia medicamentosa e hemoglobina glicada

Característica	DM2 (N)	Controle (N)	p
IMC normal	5 ; 50% (10)	6 ; 54,5% (11)	0,561
Sobrepeso	4 ; 40% (10)	5 ; 45,5% (11)	0,561
Obesidade GI	1 ; 10% (10)	0 ; 0% (11)	0,561
Monoterapia	2 ; 20% (10)	-	-
Terapia dupla	6 ; 60% (10)	-	-
Terapia múltipla	2 ; 20% (10)	-	-
HbA1c >7,0% *	5 ; 62,5% (8)	0 ; 0% (9)	0,005
HbA1c <7,0% *	3 ; 37,5% (8)	9 ; 100% (9)	0,005

Dados apresentados como frequência absoluta e relativa. IMC: índice de massa corporal; HbA1c: Hemoglobina glicada; GI: grau 1. *diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$).

3.3. Ecocardiograma transtorácico: Observamos que os parâmetros morfométricos, que avaliam a estrutura cardíaca, encontram-se todos dentro dos valores de normalidade, sugerindo que nenhum dos voluntários possuía cardiopatia estrutural. Além disso, nenhum dos voluntários possuía valvopatia significativa (ausência de estenoses valvares de qualquer grau e de insuficiências valvares além de discretas – um voluntário diabético com insuficiência mitral discreta e um voluntário diabético com insuficiência aórtica discreta). Apenas voluntários diabéticos apresentaram remodelamento concêntrico do VE (50% dos voluntários), porém não houve diferença estatística com o grupo controle. No entanto, houve diferença em relação ao diâmetro do átrio esquerdo, o qual foi maior no GDM2.

Em relação aos parâmetros de função sistólica do VE, observamos que a FEVE se encontra dentro dos valores de normalidade em todos os voluntários. A onda S' encontra-se alterada em 12,5% do GDM2 e 40% do GC. Já o SLG encontra-se alterado em 100% do GDM2 e em 40% do GC. Do total de voluntários em que foi avaliado o SLG, 75% apresentaram SLG > -20%, enquanto nenhum voluntário apresentou FEVE < 52%. O valor de normalidade para o SLG de < -20% está baseado nas recomendações da *American Society of Echocardiography* (Lang et al., 2015).

Em relação aos parâmetros de função diastólica observa-se que todos encontram-se dentro dos valores de normalidade em ambos os grupos. Não houve diferença em relação ao e' septal e a razão E/e' médio. Os valores de onda E e da razão E/A foram menores no GDM2, enquanto o valor da onda A foi maior, com diferença estatística entre

os grupos. As reduções da onda E e da razão E/A evidenciam sinais incipientes de DDVE. Evidenciamos 12,5% de disfunção diastólica no GDM2, o que se encontra muito inferior a prevalência média encontrada na literatura que varia de 30-75% (Bell, 2003; Braga et al., 2005; Okoshi et al., 2007; Zabalgoitia et al., 2001). A Tabela 3 descreve os parâmetros morfofuncionais cardíacos, avaliados por meio de ecocardiograma transtorácico.

Tabela 3. Morfologia cardíaca e função ventricular esquerda

Morfologia Cardíaca						
	DM2	N	Controle	N	p	VN
AO (mm)	31,71 ± 4,54	8	26,33 ± 5,51	5	0,078	31-37
AE (mm) *	37,57 ± 4,04	8	32,67 ± 4,73	5	0,023	30-40
S (mm)	9,71 ± 1,38	8	8,00 ± 2,65	5	0,232	6-10
PP (mm)	9,57 ± 1,72	8	7,67 ± 2,08	5	0,180	6-10
DDFVE (mm)	44,14 ± 3,63	8	46,67 ± 4,93	5	0,183	42-58
DSFVE (mm)	26,29 ± 3,25	8	29,00 ± 4,36	5	0,162	25-39
IMVE (g/m ²)	82,29 ± 12,19	8	64,33 ± 23,12	5	0,188	49-115
VIAE (ml/m ²)	20,57 ± 3,10	8	22,00 ± 1,00	5	0,105	16-34
VD (mm)	32,00 ± 4,86	8	31,33 ± 2,08	5	0,507	25-41
Remod Conc	4 ; 50%	8	0 ; 0%	5	0,057	-
Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo						VN
FEVE (%)	70,00 ± 7,12	8	69,00 ± 4,00	5	0,712	52-72
SAP4C (%)	-17,29 ± 2,06	7	-20,39 ± 2,16	3	0,082	< -20
SAP2C (%) *	-16,50 ± 1,85	7	-20,67 ± 2,93	3	0,029	< -20
SAP3C (%) *	-16,00 ± 2,31	7	-19,36 ± 0,57	3	0,030	< -20
SLG (%) *	-16,57 ± 1,72	7	-19,91 ± 1,71	5	0,033	< -20
Onda S' (cm/s)	9,86 ± 2,79	8	10,83 ± 3,18	5	0,881	> 7-7,5
DSVE (FEVE)	0 ; 0%	8	0 ; 0%	5	-	-
DSVE (SLG) *	7 ; 100%	7	2 ; 40%	5	0,018	-
Alteração S'	1 ; 12,5%	8	2 ; 40%	5	0,252	-
Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo						VN
Onda E (cm/s) *	69,29 ± 10,50	8	79,00 ± 7,00	5	0,028	66 ± 15
Onda A (cm/s) *	67,43 ± 22,26	8	41,67 ± 25,01	5	0,040	
Razão E/A *	1,14 ± 0,45	8	2,87 ± 2,45	5	0,028	0,8-2,0
Onda e' septal (cm/s)	9,29 ± 3,45	8	11,27 ± 3,41	5	0,104	> 7
Razão E/e' médio	9,06 ± 2,86	8	7,30 ± 1,21	5	0,507	< 14
DDVE	1 ; 12,5%	8	0 ; 0%	5	0,411	-

Dados apresentados como média e erro padrão e/ou frequência absoluta e relativa. AO: diâmetro da raiz da Aorta; AE: átrio esquerdo; S: septo; PP: parede posterior; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; VIAE: volume indexado do átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; Remod Conc: remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; SAP4C: *strain* apical 4 câmaras; SAP2C: *strain* apical 2 câmaras; SAP3C: *strain* apical 3 câmaras; SLG: *strain* longitudinal global; DSVE: disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; DDVE: disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; VN: valor de normalidade. *diferença estatística entre os grupos (p<0,05).

3.4. Teste de Exercício Cardiopulmonar Incremental (TI) e Supra Máximo de Carga Constante (TSCC): observamos que a maioria das variáveis durante o TI foi semelhante entre os dois grupos, com exceção da duração do teste, do VCO_2 relativo, da Ventilação pulmonar e da frequência respiratória, as quais foram menores no GDM2, e do equivalente de trocas respiratórias (RER) o qual foi maior no GDM2.

Durante o TSCC, com exceção da duração do teste, observamos que além das variáveis acima também houve diferença da carga, do VO_2 absoluto, do VO_2 relativo e da pressão arterial diastólica, os quais foram menores no GDM2. Esses dados encontram-se na Tabela 4a. Utilizando os valores de VO_2 atingidos no TSCC, observamos que o GDM2 possui menor capacidade funcional (potência aeróbica) em relação ao GC.

A comparação intragrupo dos dados do TI e do TSCC mostra que o VO_2 absoluto e o VO_2 relativo no GDM2 não possuem diferença estatística com forte correlação das variáveis entre os testes (τ , 733). No GC houve diferença entre o VO_2 relativo e uma tendência de diferença entre o VO_2 absoluto com correlação moderada entre elas (τ , 491 e ,600 respectivamente). Tal achado mostra que o VO_2 atingido no TI pelo GDM2 foi o VO_2 máximo e no GC foi o VO_2 pico. Sendo assim, optamos por analisar as correlações utilizando os valores de VO_2 absoluto e relativo em ambos os testes (TI e TSCC).

A Tabela 4a mostra as respostas ventilatórias, metabólicas e cardiovasculares durante TI e TSCC em ambos os grupos. A Tabela 4b mostra a relação intragrupo entre TI e TSCC.

Tabela 4a. Respostas ventilatórias, metabólicas e cardiovasculares durante teste de exercício cardiopulmonar incremental e teste supra máximo de carga constante

Teste de Exercício Cardiopulmonar Incremental (TI)			
Pico do Esforço	DM2	Controle	p *
Duração teste (min) *	9,04 ± 0,85	10,87 ± 1,12	0,001
Carga (Watts)	182,30 ± 58,55	230,80 ± 52,77	0,057
RER *	1,34 ± 0,06	1,26 ± 0,07	0,049
VO ₂ abs (l/min)	2,18 ± 0,67	2,63 ± 0,50	0,139
VO ₂ rel (ml/kg/min)	26,52 ± 6,39	32,84 ± 5,66	0,067
VCO ₂ abs (l/min)	2,88 ± 0,86	3,39 ± 0,70	0,181
VCO ₂ rel (ml/kg/min) *	34,99 ± 8,09	42,34 ± 7,49	0,041
VE (l/min) *	90,51 ± 22,66	112,42 ± 21,99	0,041
VC (L)	2,39 ± 0,54	2,38 ± 0,45	0,725
FR (rpm) *	38,46 ± 7,08	47,70 ± 10,49	0,029
DC (l/min)	14,32 ± 9,61	19,51 ± 5,15	0,078
VS (ml)	108,66 ± 43,42	121,31 ± 34,49	0,526
FC (bpm)	153,88 ± 14,46	157,76 ± 13,05	0,573
PAS (mmHg)	198,20 ± 39,69	197,99 ± 14,96	0,260
PAD (mmHg)	81,51 ± 25,05	91,24 ± 9,91	0,324
Limiar de Anaerbiose Ventilatório (LAV)			
Carga (Watts)	105,20 ± 27,53	128,36 ± 34,08	0,139
VO ₂ rel (ml/kg/min)	15,95 ± 3,04	19,08 ± 4,04	0,053
Teste Supra Máximo de Carga Constante (TSCC)			
Duração teste (min)	1,85 ± 0,34	1,81 ± 0,32	0,622
Carga (Watts) *	198,20 ± 61,57	269,28 ± 54,04	0,029
RER	1,19 ± 0,10	1,19 ± 0,04	0,460
VO ₂ abs (l/min) *	2,15 ± 0,64	2,83 ± 0,55	0,006
VO ₂ rel (ml/kg/min) *	26,03 ± 5,05	35,77 ± 5,18	0,001
VCO ₂ abs (l/min) *	2,56 ± 0,85	3,38 ± 0,73	0,017
VCO ₂ rel (ml/kg/min) *	30,89 ± 6,85	42,60 ± 7,02	0,002
VE (l/min) *	87,92 ± 27,07	121,22 ± 22,39	0,011
VC (L)	2,40 ± 0,61	2,36 ± 0,45	0,573
FR (rpm) *	37,33 ± 7,65	52,08 ± 7,79	0,001
DC (l/min)	15,24 ± 9,58	16,11 ± 3,07	0,573
VS (ml)	104,46 ± 62,55	100,12 ± 16,92	0,778
FC (bpm)	152,96 ± 17,04	163,49 ± 6,66	0,105
PAS (mmHg)	182,77 ± 40,60	192,93 ± 20,55	0,778
PAD (mmHg) *	81,47 ± 16,86	98,86 ± 7,09	0,005

Dados apresentados como média e erro padrão. DM: diabetes mellitus; VO₂ abs: consumo de oxigênio absoluto; VO₂ rel: consumo de oxigênio relativo; VCO₂ abs: produção de gás carbônico absoluta; VCO₂ rel: produção de gás carbônico relativa; VE: ventilação; VC: volume corrente; FR: frequência respiratória; DC: débito cardíaco; VS: volume sistólico; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. *diferença estatística entre os grupos DM2 e Controle (p<0,05).

Tabela 4b. Respostas ventilatórias, metabólicas e cardiovasculares durante teste de exercício cardiopulmonar incremental (TI) e teste supra máximo de carga constante (TSCC)

TI vs. TSCC					
Grupo DM2	TI	TSCC	p *	Coef τ	p #
Duração teste (min) *	9,04 ± 0,85	1,85 ± 0,34	0,005	-	-
Carga (Watts) * #	182,30 ± 58,55	198,20 ± 61,57	0,005	,956	0,000
RER *	1,34 ± 0,06	1,19 ± 0,10	0,005	,200	0,420
VO ₂ abs (l/min) #	2,18 ± 0,67	2,15 ± 0,64	0,878	,733	0,003
VO ₂ rel (ml/kg/min) #	26,52 ± 6,39	26,03 ± 5,05	0,721	,733	0,003
VCO ₂ abs (l/min) * #	2,88 ± 0,86	2,56 ± 0,85	0,022	,556	0,025
VCO ₂ rel (ml/kg/min) * #	34,99 ± 8,09	30,89 ± 6,85	0,022	,644	0,009
VE (l/min) #	90,51 ± 22,66	87,92 ± 27,07	0,575	,689	0,006
VC (L) #	2,39 ± 0,54	2,40 ± 0,61	0,959	,733	0,003
FR (rpm) #	38,46 ± 7,08	37,33 ± 7,65	0,575	,644	0,009
DC (l/min)	14,32 ± 9,61	15,24 ± 9,58	0,878	,244	0,325
VS (ml)	108,66 ± 43,42	104,46 ± 62,55	0,878	,422	0,089
FC (bpm) #	153,88 ± 14,46	152,96 ± 17,04	0,646	,644	0,009
PAS (mmHg) #	198,20 ± 39,69	182,77 ± 40,60	0,059	,600	0,016
PAD (mmHg)	81,51 ± 25,05	81,47 ± 16,86	0,959	,467	0,060
Grupo Controle	TI	TSCC	p *	Coef τ	p #
Duração teste (min) *	10,87 ± 1,12	1,81 ± 0,32	0,003	-	-
Carga (Watts) * #	230,80 ± 52,77	269,28 ± 54,04	0,003	,745	0,001
RER * #	1,26 ± 0,07	1,19 ± 0,04	0,003	,491	0,036
VO ₂ abs (l/min) #	2,63 ± 0,50	2,83 ± 0,55	0,050	,600	0,010
VO ₂ rel (ml/kg/min) * #	32,84 ± 5,66	35,77 ± 5,18	0,041	,491	0,036
VCO ₂ abs (l/min) #	3,39 ± 0,70	3,38 ± 0,73	0,477	,673	0,004
VCO ₂ rel (ml/kg/min) #	42,34 ± 7,49	42,60 ± 7,02	0,790	,673	0,004
VE (l/min) #	112,42 ± 21,99	121,22 ± 22,39	0,075	,709	0,002
VC (L) #	2,38 ± 0,45	2,36 ± 0,45	0,374	,745	0,001
FR (rpm) #	47,70 ± 10,49	52,08 ± 7,79	0,062	,491	0,036
DC (l/min) *	19,51 ± 5,15	16,11 ± 3,07	0,041	,309	0,186
VS (ml) * #	121,31 ± 34,49	100,12 ± 16,92	0,008	,745	0,001
FC (bpm)	157,76 ± 13,05	163,49 ± 6,66	0,155	,164	0,484
PAS (mmHg)	197,99 ± 14,96	192,93 ± 20,55	0,328	,309	0,186
PAD (mmHg) *	91,24 ± 9,91	98,86 ± 7,09	0,041	,018	0,938

Dados apresentados como média e erro padrão. DM: diabetes mellitus; VO₂ abs: consumo de oxigênio absoluto; VO₂ rel: consumo de oxigênio relativo; VCO₂ abs: produção de gás carbônico absoluta; VCO₂ rel: produção de gás carbônico relativa; VE: ventilação; VC: volume corrente; FR: frequência respiratória; DC: débito cardíaco; VS: volume sistólico; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; Coef τ : coeficiente de correlação tau de Kendall ($\tau < ,400$: correlação fraca; $\tau 400-699$: correlação moderada; $\tau \geq 700$: correlação forte). *diferença estatística intragrupo entre TI e TSCC ($p < 0,05$). # correlação intragrupo estatisticamente significativa entre TI e TSCC ($p < 0,05$).

3.5. Cinética do VO₂ e da FC: observamos que na análise da cinética da FC e do VO₂ por meio do cálculo do τ , não houve diferença entre os grupos. Na análise do *mean normalized gain*

encontramos diferenças entre os grupos apenas para o MNG da FC, com uma tendência de diferença entre o MNG do VO₂ absoluto. A Tabela 5 descreve a velocidade de ajuste de resposta metabólica e cardiovascular durante protocolo pseudorrandômico binário. A Figura 13 ilustra a da resposta do VO₂ durante PRBS completo e durante fase inicial de carga constante (trecho entre as linhas) em 2 voluntários estudados. Observa-se lentificação na resposta do VO₂ do voluntário DM (A) comparativamente ao do grupo controle (B).

Tabela 5. Respostas metabólicas e cardiovasculares durante protocolo pseudorrandômico binário

Mean Normalized Gain					
	DM2	N	Controle	N	P *
MNG FC (%) *	51,94 ± 9,39	8	64,58 ± 7,20	10	0,013
MNG VO ₂ abs (%)	50,09 ± 6,74	7	56,61 ± 6,92	10	0,064
Cinética					
τ FC (s)	78,17 ± 42,38	8	53,73 ± 22,80	10	0,286
τ VO ₂ abs (s)	55,56 ± 19,49	8	42,70 ± 16,12	10	0,131

Dados apresentados como média e erro padrão. DM: diabetes mellitus; MNG: *mean normalized gain*; FC: frequência cardíaca; VO₂ abs: consumo de oxigênio absoluto; τ: tau.

*diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$).

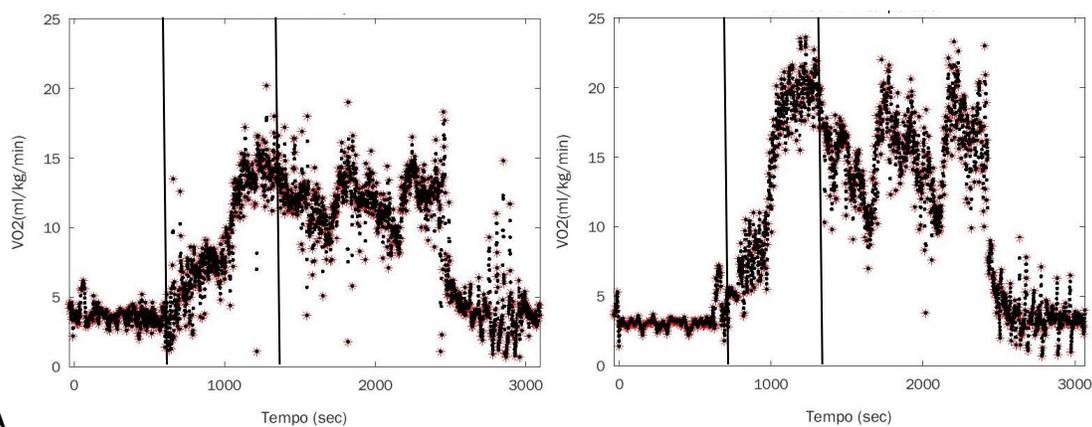


Figura 11. Ilustração da resposta do VO₂ durante PRBS completo de 2 voluntários estudados. O trecho entre as linhas representa o período de carga constante. A) Voluntário do Grupo DM2. B) Voluntário do Grupo Controle.

3.6. Correlação entre as variáveis:

3.6.1. Variáveis morfométricas:

O DDFVE apresentou correlação positiva de moderada intensidade com:

a) variáveis do TI: VO₂ absoluto, VCO₂ absoluto, VCO₂ relativo, VE e carga pico.

b) variáveis do TSCC: VO₂ absoluto, VO₂ relativo, VCO₂ absoluto, VCO₂ relativo, VE e carga pico.

A MIVE apresentou correlação positiva de moderada intensidade apenas com a carga no LAV durante TI.

3.6.2. Variáveis de função diastólica:

A razão E/e' média apresentou correlação negativa com:

a) variáveis do TI: VO₂ absoluto, VCO₂ absoluto e VE.

b) variáveis do TSCC: VO₂ absoluto, VCO₂ absoluto, VCO₂ relativo, VE e carga pico.

3.6.3. Variáveis de função sistólica:

O SLG apresentou correlação positiva de moderada intensidade com RER (TI); e correlação negativa com MNG do VO₂ absoluto, MNG do VO₂ relativo, MNG do VCO₂ absoluto e MNG do VCO₂ relativo.

As demais variáveis ecocardiográficas não apresentaram correlação significativa com nenhuma outra variável do TI, do TSS, da MNG e da cinética.

A Tabela 6a mostra a correlação entre os dados ecocardiográficos e o MNG. A Tabela 6b mostra a correlação entre as variáveis ecocardiográficas e as variáveis cardiovasculares e respiratórias do TI e do TSCC. A Tabela 6c mostra a correlação dos dados ecocardiográficos com os dados demográficos e clínicos.

Tabela 6a. Correlação entre variáveis ecocardiográficas e o Mean Normalized Gain (N 12)

		MNG VO ₂ abs (%)	MNG VO ₂ rel (%)	MNG VCO ₂ abs (%)	MNG VCO ₂ rel (%)
SLG (%)	Coef	-,506*	-,472*	-,506*	-,472*
	p	0.046	0.048	0,046	0,048

Apresentado apenas os dados com correlação estatisticamente significativa (*p<0,05). Coef: coeficiente de correlação tau de Kendall; SLG: *strain* longitudinal global; MNG: *mean normalized gain*; VO₂ abs: consumo de oxigênio absoluto; VO₂ rel: consumo de oxigênio relativo; VCO₂ absoluto: produção de gás carbônico absoluta; VCO₂ rel: produção de gás carbônico relativa.

Tabela 6b. Correlação entre variáveis ecocardiográficas e capacidade funcional (N 13)

		DDFVE (mm)	MIVE (g/m ²)	E/E' méd	SLG (%)
Teste de exercício cardiopulmonar incremental (TI)					
Carga LAV (Watts)	Coef	-	,462*	-	-
	P	-	0.028	-	-
VO ₂ abs (l/min)	Coef	,507*	-	-,464*	-
	P	0.019	-	0.031	-
VCO ₂ abs (l/min)	Coef	,454*	-	-,464*	-
	P	0,035	-	0,031	-
VCO ₂ rel (ml/kg/min)	Coef	,427*	-	-	-
	P	0,048	-	-	-
VE (L)	Coef	,534*	-	-,437*	-
	P	0,013	-	0,042	-
Carga pico (Watts)	Coef	,534*	-	-	-
	P	0,013	-	-	-
RER	Coef	-	-	-	,500*
	P	-	-	-	0,027
Teste de exercício supra máximo (TSCC)					
VO ₂ abs (l/min)	Coef	,560**	-	-,517*	-
	P	0.009	-	0.016	-
VO ₂ rel (ml/kg/min)	Coef	,534*	-	-	-
	P	0.013	-	-	-
VCO ₂ abs (l/min)	Coef	,454*	-	-,490*	-
	P	0,035	-	0,023	-
VCO ₂ rel (ml/kg/min)	Coef	,454*	-	-,437*	-
	P	0,035	-	0,042	-
VE (L)	Coef	,614**	-	-,490*	-
	P	0,004	-	0,023	-
Carga pico (Watts)	Coef	,614**	-	-,517*	-
	P	0,004	-	0,016	-

Apresentado apenas os dados com correlação estatisticamente significativa (*p<0,05; **p<0,01). Coef: coeficiente de correlação tau de Kendall; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; MIVE: massa indexada do ventrículo esquerdo; E/E'méd: medida não invasiva de pressão de enchimento do ventrículo esquerdo; SLG: *strain* longitudinal global; LAV: limiar de anaerbiose ventilatória; VO₂ abs: consumo de oxigênio absoluto; VO₂ rel: consumo de oxigênio relativo; MNG: *mean normalized gain*.

Tabela 6c. Correlação entre variáveis ecocardiográficas, dados clínicos, exames laboratoriais, tempo de diabetes mellitus e perfil glicêmico

		AE (mm)	S (mm)	PP (mm)	MIVE (g/m ²)	E (cm/s)	A (cm/s)	E/A (cm/s)	E' sep (cm/s)	SLG (%)
Dados Clínicos										
Idade (anos)	Coef	,474*	-	-	-	-	-	-	-	,488*
	p	0.027	-	-	-	-	-	-	-	0.031
Peso (Kg)	Coef	-	,632**	,659**	,538*	-	-	-	-	-
	p	-	0.004	0.003	0.010	-	-	-	-	-
Alt (m)	Coef	-	,691**	,761**	,605**	-	-	-	-	-
	p	-	0.002	0.001	0.005	-	-	-	-	-
Exames laboratoriais										
Hb (mg/dl)	Coef	-	-	-	-	-	-	-	-,702**	,500*
	p	-	-	-	-	-	-	-	0.001	0.027
Ht (%)	Coef	-	-	-	-	-	-	-	-,702**	,500*
	p	-	-	-	-	-	-	-	0.001	0.027
HDL (mg/dl)	Coef	-,656**	-	-	-	-	-	-	,520*	-,636**
	p	0.004	-	-	-	-	-	-	0.022	0.008
LDL (mg/dl)	Coef	-,481*	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	0.032	-	-	-	-	-	-	-	-
Tg (mg/dl)	Coef	,450*	-	-	-	-,515*	,697**	-,697**	-,469*	-
	p	0.045	-	-	-	0.020	0.002	0.002	0.038	-
Tempo de DM2 e perfil glicêmico										
TDM2 (anos)	Coef	,512*	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	0.022	-	-	-	-	-	-	-	-
Insul (mU/dl)	Coef	-	,439*	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	0.045	-	-	-	-	-	-	-
Glic jj (mg/dl)	Coef	-	-	-	-	-,487*	,513*	-,513*	-	,500*
	p	-	-	-	-	0.020	0.015	0.015	-	0.027
HOMA-R	Coef	,484*	-	-	-	-,462*	,692**	-,692**	-,464*	,563*
	p	0.023	-	-	-	0.028	0.001	0.001	0.031	0.013
HbA1c (%)	Coef	,484*	-	-	-	-,436*	,564**	-,667**	-,490*	,563*
	p	0,038	-	-	-	0,038	0,007	0,002	0,023	0,013
Glic est (mg/dl)	Coef	-	-	-	-	-	,590**	-,641**	-,517*	,469*
	p	-	-	-	-	-	0.005	0.002	0.016	0.038

Apresentado apenas os dados com correlação estatisticamente significativa (*p<0,05; **p<0,01). Coef: coeficiente de correlação tau de Kendall; AE: diâmetro do átrio esquerdo; S: espessura do septo interventricular; PP: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; MIVE: massa indexada do ventrículo esquerdo; E: velocidade de enchimento diastólico rápido; A: velocidade de enchimento diastólico lento; E/A: razão entre o enchimento diastólico rápido e lento; E' sep: velocidade de deslocamento do anel mitral durante o enchimento diastólico rápido; SLG: *strain* longitudinal global; Alt: altura; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade, Tg: triglicérides; DM: diabetes mellitus; TDM2: tempo de diabetes mellitus; Insul: insulina basal; Glic jj: glicemia de jejum; HOMA-R: índice de resistência à insulina; HbA1c: hemoglobina glicada; Glic est: glicemia estimada.

Capítulo 4 - Discussão

O presente estudo teve como objetivo principal correlacionar as respostas da aptidão aeróbica (dinâmica e cinética do VO_2) durante exercício moderado e a potência aeróbica (obtida no pico do exercício) com parâmetros de função ventricular esquerda em indivíduos diabéticos.

Os principais achados do presente estudo foram: a) indivíduos diabéticos normotensos, assintomáticos do ponto de vista cardiovascular e com disfunção cardíaca (alteração do SLG, da onda E e da razão E/A) possuem menor aptidão aeróbica, ou seja, ajuste mais lento do sistema aeróbico durante realização de exercício físico moderado (menor MNG da FC e tendência a menor MNG do VO_2), bem como menor potência aeróbica (menor VO_2 máximo); b) apresentam sinais incipientes de disfunção diastólica (menores onda E e razão E/A) associados a disfunção sistólica por meio do SLG, apesar de FEVE preservada; c) existe correlação negativa entre SLG e MNG da FC e do VO_2 , ou seja, quanto melhor o SLG, melhor o MNG (quanto mais negativo o SLG maior o MNG); d) existe correlação positiva do DDFVE e negativa da razão E/e' média com o VO_2 máximo, ou seja quanto maior o diâmetro diastólico e quanto menor a razão E/e' média, maior a potência aeróbica. Adicionalmente, foram observadas: a) correlação positiva do SLG com o perfil glicêmico, ou seja, quanto melhor o perfil glicêmico (menores valores de glicemia de jejum, HOMA-R, HbA1c e glicemia estimada) melhor o SLG (mais negativo o SLG); b) existe correlação negativa da onda E, da razão E/A e da onda e' septal com o perfil glicêmico, ou seja, quanto pior o perfil glicêmico, pior os índices de função diastólica.

Ressalta-se que, devido ao cenário mundial da pandemia de COVID-19, as coletas de dados foram interrompidas em março/2020, para não colocar em risco a saúde dos voluntários e dos pesquisadores, visto que o teste cardiopulmonar gera aerossóis e não permite que os voluntários utilizem máscara facial. Esse fato impossibilitou um "n" amostral mais significativo para esta dissertação. Pelo mesmo motivo, nem todos os voluntários cumpriram todas as etapas do protocolo de estudo. Foi optado por utilizar todos os dados disponíveis de cada etapa para que o "n" amostral não fosse extremamente pequeno.

Os grupos foram diferentes em relação à idade (sendo os indivíduos diabéticos com idade maior que a dos indivíduos controles), à presença de dislipidemia (mais frequente no

GDM2) e no valor de hematócrito. Conforme esperado, os indivíduos diabéticos apresentaram valores maiores de glicemia de jejum, insulina basal, HOMA-R, glicemia estimada, HbA1c e triglicérides, e valores menores de HDL-colesterol; sendo os achados concordantes com a literatura vigente (Care & Suppl, 2019; C. O. Francisco et al., 2014; Gulsin, Swarbrick, et al., 2020).

Os achados ecocardiográficos mostraram que o GDM2 e o GC foram semelhantes em termos de morfologia cardíaca (exceto pelo diâmetro do AE), função sistólica avaliada pela FEVE, e função diastólica. Apesar dos valores médios de onda E e razão E/A estarem dentro da faixa de normalidade, estes valores foram menores no GDM2, com diferença estatística significativa. Na análise individual dos voluntários a presença de disfunção diastólica pelos critérios da *American Society of Echocardiography* foi verificada em um indivíduo DM2. Tais achados vão de encontro com Mendes et al. que observaram semelhança nas características ecocardiográficas de morfologia e função sistodiastólica entre indivíduos diabéticos não controlados e indivíduos saudáveis (Mendes et al., 2010).

Reduções de valores da onda E e da razão E/A são as alterações mais precoces descritas de alteração de relaxamento do VE, revelando sinais incipientes de disfunção diastólica no GDM2. Estes achados corroboram o estudo de Firmino et al. que mostraram que a diminuição de onda E e razão E/A em indivíduos pré-diabéticos pode ser considerada um marcador precoce de disfunção diastólica e que a redução da onda E está independentemente correlacionada com a intolerância à glicose (Firmino et al., 2021). Gürdal et al., também evidenciaram que os indivíduos DM2 apresentam menor razão E/A e valores semelhantes de razão E/e' quando comparados com os controles (Gürdal et al., 2015).

A prevalência de DDVE no GDM2 de 12,5% está muito abaixo da prevalência evidenciada na literatura em geral (Bell, 2003; Braga et al., 2005; Okoshi et al., 2007; Zabalgoitia et al., 2001), porém é semelhante à prevalência de 11,5% observada por Seferović-Mitrović em uma população de indivíduos diabéticos assintomáticos (Seferović-Mitrović et al., 2011).

Os estudos de prevalência de DDVE no DM2 são muito heterogêneos em relação a definição de DDVE e as variáveis utilizadas para esta caracterização. Ernande et al.,

avaliaram a prevalência de disfunção cardíaca em pacientes diabéticos baseando-se nas recomendações de avaliação da função diastólica do VE de 2009 (Nagueh et al., 2009). Os autores observaram uma prevalência de 47% de DDVE (33% de alteração do relaxamento e 14% de padrão pseudonormal), e 32% de disfunção sistólica pelo SLG (valor de normalidade utilizado: $SLG \geq -18\%$). Além disso, o comprometimento isolado do SLG foi observado em 28% dos indivíduos diabéticos (Ernande et al., 2011). Mesmo baseando-se no diagnóstico de DDVE proposto pela diretriz, a prevalência de DDVE no DM2 ainda é muito superior a encontrada em nosso estudo e a prevalência de SLG comprometido muito inferior (ao utilizarmos o valor de -18% para SLG, nosso estudo observou uma prevalência de 71% de comprometimento no SLG).

Além do comprometimento do SLG poder ser a primeira alteração na cardiomiopatia diabética, os parâmetros de função diastólica do VE parecem estar associados com diversos outros fatores como idade, HAS e IMC, enquanto o SLG está associado apenas a presença de DM2 e ao gênero (Ernande et al., 2011). Nosso estudo observou o comprometimento do SLG com sinais incipientes de DDVE em 85% dos indivíduos diabéticos corroborando com a hipótese de que a DDVE não necessariamente é o primeiro acometimento da cardiomiopatia diabética.

Ao compararmos o valor do VO_2 médio atingido pelos voluntários diabéticos do sexo masculino (VO_2 médio 29,92 ml/kg/min), verificamos que possuem um nível de aptidão aeróbica variando de fraco a regular da classificação da *American Heart Association* (AHA, 1972). Levando em consideração a tabela COOPER, notamos que esses voluntários possuem uma aptidão variando de fraca a boa, a depender da faixa etária (Fontes: ACMS, 1980 e COOPER, 1982). A voluntária diabética do sexo feminino (VO_2 20,47 ml/kg/min) apresenta aptidão aeróbica fraca em ambas as classificações. Em relação ao grupo controle, os voluntários do sexo masculino apresentam aptidão aeróbica de regular a boa pela AHA e de fraca a boa por COOPER, enquanto as voluntárias do sexo feminino apresentam aptidão regular por ambas as classificações. Baseando-se na classificação brasileira de aptidão aeróbica proposta por Herdy et al. em 2016 temos que os voluntários diabéticos de ambos os sexos apresentam aptidão aeróbica fraca e os voluntários do grupo controle de ambos

os sexos apresentam aptidão aeróbica de fraca a regular, a depender da faixa etária (Herdy & Caixeta, 2016).

A análise do VO_2 do GC no pico do esforço no TI foi significativamente menor que no TSCC, o que mostra que o VO_2 atingido no TI pode não ter sido o VO_2 máximo e sim o VO_2 pico; o que não aconteceu com o GDM2. Ao analisarmos o equivalente das trocas respiratórias, RER, no TI entre os dois grupos observamos maior valor no GDM2, o que corrobora com o fato do GDM2 ter atingido o VO_2 máximo. Tal diferença entre os grupos pode ter ocorrido por influência da quantidade e qualidade dos comandos verbais de incentivo durante os testes. Assumindo o valor de VO_2 atingido no TSCC pelos dois grupos notamos que o GDM2 possui menor capacidade funcional que o GC, com menores valores de VO_2 , VCO_2 e VE. Também notamos que os indivíduos diabéticos apresentaram menor tempo de exercício físico e uma tendência a um menor VO_2 no LAV, dados concordantes com o trabalho de Gürdal et al., que ao compararem indivíduos DM2 normotensos e sem DAC com indivíduos saudáveis, evidenciaram menores tempo de exercício, VO_2 máximo, VO_2 no LAV e VCO_2 nos indivíduos diabéticos (Gürdal et al., 2015).

Os indivíduos diabéticos estudados por Vukomanovic et al., apresentavam menor capacidade funcional (menor VO_2 pico, VO_2 no LAV), razões E/A e E/e' comprometidas, menor SLG e FEVE semelhante ao grupo controle (Vukomanovic et al., 2019). Esses achados são semelhantes aos encontrados em nosso estudo (DM2 com menores tempo de exercício, VO_2 pico, VCO_2 , razão E/A e SLG; FEVE e razão E/e' semelhantes ao controle).

Roberts et al., apesar de mostrarem uma menor capacidade funcional em indivíduos diabéticos em comparação com saudáveis, não encontrou diferença em índices de função sistólica e diastólica em repouso e após estresse físico (SLG, *twist* – diferença angular entre as rotações da região apical e basal do VE durante a sístole, *twist rate* – velocidade do twist - e *untwist rate* - diferença angular entre as rotações da região apical e basal do VE durante a diástole) entre os grupos, sugerindo que a diminuição de capacidade funcional pode estar relacionada com fatores não cardíacos (Roberts et al., 2020).

Por outro lado, Poirier et al., evidenciaram que indivíduos diabéticos bem controlados, normotensos e com disfunção diastólica apresentavam menor capacidade funcional (menor tempo de exercício e equivalente metabólico em METs) e que a razão E/A

correlacionava-se positivamente com essas duas variáveis do teste de esforço (Poirier et al., 2000).

Tadic et al., evidenciaram que os indivíduos diabéticos normotensos, sem complicações e com função diastólica do VE normal possuíam capacidade funcional semelhante aos indivíduos saudáveis, enquanto os indivíduos diabéticos com disfunção diastólica do VE possuíam menor capacidade funcional (Tadic et al., 2021).

As respostas de VO_2 e FC observadas durante protocolos submáximos, com exercício de carga moderada constante (Francisco et al., 2019; Simões et al., 2013) e/ou pseudorrandômica (Beltrame et al., 2020; Beltrame & Hughson, 2017; Koschate et al., 2017) estão relacionadas à aptidão aeróbica, e avaliam a velocidade de ajuste do sistema aeróbico frente a transições de repouso ao exercício físico. Assim, uma velocidade de ajuste do sistema aeróbico mais lenta associa-se com a deterioração de saúde (Xu & Rhodes, 1999).

No presente estudo, não observamos diferença entre o GDM2 e GC em relação ao cálculo de cinética do VO_2 e da FC pelo método monoexponencial, no entanto o MNG da FC foi menor no GDM2 em relação ao GC, com uma tendência de diferença entre os grupos em relação ao MNG do VO_2 absoluto. Não há na literatura estudos que tenham avaliado a aptidão aeróbica, por meio do cálculo do MNG, em pacientes diabéticos.

Silva et al., observaram uma cinética do VO_2 mais lenta em mulheres de meia idade com síndrome metabólica (Silva, 2017). Mulheres com DM2 não complicada apresentam redução do VO_2 máximo e lentificação da cinética do VO_2 e da FC comparativamente a mulheres não diabéticas, independente do peso, em exercícios de moderada intensidade (abaixo do LAV) (Regensteiner et al., 1998). 1998. Tais alterações também são vistas em exercícios de carga máxima. Após 3 meses de atividade física supervisionada, as mulheres diabéticas obtiverem maior benefício que as mulheres saudáveis, com maior aumento do VO_2 máximo e melhora de 39% na cinética do VO_2 (Brandenburg et al., 1999).

O incremento de 14 W na carga de esforço causa um impacto significativo no retorno venoso, causando alterações na cinética do VO_2 pulmonar em diferentes cargas de esforço abaixo do LAV com a mesma carga no início do esforço; enquanto as cinéticas da FC e do consumo de oxigênio muscular parecem ser independentes da intensidade da carga de esforço. (Drescher et al., 2017). Indivíduos diabéticos sem uso de medicações

cardiovasculares e naqueles em uso de medicações cardiovasculares de ação periférica apresentam cinética do consumo de oxigênio muscular mais rápida do que a cinética da FC, o que não foi observado no grupo em uso de medicações cardiovasculares de ação central, mostrando que os processos regulatórios para atingirem um VO_2 máximo semelhante entre os grupos são diferentes (Koschate et al., 2016).

No presente estudo, observamos que houve correlação moderada e negativa apenas com o índice de aptidão aeróbica analisado pelo MNG do VO_2 , ou seja, quanto pior o SLG pior a aptidão aeróbica (devido ao SLG ser um valor negativo). Não observamos correlação do SLG, nem com outras variáveis de aptidão aeróbica e nem com a potência aeróbica (VO_2 máximo). Esses dados são discordantes com os achados de Vukomanovic et al. e Li et al., que identificaram correlação inversa entre SLG e o VO_2 pico (Li et al., 2017; Vukomanovic et al., 2019). Também podemos observar correlação moderada entre SLG e o perfil glicêmico, ou seja, quanto maior a HbA1c pior o SLG.

Gürdal et al., não observaram correlação entre VO_2 máximo e a presença ou não de disfunção diastólica do VE (Gürdal et al., 2015), enquanto em nosso estudo observamos correlação negativa entre a razão E/e' e o VO_2 máximo, corroborando os achados de Li et al. (Li et al., 2017).

Enomoto et al. observaram que indivíduos diabéticos apresentam menores onda e' e SLG que os indivíduos saudáveis, o que vai de encontro com os nossos achados em relação a essas variáveis (Enomoto et al., 2016).

Limitações do estudo: Foi optado por utilizar todos os dados disponíveis de cada etapa para que o “n” amostral não fosse extremamente pequeno. Entendemos ser esta uma das limitações do estudo. Os grupos foram diferentes em relação à idade sendo os indivíduos diabéticos com maior idade o que pode ter influenciado nos achados de potência aeróbica, aptidão aeróbica e função cardíaca. O “n” amostral pequeno pode ter influenciado nos achados das correlações propostas nos objetivos do estudo.

Capítulo 5 – Conclusões

Conclusão Geral: O presente estudo mostrou que indivíduos diabéticos normotensos, com sinais incipientes de disfunção ventricular diastólica e presença de disfunção sistólica, apresentam ajuste mais lento do sistema aeróbico durante realização de exercício físico moderado (menor aptidão aeróbica) bem como menor potência aeróbica; alterações de strain longitudinal foram correlacionados com menor aptidão aeróbica.

REFERÊNCIAS

- Abe, T., Yokota, T., Fukushima, A., Kakutani, N., Katayama, T., Shirakawa, R., Maekawa, S., Nambu, H., Obata, Y., Yamanashi, K., Nakano, I., Takada, S., Yokota, I., Okita, K., Kinugawa, S., & Anzai, T. (2020). Type 2 diabetes is an independent predictor of lowered peak aerobic capacity in heart failure patients with non-reduced or reduced left ventricular ejection fraction. *Cardiovascular Diabetology*, *19*(1), 1–10.
<https://doi.org/10.1186/s12933-020-01114-4>
- Akhavan- Khaleghi, N. (2018). Evaluation of the longitudinal deformation of the left ventricular myocardium in subjects with impaired fasting glucose with and without increased glycated hemoglobin. *The Anatolian Journal of Cardiology*, *19*(3), 160–167.
<https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2017.7957>
- Andrade, J., Brito, F. S., Vilas-Boas, F., Castro, I., Oliveira, J. A., Guimarães, J. I., Stein, R., Bellini, Álvaro, Simão, A. F., Herdy, A., Vilas-Boas, F., Angelin Filho, J., Toscano, P., Coutinho, R., Stein, R., Brito, A. H. X., Borges, H., Mastrocolla, L. E., Ghorayeb, N., ... Andrade, M. (2002). II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *78*(5 Suppl 1), 1–26.
<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2002000800001>
- Apelqvist, J., Bakker, K., van Houtum, W. H., Nabuurs-Franssen, M. H., & Schaper, N. C. (2000). International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, *16*(Suppl 1), S84-92.
[https://doi.org/10.1002/1520-7560\(200009/10\)16:1](https://doi.org/10.1002/1520-7560(200009/10)16:1)
- Awotidebe, T. O., Adedoyin, R. A., Yusuf, A. O., Mbada, C. E., Opiyo, R., & Maseko, F. C. (2014). Comparative functional exercise capacity of patients with type 2-diabetes and healthy controls: a case control study. *Pan African Medical Journal*, *19*, 1–10.
<https://doi.org/10.11604/pamj.2014.19.257.4798>
- Beaver, W., Wasserman, K., & Whipp, B. (1986). A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *Journal of Applied Physiology*, *60*(6), 2020–2027.
- Bell, D. S. H. (2003). Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*, *26*(10), 2949–2951.

<https://doi.org/10.2337/diacare.26.10.2949>

Beltrame, T., Amelard, R., Wong, A., & Hughson, R. L. (2017). Prediction of oxygen uptake dynamics by machine learning analysis of wearable sensors during activities of daily living. *Scientific Reports*, 7(1), 45738. <https://doi.org/10.1038/srep45738>

Beltrame, Thomas, Amelard, R., Wong, A., & Hughson, R. L. (2018). Extracting aerobic system dynamics during unsupervised activities of daily living using wearable sensor machine learning models. *Journal of Applied Physiology*, 124(2), 473–481. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00299.2017>

Beltrame, Thomas, Gois, M. O., Hoffmann, U., Koschate, J., Hughson, R. L., Moraes Frade, M. C., Linares, S. N., da Silva Torres, R., & Catai, A. M. (2020). Relationship between maximal aerobic power with aerobic fitness as a function of signal-to-noise ratio. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 129(3), 522–532. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00310.2020>

Beltrame, Thomas, & Hughson, R. L. (2017). Mean Normalized Gain: A New Method for the Assessment of the Aerobic System Temporal Dynamics during Randomly Varying Exercise in Humans. *Frontiers in Physiology*, 8(JUL). <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00504>

Blomstrand, P., Engvall, M., Festin, K., Lindstrom, T., Lanne, T., Maret, E., Nystrom, F. H., Maret-Ouda, J., Ostgren, C. J., & Engvall, J. (2015). Left ventricular diastolic function, assessed by echocardiography and tissue Doppler imaging, is a strong predictor of cardiovascular events, superior to global left ventricular longitudinal strain, in patients with type 2 diabetes. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 16(9), 1000–1007. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev027>

Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 14(5), 377–381. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7154893>

Bouthoorn, S., Valstar, G. B., Gohar, A., den Ruijter, H. M., Reitsma, H. B., Hoes, A. W., & Rutten, F. H. (2018). The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 15(6), 477–493. <https://doi.org/10.1177/1479164118787415>

- Braga, J. C. F., Guimarães Filho, F. V., Padovani, C. R., & Matsubara, B. B. (2005). Disfunção diastólica em pacientes diabéticos normotensos, independente da presença de microangiopatia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *84*(6), 461–466.
<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005000600006>
- Brandenburg, S. L., Reusch, J. E. B., Bauer, T. A., Jeffers, B. W., Hiatt, W. R., & Regensteiner, J. G. (1999). Effects of exercise training on oxygen uptake kinetic responses in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *22*(10), 1640–1646.
<https://doi.org/10.2337/diacare.22.10.1640>
- Brinker, S. K., Pandey, A., Ayers, C. R., Barlow, C. E., DeFina, L. F., Willis, B. L., Radford, N. B., Farzaneh-Far, R., de Lemos, J. A., Drazner, M. H., & Berry, J. D. (2014). Association of Cardiorespiratory Fitness With Left Ventricular Remodeling and Diastolic Function. *JACC: Heart Failure*, *2*(3), 238–246. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.01.004>
- Care, D., & Suppl, S. S. (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>
- Drescher, U., Koschate, J., Schiffer, T., Schneider, S., & Hoffmann, U. (2017). Analysis of heart rate and oxygen uptake kinetics studied by two different pseudo-random binary sequence work rate amplitudes. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, *240*, 70–80. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2017.03.001>
- Edwards, A. M., Claxton, D. B., & Fysh, M. L. (2003). A comparison of two time-domain analysis procedures in the determination of VO₂ kinetics by pseudorandom binary sequence exercise testing. *European Journal of Applied Physiology*, *88*(4–5), 411–416.
<https://doi.org/10.1007/s00421-002-0725-y>
- Enomoto, M., Ishizu, T., Seo, Y., Kameda, Y., Suzuki, H., Shimano, H., Kawakami, Y., & Aonuma, K. (2016). Myocardial dysfunction identified by three-dimensional speckle tracking echocardiography in type 2 diabetes patients relates to complications of microangiopathy. *Journal of Cardiology*, *68*(4), 282–287.
<https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.03.007>
- Erdogan, D., Akcay, S., Ersoy, I. H., Icli, A., Yucel, H., Kutlucan, A., Arslan, A., Ozaydin, M., & Tamer, M. N. (2011). Cardiac determinants of impaired exercise performance in

patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Cardiology*, 152(1), 143–146. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.065>

Ernande, L., Bergerot, C., Rietzschel, E. R., De Buyzere, M. L., Thibault, H., PignonBlanc, P. G., Croisille, P., Ovize, M., Groisne, L., Moulin, P., Gillebert, T. C., & Derumeaux, G. (2011). Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Is It Really the First Marker of Diabetic Cardiomyopathy? *Journal of the American Society of Echocardiography*, 24(11), 1268-1275.e1.

<https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.07.017>

Firmino, S., Wende, K., Gregorio, J., Yuamoto, F., Heubel, A., Kabbach, E., Santos, P., Goulart, C., Pott-Junior, H., Borghi-Silva, A., Mendes, R., Leal, A., & Roscani, M. (2021). Detection of early ultrasonographic markers of cardiovascular dysfunction in prediabetes patients. *Annals of Vascular Surgery*.

<https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.07.051>

Fontes-Carvalho, R., Ladeiras-Lopes, R., Bettencourt, P., Leite-Moreira, A., & Azevedo, A. (2015). Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 14(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0168-x>

Francisco, C. de O., Beltrame, T., Hughson, R. L., Milan-Mattos, J. C., Ferroli-Fabricio, A. M., Galvão Benze, B., Ferraresi, C., Parizotto, N. A., Bagnato, V. S., Borghi-Silva, A., Porta, A., & Catai, A. M. (2019). Effects of light-emitting diode therapy (LEDT) on cardiopulmonary and hemodynamic adjustments during aerobic exercise and glucose levels in patients with diabetes mellitus: A randomized, crossover, double-blind and placebo-controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 42, 178–183. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.11.015>

Francisco, C. O., Catai, A. M., Moura-Tonello, S. C. G., Lopes, S. L. B., Benze, B. G., Del Vale, A. M., & Leal, A. M. O. (2014). Cardiorespiratory fitness, pulmonary function and C-reactive protein levels in nonsmoking individuals with diabetes. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 47(5), 426–431. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20143370>

Freeman, R. (2006). Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clinical*

- Neurophysiology*, 117(4), 716–730. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.09.027>
- Gulsin, G. S., Athithan, L., & McCann, G. P. (2019). Diabetic cardiomyopathy: prevalence, determinants and potential treatments. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 10, 204201881983486. <https://doi.org/10.1177/2042018819834869>
- Gulsin, G. S., Henson, J., Brady, E. M., Sargeant, J. A., Wilmot, E. G., Athithan, L., Htike, Z. Z., Marsh, A. M., Biglands, J. D., Kellman, P., Khunti, K., Webb, D., Davies, M. J., Yates, T., & McCann, G. P. (2020). Cardiovascular determinants of aerobic exercise capacity in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 43(9), 2248–2256. <https://doi.org/10.2337/dc20-0706>
- Gulsin, G. S., Swarbrick, D. J., Athithan, L., Brady, E. M., Henson, J., Baldry, E., Argyridou, S., Jaicim, N. B., Squire, G., Walters, Y., Marsh, A.-M., McAdam, J., Parke, K. S., Biglands, J. D., Yates, T., Khunti, K., Davies, M. J., & McCann, G. P. (2020). Effects of Low-Energy Diet or Exercise on Cardiovascular Function in Working-Age Adults With Type 2 Diabetes: A Prospective, Randomized, Open-Label, Blinded End Point Trial. *Diabetes Care*, 43(6), 1300–1310. <https://doi.org/10.2337/dc20-0129>
- 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>
- Hasselberg, N. E., Haugaa, K. H., Sarvari, S. I., Gullestad, L., Andreassen, A. K., Smiseth, O. A., & Edvardsen, T. (2015). Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 16(2), 217–224. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu277>
- Hedge, E. T., & Hughson, R. L. (2020). Frequency domain analysis of vo2 kinetics. *Journal of Physiology*, 11.
- Herdy, A. H., & Caixeta, A. (2016). Brazilian Cardiorespiratory Fitness Classification Based on Maximum Oxygen Consumption. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 106(5), 389–395. <https://doi.org/10.5935/abc.20160070>
- Hoffmann, U., Drescher, U., Benson, A. P., Rossiter, H. B., & Essfeld, D. (2013). Skeletal

- muscle $\dot{V}O_2$ kinetics from cardio-pulmonary measurements: Assessing distortions through O_2 transport by means of stochastic work-rate signals and circulatory modelling. *European Journal of Applied Physiology*, 113(7), 1745–1754.
<https://doi.org/10.1007/s00421-013-2598-7>
- Hohnloser, S. H., & Klingenheben, T. (1998). Clinical Guide to Cardiac Autonomic Tests. In M. Malik (Ed.), *Clinical Guide to Cardiac Autonomic Tests* (first edit). Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-94-017-1057-2>
- Hughson, R. L., Cuervo, L. A., Patla, A. E., Winter, D. A., Xing, H. C., Dietrich, B. H., & Swanson, G. D. (1991). Time domain analysis of oxygen uptake during pseudorandom binary sequence exercise tests. *Journal of Applied Physiology*, 71(4), 1620–1626.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1991.71.4.1620>
- Hughson, R. L., Winter, D. A., Patla, A. E., Swanson, G. D., & Cuervo, L. A. (1990). Investigation of $\dot{V}O_2$ kinetics in humans with pseudorandom binary sequence work rate change. *Journal of Applied Physiology*, 68(2), 796–801.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1990.68.2.796>
- Kodama, S. (2009). Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women. *JAMA*, 301(19), 2024. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.681>
- Koschate, J., Drescher, U., Baum, K., Brinkmann, C., Schiffer, T., Latsch, J., Brixius, K., & Hoffmann, U. (2017). Heart Rate and Oxygen Uptake Kinetics in Type 2 Diabetes Patients – A Pilot Study on the Influence of Cardiovascular Medication on Regulatory Processes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 125(05), 275–281.
<https://doi.org/10.1055/s-0042-119526>
- Koschate, J., Drescher, U., Brinkmann, C., Baum, K., Schiffer, T., Latsch, J., Brixius, K., & Hoffmann, U. (2016). Faster heart rate and muscular oxygen uptake kinetics in type 2 diabetes patients following endurance training. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 41(11), 1146–1154. <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0001>
- Kosmala, W., Przewlocka-Kosmala, M., & Marwick, T. H. (2019). Association of Active and Passive Components of LV Diastolic Filling With Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 12(5), 784–794.

<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.10.007>

Kosmala, W., Sanders, P., & Marwick, T. H. (2017). Subclinical Myocardial Impairment in Metabolic Diseases. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *10*(6), 692–703.

<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.04.001>

Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J.-U. (2015).

Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *28*(1), 1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>

Li, M., Lu, Y., Fang, C., & Zhang, X. (2017). Correlation between myocardial deformation on three-dimensional speckle tracking echocardiography and cardiopulmonary exercise testing. *Echocardiography*, *34*(11), 1640–1648. <https://doi.org/10.1111/echo.13675>

Liu, J.-H., Chen, Y., Yuen, M., Zhen, Z., Chan, C. W.-S., Lam, K. S.-L., Tse, H.-F., & Yiu, K.-H. (2016). Incremental prognostic value of global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, *15*(1), 22.

<https://doi.org/10.1186/s12933-016-0333-5>

Loncarevic, B., Trifunovic, D., Soldatovic, I., & Vujisic-Tesic, B. (2016). Silent diabetic cardiomyopathy in everyday practice: a clinical and echocardiographic study. *BMC Cardiovascular Disorders*, *16*(1), 242. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0395-z>

Looga, R. (2005). The Valsalva manoeuvre—cardiovascular effects and performance technique: a critical review. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, *147*(1), 39–49. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2005.01.003>

Maia, R. J. C., Brandão, S. C. S., Leite, J., Parente, G. B., Pinheiro, F., Araújo, B. T. S., Aguiar, M. I. R., Martins, S. M., Brandão, D. C., & Andrade, A. D. de. (2019). Global Longitudinal Strain Predicts Poor Functional Capacity in Patients with Systolic Heart Failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *113*(2), 188–194.

<https://doi.org/10.5935/abc.20190119>

Marães, V., Santos, M., Catai, A., Moraes, F., Oliveira, L., Gallo Junior, L., & Silva, E. (2004).

- Modulação do sistema nervoso autonômico na resposta da frequência cardíaca em repouso e a manobra de Valsalva com incremento da idade. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 8(Suppl 2), 97–103.
- Melo, R., Santos, M., Silva, E., Quitério, R., Moreno, M., Reis, M., Verzola, I., Oliveira, L., Martins, L., Gallo-Junior, L., & Catai, A. (2005). Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 38(9), 1331–1338. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2005000900007>
- Mendes, L., Santos, J. F., Caetano, F., Gonçalves, S., Amador, P., Bernardino, L., & Soares, L. (2010). Miocardiopatia Diabética em Diabéticos sem Comorbilidades. *Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular*, 23(1), 40–46.
- Miki, T., Yuda, S., Kouzu, H., & Miura, T. (2013). Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Failure Reviews*, 18(2), 149–166. <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9313-3>
- Minatel, V., Karsten, M., Neves, L. M. T., Beltrame, T., Borghi-Silva, A., & Catai, A. M. (2012). Avaliação da frequência cardíaca à medida de pressão expiratória máxima estática e à manobra de Valsalva em jovens saudáveis. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 16(5), 406–413. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000045>
- Nagueh, S. F., Appleton, C. P., Gillebert, T. C., Marino, P. N., Oh, J. K., Smiseth, O. A., Waggoner, A. D., Flachskampf, F. A., Pellikka, P. A., & Evangelista, A. (2009). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 22(2), 107–133. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.023>
- Ng, A. C. T., Bertini, M., Ewe, S. H., van der Velde, E. T., Leung, D. Y., Delgado, V., & Bax, J. J. (2019). Defining Subclinical Myocardial Dysfunction and Implications for Patients With Diabetes Mellitus and Preserved Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*, 124(6), 892–898. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.06.011>
- Novais, L., Silva, E., Simões, R., Sakabe, D., Martins, L., Oliveira, L., Diniz, C., Gallo Jr, L., & Catai, A. (2015). Anaerobic Threshold by Mathematical Model in Healthy and Post-Myocardial Infarction Men. *International Journal of Sports Medicine*, 37(02), 112–

118. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1555776>

- Okoshi, K., Guimarães, J. F. C., Di Muzio, B. P., Fernandes, A. A. H., & Okoshi, M. P. (2007). Miocardiopatia diabética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 51(2), 160–167. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302007000200004>
- on Obesity (1997: Geneva, S., of Noncommunicable Diseases, W. H. O. D., of Nutrition, F., & Health, R. (1998). *Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997* (p. WHO/NUT/NCD/98.1). World Health Organization.
- Poirier, P., Garneau, C., Bogaty, P., Nadeau, A., Marois, L., Brochu, C., Gingras, C., Fortin, C., Jobin, J., & Dumesnil, J. G. (2000). Impact of left ventricular diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in normotensive subjects with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology*, 85(4), 473–477. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00774-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00774-2)
- Poole, D. C., & Jones, A. M. (2017). Measurement of the maximum oxygen uptake $\dot{V}_{O_{2max}}$: $\dot{V}_{O_{2peak}}$ is no longer acceptable. *Journal of Applied Physiology*, 122(4), 997–1002. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01063.2016>
- Regensteiner, J. G., Bauer, T. A., Reusch, J. E. B., Brandenburg, S. L., Sippel, J. M., Vogelsong, A. M., Smith, S., Wolfel, E. E., Eckel, R. H., & Hiatt, W. R. (1998). Abnormal oxygen uptake kinetic responses in women with type II diabetes mellitus. *Journal of Applied Physiology*, 85(1), 310–317. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.85.1.310>
- Roberts, T. J., Barros-Murphy, J. F., Burns, A. T., Maclsaac, R. J., Maclsaac, A. I., Prior, D. L., & La Gerche, A. (2020). Reduced Exercise Capacity in Diabetes Mellitus Is Not Associated with Impaired Deformation or Twist. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 33(4), 481–489. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.11.012>
- Roberts, T. J., Burns, A. T., Maclsaac, R. J., Maclsaac, A. I., Prior, D. L., & La Gerche, A. (2018). Exercise capacity in diabetes mellitus is predicted by activity status and cardiac size rather than cardiac function: A case control study. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0688-x>
- Ryckeghem, L. Van, Keytsman, C., Verbaanderd, E., Frederix, I., Bakelants, E., Petit, T., Jogani, S., Stroobants, S., Dendale, P., Bito, V., Verwerft, J., & Hansen, D. (2021).

Asymptomatic type 2 diabetes mellitus display a reduced myocardial deformation but adequate response during exercise. *European Journal of Applied Physiology*.

<https://doi.org/10.1007/s00421-020-04557-5>

Santos, M., Moraes, F., Marães, V., Sakabe, D., Takahashi, A., Oliveira, L., Gallo Junior, L., Silva, E., & Catai, A. (2003). Estudo da arritmia sinusal respiratória e da variabilidade da frequência cardíaca de homens jovens e de meia idade. *Revista Da Sociedade de Cardiologia Do Estado de São Paulo*, 13(3 Suppl A), 15–26.

Schutte, A. E., Huisman, H. W., van Rooyen, J. M., Malan, N. T., & Schutte, R. (2004). Validation of the Finometer device for measurement of blood pressure in black women. *Journal of Human Hypertension*, 18(2), 79–84.

<https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001639>

Seferović-Mitrović, J. P., Lalić, N. M., Vujisić-Tešić, B., Lalić, K., Jotić, A., Ristić, A. D., Giga, V., Tešić, M., Milić, N., Lukić, L., Miličić, T., Singh, S., & Seferović, P. M. (2011).

Asymptomatic cardiovascular manifestations in diabetes mellitus: Left ventricular diastolic dysfunction and silent myocardial ischemia. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*, 139(9–10), 599–604. <https://doi.org/10.2298/SARH1110599S>

Silva, L. R. B. e. (2017). *Análise da Variabilidade e Cinética da Frequência Cardíaca a Partir do Teste de Esforço Cardiopulmonar em Mulheres com Síndrome Metabólica: estudo transversal*.

Simões, R. P., Bonjorno Jr, J. C., Beltrame, T., Catai, A. M., Arena, R., & Borghi-Silva, A. (2013). Slower heart rate and oxygen consumption kinetic responses in the on- and off-transient during a discontinuous incremental exercise: effects of aging. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 17(1), 69–76. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000056>

Stahrenberg, R., Edelmann, F., Mende, M., Kockskämper, A., Düngen, H. D., Scherer, M., Kochen, M. M., Binder, L., Herrmann-Lingen, C., Gelbrich, G., Hasenfuß, G., Pieske, B., & Wachter, R. (2010). Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia*, 53(7), 1331–1340.

<https://doi.org/10.1007/s00125-010-1718-8>

Tadic, M., Suzic-Lazic, J., Vukomanovic, V., Cuspidi, C., Ilic, S., & Celic, V. (2021). Functional

- capacity and left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*, 58(1), 107–113. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01600-x>
- Tops, L. F., Delgado, V., Marsan, N. A., & Bax, J. J. (2017). Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. *European Journal of Heart Failure*, 19(3), 307–313. <https://doi.org/10.1002/ejhf.694>
- Vanhees, L., Lefevre, J., Philippaerts, R., Martens, M., Huygens, W., Troosters, T., & Beunen, G. (2005). How to assess physical activity? How to assess physical fitness? *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 12(2), 102–114. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000161551.73095.9c>
- Vinik, A., Erbas, T., Pfeifer, M., Feldman, E., Stevens, M., & Russel, J. (2005). Diabetic Autonomic Neuropathy. In S. Inzucchi, D. Porte, R. S. Sherwin, & A. Baron (Eds.), *The Diabetes Mellitus Manual: A Primary Care Companion to Ellenberg & Rifkin's* (Sixth Edit, p. 351). McGraw-Hill Education.
- Vukomanovic, V., Suzic-Lazic, J., Celic, V., Cuspidi, C., Petrovic, T., Grassi, G., & Tadic, M. (2019). The relationship between functional capacity and left ventricular strain in patients with uncomplicated type 2 diabetes. *Journal of Hypertension*, 37(9), 1871–1876. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002125>
- Wang, Q., Gao, Y., Tan, K., Xia, H., & Li, P. (2015). Assessment of left ventricular function by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in well-treated type 2 diabetes patients with or without hypertension. *Journal of Clinical Ultrasound*, 43(8), 502–511. <https://doi.org/10.1002/jcu.22268>
- Wang, Q., Tan, K., Xia, H., & Gao, Y. (2018). Left ventricular structural alterations are accompanied by subclinical systolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients with concomitant hyperlipidemia: An analysis based on 3D speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*, 35(7), 965–974. <https://doi.org/10.1111/echo.13858>
- Wang, Q., Tan, K., Xia, H., & Gao, Y. (2019). Left ventricular metabolic remodeling and accompanied dysfunction in type 2 diabetic patients: A 3D speckle tracking analysis. *Echocardiography*, 36(3), 486–494. <https://doi.org/10.1111/echo.14248>
- Wang, Y., & Marwick, T. H. (2016). Update on Echocardiographic Assessment in Diabetes

Mellitus. *Current Cardiology Reports*, 18(9), 85. <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0759-0>

Wasserman, K., Hansen, J. E., Sue, D. Y., Stringer, W. W., Sietsema, K. E., Sun, X.-G., & Whipp, B. J. (2012). *Principles of Exercise Testing and Interpretation - Including Pathophysiology and Clinical Applications* (Fifth Edit). Wolters Kluwer Business.

Xu, F., & Rhodes, E. C. (1999). Oxygen Uptake Kinetics During Exercise. *Sports Medicine*, 27(5), 313–327. <https://doi.org/10.2165/00007256-199927050-00003>

Zabaloitia, M., Ismaeil, M. F., Anderson, L., & Maklady, F. A. (2001). Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology*, 87(3), 320–323. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)01366-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01366-7)

APENDICE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação entre função cardíaca e aptidão aeróbica no diabetes mellitus

Pesquisador: Aparecida Maria Catai

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 21232419.0.0000.5504

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Carlos/UFSCar

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.819.500

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto que tem como finalidade avaliar e correlacionar as repostas da dinâmica do consumo de oxigênio e da frequência cardíaca durante exercício moderado com parâmetros de função cardíaca global de pacientes diabéticos

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: correlacionar as repostas da dinâmica do VO₂ e da FC durante protocolo pseudorrandômico binário (PRBS) com parâmetros de função cardíaca global de pacientes diabéticos.

Objetivo Secundário: correlacionar as repostas da dinâmica do VO₂ e da FC durante protocolo pseudorrandômico binário (PRBS) com parâmetros de função sistólica de pacientes diabéticos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Ao participar do projeto, existe risco de ocorrer tonturas, palidez cutânea, boca seca, dor no peito (precordialgia), alterações eletrocardiográficas e/ou

elevação excessiva da pressão arterial durante os protocolos de exercícios, reações alérgicas na pele decorrente do uso de fitas adesivas (micropore) e dores articulares e musculares.

Benefícios: Ao participar do projeto, os voluntários receberão relatórios dos exames realizados no projeto. Esses exames não são oferecidos no sistema de saúde pública e convênios, dando a possibilidade ao voluntário de ter um maior conhecimento sobre seu estado de saúde como um todo. Além disso, os voluntários receberão orientações para aprimorar os cuidados relacionados a

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 3.819.500

sua patologia de base (diabetes mellitus).

No TCLE consta: Durante as avaliações da 3ª e 4ª visitas (exercícios na bicicleta), você poderá sentir cansaço, ansiedade, falta de ar, fadiga muscular e boca seca, sintomas normais durante realização de esforço físico. Além disso, existe o risco de você apresentar tontura, palidez, sudorese intensa, elevação excessiva da pressão arterial, dor no peito e/ou arritmias. Caso algum destes sinais surgirem durante o exercício, ou se você apresentar qualquer outra sensação diferente o exercício será interrompido imediatamente e haverá uma equipe de profissionais presentes pronta para auxiliar.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisador atendeu às pendências apontadas no parecer anterior:

- Apresentou a forma de recrutamento dos participantes (Os voluntários serão recrutados por meio de publicações em redes sociais e uso de banco de dados do LFCV. Todos os voluntários serão contatados por meio de ligação telefônica e serão avaliados inicialmente por meio de uma anamnese completa com objetivo de confirmar os critérios de inclusão do projeto de pesquisa).
- Adequou cronograma, início do recrutamento dos participantes previsto para 01/04/20 e início da coleta de dados previsto para 01/05/2020.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- 1- Folha de rosto apresentada, está adequada.
- 2- TCLE apresentado, foi adequado após considerações em parecer anterior.
 - Apresentou claramente no TCLE a presença de um médico durante a realização de todos os testes de exercícios.
 - Incluiu no TCLE informações de localização e funcionamento do CEP.
 - Adequou no TCLE conforme orientações em considerações da pesquisa, com relação à decisão de interrupção da pesquisa caso eventos não esperados aconteçam.
- 3- Encaminhou a este comitê, carta de autorização do Hospital Universitário para realização da pesquisa.

Recomendações:

Nada a recomendar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP **Município:** SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 3.819.500

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1413571.pdf	29/01/2020 16:14:27		Aceite
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	29/01/2020 16:13:35	Aparecida Maria Catai	Aceite
Outros	CartaResposta_Parecer_CEP.pdf	29/01/2020 16:11:47	Aparecida Maria Catai	Aceite
Outros	Parecer_GEP.pdf	29/01/2020 16:11:14	Aparecida Maria Catai	Aceite
Outros	Carta_GEP.pdf	29/01/2020 16:09:40	Aparecida Maria Catai	Aceite
Outros	Carta_Ariane.pdf	29/01/2020 16:08:57	Aparecida Maria Catai	Aceite
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_.docx	29/01/2020 16:01:53	Aparecida Maria Catai	Aceite
Declaração de Pesquisadores	Carta_ECO_Meliza_.pdf	04/09/2019 16:42:07	Aparecida Maria Catai	Aceite
Folha de Rosto	folhaDeRosto_assinada.pdf	04/09/2019 16:38:03	Aparecida Maria Catai	Aceite

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 03 de Fevereiro de 2020

Assinado por:
RODRIGO ALVES FERREIRA
(Coordenador(a))

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP **Município:** SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br

ANEXO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

Rodovia Washington Luís, Km 235 Caixa Postal 676,
 13565-905 – São Carlos – SP – Brasil
 Tel: (016)3351-8448/ Fax: (016)3361-2081
 e-mail: ppg-cr@power.ufscar.br



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE
 PESQUISA:

**“CORRELAÇÃO ENTRE ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS DE FUNÇÃO CARDÍACA
 GLOBAL E APTIDÃO AERÓBICA NA DIABETES MELLITUS”**

RESPONSÁVEIS PELO PROJETO

Orientadora: Profa. Dra. Aparecida Maria Catai
 Coorientadora: Profa. Dra. Meliza Goi Roscani.
 Pós-Doutorando: Dr. Thomas Beltrame
 Pós-Doutoranda: Dra. Mariana de Oliveira Gois
 Doutoranda: Ma. Maria Cecília Moraes Frade
 Mestranda: Ariane Petronilho

Prezado(a) Senhor(a):

- Você está sendo convidado (a), de forma totalmente voluntária, a participar desta pesquisa, que tem como objetivo encontrar relação entre a capacidade de fazer exercício e as funções do coração em indivíduos diabéticos.
- Antes de concordar em participar desta pesquisa, é muito importante que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento.
- Os pesquisadores deverão responder a todas as suas dúvidas antes que você decida participar.
- Você tem o direito de desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhuma penalidade e sem perder os benefícios aos quais tenha direito.

As informações contidas neste termo, e fornecidas pela Profa. Dra. APARECIDA MARIA CATAI, têm por objetivo firmar acordo escrito com o(a) voluntário(a) para autorização de sua participação no projeto de pesquisa acima referido, e fornecimento de pleno conhecimento dos procedimentos a serem realizados. Através deste documento você está sendo convidado(a), de forma totalmente voluntária, a participar da pesquisa acima mencionada, que tem por objetivo como objetivo encontrar relação entre a capacidade de fazer exercício e as funções do coração em indivíduos diabéticos, visando entender melhor os mecanismos que interferem na capacidade de fazer exercício destes indivíduos para tentar criar estratégias de prevenção e terapêutica.

Antes de concordar em participar desta pesquisa, é muito importante que compreenda todas as informações e instruções contidas neste documento. Os pesquisadores deverão responder a todas as suas dúvidas antes de você tomar sua decisão em participar, deixando claro que você tem o direito de desistir da participação a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou perda de benefícios aos quais tenha direito.

Ao participar deste estudo você permitirá a realização de algumas avaliações do seu estado de saúde e a coleta de algumas informações sobre sua condição geral de saúde. Para participar

desta pesquisa você não pode fazer uso de drogas ilícitas, ser tabagista ou fazer uso diário de bebidas alcoólicas, não pode ter hipertensão arterial, arritmias, doença neurológica, doença pulmonar ou problemas nas articulações e/ou nos músculos que te impeça de fazer exercício em bicicleta, e não pode já ter apresentado infarto agudo do miocárdio.

Antes de cada avaliação você receberá diversas instruções. Em todas as avaliações você será acompanhado por uma equipe treinada e que estará atenta a qualquer alteração que possa indicar a interrupção dos testes. Todos os procedimentos serão realizados conforme sua disponibilidade.

A sua participação constará uma visita ao Hospital Universitário Professor Doutor Horácio Carlos Panepucci (HU – UFSCar) e de quatro visitas ao Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV):

1ª visita (LFCV): avaliação inicial através de perguntas e coleta de dados sobre sua condição geral de saúde. Você receberá orientações para realizar coleta de exames de sangue no laboratório UNILAB e agendamento das próximas visitas.

2ª visita (HU-UFSCar): realização de um ultrassom do coração (ecocardiograma transtorácico) para avaliação do funcionamento do coração em repouso.

3ª visita (LFCV): avaliação do comportamento do coração (pressão e frequência cardíaca) para saber se você tem comprometimentos (neuropatia) relacionados ao diabetes (avaliação da frequência cardíaca em repouso, teste da respiração profunda e lenta, avaliação das respostas da pressão arterial e da frequência cardíaca a mudança postural ativa, manobra de valsalva e teste de sensibilidade com monofilamento de Semmes-Weinstein de 10g).

4ª visita (LFCV): realização de teste exercício máximo em bicicleta, seguido de exercício um pouco mais forte que o máximo, que será realizado somente após você se sentir bem recuperado. Neste exame vamos monitorizar seu coração, medir sua frequência cardíaca e pressão arterial. Além disso, vamos medir o quanto você consome de oxigênio ao fazer exercício, para isso você deverá usar uma máscara em seu rosto.

5ª visita (LFCV): realização de teste de exercício moderado em bicicleta. Antes do teste você ficará em repouso por 10 minutos. Durante o teste a carga da bicicleta vai oscilar (subir e descer) a cada minuto e vamos monitorizar seu coração, medir sua frequência cardíaca e pressão arterial e medir o quanto você consome de oxigênio com a máscara citada acima. Após a finalização do teste, você ficará novamente em repouso por 10 minutos.

Nas 4ª e 5ª visitas, além dos equipamentos para monitorizar seu coração, medir sua frequência cardíaca e pressão arterial e o quanto você consome de oxigênio, você usará uma camiseta inteligente para coleta de dados de frequência cardíaca e ventilação pulmonar.

Durante as avaliações da 4ª e 5ª visitas (exercícios na bicicleta), um médico cardiologista estará presente para te acompanhar. Você poderá sentir cansaço, ansiedade, falta de ar, fadiga muscular e boca seca, sintomas normais durante realização de esforço físico. Além disso, existe o risco de você apresentar tontura, palidez, sudorese intensa, elevação excessiva da pressão arterial, dor no peito e/ou arritmias. Caso algum destes sinais surgirem durante o exercício, ou se você apresentar qualquer outra sensação diferente o exercício será interrompido imediatamente e haverá uma equipe de profissionais presentes pronta para auxiliar e te encaminhar para assistência médica necessária.

Após as avaliações você poderá sentir dor muscular ou nas articulações das pernas, o que é esperado após realização de exercício físico intenso e que depende do seu nível condicionamento físico. Também poderá ocorrer leve irritação da pele em decorrência da utilização de fitas adesivas utilizadas para posicionar de forma adequada os equipamentos que serão utilizados. Em caso de alterações ocorridas durante os exames, os pesquisadores lhe informarão e lhe encaminharão para a realização de novos exames e/ou acompanhamento, caso seja necessário. Para minimização de eventuais intercorrências, todos os envolvidos pela condução desta pesquisa são treinados a utilizar todos os equipamentos que se fazem necessários, incluindo equipamentos e técnicas de primeiros socorros.

Se por alguma razão, os pesquisadores identificarem alguma resposta que possa indicar algum tipo de comprometimento, não detectado anteriormente ou não previstos neste estudo, de qualquer sistema biológico, sua participação será interrompida e você será encaminhado para assistência médica imediata sob nossa responsabilidade. Tal evento será comunicado à Comissão de Ética e Pesquisa.

Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais e utilizadas apenas para fins científicos. Seus dados serão identificados com um código, e não com seu nome. Apenas os membros da pesquisa terão conhecimento dos dados, assegurando assim sua privacidade. Você tem a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos e benefícios e de outras situações relacionadas a pesquisa. Além disso, os pesquisadores responsáveis se comprometem a fornecer todos os resultados de suas avaliações e informações atualizadas sobre o estudo.

Você poderá não aceitar participar da pesquisa bem como desistir a qualquer momento e se isso acontecer, não haverá nenhum prejuízo. Você tem direito a ressarcimento exclusivamente de suas despesas e de seus acompanhantes, quando necessário, tais como transporte e alimentação, decorrentes de sua participação na pesquisa; além do direito à indenização, ou seja, da cobertura material em caso de danos causados pelos procedimentos da pesquisa.

O presente termo será emitido em duas vias, sendo que uma delas ficará em posse dos pesquisadores e outra será entregue a você. Assim poderá se comunicar com os pesquisadores responsáveis, a qualquer momento, nos telefones e e-mails abaixo. Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para permitir a participação voluntária nesta pesquisa.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar. O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar que funciona na Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, localizada na Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP – Brasil. Fone (16) 3351-8028. Endereço eletrônico: cephumanos@ufscar.br

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, RG _____, telefone para contato (____) _____ após a leitura e compreensão das informações acima, entendo que a minha participação, é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confiro que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Endereço para contato (24 horas por dia e sete dias por semana):

Pesquisador Responsável: Profa. Dra. Aparecida Maria Catai - e-mail: mcatai@ufscar.br

Endereço: Rodovia Washington Luis, km 235, Bairro Monjolinho

Contato telefônico: 16 33518705; 16 33066707.

Contato de todos os pesquisadores:

Profa. Dra. Meliza Goi Roscani – meliza@ufscar.br - (16) 3351-8705

Dr. Thomas Beltrame – beltramethomas@gmail.com - (19) 99292-7492

Dra. Mariana de Oliveira Gois - marigois@yahoo.com.br – (16) 98101-0349

Ma. Maria Cecília Moraes Frade – mariaceciliafrade@gmail.com – (16) 98105-9852

Mestranda: Ariane Petronilho – ariane.petro@gmail.com – (16) 98835-3129

Local e data: São Carlos, _____

Nome do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

Nome do Participante

Assinatura do Participante