



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



GABRIELA AGUIAR MESQUITA GALDINO

**FUNÇÃO CARDÍACA, MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR,
OXIGENAÇÃO E COMPLACÊNCIA CEREBRAL NO DIABETES MELLITUS
TIPO 2 COM E SEM NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR**

SÃO CARLOS – SP

2023

GABRIELA AGUIAR MESQUITA GALDINO

**FUNÇÃO CARDÍACA, MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR,
OXIGENAÇÃO E COMPLACÊNCIA CEREBRAL NO DIABETES MELLITUS
TIPO 2 COM E SEM NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR**

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

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

Orientadora: Profa. Dra. Aparecida Maria Catai
Coorientador: Dr. Thomas Beltrame

SÃO CARLOS - SP

2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado da candidata Gabriela Aguiar Mesquita Galdino, realizada em 24/02/2023.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai (UFSCar)

Profa. Dra. Mara Patricia Traina Chacon-Mikahil (UNICAMP)

Profa. Dra. Kátia de Angelis (UNIFESP)

Prof. Dr. Hugo Celso Dutra de Souza (USP)

Profa. Dra. Renata Trimer (UFSCar)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV) - Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico (NUPEF) do Departamento de Fisioterapia, vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPGFt) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

Projeto desenvolvido com o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Código de financiamento 001; Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) – Processo 2016/222157; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – Processos 310612/2019-5, 425360/2018-0.

DIREITO DE REPRODUÇÃO

Autorizamos a reprodução total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte, após dois (2) anos da data da defesa pública desta tese.

24 de Fevereiro de 2023.

Orientadora: Profa. Dra. Aparecida Maria Catai

Gabriela Aguiar Mesquita Galdino

DEDICATÓRIA

“Aos meus pais e minha irmã que sempre estiveram ao meu lado durante minha caminhada até aqui. À minha avó Teresa que subitamente nos deixou, mas que estará sempre me guiando mesmo que longe. Aos meus voluntários que contribuíram para o avanço da ciência e à todas as vítimas da COVID-19 que precocemente tiveram seus planos e sonhos interrompidos.”

AGRADECIMENTOS

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

Aos meus pais José Marcos e Joana que sempre me apoiaram ao longo desses anos de estudo e nunca mediram esforços para me ajudar, tornando minha jornada mais leve e tranquila. O amor e o carinho recebido de vocês foi a força necessária para eu seguir em frente e não desistir. Amo vocês infinitamente.

À minha irmã Carolina, que sempre esteve ao meu lado nos momentos bons e ruins desta caminhada. Seu apoio, parceria, amor e cuidado foram essenciais para tornar meus dias mais alegres. Amo você.

Ao meu namorado Victor, que mesmo longe esteve perto me apoiando e me incentivando a crescer profissionalmente. Sua preocupação e zelo comigo durante todo esse período foi essencial para eu sentir que nunca estarei sozinha. Muito obrigada. Amo você.

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

À minha orientadora Profa. Dra. Aparecida Maria Catai por toda troca de experiências, conhecimentos e oportunidades de crescimento dentro da pós-graduação. Pelo apoio mútuo durante os momentos difíceis que enfrentamos no âmbito pessoal e profissional. Foram muitos desafios e incertezas mas, a positividade de que dias melhores viriam foi fundamental para chegar até aqui. Obrigada por todos os ensinamentos.

Ao meu coorientador Dr. Thomas Beltrame por toda ajuda durante essa fase e por todo conhecimento compartilhado. Muito obrigada.

Aos meus colegas de laboratório: Cláudio, Patrícia, Juliana, Stephanie, Raphael, Étore, Maria Cecília, Ana Carolina, Giovanna, Luís, Isabella, Letícia e Fiolly, que compartilharam comigo seus conhecimentos, histórias e pelos momentos de descontração, mesmo virtuais. Sem o apoio e ajuda de cada um de vocês eu não teria aprendido tanto. Obrigada.

Aos colegas e docentes do Departamento de Fisioterapia da UFSCar, que de alguma forma auxiliaram no meu crescimento como pós-graduanda. A oportunidade de auxiliar e acompanhar os alunos da graduação no formato do teleatendimento enriqueceu minha bagagem. Obrigada.

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

À Profa. Dra. Meliza Goi Roscani, pela execução dos exames de ecocardiografia e ultrassom de carótidas de todos os voluntários da pesquisa. Seu cuidado e atenção com os pacientes foram muito importantes e serviu de inspiração. Muito obrigada pela parceria. Agradeço também ao Dr. Guilherme Casale na disponibilidade em nos auxiliar com alguns exames ecocardiográficos. Muito obrigada.

À toda equipe da Brain4care que sempre atenderam de prontidão nossas demandas e por todo apoio técnico oferecido. Muito obrigada.

À Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Carlos, que me deu a oportunidade de crescer como fisioterapeuta plantonista na Unidade Coronariana. Agradeço também à toda equipe de profissionais da saúde, técnicos, limpeza geral e em especial aos colegas fisioterapeutas, por todo apoio, carinho e conhecimento compartilhado. Aos pacientes que mesmo em condições fragilizadas de saúde não deixaram de alegrar meus plantões e me ensinaram muito sobre lutar pela vida. Muito obrigada.

Ao Prof. Dr. Rubens Fazan Jr. e ao Dr. Luiz Eduardo Virgílio Silva, pela parceria e conhecimento compartilhado sobre a nova metodologia de análise da fragmentação da frequência cardíaca e assuntos afins à fisiologia cardiovascular. Muito obrigada.

Ao Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos-SP (HU-UFSCar), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), pela disponibilidade da instituição e colaboração que permitiu a execução dos exames de ecocardiografia.

Aos órgãos de fomento CAPES (código de financiamento 001), FAPESP e CNPq pelo suporte financeiro que viabilizaram a realização desta pesquisa.

Aos voluntários, que compareceram a todos os nossos chamados em prol da pesquisa científica, mesmo durante o período de pandemia da COVID-19. Vocês foram essenciais para a finalização desta pesquisa. Muito obrigada.

E, por fim, a todos aqueles que não mencionei, mas que colaboraram para a concretização desta pesquisa. Obrigada.

***“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar
novas paisagens, mas em ter novos olhos”.***

(Marcel Proust)

RESUMO

A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) é uma complicação do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), marcada por alterações no sistema nervoso autonômico simpático e parassimpático levando a grande mortalidade. O grau de envolvimento das oscilações dinâmicas da frequência cardíaca com o controle barorreflexo e a função cardíaca na ausência e presença de NAC ainda são escassos. Além disso, a influência da NAC na oxigenação cerebral e periférica, na complacência intracraniana e a sua relação com a função cardíaca permanecem desconhecidos. Assim, essa tese foi composta por três estudos transversais e uma revisão sistemática, com o objetivo de elucidar aspectos sobre a influência do diabetes tipo 2 com e sem NAC na fragmentação da frequência cardíaca (FFC), i.e, oscilações dinâmicas, e sua relação com a modulação autonômica cardiovascular e a função cardíaca. Além disso, explorar as respostas da oxigenação e complacência intracraniana na NAC e nas doenças cardiometabólicas frente a estressores fisiológicos (teste cardiopulmonar e mudança postural ativa, MPA). O **estudo I**, intitulado: “A fragmentação da frequência cardíaca está prejudicada em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2”, avaliou retrospectivamente se o DM2 sem NAC aumenta a FFC e qual a relação com índices clássicos de variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Os resultados sugerem que indivíduos DM2 sem NAC apresentam aumento da FFC, comparado com controles saudáveis. Além disso, a FFC mostrou-se complementar aos índices de VFC. O **estudo II**, intitulado: “Fragmentação da frequência cardíaca e sua relação com a modulação autonômica cardiovascular e função cardíaca no diabetes tipo 2 com neuropatia autonômica cardiovascular”, avaliou se a NAC aumenta a FFC e qual a relação com índices da modulação autonômica cardiovascular e da função cardíaca. A NAC aumentou o grau de FFC em repouso, sendo que os índices da FFC permitem obter informações complementares aos índices de modulação autonômica cardiovascular e de função sistólica do ventrículo esquerdo. O **estudo III**, intitulado: “Oxigenação cerebral durante o teste de exercício cardiopulmonar em doenças cardiorrespiratórias: uma revisão sistemática”, resumizou a resposta aguda da oxigenação cerebral durante um teste de exercício cardiopulmonar (TECP) em doenças cardiovasculares, metabólicas e respiratórias. Durante o TECP, indivíduos com doenças cardiovasculares apresentaram reduzida oxigenação cerebral e indivíduos com apneia obstrutiva do sono extraíram menos oxigênio cerebral. Não foi estabelecido um padrão para as doenças metabólicas. O **estudo IV**, intitulado: “Oxigenação e complacência intracraniana e suas relações com a função cardíaca no diabetes tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular”, investigou se a NAC reduz a oxigenação e a complacência após a MPA e a relação da função cardíaca nessa resposta. A NAC reduz

a extração de oxigênio cerebral e aumenta a complacência intracraniana em ortostatismo. Ainda, relações entre menor função diastólica e inadequado controle glicêmico indicam redução na extração de oxigênio e na complacência cerebral no diabetes tipo 2. Portanto, a presente tese traz contribuições adicionais sobre a influência do DM2 com e sem NAC nas oscilações dinâmicas da frequência cardíaca, controle barorreflexo, função sistólica e diastólica ventricular esquerda e comportamento da oxigenação e complacência intracraniana. Isso reforça a importância do monitoramento precoce de indivíduos com DM2 na progressão da doença.

Palavras-chave: Neuropatias diabéticas. Diabetes mellitus. Doenças do sistema nervoso autônomo. Ecocardiografia. Pressão intracraniana. Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho.

ABSTRACT

Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is a type 2 diabetes mellitus (T2DM) complication, marked by changes in the sympathetic and parasympathetic autonomic nervous system leading to high mortality. The degree of dynamic heart rate oscillations involvement with baroreflex control and cardiac function in the absence and presence of CAN is still scarce. Furthermore, the influence of CAN on cerebral and peripheral oxygenation, intracranial compliance and the relationship with cardiac function remain unknown. Thus, this thesis consisted of a systematic review and three cross-sectional studies, with the aim of elucidating aspects of the influence of diabetes with and without CAN on heart rate fragmentation (HRF) and its relationship with cardiovascular autonomic modulation and cardiac function. Furthermore, to explore oxygenation and intracranial compliance responses in CAN and cardiometabolic diseases in the face of physiological stressors (cardiopulmonary testing and active postural change, APC). The **study I**, entitled: "Heart rate fragmentation is impaired in patients with type 2 diabetes mellitus" retrospectively evaluated whether T2DM without CAN increase the HRF and what is the relationship with classical heart rate variability (HRV) indices. The results suggest that T2DM subjects without CAN have increased HRF compared to healthy controls. Furthermore, the HRF was complementary to the HRV indices. The **study II**, entitled: "Heart rate fragmentation and its relationship with cardiovascular autonomic modulation and cardiac function in type 2 diabetes with cardiovascular autonomic neuropathy", evaluated whether CAN increase the HRF and what is the relationship with the cardiovascular autonomic modulation indices and the cardiac function. CAN increased the degree of HRF at rest, and the HRF indices allow obtaining complementary information to the indices of cardiovascular autonomic modulation and the left ventricular systolic function. The **study III**, entitled: "Cerebral oxygenation during cardiopulmonary exercise testing in cardiorespiratory disease: a systematic review," summarized the acute cerebral oxygenation response during cardiopulmonary exercise testing (CPET) in cardiovascular, metabolic, and respiratory disease. During CPET, individuals with cardiovascular disease had reduced cerebral oxygenation and individuals with obstructive sleep apnea extracted less cerebral oxygen. A pattern for metabolic diseases has not been established. The **study IV**, entitled: "Oxygenation and intracranial compliance and their relationship to cardiac function in type 2 diabetes with and without cardiovascular autonomic neuropathy", investigated whether CAN reduce oxygenation and compliance after APC and the relationship of cardiac function to this response. CAN reduce cerebral oxygen extraction and increase intracranial compliance in orthostatism. Also, relationships between lower diastolic function and inadequate glycemic control

indicate a reduction in oxygen extraction and intracranial compliance in type 2 diabetes, baroreflex control, left ventricular systolic and diastolic function and responses of oxygenation and intracranial compliance. This reinforces the importance of early monitoring of individuals with T2DM in the disease progress.

Keywords: Diabetic neuropathies. Diabetes mellitus. Autonomic nervous system diseases. Echocardiography. Intracranial pressure. Near-Infrared Spectroscopy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Ilustração da progressão da neuropatia autonômica cardiovascular (NAC).-----	36
Figura 2. Ilustração da morfologia de onda da pressão intracraniana em condições de pressão normal e elevada. -----	43
Figura 3. Ilustração da execução do teste de exercício cardiopulmonar realizado em um voluntário do estudo. -----	52
Figura 4. Ilustração dos equipamentos utilizados para a captação dos intervalos R-R (iRR) por meio do monitor cardíaco (A) Polar RS800CX, Polar® Electro Oy, Kempele, Finlândia e (B) do BioAmp FE132 + PowerLab 8/35, ADInstruments, Austrália. -----	54
Figura 5. Ilustração das correções dos artefatos no software PyBios Biomedical Signal Analysis.-----	55
Figura 6. Ilustração da análise da fragmentação da frequência cardíaca. -----	56
Figura 7. Ilustração da análise espectral (modelo autorregressivo) da variabilidade dos intervalos RR em repouso e durante a inclinação da cabeça a 90°. -----	58
Figura 8. Porcentagem de pontos de inflexão (PIP) de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e indivíduos saudáveis. -----	61
Figura 9. Caracterização da fragmentação da frequência cardíaca. -----	62
Figura 10. Ilustração da linha temporal que contempla o Estudo II e o Estudo IV. -----	76
Figura 11. Ilustração do exame de ecocardiograma de um voluntário do estudo e o equipamento utilizado. -----	78
Figura 12. Imagem ilustrativa da avaliação do <i>strain</i> global longitudinal do ventrículo esquerdo pelo método <i>speckle tracking</i> ecocardiográfico bidimensional.-----	81
Figura 13. Imagem da disposição dos equipamentos em um voluntário da pesquisa. -----	83
Figura 14. Ilustração do protocolo experimental do Estudo II e Estudo IV. -----	84
Figura 15. Ilustração da execução da manobra de Valvalsa e os equipamentos utilizados, em uma voluntária do estudo. -----	87

Figura 16. Ilustração da manobra de Valsalva de um voluntário com diabetes. -----	88
Figura 17. Ilustração de um trecho de 256 pontos do tacograma de um voluntário do estudo, na posição ortostática. -----	89
Figura 18. Ilustração de um trecho de 256 pontos do tacograma (A), sistograma (B) e respirograma (C) de um voluntário com diabetes, na posição ortostática. -----	90
Figura 19. Ilustração do método da sequência. -----	91
Figura 20. Ilustração do cálculo da sensibilidade barorreflexa (SBR) no domínio da frequência. -----	92
Figura 21. Fluxograma da inclusão de indivíduos no estudo. -----	95
Figura 22. Caracterização intragrupo da fragmentação da frequência cardíaca, considerando o número de palavras. -----	100
Figura 23. Caracterização intragrupo da fragmentação da frequência cardíaca, considerando os tipos de palavras. -----	101
Figura 24. Correlação entre os índices da fragmentação da frequência cardíaca e os índices da modulação autonômica cardiovascular de indivíduos DM2 com e sem NAC, na posição supina. -----	106
Figura 25. Correlação entre os índices da fragmentação da frequência cardíaca e os índices da modulação autonômica cardiovascular de indivíduos DM2 com e sem NAC, na posição ortostática. -----	107
Figura 26. Correlação entre os índices da fragmentação da frequência cardíaca e os índices da modulação autonômica cardiovascular de indivíduos DM2 com e sem NAC, em ortostatismo. -----	108
Figura 27. Correlação entre os índices da fragmentação da frequência cardíaca e a função cardíaca de indivíduos DM2 com e sem NAC, em supino. ----	109
Figura 28. Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos nesta revisão sistemática (n = 7). -----	124
Figura 29. Ilustração temporal do Estudo IV, com avaliação da oxigenação e complacência cerebral. -----	154
Figura 30. Ilustração da avaliação da espessura médio-intimal carotídea por ultrassom (Philips AFFINITY 50), de um voluntário do estudo. -----	155

Figura 31. Ilustração do equipamento de espectroscopia no infravermelho próximo (near infrared spectroscopy, NIRS) (Oxymon Mk III System, Artinis Medical Systems, BV, Elst, Holanda). -----	157
Figura 32. Ilustração da disposição dos optodos da espectroscopia no infravermelho próximo (near infrared spectroscopy, NIRS). -----	157
Figura 33. Ilustração dos equipamentos de coleta da pressão intracraniana não invasiva (PICni). -----	160
Figura 34. Alterações nas concentrações cerebrais frontais de oxihemoglobina [ΔO_2Hb], deoxihemoglobina [ΔHHb], hemoglobina total [ΔHbt] e diferença de hemoglobina [$\Delta Dif Hb$] em indivíduos DM2 sem NAC (triângulos fechados) e indivíduos DM2 com NAC (círculos abertos) após o ortostatismo.-----	165
Figura 35. Correlações entre os índices da oxigenação cerebral e a função cardíaca de indivíduos DM2 com e sem NAC. -----	168
Figura 36. Correlações entre os índices da oxigenação cerebral e a hemoglobina glicada de indivíduos DM2 com e sem NAC. -----	169
Figura 37. Comparação da complacência intracraniana (razão $P2/P1$) nas posturas supino e ortostatismo ao longo de 2 minutos de monitorização.	170
Figura 38. Correlações entre a complacência intracraniana (razão $P2/P1$) e as variáveis de função diastólica e espessura carotídea de indivíduos DM2 com e sem NAC em supino e em ortostatismo. -----	171

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características antropométricas e clínicas dos sujeitos estudados.	-60
Tabela 2. Comparações entre os índices de VFC no domínio do tempo e da frequência da amostra estudada.	-----63
Tabela 3. Coeficientes de correlações de <i>Spearman</i> entre a FFC e os índices de VFC no domínio do tempo e da frequência do DM2 e de indivíduos saudáveis.	-----64
Tabela 4. Variáveis coletadas do exame de ecocardiograma nos sujeitos estudados.	-----79
Tabela 5. Características antropométricas, clínicas e laboratoriais dos sujeitos estudados.	-----97
Tabela 6. Comparação entre os grupos para os índices da fragmentação da frequência cardíaca.	-----99
Tabela 7. Índices da modulação autonômica cardiovascular dos sujeitos estudados.	-----103
Tabela 8. Caracterização da função cardíaca dos sujeitos estudados.	-----105
Tabela 9. Qualidade metodológica dos estudos incluídos pela escala de Downs and Black modificada.	-----126
Tabela 10. Caracterização da amostra dos estudos incluídos.	-----130
Tabela 11. Protocolo incremental do TECP e as variáveis pico.	-----134
Tabela 12. Dispositivos e parâmetros utilizados para mensurar a oxigenação cerebral.	-----137
Tabela 13. Respostas agudas de oxigenação cerebral durante o TECP incremental dos estudos incluídos.	-----140
Tabela 14. Comparação do comportamento cognitivo dos sujeitos estudados, avaliado pelo questionário MoCA.	-----164
Tabela 15. Comparação intragrupo das variações de oxi-, deoxi-, hemoglobina total e diferença de hemoglobina cerebral entre os grupos ao longo de 2 minutos após o ortostatismo.	-----166
Tabela 16. Análise de covariância para a oxigenação muscular do gastrocnêmio lateral após ajuste da covariável dobra cutânea da panturrilha dos grupos estudados.	-----167

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Alta frequência
AOS	Apneia obstrutiva do sono
AVC	Acidente vascular cerebral
BF	Baixa frequência
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CDI	Cardiomiopatia dilatada idiopática
CMD	Cardiomiopatia diabética
DAC	Doença arterial coronariana
DC	Débito cardíaco
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DPF	<i>Differential path-length factor</i>
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DV	Doença valvar
EMIC	Espessura médio-intimal carotídea
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FFC	Fragmentação da frequência cardíaca
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hbt	Hemoglobina total
HHb	Deoxihemoglobina
IC	Insuficiência cardíaca
IMC	Índice de massa corporal
iRR	Intervalo R-R do eletrocardiograma
MoCa	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
NAC	Neuropatia autonômica cardiovascular
NIRS	<i>Near infrared spectroscopy</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>

O ₂ Hb	Oxihemoglobina
P1	<i>Percussion wave</i>
P2	<i>Tidal wave</i>
P3	<i>Dicrotic wave</i>
PA	Pressão arterial
PaCO ₂	Pressão arterial parcial de dióxido de carbono
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PC	Período cardíaco
P _{ET} CO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono expirado
PIC	Pressão intracraniana
PICni	Pressão intracraniana não-invasiva
PIP	Porcentagem de pontos de inflexão
RMSSD	Raiz quadrada das diferenças médias entre os iRR elevado ao quadrado consecutivo
SBR	Sensibilidade barorreflexa
SDNN	Desvio padrão dos intervalos NN normais
SGL	<i>Strain</i> global longitudinal
SNA	Sistema nervoso autonômico
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
TOI	Índice de oxigenação tecidual
TSI	Índice de saturação tecidual
ṀV _E	Ventilação
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
ṀV _{O₂}	Consumo de oxigênio
VPA	Variabilidade da pressão arterial
W ₀	Porcentagem de palavras com zero pontos de inflexão
W ₁	Porcentagem de palavras com um ponto de inflexão
W ₂	Porcentagem de palavras com dois pontos de inflexão
W ₃	Porcentagem de palavras com três pontos de inflexão
W ^H	Porcentagem com o tipo de pontos de inflexão <i>hard</i>
W ^M	Porcentagem com o tipo de pontos de inflexão <i>mixed</i>
W ^S	Porcentagem com o tipo de pontos de inflexão <i>soft</i>

SUMÁRIO

CONTEXTUALIZAÇÃO	21
Estudos que compõem a tese	21
Originalidade, contribuição dos resultados da pesquisa para o avanço científico e relevância social	23
ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO DOUTORADO	24
Artigos publicados relacionados à tese de doutorado	24
Artigos publicados não relacionados à tese do doutorado	24
Artigos submetidos não relacionados à tese de doutorado	25
Resumos publicados em anais de congressos	26
Participação em eventos (ouvinte)	27
Apresentação de trabalhos científicos	29
Participação em eventos (avaliadora de trabalhos científicos)	30
Participação em banca de trabalho de conclusão de Graduação	31
Prêmio	31
Participação em projetos de pesquisa	31
LINK DO CURRÍCULO LATTES E ORCID	32
DESCRIÇÃO DA TESE PARA LEIGOS	32
REVISÃO DE LITERATURA	34
Diabetes mellitus tipo 2 e o sistema cardiovascular	34
Diabetes mellitus tipo 2 e o sistema cerebrovascular	40
OBJETIVO GERAL	45
ESTUDO I	47
1. INTRODUÇÃO	49
2. MATERIAIS E MÉTODOS	50
2.1 Desenho do estudo	50
2.2 Coleta e aquisição de dados	52
2.3 Processamento dos dados	54
2.4 Análise da fragmentação da frequência cardíaca	55
2.5 Análise da VFC no domínio do tempo e da frequência	57
2.6 Análise estatística	58
3. RESULTADOS	59
3.1 Fragmentação da frequência cardíaca em indivíduos com DM2	61
3.2 Índices clássicos de VFC e sua correlação com a FFC	62

4. DISCUSSÃO	64
5. CONCLUSÃO	70
ESTUDO II	71
1. INTRODUÇÃO	73
2. MATERIAIS E MÉTODOS	74
2.1 Desenho do estudo	74
2.2 Local do estudo	74
2.3 Seleção dos sujeitos	75
2.4 Procedimentos experimentais	76
2.5 Questionário Baecke	77
2.6 Avaliação da sensibilidade sensório-motora e outras neuropatias	77
2.7 Ecocardiografia	77
2.8 Procedimentos experimentais (continuação)	81
2.8.1 Coleta sanguínea	82
2.8.2 Análise de bioimpedância	82
2.9 Protocolo experimental	82
2.9.1 Testes autonômicos cardiovasculares	84
2.9.1.1 Testes de função autonômica parassimpática	85
2.9.1.1.1 Resposta da frequência cardíaca à mudança postural ativa (relação 30:15)	85
2.9.1.1.2 Resposta da frequência cardíaca à arritmia sinusal respiratória (E:I)	85
2.9.1.1.3 Resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva	86
2.9.1.2 Teste de função autonômica simpática	88
2.9.1.2.1 Resposta da pressão arterial sistólica ao ortostatismo	88
2.10 Análise dos dados	88
2.10.1 Análise da fragmentação da frequência cardíaca	88
2.10.2 Análise da modulação autonômica cardiovascular	89
2.10.2.1 Extração das séries batimento a batimento	89
2.10.2.2 Domínio do tempo	90
2.10.2.3 Domínio da frequência	91
2.10.2.4 Espectral cruzada	93
2.11 Análise estatística	94
3. RESULTADOS	95
3.1 Fragmentação da frequência cardíaca	98
3.2 Modulação autonômica cardiovascular	101

3.3	Função cardíaca -----	105
3.4	Índices da FFC e sua correlação com a modulação autonômica cardiovascular -----	106
3.5	Índices da FFC e sua correlação com a função cardíaca -----	108
4.	DISCUSSÃO -----	109
5.	CONCLUSÃO -----	116
	ESTUDO III -----	117
1.	INTRODUÇÃO -----	119
2.	MÉTODOS -----	120
2.1	Critérios de seleção -----	121
2.2	Fontes e estratégia de busca -----	121
2.3	Seleção dos estudos e processo de coleta de dados -----	122
2.4	Avaliação do risco de viés -----	123
3.	RESULTADOS -----	123
3.1	Seleção dos estudos -----	123
3.2	Risco de viés dos estudos -----	124
3.3	Participantes e características clínicas -----	128
3.4	Teste de exercício cardiopulmonar -----	132
3.5	Avaliação da oxigenação cerebral -----	135
3.6	Resposta aguda da oxigenação cerebral durante o TECP -----	138
4.	DISCUSSÃO -----	143
5.	CONCLUSÕES -----	148
	ESTUDO IV -----	150
1.	INTRODUÇÃO -----	152
2.	MATERIAIS E MÉTODOS -----	153
2.1	Desenho do estudo -----	153
2.2	Questionário <i>Montreal Cognitive Assessment</i> (MoCA) -----	154
2.3	Ultrassom de carótidas -----	154
2.4	Procedimentos experimentais -----	155
2.4.1	Medida da oxigenação cerebral e muscular do gastrocnêmio -----	156
2.4.2	Medida da complacência intracraniana -----	158
2.5	Protocolo experimental -----	160
2.6	Análise dos dados -----	160
2.6.1	Análise da oxigenação cerebral e muscular do gastrocnêmio -----	160
2.6.2	Análise da pressão intracraniana não-invasiva -----	161

2.7	Análise estatística -----	162
3.	RESULTADOS -----	163
3.1	Oxigenação cerebral no diabetes tipo 2 -----	164
3.2	Oxigenação muscular do gastrocnêmio no diabetes tipo 2 -----	166
3.3	Oxigenação cerebral e sua relação com a função cardíaca -----	167
3.4	Oxigenação cerebral e sua relação com o controle glicêmico -----	168
3.5	Complacência intracraniana no diabetes tipo 2 -----	169
3.6	Complacência intracraniana e sua relação com a função cardíaca -----	170
4.	DISCUSSÃO -----	171
5.	CONCLUSÃO -----	177
	CONCLUSÕES GERAIS DA TESE -----	179
	CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS -----	179
	REFERÊNCIAS -----	181
	APÊNDICE A – MATERIAL SUPLEMENTAR – ESTUDO I -----	201
	ANEXO A – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO – ESTUDO I -----	204
	ANEXO B – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO – ESTUDO III -----	205
	ANEXO C – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA -----	206

CONTEXTUALIZAÇÃO

A presente tese de doutorado foi conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV) - Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico (NUPEF) do Departamento de Fisioterapia, vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPGFt) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), sob orientação da Profa. Dra. Aparecida Maria Catai e coorientação do Dr. Thomas Beltrame. A linha de pesquisa da orientadora é Fisioterapia Cardiovascular, Respiratória, Fisiologia do Exercício e Desempenho Funcional. Contamos com a parceria nacional do Prof. Dr. Rubens Fazan Jr., docente do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo e do pesquisador Dr. Luiz Eduardo Virgílio Silva, do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, como colaboradores na análise da fragmentação da frequência cardíaca nesta presente tese. Contamos com a parceria internacional do Prof. Dr. Alberto Porta do Departamento de Ciências Biomédicas da Saúde, Universidade de Milão, Milão, Itália e Departamento de Anestesia Cardiorádica, Vascular e Cuidados Intensivos, IRCCS Policlinico San Donato, Milão, Itália, como colaborador de dois estudos da tese.

Estudos que compõem a tese

Nessa tese serão apresentados quatro estudos. As coletas de dados iniciaram-se no segundo semestre de 2019. No entanto, no período de março de 2020 a setembro de 2021, a execução de protocolos de pesquisa foram suspensos devido a pandemia de COVID-19, segundo determinação da Universidade Federal de São Carlos (Portaria GR nº 4380). Certos de que a população envolvida nessa pesquisa era de risco (diabetes mellitus tipo 2) e que dependíamos de indicadores de saúde nacionais e regionais para o retorno das atividades presenciais, outras rotas para o desenvolvimento da tese foram traçadas. Portanto, dois estudos (**Estudo I** e **Estudo III**) foram desenvolvidos durante o período da pandemia de COVID-19, a fim de recuperar o tempo de

suspensão das avaliações no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV).

No entanto, em novembro de 2021 por meio de uma análise emergencial de projetos potencialmente afetados pela pandemia e após a realização de um plano de contingenciamento, fomos liberados pelo Núcleo Executivo de Vigilância em Saúde (NEVS, parecer 23315) e pelo Departamento de Fisioterapia a retomarmos com as avaliações presenciais. Sendo assim, o projeto original dessa tese foi retomado, desenvolvido e executado no período de dezembro de 2021 a dezembro de 2022, resultando em dois estudos transversais (**Estudo II** e **Estudo IV**).

O **Estudo I**, transversal retrospectivo, publicado na revista “***Diabetes Research and Clinical Practice**, (2023)*” (ANEXO A), comparou os índices da fragmentação da frequência cardíaca (FFC) de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sem neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) e indivíduos saudáveis. Os dados foram obtidos por meio de um banco de dados do LFCV-NUPEF-UFSCar. Além disso, investigou se os índices da FFC são complementares aos índices tradicionais da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) por meio de correlações entre os índices.

A partir desses achados, no **Estudo II**, estudo transversal, foram comparados os índices da FFC de indivíduos com NAC com os indivíduos sem NAC. Além disso, foi investigado se os índices da FFC são complementares aos índices de modulação autonômica cardiovascular (VFC e variabilidade da pressão arterial no domínio do tempo, da frequência e análise espectral cruzada) por meio de correlações entre os índices. Ademais, investigou a relação da FFC com a função cardíaca de indivíduos DM2 com e sem NAC.

Considerando que o DM2 é uma doença metabólica e que afeta os sistemas cardiovascular e autonômico, investigamos o papel das doenças cardiorrespiratórias e metabólicas no sistema cerebrovascular. No **Estudo III**, publicado na revista “***Heart & Lung**, (2023)*” (ANEXO B), por meio de uma revisão sistemática verificou-se a resposta aguda da oxigenação cerebral durante o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) de indivíduos com doenças cardiorrespiratórias e metabólicas.

A partir do estudo III, outra investigação a nível cerebral em doenças cardiometabólicas e em outra condição de estresse fisiológico foi conduzida.

Portanto, o **Estudo IV**, estudo transversal, comparou a oxigenação cerebral e a complacência intracraniana de indivíduos DM2 com NAC com a de indivíduos sem NAC, após mudança postural ativa. Além disso, investigou a relação da função cardíaca com as respostas de oxigenação e complacência cerebral.

Ressaltamos que, o terceiro estudo foi elaborado a partir de uma proposição do projeto original de investigarmos a resposta aguda da oxigenação cerebral durante o TECP em indivíduos DM2 com e sem NAC. Por isso, uma revisão sistemática nos auxiliaria a identificar lacunas sobre a intolerância ao exercício relacionada às doenças cardiovasculares e metabólicas, principalmente o diabetes tipo 2. No entanto, devido à pandemia de COVID- 19, da liberação de aerossóis durante o TECP, e em função do tempo reduzido para realizar todas as avaliações, não foi possível conduzir a investigação inicialmente proposta.

Originalidade, contribuição dos resultados da pesquisa para o avanço científico e relevância social

Os estudos desenvolvidos nessa tese aprofundaram a compreensão acerca do comportamento da fragmentação da frequência cardíaca, modulação autonômica cardiovascular e função cardíaca no DM2 com e sem NAC. Além disso, forneceu novos conhecimentos sobre o comportamento agudo da oxigenação cerebral e da complacência intracraniana durante estressores fisiológicos, como o teste de exercício cardiopulmonar e a mudança postural ativa, no DM2 com NAC e nas doenças cardiovasculares. As evidências científicas obtidas por meio dessa tese beneficiarão a comunidade científica com evidências sobre o grau de comprometimento das oscilações dinâmicas da frequência cardíaca no diabetes tipo 2 com e sem NAC, e as implicações na modulação autonômica e função cardíaca. Além disso, fornece novas evidências sobre o comportamento da oxigenação cerebral em indivíduos com NAC e com doenças cardiovasculares. Informações adicionais sobre a complacência intracraniana na presença da neuropatia, e a relação da função diastólica nessas respostas foram descritas. Sendo assim, fornece novos *insights* para a investigação de mecanismos fisiológicos envolvidos nessas correlações. Em relação à prática clínica, beneficia indivíduos com diabetes tipo 2 para aumentar

o cuidado em relação a doença e a progressão da NAC. Alerta para a maior segurança durante esforços físicos que exijam alta demanda cardiorrespiratória e metabólica de indivíduos com doenças cardiovasculares, com o propósito de evitar episódios de baixa oxigenação cerebral. Desta forma, investigar os efeitos da NAC e suas complicações em diferentes órgãos e/ou sistemas, a fim de buscar novas estratégias para minimizá-los, torna-se importante para a saúde pública.

ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO DOUTORADO

A lista de atividades desenvolvidas durante o período do doutorado (2019 a 2023) referente às produções científicas (i.e., artigos publicados, submetidos e publicação de resumos em anais); participação em congressos e eventos (i.e., ouvinte, apresentadora e avaliadora de trabalhos); participação em projetos de pesquisa e coorientação de aluno, estão descritas abaixo.

Artigos publicados relacionados à tese de doutorado

Gabriela Aguiar Mesquita Galdino, Patrícia Rehder-Santos, Stephanie Nogueira Linares, Thomas Beltrame and Aparecida Maria Catai. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary exercise testing in cardiorespiratory diseases: A systematic review. *Heart & Lung - The Journal of Acute and Critical Care*, v. 59, May–June 2023, p. 23-32. doi: 10.1016/j.hrtlng.2023.01.004.

Aguiar Mesquita Galdino G, Eduardo Virgilio Silva L, Cristina Garcia Moura-Tonello S, Cristina Milan-Mattos J, Nogueira Linares S, Porta A, Marques da Silva T, Fazan R Jr, Beltrame T, Maria Catai A. Heart rate fragmentation is impaired in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023; 196:110223. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110223.

Artigos publicados não relacionados à tese do doutorado

C. D. da Silva; A. M. Catai; R. M. de Abreu; E. F. Signini; **G. A. M. Galdino**; L. B. Lorevice; L. M. Santos; R. G. Mendes. Cardiorespiratory coupling as an early marker of cardiac autonomic dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, v. 311, p. 104042, May 2023.

GALDINO, G.A.M.; MOURA-TONELLO, S.C.G.; LINARES, S.N.; MILAN-MATTOS, J.C.; SPAVIERI JR., D.L.; OLIVEIRA, S.M.; PORTA, A.; BELTRAME, T.; CATAI, A.M. Intracranial compliance in type 2 diabetes mellitus and its relationship with the cardiovascular autonomic nervous control. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 55, e12150, Sep. 2022.

LINARES, S. N.; BELTRAME, T.; **GALDINO, G.A.M.**; FRADE, M. C. M.; MILAN-MATTOS, J. C.; GOIS, M. O.; BORGHI-SILVA, A.; BIASE, P. F.; MANCHADO-GOBATTO, F. B.; BAGNATO, V. S.; PARIZOTTO, N. A.; FERRARESI, C.; CATAI, A. M. Dose Response Effect of Photobiomodulation on Hemodynamic Responses and Glucose Levels in Men with Type 2 Diabetes: A Randomized, Crossover, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. *Photonics*, v. 9, p. 1-15, 2022.

ACCIOLY, M. F.; **GALDINO, G. A. M.**; SILVA, G.V.; NERI, G. P.; BORGES, G. F.; MORAES, F. R. Nonlinear analysis of heart rate variability in HIV/AIDS infections. *Research, Society and Development*, v. 11, p. 1-10, 2022.

Linares, Stephanie Nogueira; Beltrame, Thomas; Ferraresi, Cleber; **Galdino, Gabriela Aguiar Mesquita**; Catai, Aparecida Maria. Photobiomodulation effect on local hemoglobin concentration assessed by near-infrared spectroscopy in humans. *Lasers in Medical Science*, v. 35, p. 641-649, 2020.

Artigos submetidos não relacionados à tese de doutorado

C. D. da Silva, Aparecida M. Catai; Raphael M. de Abreu; Clara I. Monteiro; **Gabriela A. M. Galdino**; Letícia M. Santos; Renata G. Mendes. Cardiovascular autonomic modulation and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2023.

Resumos publicados em anais de congressos

DIAS, G. L. A. S.; FRADE, M. C. M.; LINARES, S. N.; **GALDINO, G.A.M.**; PETRONILHO, A.; OLIVEIRA, M. G.; BELTRAME, T.; CATAI, A. M. Correlação entre as diferentes intensidades de atividade física mensurada por meio de um sistema wearable e de um questionário. In: XX Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva, 2022, Florianópolis. ASSOBRAFIR Ciência, 2022. Supl. 1. p. 102-102.

GALDINO, G. A. M.; SANTOS, P. R.; LINARES, S. N.; BELTRAME, T.; CATAI, A. M. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary exercise testing of patients with cardiovascular and respiratory diseases: a systematic review. In: ESC Preventive Cardiology 2022, Online. European Journal of Preventive Cardiology, 2022. v. 29. p. i292-i292.

GALDINO, G. A. M.; SILVA, L. E. V.; MOURA-TONELLO, S. C. G.; MILAN-MATTOS, J. C.; LINARES, S. N.; SILVA, T. M.; PORTA, A.; FAZAN JR, R.; BELTRAME, T.; CATAI, A. M. Heart Rate Fragmentation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. In: Experimental Biology, 2022, Philadelphia. The FASEB Journal. v. 36. p. 1-1.

SILVA, T. M.; SILVA, C. A. A.; **GALDINO, G. A. M.**; CATAI, A. M.; SALGADO, H. C.; SILVA, L. E. V.; FAZAN JR, R. Heart Rate Fragmentation in Rats with Streptozotocin-induced Diabetes. In: Experimental Biology, 2022, Philadelphia. The FASEB Journal, 2022. v. 36. p. 1-1.

SIGNINI, E. F.; MILAN-MATTOS, J. C.; SANTOS, P. R.; ABREU, R. M.; SILVA, C. D.; MINATEL, V.; PANTONI, C. B. F.; **GALDINO, G. A. M.**; CATAI, A. M. Análise simbólica univariada do controle autonômico cardiovascular em resposta a mudança postural, durante o processo de envelhecimento. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo - Supl - 2021;31(2B):5-220.

LINARES, S. N.; BELTRAME, T.; FERRARESI, C.; **GALDINO, G. A. M.**; MILAN-MATTOS, J. C.; FRADE, M. C. M.; PARIZOTTO, N. A.; BORGHI-SILVA, A.; GOBATTO, F. B. M.; CATAI, A. M. Efeito agudo da fotobiomodulação na glicemia e lactacidemia de indivíduos com Diabetes mellitus tipo 2. In: Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2020, São Paulo. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo – Supl - 2020. v. 30. p. 274-274.

GALDINO, G. A. M.; MOURA-TONELLO, S. C. G.; LINARES, S. N.; MILAN-MATTOS, J. C.; SANTOS, P. R.; SPAVIERI JUNIOR, D. L.; MASCARENHAS, S.; BELTRAME, T.; CATAI, A. M. Noninvasive evaluation of intracranial pressure in type 2 diabetes mellitus. In: EuroPrevent 2019, 2019, Lisbon. European Journal of Preventive Cardiology, 2019. v. 26. p. S81-S81.

GALDINO, G.A.M.; MOURA-TONELLO, S. C. G.; LINARES, S. N.; MILAN-MATTOS, J. C.; SPAVIERI JUNIOR, D. L.; FRIGIERI, G. V. MASCARENHAS, S.; BELTRAME, T.; CATAI, A. M. Relação entre pressão intracraniana não invasiva e modulação autonômica cardiovascular no diabetes mellitus tipo 2. In: 40º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo., 2019, São Paulo. Suplemento da Revista da SOCESP, 2019. v. 29. p. 277-277.

Participação em eventos (ouvinte)

Atualização em Ventilação Mecânica: Ventilador, Exercícios e Inovação. 2022 (Seminário).

I Simpósio Sérgio Mascarenhas. 2022. (Simpósio).

UP TO DATE SIFR. 2022. (Seminário).

European Congress of Preventive Cardiology. 2022. (Congresso).

I Curso prático de monitoramento não invasivo da complacência intracraniana. 2021 (Seminário).

Evidência na Prática. 2021. (Encontro).

Insuficiência Cardíaca e COVID-19 - Como a Fisiologia do Exercício Pode Ajudar. 2021. (Seminário).

Reabilitação pós COVID-19 e a Tele reabilitação. 2021. (Seminário).

Aspectos clínicos e protocolos de tratamento de COVID-19. 2020. (Seminário).

Departamento Fisioterapia- Reabilitação precoce em tempos de COVID-19: da UTI ao ambulatório. 2020. (Seminário).

I Congresso digital e XVII Jornada de Fisioterapia. 2020. (Congresso).

Insuficiência cardíaca: Diagnóstico e manejo em 2020. 2020. (Seminário).

Regional Araçatuba - Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, SOCESP - Eletrocardiograma nas síndromes coronarianas agudas. 2020. (Seminário).

Regional Araraquara - Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, SOCESP - Como orientar o exercício no cardiopata quando não é possível indicar um programa estruturado de reabilitação. 2020. (Seminário).

Regional Marília - Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, SOCESP - DAC crônica. 2020. (Seminário).

Regional Piracicaba - Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, SOCESP - Avaliação dor torácica. 2020. (Seminário).

Regional Presidente Prudente - Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, SOCESP - Arritmia Cardíaca. 2020. (Seminário).

Seminário Fisioterapia na COVID-19. 2020. (Seminário).

Seminário on-line atividade física na COVID-19. 2020. (Seminário).

European Congress of Preventive Cardiology (EuroPrevent). 2019. (Congresso).

II Semana da Pós-Graduação em Fisioterapia da UFSCar. 2019. (Simpósio).

XI Simpósio de Diabetes Mellitus. 2019. (Simpósio).

Apresentação de trabalhos científicos

GALDINO, G. A. M.; SANTOS, P. R.; LINARES, S. N.; BELTRAME, T.; CATAI, A. M. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary exercise testing of patients with cardiovascular and respiratory diseases: a systematic review. 2022. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Evento: European Congress of Preventive Cardiology, 2022. Online.

GALDINO, G.A.M.; SILVA, L. E. V.; MOURA-TONELLO, S. C. G.; MILAN-MATTOS, J. C.; LINARES, S. N.; SILVA, T. M.; PORTA, A.; FAZAN JR, R.; BELTRAME, T.; CATAI, A. M. Heart Rate Fragmentation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2022. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Evento: Experimental Biology, 2022, Philadelphia.

SILVA, T. M.; SILVA, C. A. A.; **GALDINO, G. A. M.**; CATAI, A. M.; SALGADO, H. C.; SILVA, L. E. V.; FAZAN JR, R. Heart Rate Fragmentation in Rats with Streptozotocin-induced Diabetes. 2022. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Evento: Experimental Biology, 2022, Philadelphia.

DIAS, G. L. A. S.; FRADE, M. C. M.; LINARES, S. N.; **GALDINO, G.A.M.**; PETRONILHO, A.; GOIS, M. O.; BELTRAME, T.; CATAI, A. M. Correlação entre as diferentes intensidades de atividade física mensurada por meio de um sistema wearable e de um questionário. 2022. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Evento: XX Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva, 2022, Florianópolis.

SIGNINI, E. F.; MILAN-MATTOS, J. C.; SANTOS, P. R.; ABREU, R. M.; SILVA, C. D.; MINATEL, V.; PANTONI, C. B. F.; **GALDINO, G. A. M.**; CATAI, A. M. Análise simbólica univariada do controle autonômico cardiovascular em resposta a mudança postural, durante o processo de envelhecimento. 2021. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Evento: 41º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, Online.

GALDINO, G. A. M.; MOURA-TONELLO, S. C. G.; LINARES, S. N.; MILAN-MATTOS, J. C.; SANTOS, P. R.; OLIVEIRA, M. G.; SPAVIERI JUNIOR, D. L.; MASCARENHAS, S.; BELTRAME, T.; CATAI, A. M. Noninvasive evaluation of intracranial pressure in type 2 diabetes mellitus. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Evento: EuroPrevent 2019, Lisbon.

GALDINO, G. A. M.; MOURA-TONELLO, S. C. G.; LINARES, S. N.; MILAN-MATTOS, J. C.; SPAVIERI JUNIOR, D. L.; MASCARENHAS, S.; BELTRAME, T.; CATAI, A. M. Relação entre pressão intracraniana não invasiva e modulação autonômica cardiovascular no diabetes mellitus tipo 2. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Evento: 40º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, São Paulo/SP.

Participação em eventos (avaliadora de trabalhos científicos)

GALDINO, G.A.M. XXVIII Simpósio de Fisioterapia da UFSCar – “Fisioterapia e Tecnologia: estamos perto ou longe demais?”. 2022. Universidade Federal de São Carlos.

GALDINO, G.A.M. XXVIII Congresso de Iniciação Científica, XIII Congresso de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação e I Congresso de Iniciação Científica do Ensino Médio. 2022. Universidade Federal de São Carlos.

Participação em banca de trabalho de conclusão de Graduação

GALDINO, G. A. M. Participação em banca de Luís Henrique Gomes Molina. Influência da Diabetes Mellitus tipo 2 na desoxigenação muscular periférica durante protocolo de exercício de moderada intensidade. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade Federal de São Carlos.

Prêmio

2º Lugar na área Fisioterapia Cardiovascular - Adulto: "Correlação entre diferentes intensidades de atividade física mensurada por meio de um sistema wearable e de um questionário", XX Simpósio internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva. 2022.

Participação em projetos de pesquisa

2021 – 2022. Modulação autonômica cardiovascular e rigidez arterial no diabetes mellitus tipo 2. Participação em projeto de pesquisa de doutorado de Claudio Donisete da Silva. Universidade Federal de São Carlos. Financiador(es): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil. Parte da equipe integrante: **Gabriela Aguiar Mesquita Galdino**, Renata Gonçalves Mendes (Orientador), Aparecida Maria Catai (Coorientador).

2021 – 2022. Uso da plataforma DEMEDIA no controle e prevenção de complicações crônicas do diabetes mellitus. Participação no projeto de pesquisa da pesquisadora Márcia Ferraresi de Araújo. Hospital das Forças Armadas e Universidade Federal de São Carlos. Parte da equipe integrante: **Gabriela Aguiar Mesquita Galdino**.

2021 – 2022. Correlação entre a aptidão aeróbia e as diferentes intensidades das atividades de vida diária por tecnologias vestíveis. Participação em projeto de iniciação científica de Giovana Lissa Alexandre Sanches. Universidade Federal de São Carlos. Financiador(es): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Parte da equipe integrante: **Gabriela Aguiar Mesquita Galdino**, Aparecida Maria Catai (Orientador).

2019 – 2020. Influência da fotobiomodulação na deoxigenação muscular e respostas glicêmicas no Diabetes Mellitus. Participação em projeto de pesquisa de doutorado de Stephanie Nogueira Linares. Universidade Federal de São Carlos. Financiador: Projeto Universal - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Parte da equipe integrante: **Gabriela Aguiar Mesquita Galdino**, Aparecida Maria Catai (Orientador).

Coorientação informal de projeto de mestrado

2022 – Atual. Relação entre testes autonômicos cardiovasculares e achados ecocardiográficos no diabetes mellitus tipo 2. Participação em projeto de pesquisa de mestrado de Letícia de Souza Sant'Anna. Universidade Federal de São Carlos. Coorientação informal: **Gabriela Aguiar Mesquita Galdino**, Aparecida Maria Catai (Orientador).

LINK DO CURRÍCULO LATTES E ORCID

Para consultar mais informações acadêmicas, o link do currículo lattes está disponível em: <http://lattes.cnpq.br/4337473715540397> e o Open Researcher and Contributor ID (ORCID) está disponível em <https://orcid.org/0000-0002-7747-4760>.

DESCRIÇÃO DA TESE PARA LEIGOS

A presente tese avaliou se a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), que aqui também chamamos de neuropatia, e que é uma condição de saúde do diabetes tipo 2 que afeta alguns nervos que controlam o funcionamento

do coração e dos vasos sanguíneos, é capaz de alterar o controle do ritmo cardíaco, a oxigenação cerebral e a pressão dentro do cérebro. Foi identificado que a neuropatia altera o controle do ritmo cardíaco e pode ter relação com a baixa capacidade da frequência cardíaca em responder aos estímulos da pressão arterial quando se muda de posição, por exemplo de deitado para em pé. Além disso, o oxigênio que chega ao cérebro é consumido em menor quantidade por quem tem a neuropatia, e a pressão dentro do cérebro diminui quando se fica em pé. Isso pode ter relação com o controle inadequado da glicemia (quantidade de açúcar no sangue), aumento da espessura (grossura) da parede posterior do coração e menor relaxamento ventricular durante a diástole. Portanto, a neuropatia é uma condição que pode expor o indivíduo a riscos de eventos cardíacos e cerebrais.

REVISÃO DE LITERATURA

Diabetes mellitus tipo 2 e o sistema cardiovascular

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica crônica, tendo como principal causa a resistência à insulina e/ou perda da função das células β pancreáticas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023). A insulina é um hormônio produzido nas células β pancreáticas e sintetizadas como pré-pró-insulina e processada em pró-insulina. Depois, é convertida em insulina e peptídeo C, e armazenada em grânulos secretores (FU; GILBERT; LIU, 2013). A insulina tem como função manter a homeostase glicêmica e favorecer a captação da glicose em determinadas células do corpo para ser transformada em energia. Quando não há resposta adequada à insulina, os níveis de glicose no sangue elevam resultando em hiperglicemia crônica (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023).

A prevalência de pessoas vivendo com diabetes no mundo é de 537 milhões com previsão de aumento para 643 milhões em 2030 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021). No Brasil, os últimos registros apontam para 15,7 milhões de indivíduos vivendo com diabetes (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021). Estudo recente mostrou que entre 2005 a 2017, a hiperglicemia esteve associada a mortalidade por doença cardiovascular na população brasileira, independentemente do acesso à saúde (GASPAR; REZENDE; LAURINDO, 2022).

DM2 representa em torno de 90% a 95% de todos os casos de diabetes. Adultos acima de 40 anos já apresentam a doença, que tem como precursores a presença de obesidade, inatividade física e dieta inadequada (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023). DM2 pode levar a complicações que afetam os rins, olhos, vasos sanguíneos, nervos periféricos e autonômicos (VINIK; ZIEGLER, 2007). Evidências mostram que vias patogênicas como a formação de produtos de glicação avançada, aumento do estresse oxidativo com aumento da produção de radicais livres, inflamação de baixo grau e ativação de vias envolvidas no dano das fibras nervosas autonômicas, podem afetar a função autonômica resultando em neuropatia diabética (ANG et al., 2020; EDWARDS et al., 2008; GANG, 2006; WITZKE et al., 2011). A neuropatia diabética é uma

complicação do DM2 que pode afetar alguns sistemas como: gastrointestinal, geniturinário, tegumentar e cardiovascular (VINIK; MEHRABYAN, 2004).

A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), é uma complicação grave do DM2, no entanto, é negligenciada e subnotificada pela falta de triagem. A prevalência de NAC varia de 25% a 75% no DM2 (DIMITROPOULOS et al., 2014). É descrita por comprometer o controle autonômico do sistema cardiovascular, i.e, coração e vasos sanguíneos (SPALLONE et al., 2011; SPALLONE, 2019). O comprometimento das fibras nervosas parassimpáticas são afetadas em estágios mais precoces da doença (BOULTON et al., 2005; HADAD et al., 2022). Como resultado, há uma predominância simpática, com elevação da frequência cardíaca de repouso (CARNETHON et al., 2008) e redução da variabilidade da frequência cardíaca. Vinik et al. (VINIK et al., 2018) mostraram que o desequilíbrio precoce do sistema nervoso autonômico já se associa a um risco cardiovascular aumentado.

Com a progressão do comprometimento parassimpático, alguns sintomas como a taquicardia de repouso (frequência cardíaca > 100 bpm), palpitações e disfunção ventricular, surgem como também sendo atribuíveis ao simpático (SPALLONE, 2019). Com o avançar da NAC, o acometimento autonômico ocorre a nível do sistema nervoso simpático reduzindo as respostas simpáticas, com redução da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial durante o esforço elevando à intolerância ao exercício físico. Nos estágios mais severos da NAC, tanto o parassimpático quanto o simpático estão comprometidos e sintomas como hipotensão ortostática e isquemia miocárdica silenciosa podem aparecer, elevando o risco de morte súbita (POP-BUSUI et al., 2017) (Figura 1).

Uma recente revisão sistemática (WILLIAMS et al., 2022), evidenciou que a NAC está associada a alta mortalidade cardiovascular em decorrência de alterações estruturais e funcionais progressivas, que tornam-se permanentes ao longo do tempo quando não tratadas. Assim, sugerem que a identificação precoce da NAC por meio de testes diagnósticos são essenciais em estágios iniciais da doença (WILLIAMS et al., 2022).

O padrão-ouro para diagnosticar a NAC é por meio de testes reflexos autonômicos cardiovasculares. Os testes são sensíveis, específicos, reprodutíveis, seguros e padronizados (SPALLONE et al., 2011). Descritos por Ewing (EWING; CLARKE, 1982), os testes detectam anormalidades nas

respostas de frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistólica (PAS) mediante manobras fisiológicas provocativas (SPALLONE et al., 2011). A função parassimpática pode ser avaliada pelas diferenças temporais da resposta da FC à arritmia sinusal respiratória, à manobra de Valsalva, e ao ortostatismo. A função simpática pode ser avaliada pela resposta da PAS ao ortostatismo (POP-BUSUI et al., 2017; SPALLONE et al., 2011) e também pode ser avaliado por meio das respostas da pressão arterial pelo teste de preensão muscular isométrica sustentada (*handgrip*) (SPALLONE et al., 2011; POP-BUSUI et al., 2012). Assim, a NAC é classificada em 3 estágios: precoce (1 teste anormal), definido (2 testes anormais) e severo (2 ou mais testes anormais além da hipotensão ortostática) (EWING; CLARKE, 1982; SPALLONE et al., 2011). Recomenda-se que o rastreamento de NAC seja feito desde o diagnóstico da doença (POP-BUSUI et al., 2017).

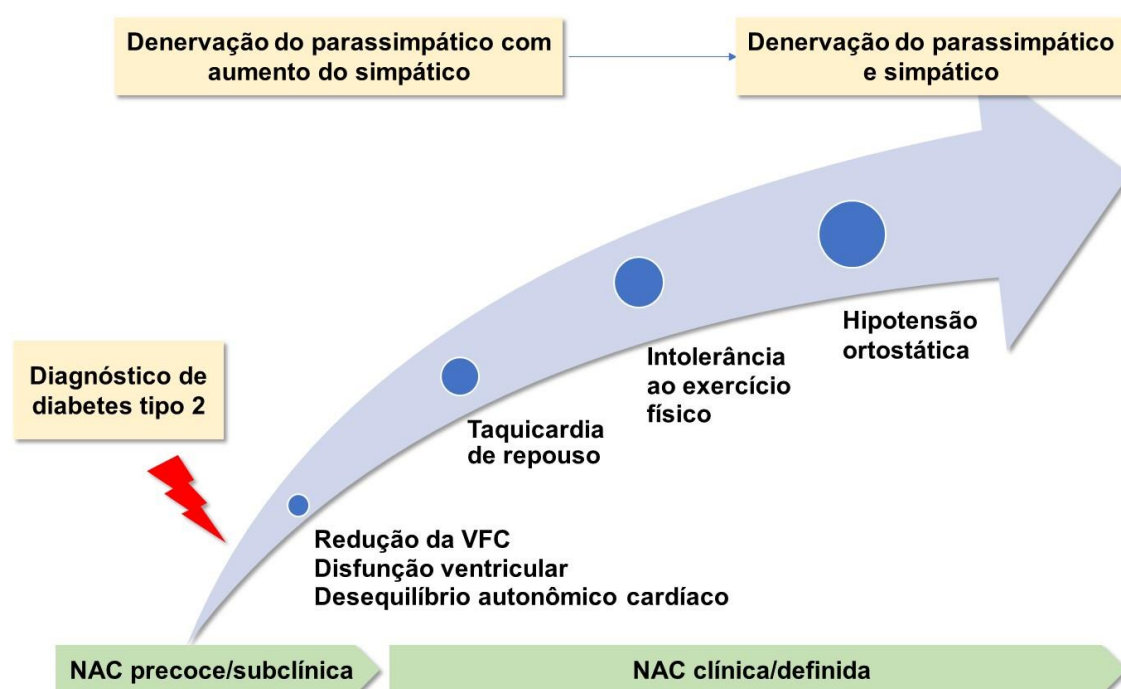


Figura 1. Ilustração da progressão da neuropatia autonômica cardiovascular (NAC). Ao diagnosticar o diabetes, os indivíduos podem já apresentar NAC precoce e cursar com redução da variabilidade da frequência cardíaca, disfunção ventricular esquerda prejudicada e desequilíbrio autonômico. Com o avançar da NAC, a presença de taquicardia de repouso cursa com a denervação simpática e intolerância ao exercício. Em estágios mais severos de NAC, a hipotensão ortostática é marcada pela denervação parassimpática e simpática. Figura adaptada de Kuehl Stevens (KUEHL; STEVENS, 2012).

Além dos testes autonômicos cardiovasculares, a NAC também pode ser avaliada por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da sensibilidade barorreflexa (SBR) (POP-BUSUI et al., 2017; SBD, 2019; VINIK; ZIEGLER, 2007). A VFC é um método não invasivo que avalia a modulação do sistema nervoso autonômico no nó sinusal cardíaco e descreve as oscilações entre os intervalos R-R (iRR) do eletrocardiograma (SHAFFER; MCCRATY; ZERR, 2014; TASK FORCE, 1996). Consiste na avaliação da função autonômica simpática e parassimpática no domínio do tempo e da frequência (TASK FORCE, 1996). Em estágios iniciais do diagnóstico de DM2 pode ser observado uma redução da VFC, como consequência do comprometimento vagal (BENICHOU et al., 2018; BURGER; ARONSON, 2001; DE MOURA-TONELLO et al., 2016; GOIT et al., 2012). Além disso, a baixa VFC é um marcador de risco cardiovascular (BOUDET et al., 2017). A redução da VFC tem sido relacionada com risco elevado de morte e eventos cardiovasculares (HUIKURI, 1995; MALLIANI et al., 1991; TASK FORCE, 1996). Por outro lado, Kim et al. (2022), identificaram que o aumento da VFC (flutuações autonômicas excessivas) era um fator de risco independente para fibrilação atrial em indivíduos com hipertensão arterial (KIM et al., 2022). Outro estudo também mostrou que a partir dos 65 anos, índices da VFC como a raiz quadrada da média do quadrado de diferenças entre intervalos cardíacos sucessivos (RMSSD) que comumente reduzem com o envelhecimento, esteve aumentado nesses indivíduos idosos (COSTA et al., 2018).

Algumas condições patológicas podem causar flutuações autonômicas da FC em taxas mais rápidas que a respiração, porém, essa resposta parece não representar o controle parassimpático cardíaco normal (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017b). Alterações rápidas na FC que não são mediadas pelas eferências vagais caracterizam-se por uma alta quantidade de reversões no sinal de aceleração da FC. Transições entre aceleração e desaceleração da FC são vistas nesse padrão de resposta (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017b; COSTA; GOLDBERGER, 2019). Esse padrão de variação ultrarrápido da FC também foi referido como padrão errático de FC (STEIN et al., 2002). Desta forma, o termo fragmentação da frequência cardíaca (FFC) foi introduzido recentemente por Costa et al. (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017a), que descreveram esse tipo de variação ultrarrápida da FC.

Costa e Goldberger (2017) descreveram que o controle adaptativo do batimento cardíaco em curtas escalas de tempo, necessita de uma hierarquia de redes de interação que compreendam o sistema neuroautônomo (principalmente o parassimpático) e componentes eletrofisiológicos como as células marcapasso do nódulo sinusal e suas conexões com o sincício atrial. Quando há integridade dessas redes, é possível evidenciar a suavidade (fluência) da saída dos sinais. Além disso, essa integridade fornece uma resposta suficientemente rápida aos estresses fisiológicos. Por outro lado, quando há uma disfunção da rede e do sistema de controle da frequência cardíaca, seus componentes começam a se romper, levando a graus crescentes de fragmentação (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017a). A FFC foi estudada no envelhecimento, na doença arterial coronariana, no pós-infarto em modelo animal e além de estar aumentada, mostrou-se como um forte biomarcador de evento cardiovascular e de fibrilação atrial (COSTA et al., 2018; COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017a; COSTA; GOLDBERGER, 2019; OMOTO et al., 2021; SILVA et al., 2021), assim como a VFC.

Considerando a estreita relação dessas doenças com o diabetes tipo 2, que estão alteradas nas análises da VFC e devido ao valor da FFC como um biomarcador, levantamos a seguinte questão: *“será que a FFC estaria aumentada em humanos com diabetes mellitus tipo 2 sem NAC? Além disso, a FFC traria novas informações em relação aos índices tradicionais da VFC?”*. Essa questão nos motivou a realizar o primeiro estudo dessa tese intitulado: *“A fragmentação da frequência cardíaca está prejudicada em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2”*, que analisou os índices da FFC no DM2 sem NAC e comparou com indivíduos saudáveis. Além disso, investigou a relação entre a FFC e os índices da VFC nos domínios do tempo e da frequência.

Além da VFC reduzida, os ajustes da SBR também estão alterados em indivíduos DM2 com NAC, sendo que não há ajuste eficiente a curto prazo da PAS e FC (AGASHE; PETAK, 2018). A SBR avalia o controle do sistema cardiovascular (LA ROVERE; PINNA; RACZAK, 2008). Permite avaliar o braço cardíaco das flutuações espontâneas da PAS e da FC de maneira conjunta e quantifica a amplitude de resposta da FC por variação de unidade da PAS (PORTA et al., 2018). Em estudo longitudinal foi confirmado o valor prognóstico da SBR em indivíduos com diabetes (GERRITSEN et al., 2001).

Aplicada em diversos protocolos experimentais (CATAI et al., 2014; DE MOURA-TONELLO et al., 2016; FURLAN et al., 2000; KRUSHNA PAL et al., 2014; PERSEGUINI et al., 2011), a mudança postural ativa (MPA) tem por função estimular respostas dos barorreceptores aórticos e carotídeos e a partir disso, promover uma cascata de eventos autonômicos e centrais resultando em ajustes rápidos das oscilações cardiovasculares (FURLAN et al., 2000; KRUSHNA PAL et al., 2014; PERSEGUINI et al., 2011).

Além da redução da SBR que pode estar presente na NAC, a disfunção ventricular também tem sido reportada (SACRE et al., 2010). Jia et al. (JIA; DEMARCO; SOWERS, 2015) evidenciaram que a ativação do sistema nervoso simpático cardíaco no DM2 acontece devido à hiperglicemia e hiperinsulinemia. A partir disso, pode haver um distúrbio metabólico no cardiomiócito que resulta em fibrose cardíaca e disfunção da microcirculação coronária. Assim, há o surgimento de disfunção ventricular esquerda e esses são alguns dos processos fisiopatológicos envolvidos no seu aparecimento. Com base em alguns estudos (ANEJA et al., 2008; FANG; PRINS; MARWICK, 2004; TAN et al., 2019), a disfunção ventricular no diabetes pode ser classificada como cardiomiopatia diabética (CMD).

A CMD caracteriza-se pela presença de alterações patológicas em decorrência da hiperglicemia, como injúria e fibrose de cardiomiócito que, alteram a estrutura ou desempenho miocárdico na ausência de doença arterial coronariana (DAC) e hipertensão arterial (JIA; DEMARCO; SOWERS, 2015). Uma das principais manifestações da CMD é a disfunção diastólica de ventrículo esquerdo, descrita como alteração funcional. Isso porque ocorre um atraso e prolongamento da fase de enchimento diastólico com aumento do enchimento atrial, resultando em diminuição da complacência ventricular esquerda (FELÍCIO et al., 2016).

Em um estágio mais avançado da CMD, posterior à disfunção diastólica, pode ocorrer a disfunção sistólica de ventrículo esquerdo. A fibrose cardíaca se intensifica e deforma o músculo cardíaco, onde há a incapacidade de bombear adequadamente o sangue. A fração de ejeção nesse momento apresenta-se discretamente alterada (JIA; DEMARCO; SOWERS, 2015). Posterior a isso, a microcirculação coronária fica reduzida devido à alta desordem metabólica. Funcionalmente, há a presença de disfunção diastólica, disfunção sistólica e

insuficiência cardíaca, sendo que o índice de mortalidade é de 20% no DM2 (JIA; DEMARCO; SOWERS, 2015).

O diagnóstico da disfunção cardíaca é feito por meio da ecocardiografia (ECO), um método não invasivo, de baixo custo e amplamente realizado em ambiente hospitalar e ambulatorial. Permite medidas quanto a função diastólica e sistólica dos ventrículos, dimensão das câmaras cardíacas, geometria e espessura das paredes cardíacas e massa miocárdica (LANG et al., 2015).

A associação de NAC com disfunção diastólica foi identificada em alguns estudos (HABEK et al., 2014; IMAM et al., 2015; JIN et al., 2017; MYTHRI; RAJEEV, 2015). O impacto clínico dessa associação é o considerável risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca, ou seja, presença de disfunção diastólica e sistólica de ventrículo esquerdo com fração de ejeção reduzida resultando em aumento da morbimortalidade (DINH et al., 2011; JIN et al., 2017).

Considerando os achados do primeiro estudo dessa tese, e sabendo que a NAC é uma complicação do DM2 que altera a modulação autonômica cardiovascular, a função cardíaca, e que a FFC está aumentada no DM2 sem NAC, levantamos as seguintes questões: *“será que a FFC está aumentada na presença de NAC? Além disso, qual a relação da FFC com a modulação autonômica cardiovascular e a função sistólica e diastólica ventricular esquerda?”*. Essa questão nos motivou a realizar o segundo estudo dessa tese intitulado: *“Fragmentação da frequência cardíaca e sua relação com a modulação autonômica cardiovascular e função cardíaca no diabetes tipo 2 com neuropatia autonômica cardiovascular”*. O estudo avaliou os índices da FFC e os índices da modulação autonômica cardiovascular de indivíduos DM2 com e sem NAC. Além disso, investigou se os índices da FFC fornecem informações complementares aos índices de modulação autonômica cardiovascular (i.e., análise da VFC e variabilidade da pressão arterial no domínio do tempo, da frequência e análise espectral cruzada) por meio de correlações entre os índices. Além disso, investigou a relação da função cardíaca com a FFC.

Diabetes mellitus tipo 2 e o sistema cerebrovascular

Einarson et al. (EINARSON et al., 2018) em sua revisão sistemática avaliaram mais de 4 mil indivíduos com DM2 e mostraram que, além da

prevalência de doença cardiovascular (32%), o acidente vascular cerebral (AVC) também aparece como elemento (7,6%) para o aumento de mortalidade (EINARSON et al., 2018). Outro estudo observacional com acompanhamento de indivíduos com DM2 por 7 anos mostrou que, a NAC além de ser um fator de risco independente, correlacionou-se significativamente com a ocorrência de AVC isquêmico (KO et al., 2008).

Estudos tem mostrado redução de fluxo sanguíneo cerebral, hipoperfusão de áreas que controlam funções executivas, de memória, perda funcional neural e demência associadas ao diabetes (WANG et al., 2021). Além disso, indicadores como hemoglobina glicada e resistência à insulina, foram negativamente correlacionados com o fluxo sanguíneo cerebral regional (WANG et al., 2021).

Não está totalmente claro na literatura sobre a patogênese envolvida na relação entre a NAC e ocorrência de AVC, isquemia e hipoperfusão cerebral. Entretanto, alguns estudos sugerem que um desequilíbrio simpato-vagal pode ocorrer a nível de vasculatura cerebral afetando a autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral associado ao diabetes (ERNST, 2017; MANKOVSKY et al., 2003; MAYHAN; SIMMONS; SHARPE, 1991; MORITA-TSUZUKI; HARDEBO; BOUSKELA, 1993; NASR et al., 2011). Em indivíduos saudáveis, durante o ortostatismo há o acúmulo de sangue nas veias das extremidades inferiores, levando à diminuição do retorno venoso e redução do débito cardíaco. A diminuição do débito cardíaco inicia várias respostas autonômicas que, se prejudicada, pode resultar em diminuição do fluxo sanguíneo cerebral (LIESHOUT et al., 2003).

Além da disfunção autonômica cardiovascular e da disfunção ventricular, o DM2 aumenta o risco de aterosclerose durante progressão da doença. A formação de placas de ateromas nas carótidas limita o fluxo sanguíneo, prejudica a ação dos barorreceptores carotídeos (GOIS et al., 2019) e pode romper-se causando graves lesões (KATAKAMI; MATSUOKA; MATSUOKA, 2019). Por meio de um ultrassom de carótida é possível identificar placas, medir o grau de obstrução e quantificar a espessura médio-intimal (KATAKAMI; MATSUOKA; MATSUOKA, 2019).

Recente revisão sistemática mostrou que a medida da espessura médio-intimal carotídeo (EMIC) e a presença de placa, são marcadores úteis da

progressão da aterosclerose no DM2 (KATAKAMI; MATSUOKA; MATSUOKA, 2019). O aumento do grau de estenose das carótidas é acentuado na presença de NAC (GOTTSATER et al., 2005; GOTTSÄTER et al., 2003) e como consequência, aparece o desequilíbrio simpático e vagal agravando a sensibilidade dos barorreceptores carotídeos (GOIS et al., 2019). Além disso, parte do fluxo sanguíneo que chega até ao cérebro também fica comprometido podendo causar isquemia cerebral (SANTOS et al., 2019).

Estudo prévio do nosso grupo (GALDINO et al., 2022) mostrou que há relação moderada entre menor acoplamento cardiovascular e maior onda P2 da pressão intracraniana (onda que reflete a complacência cerebral). Define-se complacência pela relação da variação de volume pela variação de pressão, ou seja, a adaptação da calota craniana que permitirá tolerar um aumento de volume (RODRÍGUEZ-BOTO et al., 2015). Porém, quando há perda do controle autorregulatório por motivos ainda não totalmente elucidados, pequenas mudanças no volume provocam aumentos consideráveis na pressão intracraniana (PIC) resultando em baixa complacência cerebral (RODRÍGUEZ-BOTO et al., 2015).

A mensuração e monitorização da PIC em ambiente hospitalar se dá, mais frequentemente, de forma invasiva com a introdução de um cateter intraventricular (ZHANG et al., 2017). O risco de contaminação por infecção, sangramento (KRUSHNA PAL et al., 2014), desconforto para o paciente e dor fez com que pesquisadores da Brain4care (Brasil) desenvolvessem uma nova tecnologia que mensurasse a PIC de forma não-invasiva (PICni), tendo sido observado morfologias de ondas semelhantes a da medida invasiva (BRASIL et al., 2021a; FRIGIERI et al., 2018).

A morfologia da onda de pulso da PICni possui traçados próprios e são semelhantes à onda de pulso arterial, apresentando três picos característicos: P1 é a onda de percussão (*percussion wave*), que representa a pressão arterial exercida sob o plexo coroide e está relacionada com o fluxo sanguíneo cerebral. P2 é a onda corrente (*tidal wave*), é variável e indica a complacência cerebral pois é o reflexo da onda P1. P3 é conhecida como a onda dicrótica (*dicrotic wave*) devido ao fechamento da válvula aórtica (CARDOSO; ROWAN; GALBRAITH, 1983). Os picos determinam a complacência intracraniana por meio de sua relação com o volume sanguíneo cerebral.

A complacência intracraniana é definida pela capacidade do cérebro de se adaptar ou tolerar às variações de volume e de pressão do conteúdo intracraniano (OCAMOTO et al., 2021). A resposta ao conteúdo intracraniano gera micro oscilações nas paredes da calota craniana levando a expansão craniana. Em condições normais, os picos seguem a ordem de $P1 > P2 > P3$, sendo a razão $P2/P1 < 1$, representando complacência adequada. No entanto, quando o pico da onda P2 (pico relacionado à complacência intracraniana) é maior do que o pico P1, devido ao aumento da PIC, pode indicar morfologia de onda patológica (NUCCI et al., 2016). O aumento da onda P2 pode levar a uma diminuição acentuada da complacência intracraniana assumindo uma razão $P2/P1 > 1$ (CZOSNYKA; CITERIO, 2012) (Figura 2).

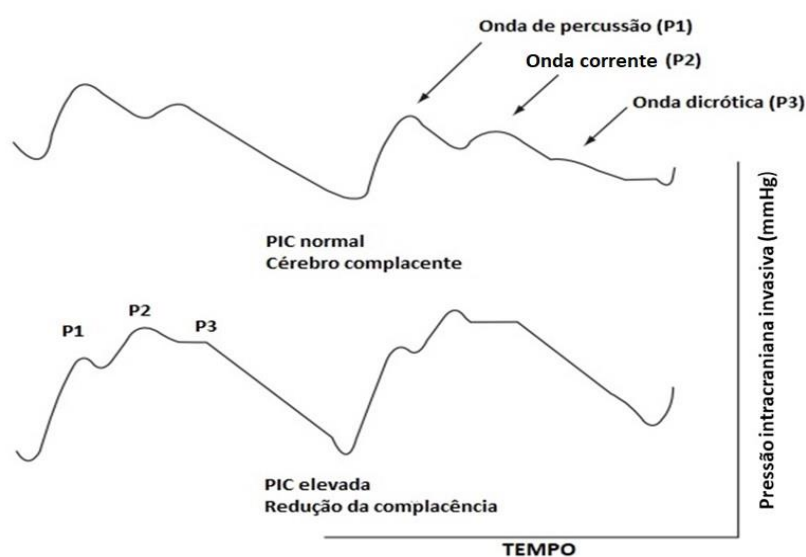


Figura 2. Ilustração da morfologia de onda da pressão intracraniana em condições de pressão normal e elevada. Figura adaptada de Cyrous e Freeman (CYROUS; NEAL; FREEMAN, 2012).

Em trabalho prévio (GALDINO et al., 2022) foi evidenciado que o DM2 sem NAC apresentou ajuste preservado da complacência intracraniana quando exposto ao estímulo ortostático, o que mostra que o estágio em que se encontra da doença pode assegurar menor risco cerebrovascular. No entanto, não há relatos na literatura sobre o comportamento da complacência cerebral em humanos DM2 com NAC. Isso reforça o interesse em investigar a resposta cerebral de oxigenação e complacência cerebral sob influência de fatores cardíacos e autonômicos.

Harms et al. (HARMS et al., 2000) evidenciaram que indivíduos com alterações do sistema nervoso simpático apresentam redução da oxigenação cerebral. A espectroscopia no infravermelho próximo, por meio de comprimentos de ondas variados (700 a 900 nanômetros), penetra no tecido, reage com os cromóforos da hemoglobina e reflete uma luz até o receptor (LIMA; BAKKER, 2011). A partir disso, quantifica a diferença entre as luzes emitida-absorvida e emitida-refletida, resultando no nível de oxigenação. Assim, fornece informações sobre as concentrações de oxihemoglobina (O₂Hb), deoxihemoglobina (HHb), e de alterações no volume sanguíneo cerebral pela hemoglobina total (Hbt) (LIMA; BAKKER, 2011). As consequências do baixo volume sanguíneo cerebral e da baixa oxigenação apontam para quadros de demência, déficit cognitivo (MELAMED et al., 1980) além de um maior risco de ocorrência de AVC isquêmico (UMEMURA; KAWAMURA; HOTTA, 2017).

Estudos prévios mostraram que indivíduos com DM2 apresentam redução da oxigenação cerebral e muscular periférico durante o exercício físico (GILDEA et al., 2019; KIM et al., 2015), diferentemente de indivíduos saudáveis. Além do diabetes, outras doenças crônicas cardiovasculares (GAYDA et al., 2016), a obesidade (GAYDA et al., 2017a) e doenças pulmonares (OLIVEIRA et al., 2012), podem comprometer as respostas cerebrais de oxigenação e aumentar a intolerância ao exercício (BRASSARD; GUSTAFSSON, 2016). Estudo prévio (BRAZ; FISHER, 2016) mostrou que o envelhecimento atua negativamente na oxigenação e perfusão cerebral durante exercício em intensidades moderadas. Na insuficiência cardíaca, o exercício físico aeróbico pode aumentar cronicamente o fornecimento e utilização de oxigênio cerebral (FU et al., 2016). No entanto, as evidências sobre a resposta aguda da oxigenação cerebral durante um teste de esforço em indivíduos com doenças cardiovasculares, metabólicos e respiratórios ainda são escassas.

Considerando que o diabetes tipo 2 é uma doença metabólica que afeta os sistemas cardiovascular e autonômico, que diminui a tolerância ao exercício e possui estreita relação com o sistema cerebrovascular, investigamos o papel das doenças cardiorrespiratórias e metabólicas nas respostas de oxigenação cerebral. Isso nos motivou a realizar o terceiro estudo da tese intitulado: *“Oxigenação cerebral durante o teste de exercício cardiopulmonar em doenças cardiorrespiratórias: uma revisão sistemática”*. Por meio de uma revisão

sistemática verificou-se o comportamento agudo da oxigenação cerebral durante o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) de indivíduos com doenças cardiorrespiratórias e os possíveis fatores envolvidos nessas respostas.

Esses achados abriram caminho para outra investigação a nível cerebral no diabetes tipo 2 em outra condição de estresse fisiológico. Se a oxigenação cerebral reduz durante o esforço, e fatores cardiovasculares sistêmicos podem contribuir para essa redução nas doenças cardiovasculares, e o diabetes tipo 2 com NAC está relacionado com o surgimento de complicações do sistema cardiovascular, levantamos o seguinte questionamento: *“será que o diabetes tipo 2 com e sem NAC reduz a oxigenação cerebral após o estresse de mudança postural ativa? A complacência intracraniana também pode ser menor na presença de neuropatia? Além disso, assim como na revisão sistemática, será que a função cardíaca tem alguma relação com as alterações de oxigenação e complacência cerebral?”*. Esses questionamentos nos motivaram a realizar o quarto estudo dessa tese intitulado: *“Oxigenação, complacência intracraniana e suas relações com a função cardíaca no diabetes tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular”*, que avaliou a resposta da oxigenação cerebral e da complacência intracraniana de indivíduos DM2 com e sem NAC, durante o supino e após mudança postural ativa. Além disso, investigou a relação da função cardíaca com as respostas de oxigenação e complacência cerebral.

Assim, essa tese é composta por quatro estudos que estão apresentados nas próximas sessões. Dois estudos estão no formato de artigo, traduzidos para a língua portuguesa e com inclusão de ilustrações. Os outros dois estudos estão no formato de manuscrito.

OBJETIVO GERAL

- Avaliar a fragmentação da frequência cardíaca, a modulação autonômica cardiovascular, a função cardíaca, a oxigenação cerebral e a complacência intracraniana de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular. Além disso, avaliar a relação entre a função cardíaca com os índices de fragmentação da

frequência cardíaca e índices cerebrais (i.e., oxigenação e complacência intracraniana) no diabetes mellitus tipo 2.

- Adicionalmente, sumarizar em uma revisão sistemática as respostas agudas da oxigenação cerebral durante o teste de exercício cardiopulmonar em doenças cardiorrespiratórias.

Objetivos específicos:

- Avaliar a fragmentação da frequência cardíaca durante o repouso em supino de indivíduos DM2 sem NAC e comparar com indivíduos aparentemente saudáveis.
- Avaliar a fragmentação da frequência cardíaca durante o repouso em supino e após a mudança postural ativa de indivíduos DM2 com NAC e comparar com indivíduos DM2 sem NAC.
- Avaliar a modulação autonômica cardiovascular durante o repouso em supino e após a mudança postural ativa de indivíduos DM2 com NAC e comparar com indivíduos DM2 sem NAC.
- Avaliar a função diastólica e sistólica, além da espessura médio-intimal carotídea de indivíduos DM2 com NAC e comparar com indivíduos DM2 sem NAC.
- Avaliar a oxigenação cerebral após mudança postural de indivíduos DM2 com NAC e comparar com indivíduos DM2 sem NAC.
- Avaliar a complacência intracraniana de indivíduos DM2 com NAC e comparar com indivíduos DM2 sem NAC.
- Correlacionar a fragmentação da frequência cardíaca com a modulação autonômica cardiovascular e a função cardíaca.
- Correlacionar a função cardíaca com a oxigenação cerebral e a complacência intracraniana durante o repouso e após o ortostatismo.

ESTUDO I

(Versão em português, com inclusão de ilustrações e detalhamento das descrições)

A fragmentação da frequência cardíaca está prejudicada em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2

Gabriela Aguiar Mesquita Galdino^a, Luiz Eduardo Virgilio Silva^{b,c}, Silvia Cristina Garcia Moura-Tonello^a, Juliana Cristina Milan-Mattos^a, Stephanie Nogueira Linares^a, Alberto Porta^{d,e}, Thaís Marques da Silva^b, Rubens Fazan Jr^b, Thomas Beltrame^{a,f}, Aparecida Maria Catai^a

^a Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

^b Departamento de Fisiologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Department of Biomedical and Health Informatics, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, United States

^d Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan, Milan, Italy

^e Department of Cardiothoracic, Vascular Anesthesia and Intensive Care, IRCCS Policlinico San Donato, Milan, Italy

^f Samsung R&D Institute Brazil – SRBR, Campinas, São Paulo, Brasil

Artigo publicado no periódico: **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 196, 110223, 2023. Fator de impacto: 8.18.
doi: 10.1016/j.diabres.2022.110223.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a fragmentação da frequência cardíaca (FFC) de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sem neuropatia autonômica cardiovascular, e sua relação com os índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

Métodos: Cento e sessenta e quatro homens, com idades entre 47 e 57 anos, foram analisados retrospectivamente a partir de um banco de dados. Os participantes eram DM2 (n=82) e aparentemente saudáveis (n=82). As séries temporais do intervalo R-R (iRR) registradas por eletrocardiograma foram coletadas em decúbito dorsal por 10 a 15 minutos. Da FFC, a porcentagem de pontos de inflexão (PIP), a porcentagem de palavras com zero, um, dois ou três pontos de inflexão (W_0 , W_1 , W_2 , W_3) e a porcentagem com apenas o tipo de pontos de inflexão *hard*, *soft* ou *mixed* (W^H , W^S , W^M) foram quantificados.

Resultados: DM2 apresentou maior PIP, W^S , W^M e W_3 , enquanto W^H e W_1 foram menores em comparação com controles saudáveis ($p < 0,05$). Além disso, foi encontrada correlação moderada e positiva entre W^H e a raiz quadrada das diferenças médias entre os iRR elevado ao quadrado consecutivo (RMSSD) e índices de alta frequência (AF). Por outro lado, uma correlação moderada e negativa foi encontrada entre W^S e W^M com os índices RMSSD e AF.

Conclusões: DM2 tem padrões de fragmentação aumentados, e as palavras agrupadas por tipo de inflexão estão mais relacionadas à VFC. A abordagem da FFC pode ser útil para avaliar anormalidades dinâmicas da frequência cardíaca em homens com diabetes tipo 2.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2. Sistema nervoso autonômico. Variabilidade da frequência cardíaca. Fragmentação da frequência cardíaca. Dinâmica simbólica.

1. INTRODUÇÃO

A fragmentação da frequência cardíaca (FFC) é uma nova abordagem que extrai informações da dinâmica dos intervalos dos batimentos cardíacos (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017a). A FFC avalia a variabilidade ultrarrápida da frequência cardíaca (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017b). Foi demonstrado que a FFC aumenta com o processo de envelhecimento, na presença de doença arterial coronariana (DAC) (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017a, 2017b) e em condições como fibrilação atrial (COSTA et al., 2020). Além disso, a FFC provou ser um forte preditor de eventos cardiovasculares adversos, de mortalidade (COSTA et al., 2018; COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017b) e preditor independente de fibrilação atrial (COSTA et al., 2020).

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença que afeta acentuadamente a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (BURGER; ARONSON, 2001; DE MOURA-TONELLO et al., 2016; EWING; CAMPBELL; CLARKE, 1981). Uma revisão sistemática com meta-análise (BENICHO et al., 2018) mostrou que o DM2 está associado a uma redução em praticamente todos os índices de VFC. As alterações da VFC nestes indivíduos são principalmente consideradas como uma consequência do comprometimento autonômico, principalmente devido aos efeitos deletérios do metabolismo da glicose. Além disso, foi evidenciado que uma redução da atividade vagal cardíaca (EWING; CAMPBELL; CLARKE, 1981) precede as alterações simpáticas no DM2.

É conhecido que o diabetes é um forte fator de risco para o desenvolvimento de DAC (YANG et al., 2021), condição que também é conhecida por afetar a FFC (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017a, 2017b). Considerando que o diabetes tipo 2 altera os índices de VFC (BENICHO et al., 2018) e que a FFC é um novo biomarcador promissor para ritmos cardíacos anômalos (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017b, 2017a), hipotetizamos que a FFC também é afetada em indivíduos com diabetes, mesmo na ausência de sintomas clínicos de neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) como palpitações, taquicardia de repouso e hipotensão ortostática (POP-BUSUI et al., 2017).

Para testar essa hipótese, neste estudo analisamos os índices da FFC de indivíduos com DM2 sem NAC e os comparamos com indivíduos saudáveis. Além disso, a fim de ter uma visão sobre se os índices de FFC fornecem novas informações em relação àqueles derivados de índices de VFC comumente utilizados, as correlações entre os índices de FFC e VFC nos domínios do tempo e da frequência foram calculadas.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo de homens com diabetes tipo 2 (n = 82) e homens aparentemente saudáveis (n = 82) com idade entre 47 e 57 anos, avaliados no período de novembro de 2010 a abril de 2022 no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV) da Universidade Federal de São Carlos.

Características antropométricas, informações clínicas e dados eletrocardiográficos (ECG) coletados do banco de dados do LFCV foram utilizados nesse estudo. Todos os protocolos experimentais realizados entre 2010 e 2022 no laboratório estavam de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento por escrito antes da participação.

Os critérios de elegibilidade para os indivíduos com diabetes foram: diagnóstico de diabetes tipo 2 (i.e., hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ e/ou glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL) de acordo com a American Diabetes Association (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022) a pelo menos 6 meses; não tabagistas, não usuários de álcool ou narcóticos; sem história de acidente vascular cerebral e / ou doença cerebrovascular; sem infarto do miocárdio, e/ou doença arterial coronariana; ausência de anormalidades pulmonares e/ou do sistema respiratório; sem doenças inflamatórias agudas e sem uso de medicamentos que pudessem afetar a frequência cardíaca e as respostas da pressão arterial (i.e., atenolol, bisoprolol e metoprolol; midazolam, diazepam, lorazepam e alprazolam; amitriptilina, fluvoxamina e carbamazepina)

(SPALLONE et al., 2011). Os sujeitos do grupo controle estavam livres de doenças crônicas pulmonares, cardiovasculares, cerebrovasculares e metabólicas e sem medicamentos de uso contínuo. Indivíduos com diabetes tipo 2 foram pareados por idade com controles aparentemente saudáveis. Apenas homens foram incluídos considerando a influência de fatores hormonais na análise autonômica cardíaca (BROCKBANK et al., 2000; CATAI et al., 2014; CRISTO et al., 2002; HUIKURI et al., 1996; MERCURO et al., 2000; NEVES et al., 2007; PERSEGUINI et al., 2014; RAMESH et al., 2022; RIBEIRO et al., 2001) e a influência do sexo na FFC (HAYANO et al., 2020).

Os critérios de exclusão foram: anormalidades no sinal do ECG em repouso; dados incompletos do banco de dados; presença de NAC e/ou diagnóstico de outra neuropatia autonômica diabética (POP-BUSUI et al., 2017). Para excluir NAC em indivíduos com diabetes, a função autonômica cardiovascular foi testada pela seguinte bateria de testes não invasivos de Ewing (EWING et al., 1985; SPALLONE et al., 2011): 1) resposta da frequência cardíaca ao teste de arritmia sinusal respiratória (relação expiração: inspiração) (normal se $\geq 1,21$); 2) resposta imediata da frequência cardíaca ao se levantar de supino para em pé (relação 30:15) (normal se $\geq 1,04$); 3) resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva (normal se $\geq 1,21$); e 4) resposta da pressão arterial sistólica (PAS) ao ficar em pé (resposta anormal: redução ≥ 30 mmHg) (EWING et al., 1985). Indivíduos com diabetes tipo 2 com dois (NAC definida) ou mais testes anormais (NAC severa) não foram incluídos (SPALLONE et al., 2011).

Os indivíduos que possuíam diagnóstico médico prévio de neuropatia diabética foram reavaliados em nosso laboratório por um avaliador treinado. Para o diagnóstico de neuropatia autonômica diabética (gastrointestinal, urogenital e sudomotora), os voluntários foram interrogados sobre a presença de sintomas como: gastroparesia, diarreia ou constipação, incontinência urinária, disfunção erétil e pele seca. Todos os sintomas e sinais associados à neuropatia autonômica diabética podem ser consultados nesta referência (POP-BUSUI et al., 2017). Os indivíduos também foram avaliados por exame clínico utilizando o monofilamento de Semmes-Weinstein de 10 g (Sorri-Bauru, Brasil) para avaliação da neuropatia periférica. A avaliação da percepção do toque leve

utilizando um monofilamento de 10 g foi avaliada nos pés e seguiu as recomendações de Perkins et al. (PERKINS et al., 2001).

2.2 Coleta e aquisição de dados

Após a identificação dos indivíduos elegíveis, foram obtidas as seguintes informações: idade, sexo, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), consumo de oxigênio pico, relato de comorbidades e uso de medicamentos. Esses dados foram obtidos de cada paciente durante o exame inicial, dois dias antes da coleta dos dados do ECG. Posteriormente, também foram extraídas informações sobre exames laboratoriais [i.e., glicemia de jejum, hemoglobina glicada, proteína C-reativa, colesterol total, lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol), lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol), lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL-colesterol) e triglicerídeos].

Para determinar o consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$), os voluntários foram submetidos ao teste de exercício cardiopulmonar (TECP), na presença de um médico cardiologista (Figura 3).

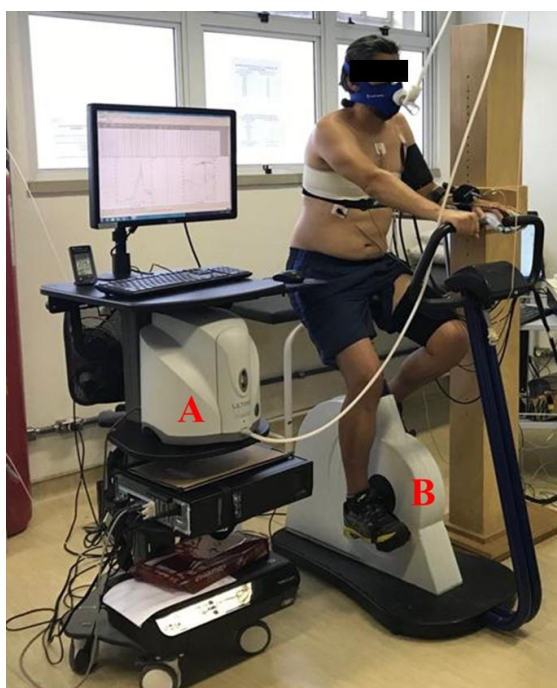


Figura 3. Ilustração da execução do teste de exercício cardiopulmonar realizado em um voluntário do estudo. (A) Cicloergômetro de frenagem eletromagnética (CORIVAL V3, Lode BV, Groningen, Netherlands). (B) Carro metabólico CPX Ultima (ULTIMA MedGraphics, St. Paul, MN, USA). Foto do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular da UFSCar, retirada com o consentimento do voluntário.

O TECP foi realizado em cicloergômetro (CORIVAL V3, Lode BV, Groningen, Netherlands). O incremento de carga foi determinado de acordo com a fórmula proposta por Wasserman (WASSERMAN et al., 1999). As variáveis ventilatórias e metabólicas foram coletadas respiração a respiração por meio de um analisador de gases (ULTIMA MedGraphics, St. Paul, MN, EUA), e processado por um software específico (Breeze Suite 7.1, MedGraphics, St. Paul, MN, EUA). O $\dot{V}O_2$ pico foi definido como o maior valor de $\dot{V}O_2$ observado nos 30 segundos finais do protocolo incremental, e foi considerado em valores relativos corrigidos pelo peso ($\text{ml.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). A eletrocardiografia foi realizada continuamente durante todo o teste, utilizando um eletrocardiógrafo (WinCardio, Micromed Biotechnology Ltda., Brasil).

Após 48 h a 72 h do TECP, os voluntários coletaram amostras de sangue. A coleta de sangue foi realizada pela manhã em laboratório especializado. Após jejum de 10 a 12 horas, os voluntários foram submetidos à coleta de: glicemia de jejum, hemoglobina glicada, proteína C-reativa e perfil lipídico, utilizando o analisador ADVIA 1800 Chemistry System (Siemens, Tarrytown, NY, EUA). As amostras de sangue foram coletadas uma hora antes do registro do ECG.

Para garantir a qualidade da coleta do sinal de ECG, as recomendações sugeridas por Catai et al. (CATAI et al., 2020) foram seguidas. Todos os indivíduos foram instruídos a ter uma noite de sono regular, evitar bebidas com cafeína ou álcool 24 horas antes, e não praticar nenhum exercício físico extenuante por pelo menos 24 horas. A coleta de dados foi realizada em sala silenciosa, no período da manhã com temperatura (22–23 °C) e umidade (40–60%) controladas. Os sujeitos foram instruídos a respirar espontaneamente, sem se movimentar ou falar durante o teste.

Os intervalos RR (iRR) foram obtidos por um monitor cardíaco especializado (Polar® RS800CX™, Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia) (n = 28 sujeitos), e pelo ECG na derivação II (BioAmp FE132 + PowerLab 8/35, ADInstruments, Austrália) (n = 136 sujeitos) (Figura 4). O ECG usado para derivar as séries temporais do iRR foram amostrados em 400 ou 1000 Hz. No entanto, a diferença nas taxas de amostragem foi homogeneizada pela adoção de um fator de tolerância na análise da FFC.

Após 10 minutos de estabilização do sinal, a coleta de dados do ECG e do monitor cardíaco foram registradas em repouso em decúbito dorsal por 10 a 15 minutos.

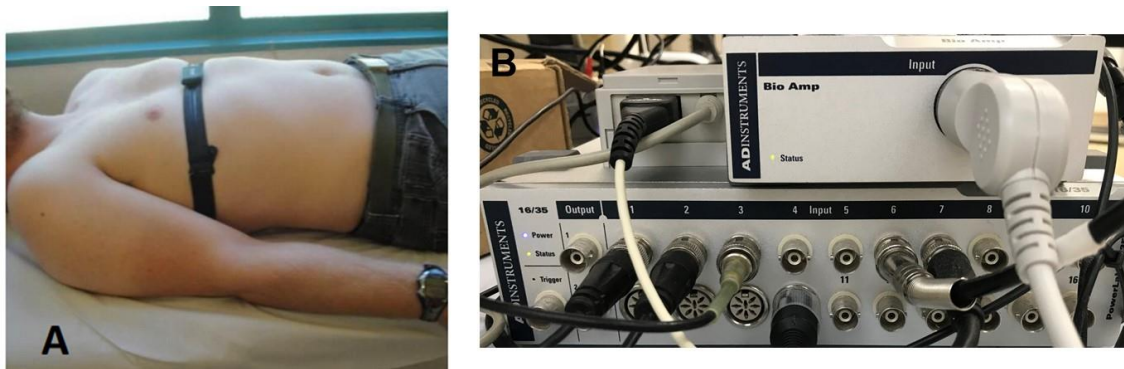


Figura 4. Ilustração dos equipamentos utilizados para a captação dos intervalos R-R (iRR) por meio do monitor cardíaco (A) Polar RS800CX, Polar® Electro Oy, Kempele, Finlândia e (B) do BioAmp FE132 + PowerLab 8/35, ADInstruments, Austrália. Imagens do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular da UFSCar.

2.3 Processamento dos dados

A partir dos registros do ECG, as ondas R foram identificadas e os iRR foram calculados batimento a batimento por um software comercial (LabChart 7, ADInstruments, Nova Zelândia). Em contraste, o monitor cardíaco emite a série iRR, em vez do sinal bruto de ECG. Valores espúrios (principalmente batimento ectópico ou detecção incorreta) foram identificados como artefatos e corrigidos na série iRR, conforme a seguir. Primeiro, a linha de base da série iRR foi calculada usando uma janela mediana móvel de 10 pontos de tamanho. Em seguida, duas linhas de tolerância foram criadas à medida que a linha de base se deslocava para cima e para baixo em 10% do valor médio da linha de base. Finalmente, todos os iRR situados acima ou abaixo das linhas de tolerância foram removidos (SILVA; FAZAN; MARIN-NETO, 2020) (Figura 5). Foi utilizado para as correções de artefatos o software PyBioS Biomedical Signal Analysis, (versão 1.4.1, 2021) (SILVA; FAZAN; MARIN-NETO, 2020).

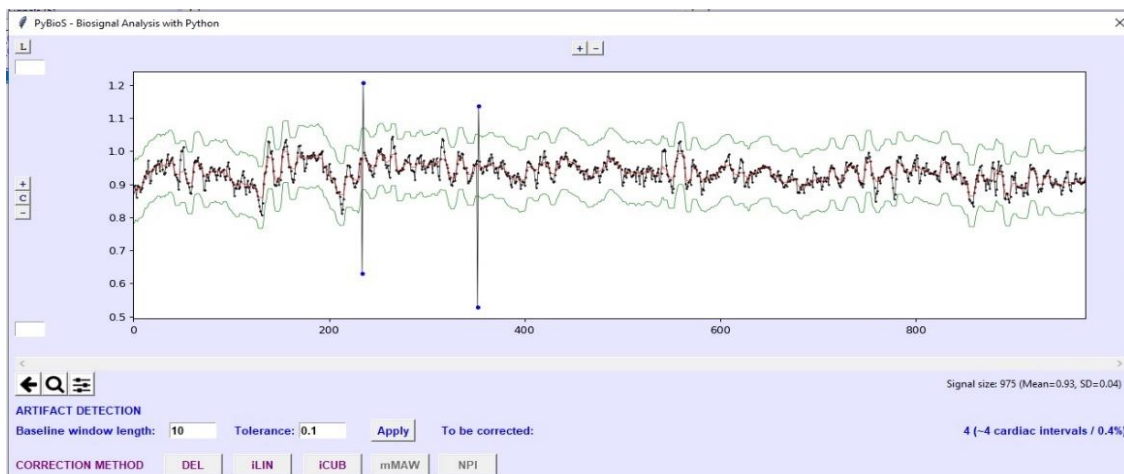


Figura 5. Ilustração das correções dos artefatos no software PyBioS Biomedical Signal Analysis (SILVA; FAZAN; MARIN-NETO, 2020). A linha de base da série iRR foi calculada usando uma janela mediana móvel de tamanho de 10 pontos. Em seguida, duas linhas foram criadas (linhas verdes) à medida que a linha de base se deslocava para cima e para baixo em 10% do valor médio da linha de base (linha preta e vermelha). Finalmente, todos os iRR situados acima ou abaixo das linhas de tolerância foram removidos (pontos em azul). Figura retirada do acervo da autora.

2.4 Análise da fragmentação da frequência cardíaca

A abordagem simbólica proposta por Costa et al. (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017b) foi utilizada para analisar a FFC. Estudos prévios mostraram aplicabilidade adequada do método em diferentes condições (OMOTO et al., 2021; SILVA et al., 2021). A análise consistiu no mapeamento da série iRR para um sinal simbólico ternário, atribuindo o símbolo "-1", "0" ou "1" quando a diferença entre iRR sucessivos era positiva, nula ou negativa, respectivamente. Ou seja, se o iRR está aumentando, isso representa uma “desaceleração” da frequência cardíaca (símbolo “-1”); uma vez que o iRR não está mudando, a frequência cardíaca é “estável” (símbolo “0”); e se o iRR estiver diminuindo, isso representa uma “aceleração” da frequência cardíaca (símbolo “1”).

Em seguida, as transições entre símbolos consecutivos foram classificadas como pontos de inflexão *hard* (H), ou seja, “-1” para “1” ou “1” para “-1”, ou pontos de inflexão *soft* (S), ou seja, “1” para “0”, “-1” a “0”, “0” a “1” ou “0” a “-1”. As transições entre símbolos iguais, ou seja, “-1” para “-1”, “0” para “0” e “1” para “1”, não configuram um ponto de inflexão. Em outras palavras, um ponto de inflexão é representado por dois símbolos consecutivos diferentes e significa uma mudança na direção da variação da frequência cardíaca (Figura 6). Em

seguida, todas as sequências de quatro símbolos consecutivos (as chamadas “palavras”) foram classificadas de acordo com o tipo (*hard*, *soft* ou *mixed*) e o número (zero, um, dois ou três) de pontos de inflexão. W^H , W^S e W^M representam a porcentagem de palavras na série temporal com apenas pontos de inflexão *hard*, apenas *soft* e *mixed* (*hard* e *soft*), respectivamente. Por outro lado, W_0 , W_1 , W_2 e W_3 representam a porcentagem de palavras com nenhum, um, dois e três pontos de inflexão, respectivamente, independentemente do tipo de inflexão.

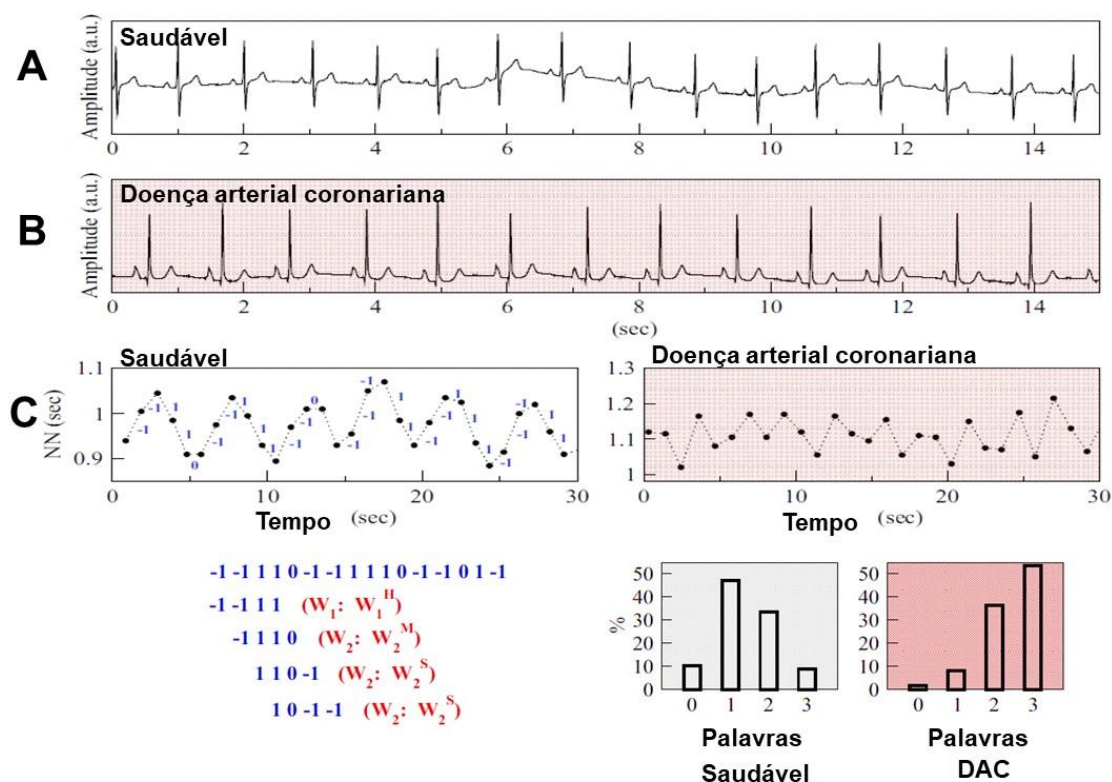


Figura 6. Ilustração da análise da fragmentação da frequência cardíaca. (A) Eletrocardiograma (ECG, Holter) de um indivíduo saudável com arritmia sinusal respiratória e (B) de um indivíduo com doença arterial coronariana (DAC) em ritmo sinusal anômalo (fragmentado). (C) Série temporal dos intervalos sinusais “normais” (NN) do indivíduo saudável e ao lado, do indivíduo com DAC. Abaixo, no painel à esquerda são apresentadas o mapeamento das mudanças positivas e negativas no valor dos intervalos NN, correspondentes às desacelerações e acelerações da frequência. Os painéis no canto inferior direito representam a porcentagem de palavras do indivíduo saudável (cinza) e do paciente com DAC (rosa). Indivíduos saudáveis apresentam maior porcentagem de palavras com apenas 1 ponto de inflexão (W_1), refletindo um padrão mais fluente. Por outro lado, pacientes com DAC apresentam uma porcentagem maior de palavras com 3 pontos de inflexão (W_3), refletindo um padrão mais fragmentado. a.u.: *arbitrary units*. Figura retirada e adaptada de Costa et al., 2017 (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017b).

A porcentagem de palavras descrita acima fornece informações sobre as fragmentações da dinâmica da frequência cardíaca. As palavras menos fragmentadas (mais fluentes) são as W_0 e W_1 , enquanto as palavras mais

fragmentadas são as W_2 e W_3 . A porcentagem total de pontos de inflexão (PIP) também foi calculada. Vale ressaltar que o cálculo das palavras da FFC considera 5 iRR sucessivos, representando 4 acelerações/desacelerações e 3 transições possíveis. Portanto, o comprimento das palavras da FFC é considerado uma janela adequada, abrangendo um ciclo respiratório completo, que dura em média 4 a 5 batimentos cardíacos (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017b).

Como as séries iRR foram obtidas de ECG coletados em diferentes taxas de amostragem, adotamos um limite para diferenças entre dois intervalos RR consecutivos. A menor taxa de amostragem foi de 400 Hz, o que configura uma resolução temporal de 2,5 ms. Portanto, diferenças de iRR inferiores a 2,5 ms foram assumidas como nenhuma diferença real e atribuídas um símbolo 0. As análises de FFC foram realizadas usando o software PyBioS Biomedical Signal Analysis (versão 1.4.1, 2021) (SILVA; FAZAN; MARIN-NETO, 2020).

2.5 Análise da VFC no domínio do tempo e da frequência

Índices lineares clássicos de VFC foram calculados nos domínios do tempo e da frequência. Os índices calculados no domínio do tempo foram o desvio padrão dos intervalos NN “normais” (SDNN), que representa conjuntamente a modulação simpática e parassimpática cardíaca, e a raiz quadrada da média do quadrado de diferenças entre intervalos cardíacos sucessivos (RMSSD), que indica a modulação parassimpática cardíaca (SHAFFER; GINSBERG, 2017; TASK FORCE, 1996).

A análise no domínio da frequência consiste na decomposição de séries temporais iRR em seus componentes espectrais. O cálculo da densidade espectral de potência mostra como a variabilidade é distribuída em função das frequências (TASK FORCE, 1996). Para a análise no domínio da frequência, as primeiras séries iRR foram reamostradas a 4 Hz e divididas em segmentos de 500 pontos (125 segundos), com sobreposição de 50%. Cada segmento foi então multiplicado por uma janela do tipo Hanning para atenuar os efeitos de transientes. Em seguida, o periodograma (transformada de Fourier) foi calculado para cada segmento e a potência espectral média foi estimada em baixa frequência (BF, de 0,04 a 0,15 Hz), que reflete o simpático e o parassimpático,

com predomínio da modulação simpática cardíaca (AKSELROD et al., 1981); e alta frequência (AF, de 0,15 a 0,40 Hz), que está relacionada com a modulação parassimpática cardíaca (MALLIANI et al., 1991; TASK FORCE, 1996) (Figura 7).

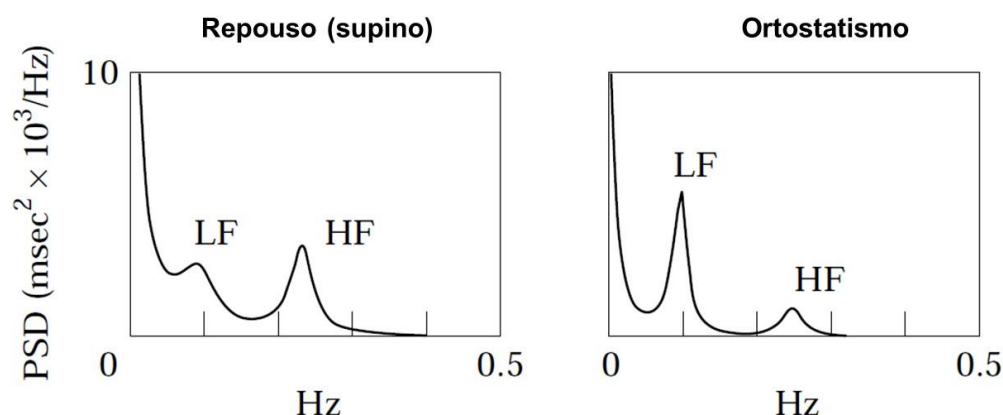


Figura 7. Ilustração da análise espectral (modelo autorregressivo) da variabilidade dos intervalos RR em repouso e durante a inclinação da cabeça a 90°. Em repouso, dois componentes principais são detectáveis em baixas (LF: *low frequency*) e altas frequências (HF: *high frequency*). Durante a inclinação, o componente de baixa frequência torna-se dominante. PSD: *power spectral density*. Figura adaptada de TASK FORCE, 1996.

A potência espectral AF foi expressa em valores absolutos (ms^2), enquanto a potência BF foi expressa em unidades normalizadas (un) (PORTA et al., 2007; SILVA et al., 2017; TASK FORCE, 1996). Além disso, a relação BF/AF foi calculada como a medida do equilíbrio simpatovagal (MALLIANI; LOMBARDI; PAGANI, 1994; MICHAEL; GRAHAM; OAM, 2017). As análises de VFC foram realizadas usando o software PyBioS Biomedical Signal Analysis (versão 1.4.1, 2021) (SILVA; FAZAN; MARIN-NETO, 2020).

2.6 Análise estatística

O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para avaliar a normalidade da distribuição dos dados de cada variável. As características clínicas, a FFC e as variáveis clássicas da VFC foram avaliadas pelo teste t de *Student* não pareado para dados com distribuição normal e pelo teste de *Mann-Whitney* para dados com distribuição não normal. Os dados descritivos (i.e., características antropométricas, informações clínicas, medicamentos e exames laboratoriais)

são apresentados como média $\pm$ EPM, mediana (primeiro e terceiro quartis) e porcentagem.

O teste de *Mann-Whitney* foi utilizado para comparar as respostas da FFC e VFC entre os grupos, sendo os resultados apresentados como mediana (primeiro e terceiro quartis).

A regressão linear múltipla foi aplicada para verificar se a hemoglobina glicada, duração do diabetes em anos, hipertensão e IMC podem prever mudanças nos índices de FFC (variável dependente). A hemoglobina glicada, a duração do diabetes e o IMC são variáveis contínuas, enquanto a presença de hipertensão é uma variável categórica independente binária (sim ou não).

As correlações entre a FFC e os índices clássicos da VFC foram avaliadas pelo teste de correlação de *Spearman* e as magnitudes foram baseadas na classificação de Munro: pouca ou nenhuma correlação: 0,00 a 0,25; baixa: 0,26 a 0,49; moderada: 0,50 a 0,69; alta: 0,70 a 0,89; muito alta: 0,90 a 1,00 (MUNRO, 2001).

A análise estatística e as figuras foram realizadas utilizando o software Statistical Package for Social Sciences (IBM® SPSS® Statistics, Armonk, NY: IBM Corp versão 23) e o $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

3. RESULTADOS

Inicialmente, dados de 196 indivíduos estavam disponíveis. Após a triagem para elegibilidade, os indivíduos foram excluídos devido a dados incompletos do protocolo ($n = 13$), ECG com anormalidades em repouso ($n = 8$) e indivíduos com DM2 diagnosticados com NAC ($n = 11$). A amostra final foi composta por 164 indivíduos, sendo 82 indivíduos do sexo masculino com DM2 sem NAC e 82 indivíduos aparentemente saudáveis, pareados pela idade.

As principais características antropométricas e clínicas estão resumidas na Tabela 1. Ambos os grupos apresentaram altura e idade semelhantes. O grupo DM2 apresentou maior IMC, peso, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina, triglicérides, VLDL-colesterol e proteína C-reativa (PCR). Além disso, apresentou menor consumo oxigênio pico, colesterol total, HDL-colesterol e LDL-colesterol, comparados ao grupo saudável. A maioria dos indivíduos com DM2

estava em uso de hipoglicemiantes orais, anti-hipertensivos e apenas 30% em uso de hipolipemiantes.

Tabela 1. Características antropométricas e clínicas dos sujeitos estudados.

	Saudável (n = 82)	DM2 (n = 82)	Valor-P
CARACTERÍSTICAS			
Idade (anos)	50 (47 – 56)	50 (47 – 57)	0,335
Masculino, n (%)	82 (100)	82 (100)	-
Peso (kg)	78,75 ± 1,11	86,93 ± 1,40	<0,001***
Altura (cm)	172 ± 0,75	173 ± 0,89	0,762
IMC (kg/m ²)	26,14 (24,70 – 27,48)	29,04 (26,77 – 30,67)	<0,001***
Duração do diabetes (anos)	-	9 ± 0,70	-
VO _{2pico} (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	33,30 (29,25 – 38,25)	22,25 (18,42 – 30,27)	<0,001***
Hipertensão, n (%)	-	33 (40,24)	-
Glicemia de jejum (mg/dL)	95 (91 – 98)	146 (120 – 187)	<0,001***
HbA1c, % (mmol/mol)	5,5 (37) [(5,1 (32) – 5,7 (39)]	7,8 (62) [(6,9 (52) – 9,3 (78)]	<0,001***
Insulina (uU/mL)	7,1 (5,9 – 9,5)	11,3 (8,6 – 17,4)	<0,001***
Colesterol total (mg/dL)	204 (184 – 221)	189 (169 – 214)	0,042*
HDL-colesterol (mg/dL)	46 (40 – 56)	41 (35 – 46)	<0,001***
LDL-colesterol (mg/dL)	127 (110 – 145)	112 (96 – 138)	0,033*
VLDL-colesterol (mg/dL)	23 (19 – 31)	31 (21 – 43)	0,009**
Triglicerídeos (mg/dL)	117 (96 – 156)	167 (111 – 216)	0,002**
PCR (mg/L)	0,75 (0,29 – 1,52)	1,51 (0,74 – 2,75)	<0,001***
MEDICAMENTOS (n, %)			
Hipoglicemiantes orais	-	57 (69,51)	-
Hipoglicemiantes orais + insulina	-	17 (20,73)	-
Insulina	-	10 (12,19)	-
Inibidor da ECA	-	8 (9,75)	-
Antagonista do receptor de angiotensina II	-	25 (30,48)	-
Bloqueador dos canais de cálcio	-	6 (7,31)	-
Clonidina	-	2 (2,43)	-
Hidroclorotiazida	-	13 (15,85)	-
Hipolipemiante	-	25 (30,48)	-

Os dados são apresentados como média ± EPM; mediana (intervalos interquartis) e número de casos (%). DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de massa corporal; VO₂: consumo de oxigênio; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; VLDL: lipoproteínas de muita baixa densidade; PCR: proteína C-reativa; ECA: enzima conversora de angiotensina. * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 para diferença significativa entre os grupos pelo teste t de *Student* ou teste de *Mann-Whitney*.

3.1 Fragmentação da frequência cardíaca em indivíduos com DM2

A porcentagem de pontos de inflexão (PIP) foi maior no DM2 [58,4 (52,3 – 64,0)] em comparação com indivíduos saudáveis [55,8 (49,6 – 59,0), $p = 0,043$] (Figura 8).

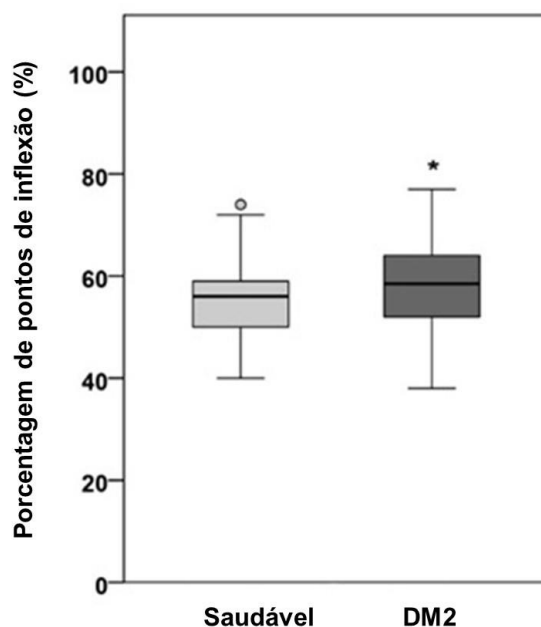


Figura 8. Porcentagem de pontos de inflexão (PIP) de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e indivíduos saudáveis. *Diferença significativa em comparação ao grupo saudável ($p < 0,05$) do teste de *Mann-Whitney*.

Não houve diferença entre os grupos para a porcentagem de palavras com zero pontos de inflexão (W_0) [DM2: 4,8 (2,9 – 7,4); saudáveis: 5,4 (2,2 – 9,0), $p = 0,792$] e palavras com dois pontos de inflexão (W_2) [DM2: 44,1 (39,5 – 51,2); saudáveis: 45,1 (38,5 – 51,3), $p = 0,892$] (Figura 9A). A porcentagem de palavras com um ponto de inflexão (W_1) foi menor no DM2 [30,8 (22,6 – 38,9)] em relação ao saudável [34,3 (29,0 – 41,0), $p = 0,048$] (Figura 9A). Por outro lado, a porcentagem de palavras com três pontos de inflexão (W_3) foi maior no DM2 [15,6 (11,5 – 22,6)] em comparação ao saudável [12,7 (8,4 – 17,9), $p = 0,003$] (Figura 9A).

A porcentagem de palavras com pontos de inflexão *hard* (W^H) foi menor no DM2 [49,3 (32,0 – 62,9)] em comparação aos indivíduos saudáveis [62,2 (46,6 – 74,7), $p < 0,001$] (Figura 9B). Por outro lado, as porcentagens de palavras com

pontos de inflexão *soft* (W^S) e *mixed* (W^M) foram maiores no DM2 [21,5 (13,4 – 34,2) e 21,8 (16,8 – 28,6), respectivamente], comparado aos saudáveis [13,2 (6,9 – 24,3) e 16,9 (12,3 – 20,9), $p < 0,001$, respectivamente] (Figura 9B).

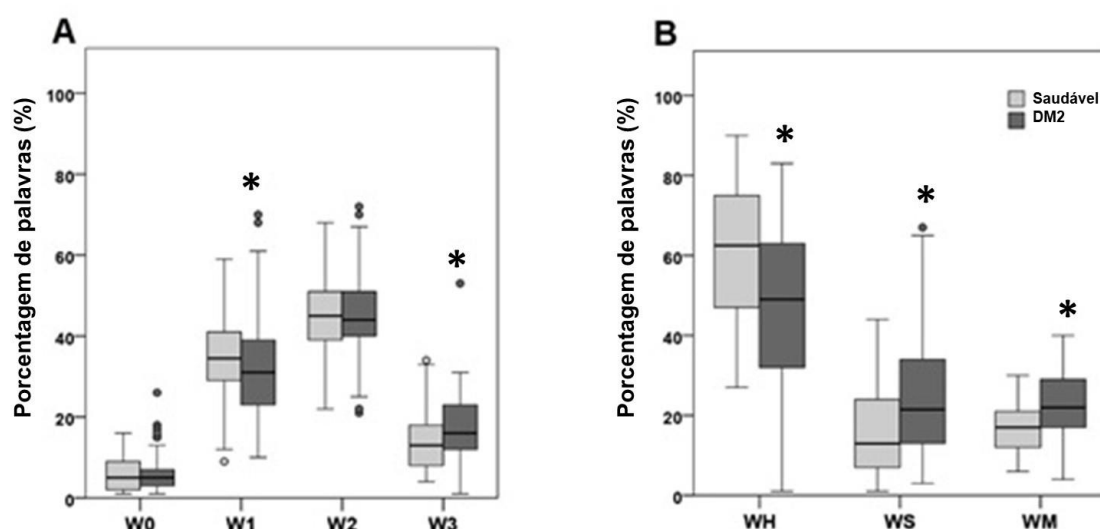


Figura 9. Caracterização da fragmentação da frequência cardíaca. (A) Porcentagens de palavras com zero (W_0), um (W_1), dois (W_2) e três (W_3) pontos de inflexão de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e indivíduos saudáveis. (B) Porcentagem de palavras com apenas pontos de inflexão *hard* (W^H), *soft* (W^S) e *mixed* (W^M) de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e indivíduos saudáveis. *Diferença significativa em comparação ao grupo saudável ($p < 0,05$) do teste de *Mann-Whitney*.

A análise de regressão linear múltipla resultou em modelos estatisticamente significativos ($p < 0,05$) para predição dos índices de FFC. A hemoglobina glicada foi preditora de alterações na PIP ($\beta = 0,183$; $t = 1,993$; $p = 0,049$), W_1 ($\beta = -0,229$; $t = -2,520$; $p = 0,013$), W_3 ($\beta = 0,288$; $t = 3,227$; $p = 0,002$), W^H ($\beta = -0,410$; $t = -4,818$; $p = 0,000$), W^S ($\beta = 0,355$; $t = 4,078$; $p = 0,000$) e W^M ($\beta = 0,356$; $t = 4,088$; $p = 0,000$). Os resultados completos da regressão linear múltipla estão disponíveis no APÊNDICE A (Tabela A).

3.2 Índices clássicos de VFC e sua correlação com a FFC

As comparações entre os grupos para os índices clássicos de VFC estão apresentadas na Tabela 2. Todos os índices no domínio do tempo e da frequência mostraram diferença estatisticamente significativa entre DM2 e indivíduos saudáveis.

Tabela 2. Comparações entre os índices de VFC no domínio do tempo e da frequência da amostra estudada.

	Saudável (n = 82)	DM2 (n = 82)	Valor-P
DOMÍNIO DO TEMPO			
SDNN (ms)	44 (34 – 54)	27 (21 – 36)	<0,001***
RMSSD (ms)	25 (16 – 36)	15 (10 – 22)	<0,001***
DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA			
AF (ms ²)	189 (77 – 470)	75 (28 – 158)	<0,001***
BF u.n	69 (54 – 76)	74 (64 – 83)	0,016*
BF/AF	2,2 (1,2 – 3,1)	2,8 (1,8 – 4,8)	0,017*

Os dados são apresentados como mediana (intervalos interquartis). SDNN: desvio padrão dos intervalos RR; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado de diferenças entre intervalos cardíacos sucessivos; AF abs: alta frequência em unidades absolutas; BF u.n: baixa frequência em unidades normalizadas; BF/AF: razão entre as bandas BF e AF. * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 para diferença significativa entre os grupos pelo teste de *Mann-Whitney*.

Todos os coeficientes de correlação entre a FFC e os índices clássicos de VFC estão resumidos na Tabela 3. Palavras classificadas pelo tipo de pontos de inflexão (W^H , W^S e W^M) correlacionaram-se moderadamente com RMSSD e com a potência espectral dos iRR na banda AF (ms²), enquanto correlações baixas foram encontradas para SDNN, BF u.n e BF/AF. Além disso, foi encontrada uma baixa correlação entre W_3 e alguns índices no domínio do tempo e da frequência. Pouca ou nenhuma correlação foi encontrada para PIP, W_0 , W_1 e W_2 .

Tabela 3. Coeficientes de correlações de *Spearman* entre a FFC e os índices de VFC no domínio do tempo e da frequência do DM2 e de indivíduos saudáveis.

		PIP	W ₀	W ₁	W ₂	W ₃	W ^H	W ^S	W ^M
DOMÍNIO DO TEMPO									
SDNN (ms)	<i>r</i>	-0,114	0,016	0,085	0,100	-0,248	0,461	-0,463	-0,416
	<i>P</i>	0,146	0,831	0,277	0,201	0,001**	<,001***	<,001***	<,001***
RMSSD (ms)	<i>r</i>	-0,089	-0,087	0,080	0,180	-0,296	0,570	-0,564	-0,472
	<i>P</i>	0,256	0,263	0,303	0,021*	<,001***	<,001***	<,001***	<,001***
DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA									
AF abs	<i>r</i>	-0,165	-0,081	0,174	0,123	-0,374	0,566	-0,537	-0,510
	<i>P</i>	0,034*	0,298	0,026*	0,116	<,001***	<,001***	<,001***	<,001***
BF u.n	<i>r</i>	0,065	0,153	-0,087	-0,131	0,219	-0,348	0,326	0,259
	<i>P</i>	0,405	0,050*	0,267	0,094	0,004**	<,001***	<,001***	<,001***
BF/AF	<i>r</i>	0,063	0,155	-0,085	-0,133	0,219	-0,353	0,330	0,260
	<i>P</i>	0,419	0,047*	0,279	0,089	0,004**	<,001***	<,001***	<,001***

SDNN: Desvio padrão dos intervalos RR; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado de diferenças entre intervalos cardíacos sucessivos; AF abs: banda de alta frequência em unidades absolutas; BF u.n: banda de baixa frequência em unidades normalizadas; BF/AF: razão entre as bandas BF e AF; PIP: porcentagem de pontos de inflexão; W₀: porcentagem de palavras com zero pontos de inflexão; W₁: porcentagem de palavras com um ponto de inflexão; W₂: porcentagem de palavras com dois pontos de inflexão; W₃: porcentagem de palavras com três pontos de inflexão; W^H: porcentagem de palavras com apenas pontos de inflexão *hard*; W^S: porcentagem de palavras com apenas pontos de inflexão *soft*; W^M: porcentagem de palavras com pontos de inflexão *mixed*. * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 para o coeficiente de correlação.

4. DISCUSSÃO

O presente estudo foi desenhado para avaliar a fragmentação da frequência cardíaca, por meio da abordagem dinâmica simbólica, em homens com diabetes mellitus tipo 2 em comparação com indivíduos saudáveis. Além disso, avaliamos a relação entre a FFC e os índices clássicos de VFC comumente utilizados, por meio da análise de correlação. Os principais achados foram: (i) a porcentagem total de pontos de inflexão (PIP), bem como a porcentagem de palavras com três (W₃) pontos de inflexão (padrões mais fragmentados), foram significativamente maiores em indivíduos com diabetes tipo 2; (ii) a porcentagem de palavras com um (W₁) ponto de inflexão (padrões fluentes), foi significativamente menor em indivíduos com diabetes tipo 2; (iii) a porcentagem de padrões agrupados pelos tipos de pontos de inflexão, como *soft* (W^S) e *mixed* (W^M), foi significativamente maior em indivíduos com diabetes; e,

curiosamente, a porcentagem de padrões com pontos de inflexão *hard* (W^H) foi significativamente menor em indivíduos com diabetes tipo 2; (iv) há uma correlação positiva entre W^H e componentes rápidos da VFC (RMSSD e potência AF dos espectros iRR) e uma correlação negativa entre W^S e W^M com esses mesmos índices clássicos de VFC.

Diversos estudos sobre FFC (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017a, 2017b; HAYANO et al., 2020; LENSEN et al., 2020) utilizaram Holter de 24 horas em suas análises. Outros estudos (COSTA et al., 2021a, 2020, 2021b; SILVA et al., 2021, 2022) têm utilizado outros métodos de registro eletrocardiográfico para avaliação da FFC. Silva et al. (SILVA et al., 2021), avaliaram ratos e registraram os dados do ECG durante 3 horas usando ECG implantados no tecido celular subcutâneo. Costa et al. (COSTA et al., 2021a), avaliaram fetos e registraram os dados do ECG por 90 minutos por meio de cardiotocografia. Além disso, Silva et al. (SILVA et al., 2022) avaliaram recentemente indivíduos com cardiomiopatia chagásica crônica usando dados de ECG de derivação única (DI, DII ou DIII) (PowerLab, ADInstruments, Austrália) durante 10 a 20 minutos. Assim, acreditamos que esses estudos parecem apoiar o uso de outros registros de ECG diferentes do Holter de 24 horas. No entanto, até onde sabemos, não encontramos um estudo que forneça evidências para mostrar que as informações relacionadas à FFC derivadas do ECG estão intimamente associadas aos dados do Holter de 24 horas. Assim, é necessário que cada método de coleta e processamento de dados de ECG siga critérios metodológicos específicos de padronização (CATAL et al., 2020; TASK FORCE, 1996) e indiquem especificações na metodologia e conclusão do estudo.

No presente estudo, observamos algumas diferenças antropométricas e clínicas entre os grupos estudados. Por exemplo, o peso e o IMC foram maiores em indivíduos com DM2, o que é comumente observado nesses indivíduos (LEHTO et al., 2000). No entanto, apesar do IMC elevado, fatores de risco associados ao IMC, como obesidade e hipertensão, não foram associados aos índices de FFC com base na regressão linear múltipla. O aumento da glicemia de jejum, da hemoglobina glicada e dos níveis de insulina já era esperado para essa população, mesmo sob uso de medicamentos (HUSSAIN et al., 2018). O uso de medicamentos hipolipemiantes, como as estatinas, por indivíduos com

diabetes tipo 2 pode justificar a redução acentuada do colesterol total e do LDL-colesterol em comparação com indivíduos saudáveis.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a investigar a FFC em humanos com diabetes mellitus tipo 2 sem NAC. Apesar da descrição recente do método (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017a, 2017b), vários estudos têm sido realizados com FFC, como em humanos adultos (COSTA et al., 2018, 2020, 2021b; COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017a, 2017b; LENSEN et al., 2020; SILVA et al., 2022), fetos (COSTA et al., 2021a), e também em experimentos com animais (OMOTO et al., 2021; SILVA et al., 2021). Nosso estudo mostrou que indivíduos com DM2 apresentam uma dinâmica de frequência cardíaca mais fragmentada, evidenciado por maior PIP e W_3 , e menor W_1 . Isso está de acordo com estudo anterior (COSTA et al., 2018) que mostrou aumento da FFC como fator de risco para eventos cardíacos.

As descobertas de padrões fragmentados aumentados são consistentes para diferentes condições, aplicadas tanto em humanos quanto em animais experimentais. Costa et al. (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017a) avaliaram idosos com DAC e encontraram padrões de PIP e W_3 mais elevados nessa população em comparação com indivíduos saudáveis. Os mesmos autores mostraram que o envelhecimento, por si só, é um fator associado ao aumento dos padrões de FFC (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017b) e que o aumento da FFC esteve relacionado à maior mortalidade cardíaca (COSTA et al., 2018). Outro estudo com um modelo experimental de infarto do miocárdio em ratos (OMOTO et al., 2021) encontrou um aumento na PIP após 4 e 12 semanas de infarto do miocárdio. Apesar de ser um estudo experimental, as possíveis causas do aumento da FFC podem ser especuladas. Por exemplo, sabe-se que após o infarto do miocárdio, há uma superativação simpática reflexa (SCHWARTZ; DE FERRARI, 2011) com aumento da norepinefrina plasmática, inflamação e remodelamento miocárdico (PRABHU; FRANGOGIANNIS, 2016). Os autores mencionam que uma possível explicação para o aumento da FFC após o infarto do miocárdio, é a disfunção elétrica miocárdica agravada pela hiperatividade simpática (OMOTO et al., 2021). Assim, o aumento da FFC estaria associado a desarranjos nas propriedades elétricas do tecido cardíaco e não a um efeito direto do sistema nervoso autônomo. Embora estudos mecanísticos ainda sejam

necessários para confirmar esta hipótese, outros estudos levantaram a hipótese do remodelamento eletrodinâmico (COSTA et al., 2020; LENSEN et al., 2020).

Por outro lado, a diminuição dos padrões fluentes de FFC também foi observada de forma consistente. Costa et al. (COSTA et al., 2018) mostraram que, além do aumento dos padrões fragmentados, também ocorrem reduções do W_1 (padrões fluentes) com o aumento da idade e na presença de DAC, e que o aumento do W_1 está relacionado a uma menor taxa de eventos cardiovasculares adversos. Acredita-se que o W_1 seja marcadamente influenciado pelo ciclo respiratório, pois é esperado que a arritmia sinusal respiratória (ASR) gere 1 (às vezes 2) pontos de inflexão dentro de cada palavra (5 batimentos, 4 transições, 3 possíveis pontos de inflexão) (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017b). Portanto, elevado W_1 pode estar associado a uma alta expressão da ASR, que é uma flutuação não fragmentada da frequência cardíaca. Em nosso estudo, indivíduos saudáveis apresentaram valores mais elevados de W_1 em comparação com o DM2, mostrando que o diabetes, mesmo sem NAC, apresenta uma dinâmica da frequência cardíaca menos fluente. Esses achados corroboram estudos anteriores na literatura, para outras doenças (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017a, 2017b; OMOTO et al., 2021; SILVA et al., 2021).

Como mencionado anteriormente, os mecanismos e as bases fisiológicas subjacentes aos parâmetros de fragmentação ainda não são totalmente compreendidos e divergem entre os estudos. Costa e Goldberger (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017a) sugeriram que a FFC quantificaria falhas nas redes de interação do controle da frequência cardíaca. Essas redes compreendem os componentes do sistema neuroautônomo (principalmente o parassimpático) e componentes eletrofisiológicos, como as células marcapasso do nodo sinusal e suas conexões com os sincícios atriais (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017a). Assim, os autores acreditam que anormalidades nessa rede de interação geram desacoplamento entre seus componentes, resultando em frequentes graus de fragmentação. Lensen et al. (LENSEN et al., 2020) avaliaram 2.893 registros de ECG de indivíduos com doenças cardiovasculares e levantaram a hipótese de que os padrões aumentados de FFC são devido ao mecanismo intrínseco das células marcapasso, em nível molecular, sem a influência da sinalização autonômica direcionada ao coração. Por outro lado,

Silva et al. (SILVA et al., 2021) mostraram em ratos que, o controle autonômico cardíaco desempenha um papel na gênese da fragmentação, diferentemente do postulado por Lensen et al. (LENSEN et al., 2020). No entanto, ainda não foi elucidado se o papel do sistema nervoso autonômico na FFC é direto ou indireto, e se uma ativação simpática crônica é um fator independente na gênese da FFC.

Está documentado que o DM2 leva a uma redução nos valores médios da série iRR e menor modulação vagal cardíaca em repouso (BURGER; ARONSON, 2001; DE MOURA-TONELLO et al., 2016; EWING; CAMPBELL; CLARKE, 1981; GIORDANO et al., 2001; PERCIACCANTE et al., 2006). Alguns estudos (EWING; CAMPBELL; CLARKE, 1981; GOIT et al., 2012) sugerem que o dano vagal cardíaco precede o simpático. Wheeler et al. (WHEELER; WATKINS, 1973) mostraram que indivíduos com diabetes podem apresentar denervação vagal do coração, aumentando a frequência cardíaca em repouso. Níveis mais elevados de hemoglobina glicada estão associados a menor iRR e a explicação seria o efeito metabólico deletério da glicose na atividade parassimpática (BENICHO et al., 2018). Além disso, a disfunção vagal cardíaca pode aparecer precocemente no diabetes, mesmo dentro de 12 meses de duração conhecida da doença (PFEIFER et al., 1984). Nesse sentido, estudos têm mostrado que mesmo na ausência de NAC, indivíduos com diabetes podem ter modulação vagal prejudicada (DE MOURA-TONELLO et al., 2016; GALDINO et al., 2022; POP-BUSUI, 2010; VINIK; MEHRABYAN, 2004). Devido a nossa amostra ser composta apenas por indivíduos DM2 sem NAC, nossos resultados sugerem que os padrões de oscilação da frequência cardíaca em repouso já estão afetados, mesmo na ausência de disfunção autonômica. Mais especificamente, a frequência cardíaca é fragmentada em indivíduos com DM2, embora a responsividade autonômica não esteja alterada, e esse fenômeno provavelmente está associado ao dano vagal observado anteriormente em indivíduos com diabetes. Entretanto, não podemos descartar um possível dano miocárdico induzido pelo diabetes na gênese da FFC. Uma revisão dos mecanismos fisiológicos envolvidos na NAC pode ser consultada em outra publicação (EDWARDS et al., 2008). Mais estudos ainda são necessários para identificar as origens da FFC no DM2.

A correlação positiva e moderada encontrada entre W^H , potência dos espectros iRR em AF e RMSSD, pode fornecer uma visão sobre o papel do

controle autonômico nos tipos de pontos de inflexão. Uma vez que tanto o RMSSD quanto a potência de AF são fortemente influenciados pelo sistema nervoso parassimpático cardíaco ou seja, pela modulação vagal (KLEIGER; STEIN; BIGGER, 2005), esses resultados sugerem que os pontos de inflexão do tipo *hard* estão relacionados à modulação vagal cardíaca. Nossos achados foram semelhantes aos relatados por Silva et al. (SILVA et al., 2021). Os autores avaliaram o papel do sistema nervoso autonômico em ratos saudáveis e descobriram que os padrões de W^H estão mais correlacionados com RMSSD e AF (ms^2) do que os outros índices de VFC. Uma possível explicação seria a proximidade entre o componente espectral de alta frequência e as oscilações de ultra-alta frequência medidas pela FFC, provavelmente levando à sobreposição dos padrões de W^H nos dois métodos.

Em relação aos padrões W^S , nossos achados corroboram os de Costa et al. (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017b), apresentando maior W^S nas condições caracterizadas por redução de complexidade fisiológica (idosos com DAC). As correlações negativas encontradas entre W^S e RMSSD e AF (ms^2) indicam que a redução da modulação vagal está relacionada ao aumento dos padrões *soft*. Da mesma forma, Silva et al. (SILVA et al., 2021) mostraram que o bloqueio do parassimpático diminuiu drasticamente os pontos de inflexão *hard* e aumentou o *soft*. Ainda de acordo com Silva et al. (SILVA et al., 2021), palavras relacionadas ao tipo de inflexão (W^H , W^S e W^M) apresentaram maiores coeficientes de correlação com a VFC em comparação com palavras relacionadas ao número (W_0 , W_1 , W_2 , W_3). Ao todo, esses achados apontam para a redundância do tipo de palavras de FFC em comparação com índices clássicos de VFC.

Nosso estudo tem algumas limitações e devem ser abordadas. Primeiro, o tamanho relativamente pequeno da amostra é um fator limitante para a generalização dos achados para a população com DM2. No entanto, foi suficiente para identificar diferenças e correlações significativas entre a FFC e índices clássicos de VFC de indivíduos com diabetes tipo 2. Em segundo lugar, a inclusão apenas de homens na amostra também é um fator limitante para a generalização dos resultados. Assim, os resultados deste estudo são aplicáveis apenas a indivíduos do sexo masculino. Incluir mulheres com DM2 sem NAC considerando o controle hormonal ajudaria a entender a influência do sexo nos

índices de FFC. Em terceiro lugar, no presente estudo avaliamos apenas adultos até 60 anos de idade. Embora estudo prévio (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017a) com indivíduos com DAC e indivíduos saudáveis, e outro estudo (HAYANO et al., 2020) que investigou o impacto do sexo e da idade na FFC, ambos os estudos mostraram que os índices de fragmentação aumentaram significativamente com o avançar da idade, ainda não sabemos se os idosos com DM2 têm padrão de FFC semelhante ou pior do que idosos saudáveis.

Apesar das limitações, o presente estudo fornece novos *insights* sobre a dinâmica da frequência cardíaca avaliada pelo método de fragmentação em uma doença metabólica crônica com alta incidência e prevalência (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022). O método da FFC foi sensível a comprometimentos precoces do diabetes e pode adicionar informações aos índices tradicionais de VFC.

5. CONCLUSÃO

A presença de diabetes mellitus tipo 2 em indivíduos do sexo masculino, mesmo sem neuropatia autonômica cardiovascular, aumenta o grau de fragmentação da frequência cardíaca em comparação com indivíduos saudáveis. Além dos métodos tradicionais de variabilidade da frequência cardíaca, avaliada a partir de séries temporais de curta duração e de variáveis antropométricas/clínicas, a abordagem da fragmentação da frequência cardíaca pode ser útil para identificar anormalidades precoces, a fim de detectar riscos cardíacos em pacientes do sexo masculino com diabetes mellitus tipo 2. Este estudo fornece novos *insights* para futuras investigações sobre a dinâmica da frequência cardíaca em outras doenças cardiometabólicas ou crônico-degenerativas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao CNPq (Processos 425360/2018-0 e 310612/2019-5), CAPES (Código 001) e FAPESP (Processo 2016/22215-7) pelo apoio financeiro neste estudo.

ESTUDO II

(Versão em português, a ser submetido em periódico científico indexado)

Fragmentação da frequência cardíaca e sua relação com a modulação autonômica cardiovascular e função cardíaca no diabetes tipo 2 com neuropatia autonômica cardiovascular

Gabriela Aguiar Mesquita Galdino^a, Thomas Beltrame^{a,b}, Meliza Gois Roscani^c, Guilherme Casale^d, Claudio Donisete da Silva^a, Letícia de Souza Sant'Anna^a, Patrícia Rehder-Santos^a, Alberto Porta^{e,f}, Luiz Eduardo Virgilio Silva^g, Rubens Fazan Jr^h, Aparecida Maria Catai^a

^a Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

^b Samsung R&D Institute Brazil – SRBR, Campinas, São Paulo, Brasil

^c Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

^d Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos-SP (HU-UFSCar), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), São Carlos, SP, Brasil

^e Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan, Milan, Italy

^f Department of Cardiothoracic, Vascular Anesthesia and Intensive Care, IRCCS Policlinico San Donato, Milan, Italy

^g Department of Biomedical and Health Informatics, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, United States

^h Departamento de Fisiologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

RESUMO

Introdução: A fragmentação da frequência cardíaca (FFC) avalia a variabilidade ultrarrápida da frequência cardíaca e está aumentada no diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sem neuropatia autonômica cardiovascular (NAC). NAC é uma complicação do diabetes que altera a modulação autonômica cardiovascular e a função cardíaca; no entanto, a FFC (biomarcador de eventos cardíacos) e a sua relação com a modulação autonômica e a função cardíaca necessita ser estudada. O objetivo foi avaliar a FFC no DM2 com NAC e correlacionar com a sensibilidade barorreflexa (SBR) e a função sistólica e diastólica ventricular esquerda.

Métodos: Os intervalos RR (iRR) do eletrocardiograma, os sinais de pressão de pulso arterial (PA) e a análise ecocardiográfica foram coletados de homens e mulheres com DM2 com NAC (n=28) e sem NAC (n=36), entre 49 e 62 anos de idade. O iRR e a PA foram registrados em supino e ortostatismo por 15 minutos em cada posição. Na análise da FFC, foram analisadas sequências de 4 símbolos consecutivos, denominados "palavras". Foram quantificadas palavras com zero (W_0), um (W_1), dois (W_2) ou três (W_3) pontos de inflexão e a porcentagem total de pontos de inflexão (PIP). SBR foi calculada baseada na análise espectral cruzada (coerência, fase e ganho), espectral simples em bandas de baixa e alta frequência (BF e AF) e método da sequência (α SEQ). As variáveis ecocardiográficas E/E' , E/A , *strain* global longitudinal e S' mitral foram analisadas pelo modo bidimensional.

Resultados: NAC aumentou o W_3 [11,55 (6,57–16,93)] comparado ao sem NAC [6,57 (4,58–12,15), $P=0,041$] em supino. Em ambos os grupos o W_3 aumentou em ortostatismo [NAC: 19,32 (10,75–26,09), $P=0,018$; sem NAC: 10,95 (6,57–20,12), $P=0,011$] comparado ao supino. Houve correlações negativas entre W_3 e α FTBF ($r = -0,684$, $P < 0,001$), α BF ($r = -0,649$, $P < 0,001$) e α SEQ ($r = -0,644$, $P < 0,001$) no grupo NAC; e entre PIP e %SEQ ($r = -0,763$, $P < 0,001$) em ortostatismo. Além disso, observou-se correlação positiva entre W_3 e o *strain* global longitudinal ($r = 0,250$, $P = 0,048$).

Conclusões: Indivíduos DM2 com NAC tem maior grau de FFC em repouso. As relações encontradas indicam que o aumento da FFC está associado com menor controle do barorreflexo cardíaco e pode indicar menor função sistólica de ventrículo esquerdo. O método da FFC pode ser útil para detectar riscos cardíacos no diabetes tipo 2.

Palavras-chave: Fragmentação da frequência cardíaca. Neuropatia diabética. *Strain* global longitudinal. Sistema nervoso autonômico. Diabetes mellitus.

1. INTRODUÇÃO

A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) é uma complicação sub-reconhecida do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). É definida como o comprometimento do controle autonômico do sistema cardiovascular, pois afeta os ramos do sistema nervoso simpático e parassimpático (POP-BUSUI, 2010; TESFAYE et al., 2010), e está associada a um elevado risco de mortalidade (POP-BUSUI et al., 2017).

As primeiras manifestações da NAC são associadas a denervação parassimpática (POP-BUSUI, 2012). A disfunção parassimpática é reconhecida como um fator prognóstico para o aumento da mortalidade (CHOWDHURY et al., 2021). Diversas anormalidades podem estar associadas a NAC como: a isquemia miocárdica silenciosa, a taquicardia de repouso, a disfunção ventricular esquerda e a hipotensão ortostática (POP-BUSUI, 2010). A redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da sensibilidade barorreflexa (SBR) (DIMITROPOULOS et al., 2014; POP-BUSUI et al., 2017) também têm sido marcadores de disfunção autonômica e recomendados na investigação da progressão da doença (SPALLONE, 2019).

Além do valor prognóstico da análise da VFC e da SBR (SAKAMOTO; MATSUTANI; KAYAMA, 2019), a fragmentação da frequência cardíaca (FFC) tem mostrado ser um forte biomarcador de evento cardíaco e mortalidade (COSTA et al., 2018; COSTA; GOLDBERGER, 2019). É uma abordagem recentemente descrita (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017a, 2017b) por capturar oscilações ultrarrápidas da frequência cardíaca. Estudos anteriores mostram que a FFC aumenta com o envelhecimento, na doença arterial coronariana (COSTA et al., 2018; COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017b) e no diabetes mellitus tipo 2 sem NAC (GALDINO et al., 2023a).

Apesar do conhecimento sobre modificações do controle autonômico no DM2 por meio da redução da VFC (BENICHO et al., 2018), da SBR (OKADA et al., 2010; RUIZ et al., 2005) além do aumento da FFC (GALDINO et al., 2023a), a resposta da fragmentação na presença de NAC ainda é desconhecida. Assim, hipotetizamos que a FFC é afetada pela NAC e que o método traz informações complementares às análises clássicas de VFC e SBR. Além disso,

pode trazer informações adicionais à avaliação da função ventricular esquerda no diabetes. Desta forma, o presente estudo tem como objetivo analisar e correlacionar os índices da FFC com índices da modulação autonômica cardiovascular e da função cardíaca em indivíduos diabéticos tipo 2 com e sem NAC.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (nº 5.742.168) (ANEXO C).

Os participantes foram informados sobre os procedimentos experimentais, o caráter não invasivo das avaliações e o fato de não afetarem sua saúde. Após lerem e concordarem com os procedimentos, todos os voluntários deram seu consentimento por escrito por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de acordo com a resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde.

2.2 Local do estudo

Os participantes foram recrutados por meio de divulgação em mídia eletrônica, impressa, consulta ao banco de dados do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e do Centro de Especialidades Médicas (CEME) de São Carlos. O período de recrutamento e coleta de dados foi de dezembro de 2021 a dezembro de 2022. A consulta ao banco de dados consistiu em entrar em contato por telefone com participantes elegíveis, explicar nossos procedimentos e questionar sobre o interesse em participar do nosso estudo. Após aceite, os participantes passaram por triagem on-line e executaram as avaliações, bem como o protocolo experimental no LFCV na UFSCar.

A triagem on-line consistiu em questionamento aos sujeitos sobre o interesse em nossa pesquisa e explicação de todas as etapas. A coleta das

informações demográficas, clínicas, antropométricas, aplicação dos questionários e a execução do protocolo experimental foram realizadas no LFCV. A avaliação da bioimpedância foi realizada no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP). Os exames de ecocardiografia e ultrassom de carótidas foram realizados na Unidade de Diagnóstico por Imagem (UDI) no Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos-SP (HU-UFSCar), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), e a coleta dos exames sanguíneos laboratoriais na Unidade de Análises Clínicas (UNILAB) da UNIMED/São Carlos.

2.3 Seleção dos sujeitos

Foram recrutados homens e mulheres com DM2, de 40 a 65 anos de idade. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico médico de DM2 a pelo menos 6 meses, segundo os critérios da *American Diabetes Association* (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023) (hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$, e/ou glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, e/ou glicose plasmática de 2 horas ≥ 200 mg/dL durante teste oral de tolerância à glicose); índice de massa corporal (IMC) $\leq 34,9$ kg/m², não tabagistas ativos ou ex-tabagistas a mais de 6 meses.

Não foram incluídos no estudo: indivíduos etilistas; com hipoglicemia severa; histórico de infarto do miocárdio; acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico ou hemorrágico prévio ou outra doença cerebral; doença pulmonar; indivíduos em uso de marcapasso; arritmias cardíacas diagnosticadas; pós-cirurgia cardíaca ou cerebral; terapia por hemodiálise; usuários de drogas ilícitas; indivíduos com alterações ortopédicas que pudessem impedir a realização das avaliações e em uso de medicamentos que pudessem interferir nos resultados (i.e., betabloqueadores, antidepressivos e ansiolíticos).

Para evitar a influência hormonal nas respostas autonômicas cardiovasculares, não foram incluídas mulheres em terapia de reposição hormonal (PERSEGUINI et al., 2014). Todas as mulheres foram avaliadas durante a fase folicular de seu ciclo menstrual (n = 5) (MIHM; GANGOOLY; MUTTUKRISHNA, 2011) entre o sétimo e décimo quarto dia após o início do ciclo, exceto para mulheres na pós-menopausa (amenorreia >1 ano) (n = 23) (MOREAU et al., 2012).

Foram excluídos das análises indivíduos com doença inflamatória aguda (proteína C-reativa maior que 10 mg/L), e artefatos nos sinais do período cardíaco (PC) e da pressão arterial sistólica (PAS) maior que 10% do total do registro.

2.4 Procedimentos experimentais

Parte dos procedimentos experimentais apresentados nessa seção contempla o Estudo II e o Estudo IV. Descrições adicionais referentes ao protocolo experimental serão descritos no Estudo IV, na seção “Procedimentos experimentais”.

Após o recrutamento, os sujeitos foram convidados a realizarem avaliações no LFCV. As etapas da pesquisa foram: (1) entrevista on-line; (2) avaliação física; (3) análise clínica ecocardiográfica e carotídea; (4) coleta sanguínea; (6) avaliação da bioimpedância, (5) execução do protocolo experimental e dos testes autonômicos cardiovasculares, como representado pela Figura 10.

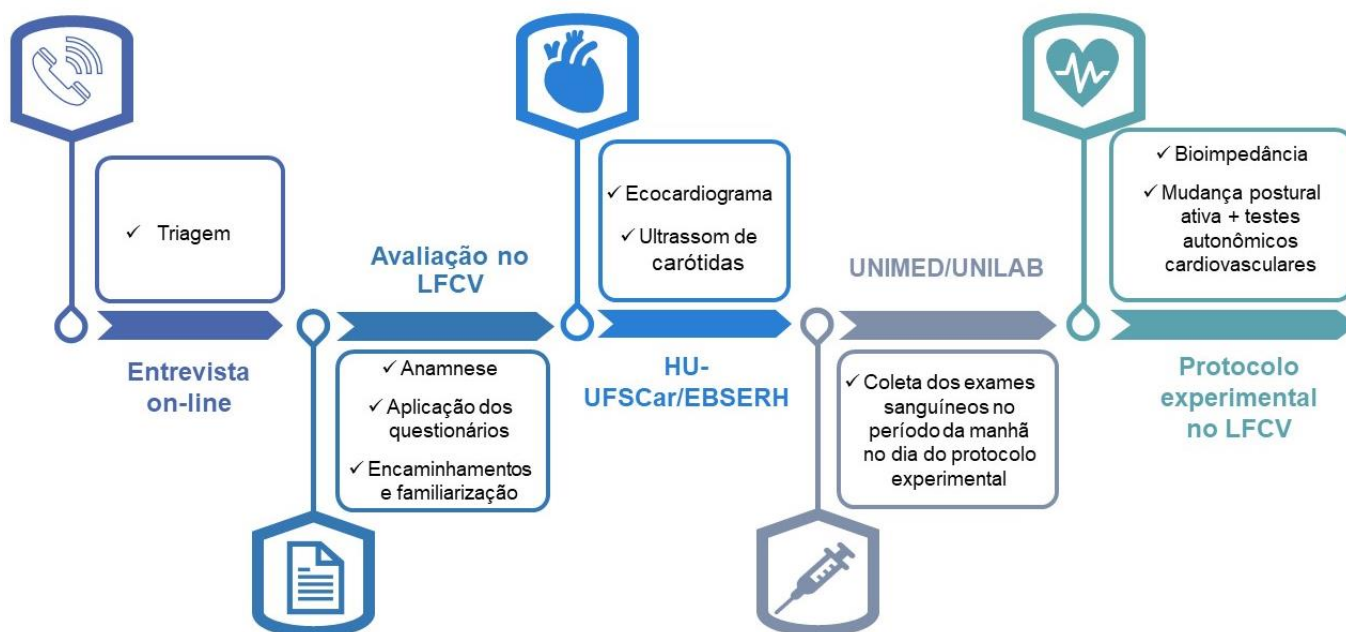


Figura 10. Ilustração da linha temporal que contempla o Estudo II e o Estudo IV. LFCV: Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, HU-UFSCar/EBSERH: Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos / Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares.

No primeiro dia de avaliação no LFCV, foi apresentado o TCLE e após darem o consentimento por escrito, foram coletados os dados demográficos; clínicos (hábitos de vida, duração do diabetes, presença de comorbidades, uso de medicações, condições de saúde prévia), e aplicado o questionário Baecke que avaliou o nível de atividade física. Além disso, foi avaliada a sensibilidade sensório-motora [(avaliada pelo estesiômetro Semmes-Weinstein com o monofilamento de 10 g (Sorri-Bauru, Brasil)] nos pés e foram interrogados sobre sinais e sintomas para outras neuropatias (POP-BUSUI et al., 2017). Conforme a linha do tempo apresentada, a avaliação do ecocardiograma e o ultrassom de carótidas foram realizados em outro dia de avaliação no HU-UFSCar/EBSERH.

2.5 Questionário Baecke

É um instrumento que avalia o nível de atividade física. As perguntas remetem-se aos últimos 12 meses, além de fácil aplicabilidade, utiliza uma escala qualiquantitativa que aborda os seguintes domínios: atividade física ocupacional; atividade física esportiva e atividade física durante o lazer. O cálculo da classificação é feito por meio da média das respostas nos três domínios e pontuação ≤ 6 é considerado “muito sedentário”; entre 6 a 8 “sedentário”, e pontuação ≥ 8 pontos é considerado “ativo” (FLORINDO; LATORRE, 2003).

2.6 Avaliação da sensibilidade sensório-motora e outras neuropatias

Para avaliação de neuropatia autonômica diabética (gastrointestinal, urogenital, sudomotora e sensório-motora), os voluntários foram interrogados sobre a presença de sintomas relacionados à neuropatia e foi realizado o exame clínico com monofilamento de 10 g nos pés. A descrição detalhada da avaliação encontra-se no Estudo I (ver seção “2. Materiais e Métodos”, subseção “2.1 Desenho do estudo”).

2.7 Ecocardiografia

O ecocardiograma foi realizado em todos os sujeitos do estudo, no Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos-SP (HU-UFSCar), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Foi utilizado o ultrassom Philips AFFINITI 50 dispondo de um transdutor setorial de 2,5 – 5,0 MHz (Figura 11). Foram consideradas as padronizações e as técnicas recomendadas pela *American Society of Echocardiography* (LANG et al., 2015), e o exame foi realizado por uma médica cardiologista treinada, habilitada e cegada no estudo.



Figura 11. Ilustração do exame de ecocardiograma de um voluntário do estudo e o equipamento utilizado. Foto da sala de ecocardiografia do Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos-SP (HU-UFSCar), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), retirada com o consentimento do voluntário.

As variáveis morfológicas/morfométricas, variáveis da função diastólica e de função sistólica coletadas nesse estudo estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4. Variáveis coletadas do exame de ecocardiograma nos sujeitos estudados.

Variáveis morfológicas/morfométricas*
AO = Diâmetro da raiz da aorta (mm)
AE = Diâmetro ântero-posterior do átrio esquerdo (mm)
DDVE = Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (mm)
ERP = Espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo
VAEI = Volume do átrio esquerdo indexado (mL/m ²)
IMVE = Índice de massa do ventrículo esquerdo indexada pela superfície corporal (g/m ²)
SIV = Espessura diastólica do septo interventricular (mm)
EDPP = Espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo (mm)
DSVE = Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (mm)
Variáveis da função diastólica (Doppler Tecidual)*
E mitral (cm/s) = Velocidade do fluxo do anel mitral na fase de enchimento rápido
A mitral (cm/s) = Velocidade do fluxo do anel mitral na fase de contração atrial
E/A mitral = Razão da velocidade do fluxo mitral na fase de enchimento rápido pela velocidade do fluxo mitral na fase de contração atrial
E' mitral septal (cm/s) = Velocidade de deslocamento longitudinal do anel mitral
E/E' mitral = Velocidade do fluxo mitral na fase de enchimento rápido pela Velocidade de deslocamento longitudinal do anel mitral
E tricúspide (cm/s) = Velocidade de enchimento inicial da tricúspide
A tricúspide (cm/s) = Velocidade de fluxo tricúspide decorrente da contração atrial
E' tricúspide (cm/s) = Velocidade diastólica inicial
E/A tricúspide = Razão da velocidade de enchimento inicial da tricúspide pela velocidade de fluxo tricúspide decorrente da contração atrial
E/E' tricúspide = Razão da velocidade de enchimento inicial da tricúspide pela velocidade diastólica inicial
Variáveis da função sistólica*
S' mitral (cm/s) = Velocidade de deslocamento longitudinal sistólica do anel mitral
FE (%) = Fração de ejeção ventricular esquerda obtida pelo método Teicholz
Strain global longitudinal (%) = Deformação miocárdica calculada como o comprimento do miocárdio (VE) no final da sístole menos o comprimento no final da diástole e dividido pelo comprimento no final da diástole

* LANG, R. M. et al. 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, v. 28, n. 1, p. 1- 39.e14, 2015.

As medidas do AO, AE, DDVE, DSVE e a espessura diastólica da PP do ventrículo esquerdo (EDPP) em centímetros, foram realizadas pelo cursor do equipamento. Posteriormente, foram realizadas mensurações de três a cinco

ciclos sendo calculada a média aritmética das medidas. A massa do ventrículo esquerdo (MVE) foi calculada pela seguinte fórmula:

$$\text{Massa do VE} = 0,8 \times 1,04 \times [(SVI + DDVE + EDPP)^3 - DDVE^3] + 0,6$$

O índice de massa do ventrículo esquerdo [(IMVE (g/m²))] foi indexado pela superfície corporal, sendo inserido o peso (kg) e altura (cm) do voluntário no equipamento. Foi calculado por meio da seguinte fórmula:

$$\text{Índice de massa do VE} = \frac{\text{Massa do ventrículo esquerdo}}{\text{Superfície corporal}}$$

A espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo (ERP) foi calculada pela fórmula:

$$\text{Espessura relativa da parede do VE} = \frac{2 \times EDPP}{DDVE}$$

O cálculo da ERP possibilita caracterizar o aumento da massa do VE, que permite identificar remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo (massa do VE normal com aumento da espessura relativa da parede) (LANG et al., 2015).

O diâmetro da aorta ascendente foi obtido na janela paraesternal, no modo bidimensional. O fluxo diastólico transmitral e o fluxo sistólico transvalvar aórtico foram mensurados nas posições apicais quatro e cinco câmaras e obtida as medidas da onda E (cm/s) e onda A (cm/s).

A imagem do Doppler Tecidual foi obtida na janela apical de quatro câmaras. A amostra de volume foi colocada no ânulo mitral, septo interventricular e ânulo tricúspide. O ângulo de incidência entre o feixe de ultrassom e o septo ou a parede ventricular foi inferior a 30°. As velocidades de pico anular foram obtidas na diástole precoce (E'), contração atrial (A') e na sístole (S').

As medidas referentes aos fluxos também foram realizadas diretamente no monitor do ecocardiógrafo, seguindo as mesmas padronizações. O volume do átrio esquerdo foi obtido a partir da planimetria na janela apical de 4 câmaras.

A fração de ejeção foi obtida pelo método de Teicholz e pelo método de Simpson. Devido aos valores de FE (%) serem semelhantes nos dois métodos,

optou-se por considerar para a análise o método de Teicholz pela boa acurácia e reprodutibilidade.

A mensuração do *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo foi realizada de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* (LANG et al., 2015) e medido pelo *speckle tracking* ecocardiográfico bidimensional em tempo real. O *strain* é definido como alterações relativas do comprimento do miocárdio entre o final da diástole e o final da sístole, do ventrículo esquerdo [SGL (%) = (MLs – MLd) / MLd], sendo que MLs significa comprimento miocárdico no final da sístole, e MLd é o comprimento miocárdico no final da diástole. Como o MLs é menor do que o MLd, o *strain* é um número negativo (LANG et al., 2015). Imagens de três janelas ecocardiográficas (quatro, três e duas câmaras) foram obtidas durante 3 ciclos cardíacos. Cada janela foi analisada separadamente. Os limites endocárdicos foram demarcados pelo equipamento, e o ajuste fino do contorno das bordas endocárdicas foi realizado pela médica avaliadora. O valor médio obtido pelas 3 janelas foi considerado como o *strain* global longitudinal do VE (%) (Figura 12).

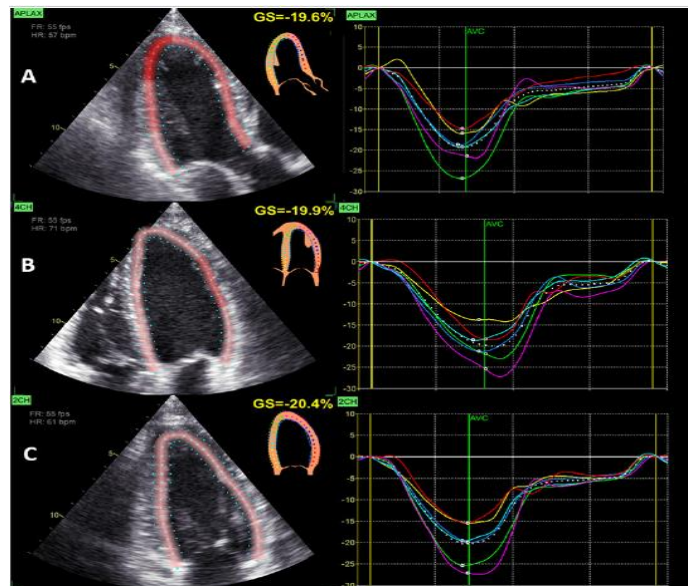


Figura 12. Imagem ilustrativa da avaliação do *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo pelo método *speckle tracking* ecocardiográfico bidimensional. (A) *Strain* ventricular esquerdo de três câmaras, (B) quatro câmaras e (C) duas câmaras, com as curvas de tempo para deformação. O valor do *strain* global é dado em cada visualização e o valor final é a média das três medidas. Figura adaptada de Abou et al. (ABOU et al., 2020).

2.8 Procedimentos experimentais (continuação)

2.8.1 Coleta sanguínea

Entre dois e três dias após a avaliação ecocardiográfica, foram coletadas amostras sanguíneas dos voluntários. A coleta de sangue foi realizada pela manhã em laboratório especializado após 11h de jejum. Foram coletados: hemograma completo; hemoglobina glicada, glicemia de jejum; proteína C-reativa; ureia, creatinina; colesterol total, HDL-colesterol (do inglês: *high density lipoproteins*), LDL-colesterol (do inglês: *low density lipoproteins*), VLDL-colesterol (do inglês: *very low density lipoproteins*) e triglicerídeos. O exame foi coletado no mesmo dia da execução do protocolo experimental no LFCV.

2.8.2 Análise de bioimpedância

Após a coleta de sangue os sujeitos encaminharam-se ao Departamento de Fisioterapia (DFisio) e realizaram primeiro a análise de bioimpedância no LACAP. Os voluntários foram orientados a permanecerem em jejum, não ingerirem bebidas estimulantes (i.e., café, chá, achocolatado e refrigerante), vestir roupas sem metais e esvaziarem a bexiga antes da avaliação. Foi utilizado uma balança digital, por meio de espectroscopia de bioimpedância tetrapolar InBody 700 (Biospace, Seoul, Korea) de 8 eletrodos e 16 (BIS) analisadores. O exame de bioimpedância quantificou: peso (kg), IMC, massa magra, massa gorda e percentual de gordura corporal dos voluntários.

Após a análise da bioimpedância, os voluntários dirigiram-se ao LFCV, receberam um lanche leve (180 kcal) e após 30 minutos foi coletada a glicemia capilar na falange distal direita (Accu-Chek® Active, SP, Brasil).

2.9 Protocolo experimental

Após a coleta da glicemia capilar, os indivíduos passaram por familiarização com os equipamentos e com o protocolo a ser executado no LFCV. As avaliações foram realizadas no período da manhã e a sala foi mantida com temperatura entre 22–24°C e a umidade relativa do ar entre 40–60%.

Previamente ao dia do protocolo experimental, os voluntários foram orientados a não ingerirem bebidas estimulantes (i.e., café, chá, achocolatado e

refrigerante), bebidas alcoólicas 24 horas antes da execução do protocolo, a não realizarem exercício físico 24 horas antes e a terem uma noite regular de sono (CATAI et al., 2020).

Após a familiarização, os voluntários foram monitorados por meio do eletrocardiograma (ECG) captado na derivação MC5 (BioAmp FE132, ADInstruments, Austrália) para captação dos intervalos R-R (iRR). Os eletrodos foram colocados no manúbrio esternal (polo negativo), no quinto espaço intercostal na linha axilar anterior esquerda (polo positivo) e na região do quinto espaço intercostal na linha axilar anterior direita (terra).

Além disso, uma cinta torácica piezoelétrica (Marazza, Itália) foi colocada no tórax dos voluntários para captar os movimentos respiratórios e mensurar a frequência respiratória durante o protocolo.

As ondas de pressão de pulso arterial periférico batimento a batimento foram mensuradas continuamente pela técnica de fotopletismografia (Finometer PRO; Finapres Medical System, Holanda). O *cuff* do equipamento foi posicionado na falange média da mão esquerda. Simultaneamente, foi colocado um manguito no braço esquerdo dos voluntários acoplado ao Finometer PRO para a calibração da pressão arterial. Os sinais dos iRR, pressão arterial e sinal respiratório foram amostrados em 1000 Hz utilizando uma placa de aquisição (PowerLab 16/35; ADInstruments, Austrália). A disposição dos equipamentos no voluntário está representada na Figura 13.

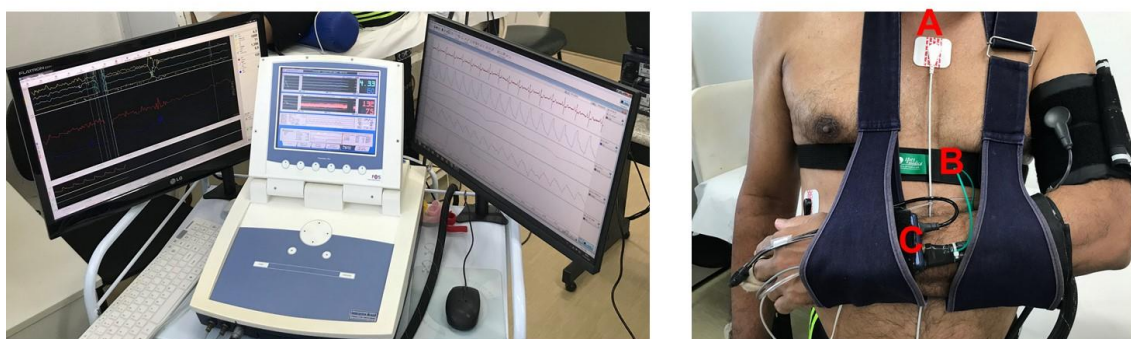


Figura 13. Imagem da disposição dos equipamentos em um voluntário da pesquisa. (A) Captação dos sinais eletrocardiográficos MC5 (BioAmp FE132, ADInstruments, Austrália). (B) Cinta respiratória (Marazza, Monza, Itália). (C) Captação das ondas de pressão de pulso arterial pela fotopletismografia (Finometer PRO, Finapres Sistema Medical, Holanda). Foto retirada com o consentimento do voluntário. Imagens do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular da UFSCar.

Após a colocação de todos os equipamentos, os voluntários permaneceram por 10 minutos na posição supina para estabilização dos sinais. Posteriormente foi iniciado o protocolo experimental (Figura 13).

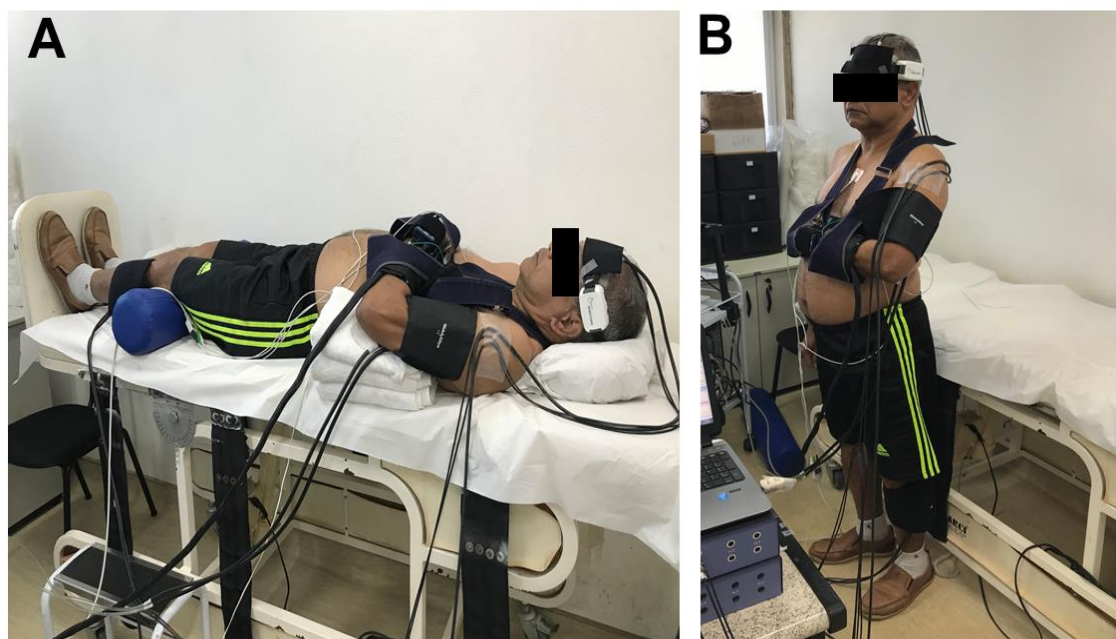


Figura 14. Ilustração do protocolo experimental do Estudo II e Estudo IV. Voluntário com todos os equipamentos acoplados na posição supina (A) e em ortostatismo (B). Foto retirada com o consentimento do voluntário. Imagens do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular da UFSCar.

Os voluntários permaneceram na posição supina por 15 minutos, respirando espontaneamente, sem dormir, sem movimentar e/ou falar durante o procedimento (CATAL et al., 2020). Após o período na posição supina, foi dado um comando verbal para adotarem a posição ortostática o mais rápido que conseguirem, mantendo-se por 15 minutos em ortostatismo. Os avaliadores ficaram atentos a quaisquer sinais ou sintomas que poderiam interromper o teste (i.e., palidez, sudorese, dispneia, tontura e desmaio).

2.9.1 Testes autonômicos cardiovasculares

Para identificar a NAC nos indivíduos com DM2, a função autonômica cardiovascular foi testada por meio da bateria de testes não invasivos padronizados de Ewing (EWING et al., 1985; SPALLONE et al., 2011). Os testes foram realizados no mesmo dia, durante e após o protocolo experimental. Indivíduos que apresentaram 0 (zero) teste autonômico anormal foram alocados

para o grupo DM2 sem NAC (n = 36) e indivíduos com 1 ou mais testes autonômicos anormais, para o grupo DM2 com NAC (n = 28).

Os indivíduos foram classificados quanto ao estágio de NAC: 1) normal = todos os testes autonômicos cardiovasculares normais; 2) precoce = 1 teste de frequência cardíaca (FC) anormal; 3) definido = 2 testes de FC anormais, e 4) severo = 2 ou mais testes de FC anormais e/ou 1 teste de pressão arterial anormal (EWING et al., 1985; POP-BUSUI et al., 2017; SPALLONE et al., 2011).

Além disso, foi calculado o score de Ewing (DHUMAD et al., 2021) que avaliou a gravidade da NAC (parassimpática ou simpática). Cada um dos 4 testes, receberam pontuações de 0 para resultado “normal”, 0,5 para “limítrofe” e 1 para resultado “anormal”. A partir da soma do resultado dos 4 testes foi dado o escore de Ewing. Os valores “limítrofes” foram considerados normais, assim somente os casos normais e anormais foram considerados. Portanto, indivíduos com 1 ou 2 testes de FC anormais foram considerados com neuropatia parassimpática, e indivíduos com 1 teste de pressão arterial anormal foram considerados com neuropatia simpática.

2.9.1.1 Testes de função autonômica parassimpática

2.9.1.1.1 Resposta da frequência cardíaca à mudança postural ativa (relação 30:15)

Após finalizar os 15 minutos em supino foi adotado a posição ortostática e foram identificados o 15º e o 30º iRR por meio do ECG. Os iRR foram detectados batimento a batimento por um software comercial (LabChart 8 Pro, ADInstruments, Nova Zelândia). Após a detecção dos intervalos, foi dividido o valor do 30º iRR pelo valor do 15º iRR imediatamente após adotar a posição ortostática. Espera-se uma taquicardia seguida por bradicardia reflexa. Portanto, a razão 30:15 do iRR $\geq 1,04$ é considerada normal, entre 1,01 a 1,03 limítrofe e $\leq 1,00$ é anormal (EWING; CLARKE, 1982; SPALLONE et al., 2011).

2.9.1.1.2 Resposta da frequência cardíaca à arritmia sinusal respiratória (E:I)

Ao finalizar os 15 minutos na posição ortostática, os indivíduos retornaram para a posição supina com os eletrodos de ECG conectados, e após familiarização + 1 minuto respirando normalmente, iniciou-se o teste. Foi solicitado ao voluntário realizar 5 segundos de inspiração lenta e profunda e 5 segundos de expiração lenta e profunda, totalizando 6 ciclos respiratórios por minuto, durante um período total de 4 minutos. A relação expiração: inspiração (razão E:I) foi obtida por meio da média dos maiores valores de iRR durante a expiração, dividido pela média dos menores valores de iRR durante a inspiração. Para isso, foi escolhido o trecho de iRR mais estável e analisados 5 ciclos respiratórios. Uma variação da FC $\geq 1,21$ foi considerado normal e $\leq 1,10$ anormal (EWING et al., 1985). O iRR e a razão E:I do teste de arritmia sinusal respiratória (ASR) foram analisados e calculados por um software comercial (MATLAB® R2019a, MathWorks, Inc, Estados Unidos).

2.9.1.1.3 Resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva

Após o teste de ASR, familiarização + 1 minuto respirando normalmente, iniciou-se a manobra de Valsalva (MV). Foi utilizado um manômetro analógico (Dyasist, São Paulo, Brasil) e um digital (MVD 300, Globalmed, Brasil). O manômetro analógico foi conectado ao digital por meio de um tubo semirrígido, com um orifício para garantir a abertura da glote (LOOGA, 2005). Além disso, um conector acoplado à peça bucal e uma mangueira de silicone foi colocada na saída expiratória do manômetro digital. As narinas foram ocluídas e a partir do comando verbal do avaliador, o voluntário realizou uma inspiração seguida de um esforço expiratório com uma pressão intraoral de 40 mmHg (54 cmH₂O) mantida por 15 segundos (FREEMAN, 2006; LOOGA, 2005). Após esse período, o voluntário retornou com a respiração espontânea, sem conversar e sem movimentar por 5 minutos para que os valores basais de FC e pressão arterial (PA) fossem retomados (MINATEL et al., 2012). A ilustração da execução da manobra está representada na Figura 14.

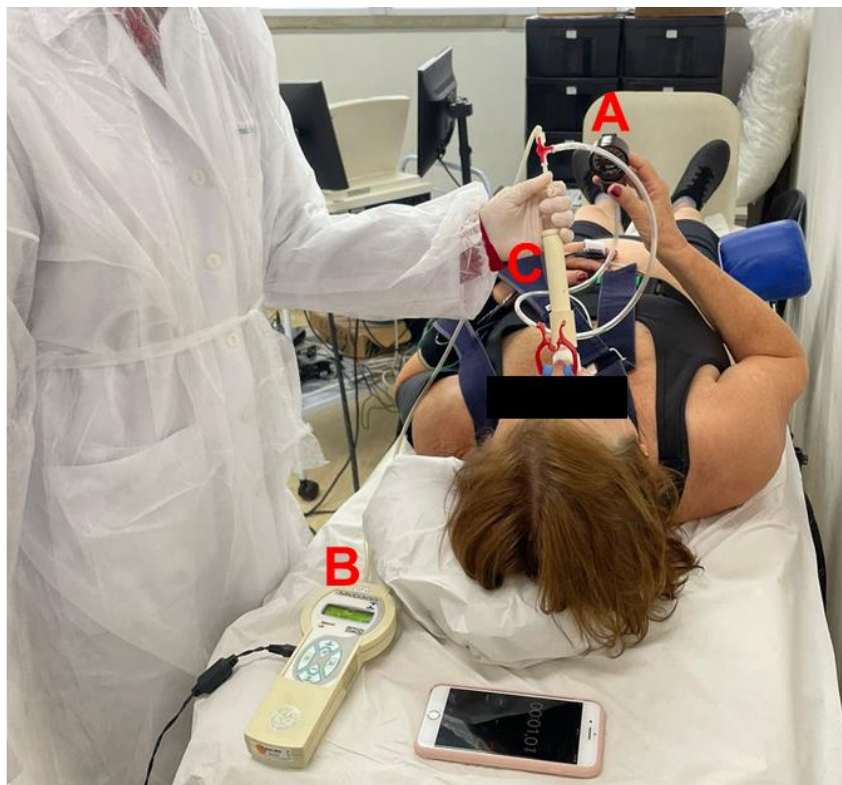


Figura 15. Ilustração da execução da manobra de Valvalsa e os equipamentos utilizados, em uma voluntária do estudo. (A) Manômetro analógico (Dyasist, São Paulo, Brasil). (B) Manômetro digital (MVD 300, Globalmed, Brasil). (C) Tubo semirrígido com os conectores e o bucal. Foto retirada com o consentimento da voluntária. Imagem do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular da UFSCar.

O avaliador atentou-se para a manutenção da pressão no manômetro, rubor facial e estase jugular no pescoço (MARÃES, 2004). A variação da FC foi obtida pela medida da razão de Valsalva (índice de Valvalsa), calculada como o maior iRR após o esforço expiratório dividido pelo menor iRR durante o esforço expiratório. Foram realizadas três manobras, sendo considerado para o cálculo final a média das duas manobras com diferença menor que 10%. Variações da $FC \geq 1,21$ foi considerada normal, entre 1,11 a 1,20 limítrofe e $\leq 1,10$ anormal (EWING; CLARKE, 1982; SPALLONE et al., 2011). O iRR foi detectado batimento a batimento e analisado por um software comercial (LabChart 8 Pro, ADInstruments, Nova Zelândia) (Figura 16).

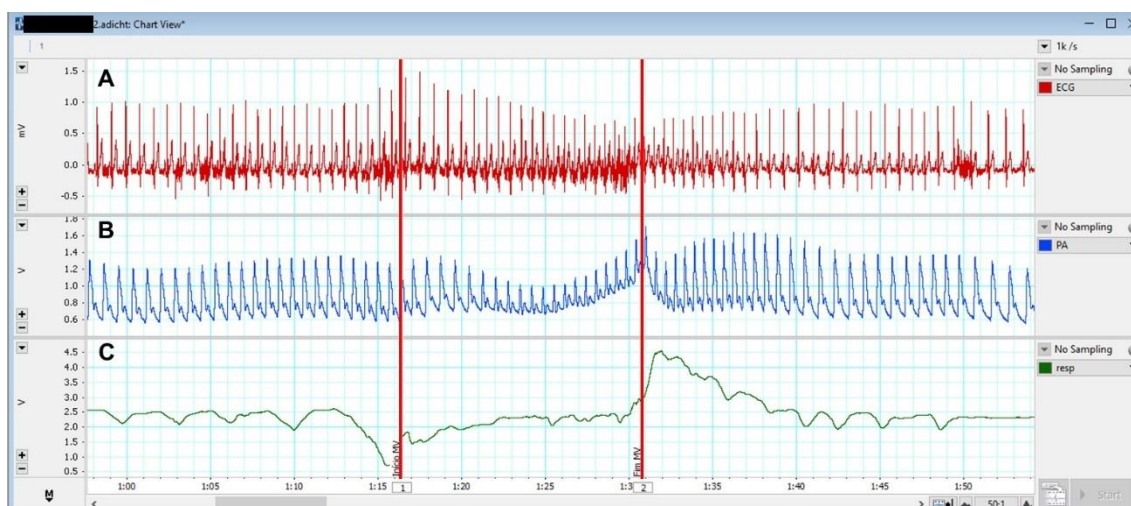


Figura 16. Ilustração da manobra de Valsalva de um voluntário com diabetes. (A) Sinal dos iRR. (B) Sinal da pressão arterial. (C) Sinal respiratório. As barras vermelhas representam o início do esforço expiratório, seguido da manutenção do esforço por 15 segundos, e o fim do esforço expiratório. Foto retirada do acervo da autora. Software comercial (LabChart 8 Pro, ADInstruments, Nova Zelândia).

2.9.1.2 Teste de função autonômica simpática

2.9.1.2.1 Resposta da pressão arterial sistólica ao ortostatismo

A pressão arterial sistólica (PAS) foi mensurada por meio da onda de pressão de pulso periférico captada pela fotopletismografia (Finometer PRO; Finapres Medical System, Holanda) na posição supina, durante o protocolo experimental. Ao final dos 15 minutos em supino, a PAS foi mensurada e anotado o valor. Após comando verbal, foi adotada a posição ortostática, e a PAS considerada após 2 minutos nesta posição. A queda da PAS ≤ 10 mmHg é considerada normal, entre 11 a 29 mmHg limítrofe e ≥ 30 mmHg é considerada anormal (EWING; CLARKE, 1982).

2.10 Análise dos dados

2.10.1 Análise da fragmentação da frequência cardíaca

A partir dos registros do ECG, as ondas R foram identificadas e os iRR foram calculados batimento a batimento por um software comercial (LabChart 8 PRO, ADInstruments, Nova Zelândia). Batimentos ectópicos ou detecções

incorretas foram identificados como artefatos e corrigidos na série dos iRR. Primeiro, a linha de base da série iRR foi calculada usando uma janela mediana móvel de 10 pontos de tamanho. Em seguida, duas linhas de tolerância foram criadas à medida que a linha de base se deslocava para cima e para baixo em 10% do valor médio da linha de base. Finalmente, todos os iRR situados acima ou abaixo das linhas de tolerância foram interpolados linearmente (SOLER et al., 2018).

Posteriormente, os mesmos 256 pontos de um trecho estável utilizados na análise da modulação autonômica cardiovascular, foram escolhidos para análise da FFC (Figura 17). Para a taxa de amostragem coletada de 1000 Hz, foi adotado um limite para diferenças entre dois iRR consecutivos de 1 ms. Portanto, diferenças de iRR inferiores a 1 ms foram assumidas como nenhuma diferença real e atribuídas um símbolo 0. As análises da FFC foram realizadas usando o software PyBioS Biomedical Signal Analysis (versão 1.4.1, 2021) (SILVA; FAZAN; MARIN-NETO, 2020).

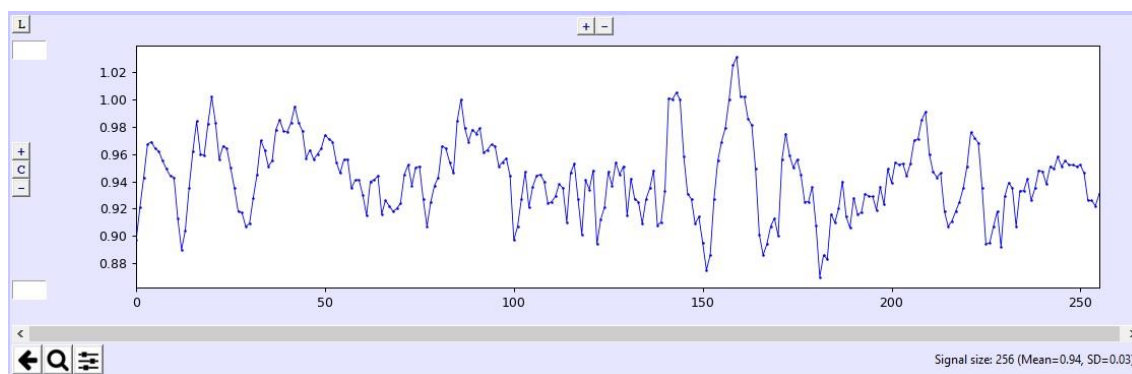


Figura 17. Ilustração de um trecho de 256 pontos do tacograma de um voluntário do estudo, na posição ortostática. Figura retirada do acervo da autora. Software PyBioS Biomedical Signal Analysis (versão 1.4.1, 2021) (SILVA; FAZAN; MARIN-NETO, 2020).

2.10.2 Análise da modulação autonômica cardiovascular

2.10.2.1 Extração das séries batimento a batimento

A avaliação da função autonômica cardiovascular consistiu na análise no domínio do tempo, da frequência e na análise espectral cruzada. Após a detecção do complexo QRS no ECG e do ápice da onda R, os demais ápices das ondas R subsequentes foram localizados usando uma interpolação

parabólica (PORTA et al., 1998). O período cardíaco (PC) foi calculado como a distância temporal entre os dois ápices consecutivos das ondas R. O valor máximo de PA encontrado no PC foi considerado como a pressão arterial sistólica (PAS). Batimentos ectópicos isolados foram interpolados linearmente utilizando os valores dos batimentos mais próximos que não foram afetados (PORTA et al., 2013).

A ocorrência de picos das ondas R e da PAS foram verificadas para evitar detecções incorretas ou não detectadas. A sequência de valores dos iRR em milissegundos (ms) e da PAS em mmHg foram as séries batimento a batimento usadas para análise espectral cruzada. Após a extração da série, foram escolhidas de maneira randômica sequências estáveis de 256 pontos de valores do PC e da PAS nas posições supina e ortostática (Figura 18) (TASK FORCE, 1996).

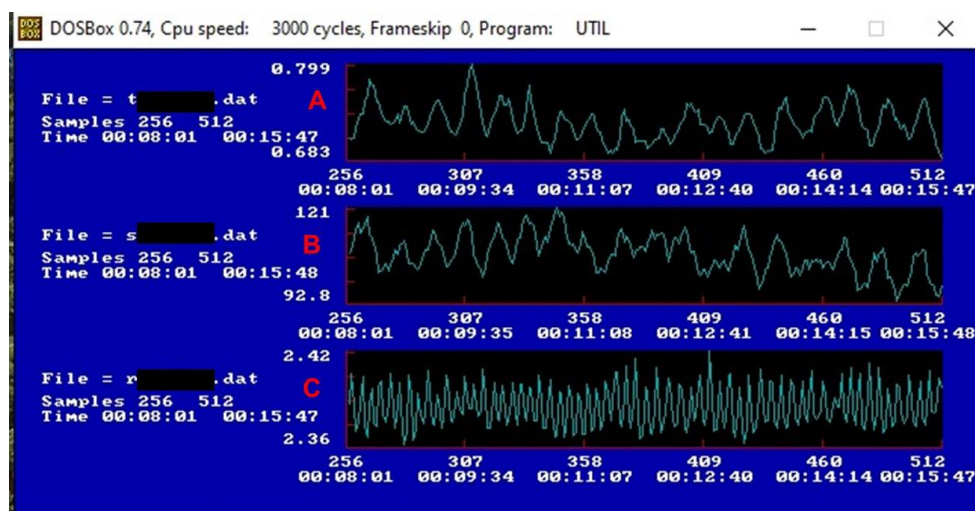


Figura 18. Ilustração de um trecho de 256 pontos do tacograma (A), sistograma (B) e respirograma (C) de um voluntário com diabetes, na posição ortostática. Figura retirada do acervo da autora. Programma di supporto (Ing Prof Alberto Porta, Milão, Itália, UTIL versão 3.5).

2.10.2.2 Domínio do tempo

No domínio do tempo, foram calculados a média do PC e da PAS [μ PC (ms) e μ PAS (mmHg)] e a variância do PC e da PAS [σ^2 PC (ms²) e σ^2 PAS (mmHg²)] (MAGAGNIN et al., 2011).

A sensibilidade barorreflexa (SBR) foi analisada pelo método da sequência (BERTINIERI et al., 1985). O método consiste na busca de

sequências com comprimento de quatro batimentos consecutivos caracterizados pelo aumento (sequência ascendente) ou redução (sequência descendente) do PC e da PAS, sendo referidas como sequências barorreflexas. Os critérios para considerar sequências barorreflexas foram: 1) variação total do PC maior que 5 ms; 2) variação total da PAS maior que 1 mmHg; e 3) coeficiente de correlação entre as séries $[PAS(i), PC(i)]$ maior que 0,85 (PORTA et al., 2013). A inclinação da linha de regressão entre as séries foi calculada e a média de todas as sequências foi representada como α_{SEQ} . A porcentagem de sequências barorreflexas foi representada como $\%SEQ$ (MARTÍNEZ-GARCÍA; LERMA; INFANTE, 2012). Uma representação esquemática do método está representada na Figura 19.

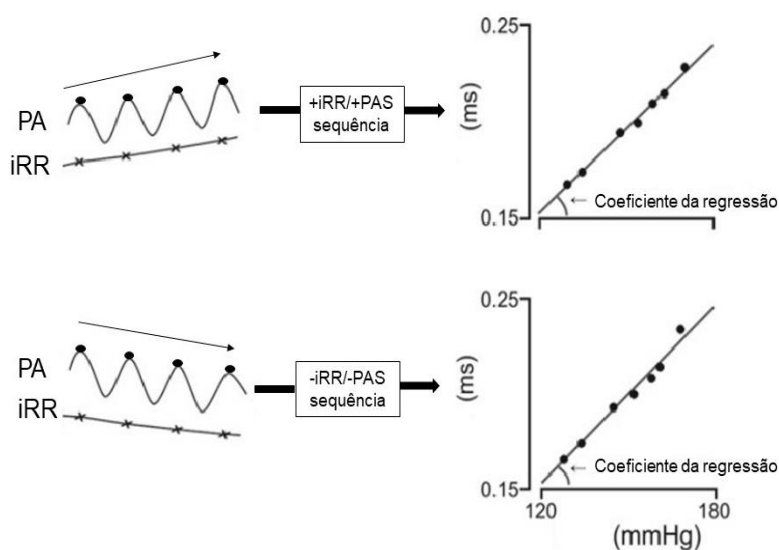


Figura 19. Ilustração do método da sequência. O algoritmo procura o pico da pressão arterial sistólica (PAS) e o intervalo RR (ou período cardíaco, PC) para sequências caracterizadas por um aumento ou diminuição das séries $[PAS(i), PC(i)]$. A regressão linear entre as mudanças na PAS e as mudanças no iRR é calculada, e o coeficiente da regressão é usado como estimativa da sensibilidade barorreflexa. Figura adaptada de Hildreth et al. (HILDRETH; GOODCHILD; PHILLIPS, 2013).

2.10.2.3 Domínio da frequência

No domínio da frequência, os índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS) foram analisados de acordo com o modelo autoregressivo (PORTA et al., 1998). Os componentes espectrais foram decompostos em bandas de baixa frequência (BF

de 0,04 Hz a 0,15 Hz) e alta frequência (AF de 0,15 Hz a 0,40 Hz) (TASK FORCE, 1996). O componente AF do período cardíaco (AF_{PC}) expresso em unidades absolutas (ms^2) representa a modulação vagal cardíaca (AKSELROD et al., 1981) e o componente BF (BF_{PC}) em unidades normalizadas, a modulação simpática cardíaca (TASK FORCE, 1996). Já o componente BF da pressão arterial sistólica (BF_{PAS}) expresso em unidades absolutas ($mmHg^2$) reflete a modulação simpática direcionada aos vasos sanguíneos (PAGANI et al., 1988). As bandas BF e AF das séries [(PC e PAS)] foram utilizadas no cálculo da SBR no domínio da frequência.

A SBR avaliada no domínio da frequência, foi baseada no método espectral (PAGANI et al., 1988) e na função de transferência (PINNA et al., 2002; PORTA et al., 2000). O ganho na banda de BF (αBF) foi calculado por meio da raiz quadrada da razão BF_{PC}/BF_{PAS} , e o ganho na banda de AF (αAF), pela raiz quadrada da razão AF_{PC}/AF_{PAS} (PORTA et al., 2013), como demonstrado na Figura 20.

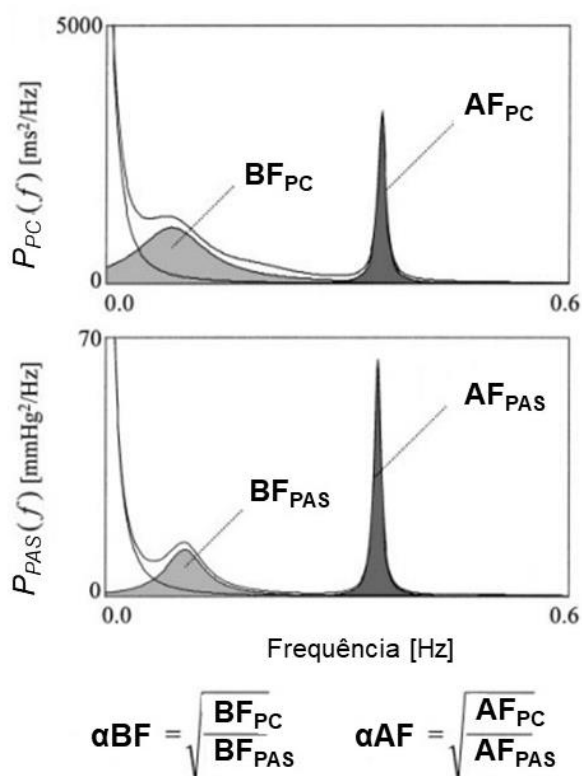


Figura 20. Ilustração do cálculo da sensibilidade barorreflexa (SBR) no domínio da frequência. Espectro de potência de uma série do PC e da PAS, e as fórmulas para o cálculo dos índices da SBR em baixa e alta frequência. P: potência; PAS: pressão arterial sistólica; PC: período cardíaco; BF: baixa frequência; AF: alta frequência. Figura adaptada de Nollo et al. (NOLLO et al., 2001).

2.10.2.4 Espectral cruzada

A SBR baseada na função de transferência foi fundamentada no cálculo da razão do módulo de espectro cruzado PC-PAS com o espectro de potência PAS. A SBR foi calculada por amostragem da magnitude da função de transferência em correspondência com a média ponderada das frequências centrais dos componentes BF e AF encontrados na série da PAS, sendo que os pesos eram as potências dos componentes. A SBR na função de transferência foi indicada como α_{FTBF} e α_{FTAF} (PORTA et al., 2013). A função de transferência descreve a transferência de potência da PAS (entrada) para o RR (saída), ou seja, o ganho (α) representa quanto o sinal de saída se modifica para um dado sinal de entrada (NOLLO et al., 2005).

Para checar a alta correlação das séries PC-PAS, indicando a presença de uma associação significativa entre PC e PAS, e uma fase negativa do PC-PAS, indicando atraso na mudança do PC em relação as variações da PAS, foi utilizado o cálculo da coerência ao quadrado (K^2_{PC-PAS}) e espectro da fase (Ph_{PC-PAS}) (DE BOER; KAREMAKER; STRACKEE, 1985).

A função de coerência fornece a força do acoplamento linear entre oscilações síncronas que ocorrem no PC e PAS em função da frequência. Se atingir o valor 0, indica ausência de acoplamento entre as séries do PC e PAS. Valores próximos a 1 indicam acoplamento total entre as séries (DE BOER; KAREMAKER; STRACKEE, 1985). A fórmula da coerência pode ser conferida abaixo.

$$\gamma^2_{sap,rr}(f) = \frac{|P_{rr,sap}(f)|^2}{P_{rr}(f)P_{sap}(f)}$$

O $\gamma^2_{sap,rr}(f)$ representa a coerência, e foi calculado a razão do módulo do PC e PAS ao quadrado pelo produto das séries do PC e PAS.

A fase representa a relação temporal entre as séries, ou seja, o atraso entre PC e a PAS (Ph_{PC-PAS}). A fase foi o espectro cruzado do PC-PAS, expresso

em radianos. Valores negativos indicam que houve atraso entre as séries (NOLLO et al., 2005). O espectro cruzado foi estimado pelo modelo autoregressivo bivariado (PORTA et al., 2000).

2.11 Análise estatística

O teste de *Shapiro-Wilk* foi utilizado para avaliar a normalidade e a distribuição dos dados de cada variável. Os dados descritivos estão apresentados como média $\pm$ desvio padrão, mediana (primeiro e terceiro quartis) e porcentagem. Variável categórica, como o sexo foi analisada pelo teste de Qui-Quadrado. Características clínicas, ecocardiográficas e índices da FFC foram avaliadas usando o teste t de *Student* não pareado para distribuição normal, e o teste de *Mann-Whitney* para distribuição não-normal.

O teste de *Mann-Whitney* foi usado para comparar as respostas da FFC entre os grupos, e o teste de *Wilcoxon* para comparar o efeito da mudança postural na FFC em cada grupo (DM2 sem NAC e DM2 com NAC). Os resultados são apresentados como mediana (primeira e terceiro quartis).

A análise de variância de duas vias de medidas repetidas (teste de *Student-Newman-Keuls* para comparações múltiplas, um fator de repetição) foi aplicado aos índices de modulação autonômica cardiovascular para detectar diferenças entre as condições experimentais (supino e ortostatismo) com o mesmo grupo (DM2 sem NAC e DM2 com NAC), e entre os grupos dentro da mesma condição experimental (interação).

As correlações entre os índices da FFC, os índices da modulação autonômica, bem como os índices ecocardiográficos foram avaliados pelo teste de correlação de *Spearman* e as magnitudes foram baseadas na classificação de Munro: “pouca ou nenhuma correlação” (0,00 a 0,25), “baixa” (0,26 a 0,49), “moderada” (0,50 a 0,69), “alta” (0,70 a 0,89), “muito alta” (0,90 a 1,00) (MUNRO, 2001).

O cálculo amostral foi calculado *a priori*, considerando as variáveis PIP e W_3 . O tamanho do efeito foi obtido considerando a diferença entre duas médias independentes (grupo DM2 sem NAC vs grupo DM2 com NAC) nas posturas supina e ortostática, resultando em um menor tamanho de efeito [0,738 ($F = 2,001$)] para a variável PIP. Foram definidos valores de 5% para o erro de

probabilidade do tipo I (α), e de 80% para o erro de probabilidade do tipo II (β), resultando em um mínimo de 30 indivíduos para cada grupo.

A análise estatística e o cálculo amostral foram realizados usando softwares comerciais (Sigmaplot, Systat Software, Inc., Chicago, IL, versão 11.0 e G*Power, Universität Kiel, Alemanha, versão 3.1.9.7, respectivamente). Valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

3. RESULTADOS

Inicialmente, 344 indivíduos foram recrutados para o estudo. No entanto, 269 não atenderam aos critérios de inclusão. Depois de serem rastreados para elegibilidade, 11 indivíduos foram excluídos das análises. A amostra final foi composta por 64 indivíduos, sendo 36 sujeitos DM2 sem NAC (homens, $n=19$; mulheres, $n=17$) e 28 sujeitos DM2 com NAC (homens, $n=17$; mulheres, $n=11$). O fluxograma do estudo pode ser observado na Figura 21.

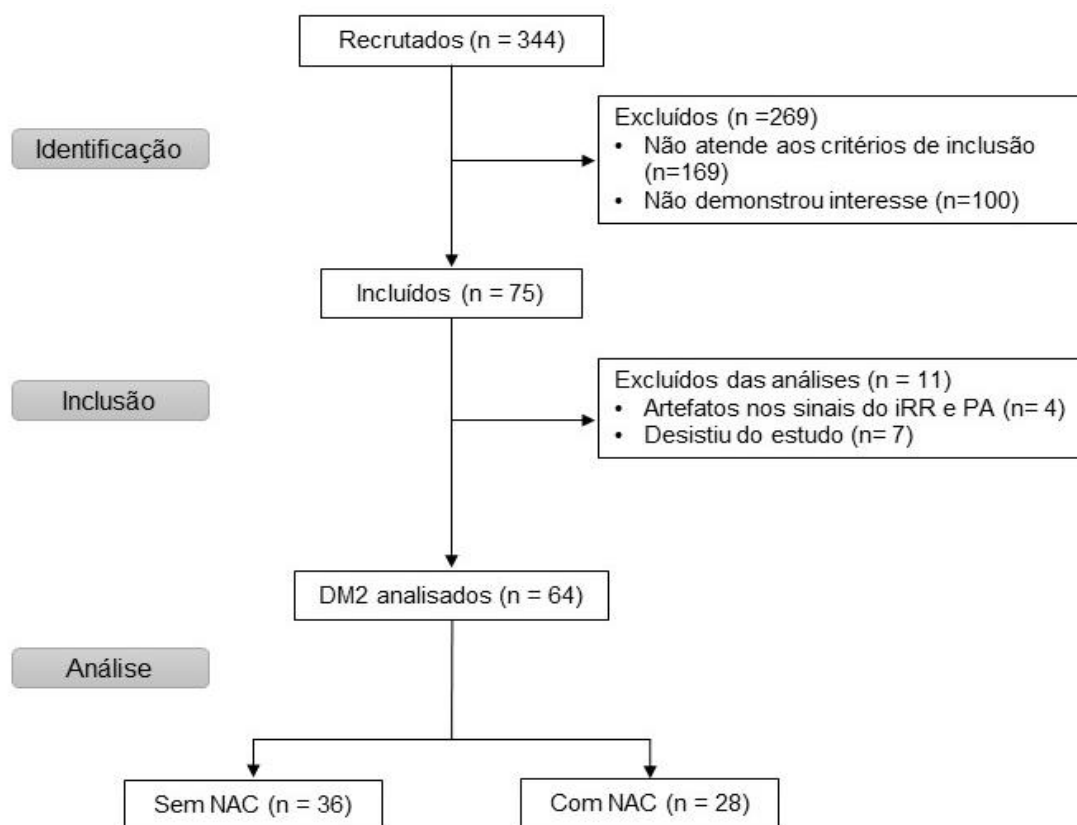


Figura 21. Fluxograma da inclusão de indivíduos no estudo. iRR: intervalo R-R do eletrocardiograma; PA: pressão arterial; DM2: diabetes mellitus tipo 2; NAC: neuropatia autonômica cardiovascular.

Os indivíduos foram divididos em dois grupos a partir da quantidade de testes autonômicos cardiovasculares anormais. O grupo DM2 sem NAC (n=36) foi composto por indivíduos com 0 (zero) teste autonômico cardiovascular anormal, e o grupo DM2 com NAC (n=28) por indivíduos com 1 (um) ou mais testes autonômicos anormais.

A Tabela 5 mostra as principais características antropométricas e clínicas dos sujeitos estudados. A idade, peso, altura, IMC, quantidade de gordura e massa magra foram semelhantes entre os grupos ($P>0,05$). Apenas a dobra cutânea da panturrilha foi maior no grupo sem NAC. Todos os valores dos testes autonômicos cardiovasculares foram diferentes entre os grupos. A resposta da FC aos testes autonômicos cardiovasculares (razão E:I, razão 30:15 e índice de Valsalva) foram menores no grupo com NAC. A resposta da PAS ao ortostatismo, score de Ewing e duração do diabetes foram maiores no grupo com NAC comparado aos sem NAC ($P<0,05$). O estágio precoce de neuropatia esteve presente na maioria dos indivíduos do grupo com NAC. Os exames laboratoriais foram semelhantes entre os grupos e a maioria era sedentário ou muito sedentário.

A maior parte dos indivíduos com e sem NAC faziam uso de hipoglicemiantes orais, anti-hipertensivos, e 46,42% dos indivíduos com NAC usavam hipolipemiantes.

Tabela 5. Características antropométricas, clínicas e laboratoriais dos sujeitos estudados.

	Diabetes tipo 2 (n= 64)		
	Sem NAC (n= 36)	Com NAC (n = 28)	Valor-P
Características			
Idade (anos)	56 (49 – 61)	60 (55 – 62)	0,165
Masculino (n, %)	19 (52,77)	17 (60,71)	0,703 [†]
Feminino (n, %)	17 (47,22)	11 (39,28)	
Peso (Kg)	82,18 ± 14,01	82,15 ± 12,83	0,993
Altura (cm)	165,63 ± 9,96	169,07 ± 9,51	0,168
IMC (Kg/m ²)	29,86 ± 3,65	28,86 ± 4,72	0,345
Massa de gordura corporal (Kg)	30,60 ± 7,76	27,86 ± 9,48	0,208
Massa muscular (Kg)	29,26 ± 6,26	0,76 ± 5,91	0,334
Percentual de gordura (%)	36,55 ± 7,17	33,25 ± 8,76	0,103
Dobra cutânea de panturrilha (mm)	13,35 ± 2,87	11,08 ± 3,08	0,009*
Duração do diabetes (anos)	8 (6 – 12)	15 (9 – 20)	0,002*
≤ 5 anos (n, %)	8 (22,22)	4 (14,28)	-
6 – 10 anos (n, %)	16 (44,44)	5 (17,85)	-
> 10 anos (n, %)	12 (33,33)	19 (67,85)	-
Fatores de risco (n, %)			
Hipertensão arterial	23 (63,88)	15 (53,57)	-
Dislipidemia	22 (61,11)	16 (61,53)	-
COVID-19 prévio	16 (44,44)	14 (50,00)	-
Estágio NAC (n, %)			
Precoce	0 (0)	17 (60,71)	-
Definido	0 (0)	10 (35,71)	-
Severo	0 (0)	1 (3,57)	-
Testes autonômicos cardiovasculares			
Resposta da FC ao ortostatismo (30:15)	1,11 (1,05 – 1,17)	1,06 (1,01 – 1,10)	0,008*
Resposta da FC à ASR (E:I)	1,20 (1,16 – 1,29)	1,08 (1,05 – 1,10)	<0,001*
Resposta da FC à manobra de Valsalva	1,45 (1,33 – 1,63)	1,32 (1,26 – 1,52)	0,023*
Resposta da PAS ao ortostatismo (mmHg)	11 (5 – 15)	27 (11 – 40)	0,002*
Score de Ewing	0,00 (0,00 – 0,50)	1,00 (1,00 – 1,50)	<0,001*
Exames laboratoriais			
Glicemia em jejum (mg/dL)	146 (121 – 204)	170 (132 – 234)	0,172
Insulina (uU/mL)	11,55 (7,25 – 16,80)	12,00 (7,45 – 21,30)	0,512
HbA1c (%)	8,10 ± 1,69	8,99 ± 2,33	0,081
PCR (mg/L)	2,06 (1,36 – 3,48)	1,77 (0,87 – 3,36)	0,347
Ureia (mg/dL)	36,00 (29,00 – 41,00)	34,50 (30,00 – 39,00)	0,839
Creatinina (mg/dL)	0,83 (0,70 – 0,97)	0,91 (0,75 – 1,08)	0,165
Colesterol Total (mg/dL)	180 (146 – 208)	188 (161 – 196)	0,740
HDL-colesterol (mg/dL)	46,69 ± 9,14	43,35 ± 7,72	0,127
LDL-colesterol (mg/dL)	107,00 (82,50 – 129,50)	112,50 (94,50 – 129,00)	0,375
VLDL-colesterol (mg/dL)	24,50 (20,00 – 32,00)	23,50 (17,00 – 27,00)	0,264
Triglicérides (mg/dL)	138,00 (104,00 – 196,50)	126,00 (81,00 – 156,50)	0,236

Questionário Baecke

Índice ocupacional	2,81 (2,50 – 3,37)	2,93 (2,43 – 3,18)	0,860
Índice atividade esportiva	2,25 (1,75 – 2,62)	2,00 (1,75 – 2,50)	0,269
Índice atividade de lazer	2,37 (1,75 – 3,00)	2,50 (2,00 – 3,00)	0,623
Total absoluto	7,75 (6,25 – 8,25)	7,81 (6,68 – 8,25)	0,951

Classificação do Baecke (n, %)

Ativo	13 (36,11)	9 (32,14)	-
Sedentário	17 (47,22)	14 (50,00)	-
Muito sedentário	6 (16,66)	4 (14,28)	-

Medicamentos (n, %)

Hipoglicemiante oral	27 (75,00)	14 (50,00)	-
Hipoglicemiante oral + insulina	5 (13,88)	10 (35,71)	-
Insulina	3 (8,33)	3 (10,71)	-
Sem medicamento (dieta)	1 (2,77)	1 (3,57)	-
Antagonista dos receptores de angiotensina	20 (55,55)	14 (50,00)	-
Bloqueador do canal de cálcio	1 (2,77)	2 (7,14)	-
Hidroclorotiazida	1 (2,77)	1 (3,57)	-
Inibidor de ECA	0 (0)	1 (3,57)	-
Hipolipemiante	20 (55,55)	13 (46,42)	-

Os dados estão apresentados como média $\pm$ desvio padrão; mediana (intervalos interquartis) e número de casos (%). NAC: neuropatia autonômica cardiovascular; IMC: índice de massa corporal; FC: frequência cardíaca; ASR: arritmia sinusal respiratória; E:I: expiração: inspiração; PAS: pressão arterial sistólica; HbA1c: hemoglobina glicada; PCR: proteína C-reativa; HDL: (do inglês: *high-density lipoproteins*, lipoproteínas de alta densidade); LDL: (do inglês: *low-density lipoproteins*, lipoproteínas de baixa densidade); VLDL: (do inglês: *very-low-density lipoproteins*, lipoproteínas de muita baixa densidade); ECA: enzima conversora de angiotensina. * $P < 0,05$ para diferença significativa entre os grupos, pelo teste t de Student ou teste de Mann-Whitney. † $P > 0,05$ para o teste de Qui-Quadrado.

3.1 Fragmentação da frequência cardíaca

A Tabela 6 mostra os índices da FFC entre os grupos com e sem NAC nas posições supino e ortostatismo. Em relação a posição supina, não houve diferença entre os grupos para a porcentagem de pontos de inflexão (PIP), porcentagem de palavras com zero pontos de inflexão (W_0), porcentagem de palavras com um ponto de inflexão (W_1) e porcentagem de palavras com dois pontos de inflexão (W_2). No entanto, a porcentagem de palavras com três pontos de inflexão (W_3) foi maior no grupo DM2 com NAC em comparação com o grupo DM2 sem NAC ($P = 0,041$).

A porcentagem de palavras com pontos de inflexão do tipo *hard* (W^H) foi menor no grupo DM2 com NAC em comparação com sujeitos sem NAC ($P = 0,011$). Por outro lado, a porcentagem de palavras com pontos de inflexão do tipo *soft* (W^S) e *mixed* (W^M) foram maiores no grupo DM2 com NAC em

comparação com o grupo DM2 sem NAC ($P = 0,030$, $P = 0,022$), respectivamente.

Não houve diferença entre os grupos para os índices da FFC na posição ortostática ($P > 0,05$).

Tabela 6. Comparação entre os grupos para os índices da fragmentação da frequência cardíaca.

	SUPINO			ORTOSTATISMO		
	Diabetes tipo 2 (n = 64)		Valor-P	Diabetes tipo 2 (n = 64)		Valor-P
	Sem NAC (n = 36)	Com NAC (n = 28)		Sem NAC (n = 36)	Com NAC (n = 28)	
PIP	51,38 (47,23 – 57,70)	52,37 (48,02 – 57,11)	0,736	54,54 (47,62 – 57,90)	56,40 (50,79 – 63,04)	0,552
W₀	5,17 (1,59 – 11,15)	6,97 (3,78 – 10,15)	0,285	5,17 (2,39 – 13,14)	6,57 (3,58 – 9,74)	0,569
W₁	41,03 (29,48 – 49,60)	40,83 (30,08 – 46,21)	0,626	37,25 (30,47 – 46,81)	33,26 (25,89 – 44,62)	0,706
W₂	43,42 (33,06 – 56,57)	41,03 (35,45 – 46,01)	0,424	40,23 (34,66 – 45,41)	38,84 (32,86 – 42,54)	0,276
W₃	6,57 (4,58 – 12,15)	11,55 (6,57 – 16,93)	0,041*	10,95 (6,57 – 20,12)	19,32 (10,75 – 26,09)	0,073
W^H	84,06 (79,08 – 90,23)	79,08 (66,33 – 83,46)	0,011*	78,68 (66,73 – 84,26)	75,49 (60,64 – 83,66)	0,372
W^S	3,18 (1,59 – 5,97)	5,37 (2,59 – 10,55)	0,030*	5,37 (2,78 – 9,56)	4,78 (2,98 – 9,76)	0,776
W^M	5,97 (3,58 – 8,36)	8,96 (5,17 – 11,95)	0,022*	8,96 (6,57 – 11,95)	8,96 (6,97 – 20,48)	0,516

Os dados estão apresentados como mediana (intervalos interquartis). NAC: neuropatia autonômica cardiovascular; PIP: porcentagem de pontos de inflexão; W₀: porcentagem de palavras com zero ponto de inflexão; W₁: porcentagem de palavras com um ponto de inflexão; W₂: porcentagem de palavras com dois pontos de inflexão; W₃: porcentagem de palavras com três pontos de inflexão; W^H: porcentagem de palavras com pontos de inflexão do tipo *hard*; W^S: porcentagem de palavras com pontos de inflexão do tipo *soft*; W^M: porcentagem de palavras com pontos de inflexão do tipo *mixed*. * $P < 0,05$ para diferença significativa entre os grupos nas posições supino e ortostatismo, pelo teste de *Mann-Whitney*.

A comparação intragrupo, mostrou que não houve diferença entre as posições supino e ortostática para a PIP, W₀, W₁ e W₂ ($P > 0,05$). Tanto o grupo sem NAC quanto o grupo com NAC, apresentaram aumento do W₃ ao adotarem a posição ortostática ($P = 0,011$, $P = 0,018$, respectivamente) (Figura 22A, 22B e 22C).

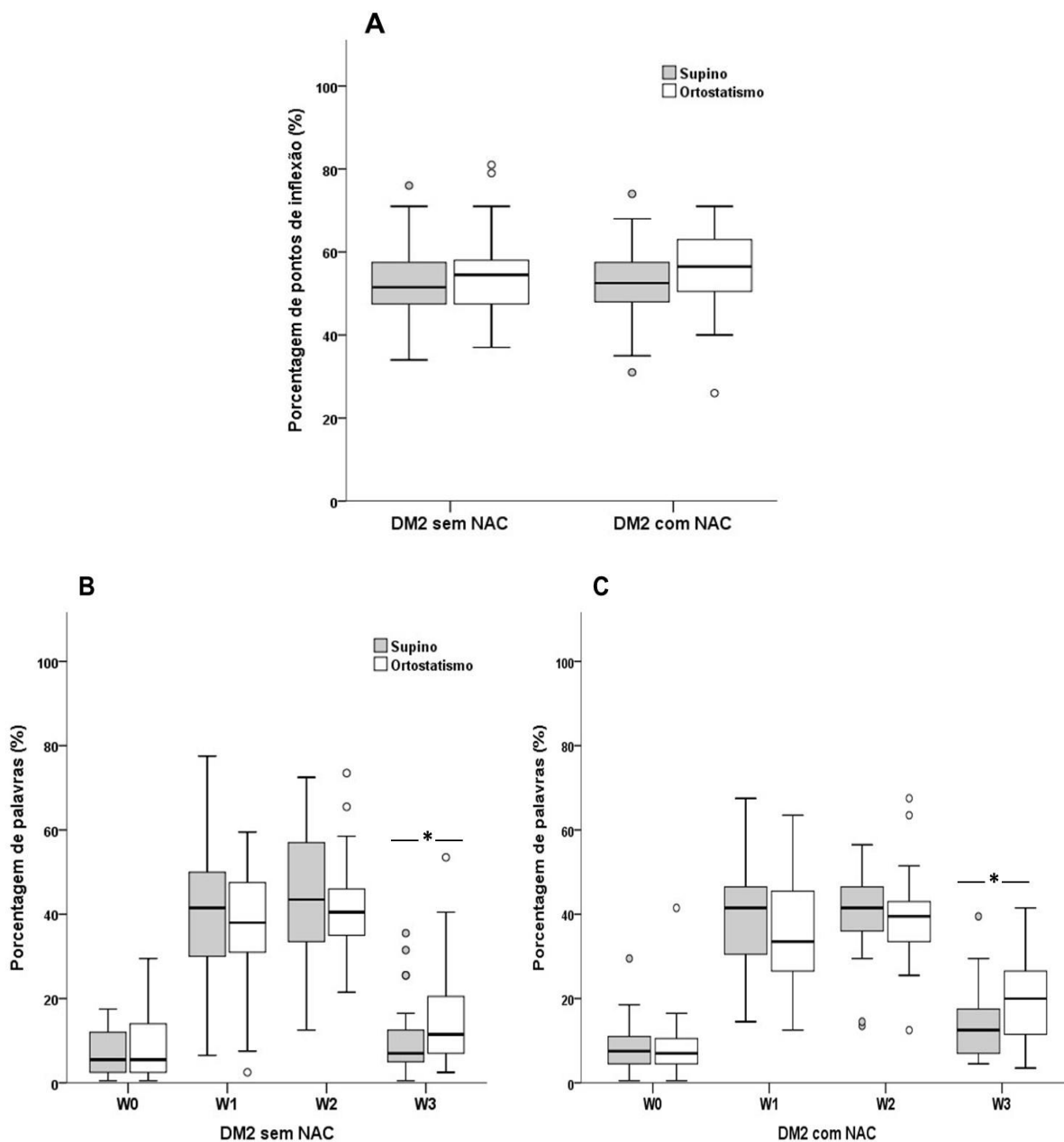


Figura 22. Caracterização intragrupo da fragmentação da frequência cardíaca, considerando o número de palavras. (A) Porcentagens de pontos de inflexão (PIP) para os grupos sem e com NAC nas posições supino e ortostatismo. (B, C) Porcentagens de palavras com zero (W_0), um (W_1), dois (W_2) e três (W_3) pontos de inflexão para o grupo sem NAC e com NAC em supino e ortostatismo, respectivamente. *Diferença significativa em relação a postura dentro de cada grupo com $P < 0,05$ pelo teste de *Wilcoxon*.

A porcentagem de palavras W^H reduziu e as porcentagens de palavras W^S e W^M aumentaram em ortostatismo comparado com a posição supina no grupo DM2 sem NAC ($P < 0,001$, $P = 0,001$, $P < 0,001$, respectivamente), (Figura 23A). Não houve diferença entre as posições para as porcentagens de palavras W^H , W^S e W^M no grupo com NAC ($P > 0,05$) (Figura 23B).

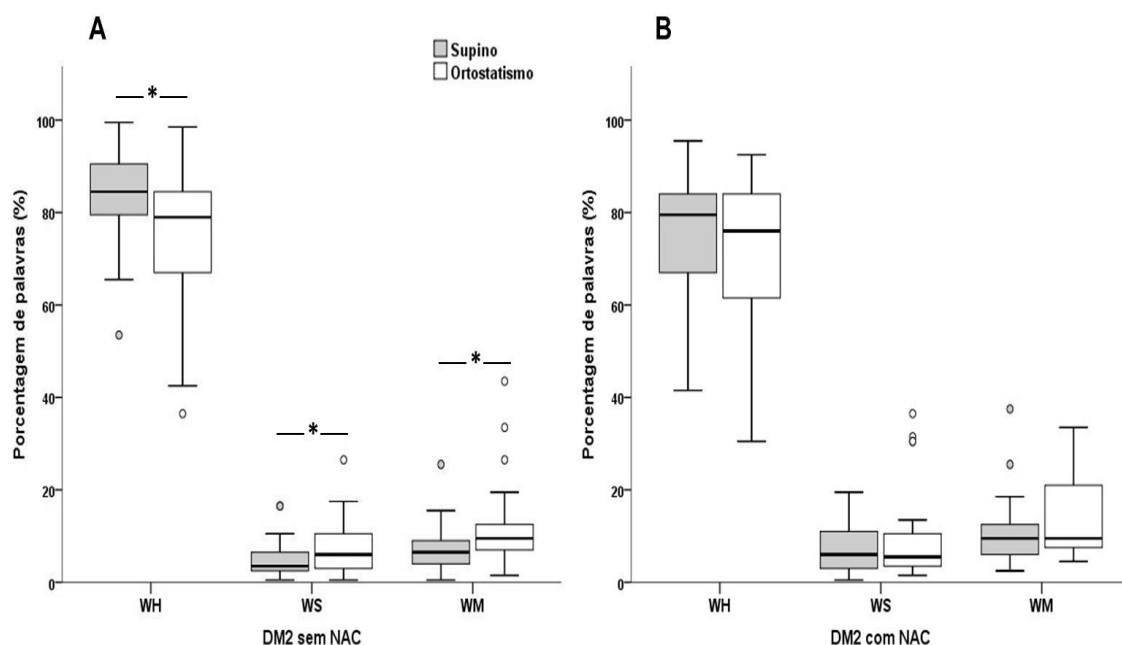


Figura 23. Caracterização intragrupo da fragmentação da frequência cardíaca, considerando os tipos de palavras. (A, B) Porcentagens de palavras com inflexões do tipo *hard* (W^H), *soft* (W^S) e *mixed* (W^M) para os grupos sem NAC e com NAC em supino e ortostatismo, respectivamente. *Diferença significativa em relação a postura dentro de cada grupo com $P < 0,05$ pelo teste de Wilcoxon.

3.2 Modulação autonômica cardiovascular

A Tabela 7 mostra a caracterização da modulação autonômica cardiovascular. No domínio do tempo, ambos os grupos apresentaram redução da μPC ($P < 0,001$) ao adotarem a posição ortostática. A sensibilidade barorreflexa (αSEQ) reduziu apenas dentro do grupo sem NAC após mudança para o ortostatismo ($P = 0,017$). No domínio da frequência, o ganho da sensibilidade barorreflexa pelo método espectral na banda de BF (αBF) reduziu dentro do grupo DM2 sem NAC em ortostatismo ($P < 0,001$). Já o ganho da sensibilidade barorreflexa pelo método espectral na banda de AF (αAF) reduziu dentro do grupo DM2 com NAC após mudança para o ortostatismo ($P = 0,002$).

Na análise espectral cruzada, o ganho da função de transferência na banda de BF ($\alpha FTBF$) reduziu após mudança para o ortostatismo dentro dos dois grupos ($P < 0,001$), indicando que ambos os grupos responderam ao estímulo simpático. Já o $\alpha FTAF$ reduziu significativamente em ortostatismo apenas dentro

do grupo sem NAC ($P=0,018$). A K^2_{PC-PAS} AF foi maior no grupo DM2 sem NAC, comparado ao grupo com NAC na posição supina ($P=0,019$).

Tabela 7. Índices da modulação autonômica cardiovascular dos sujeitos estudados.

	Diabetes tipo 2 (n = 64)				Valor-P		
	Sem NAC (n = 36)		Com NAC (n = 28)				
	SUPINO	ORTOSTATISMO	SUPINO	ORTOSTATISMO	Grupo	Posição	Interação
Domínio do tempo							
μPC (ms)	865,52 ± 96,03	774,69 ± 112,94 *	849,64 ± 123,16	769,56 ± 126,09 *	0,703	<0,001	0,532
σ²PC (ms²)	1178,34 ± 1491,24	816,42 ± 1407,98	803,58 ± 1133,79	456,35 ± 611,84	0,153	0,058	0,968
μPAS (mmHg)	136,88 ± 21,07	140,64 ± 45,91	134,24 ± 22,91	136,66 ± 24,84	0,638	0,384	0,849
σ²PAS (mmHg²)	34,94 ± 43,09	57,54 ± 172,08	31,83 ± 31,21	61,85 ± 117,17	0,976	0,179	0,849
αSEQ (ms/mmHg)	6,15 ± 3,69	4,08 ± 4,01 *	5,91 ± 5,17	4,42 ± 4,96	0,961	0,017	0,689
%SEQ	3,98 ± 3,33	4,43 ± 3,79	3,38 ± 4,22	3,96 ± 4,37	0,521	0,347	0,902
Domínio da frequência							
AF _{PC} (ms²)	372,44 ± 675,02	240,67 ± 672,00	277,12 ± 695,27	101,48 ± 215,12	0,345	0,099	0,812
BF _{PC} (u.n)	49,45 ± 25,55	59,09 ± 28,37	50,82 ± 27,01	60,09 ± 25,96	0,831	0,057	0,964
BF _{PAS} (mmHg²)	9,22 ± 11,33	16,20 ± 16,40	14,56 ± 27,76	17,11 ± 22,87	0,451	0,098	0,438
αBF (ms/mmHg)	7,31 ± 4,91	3,79 ± 2,28 *	5,75 ± 6,30	3,10 ± 3,18	0,602	<0,001	0,178
αAF (ms/mmHg)	8,27 ± 5,86	6,07 ± 6,57	7,63 ± 8,07	4,03 ± 4,21 *	0,316	0,002	0,434
Espectral cruzada							
K² _{PC-PAS} BF	0,77 ± 0,15	0,70 ± 0,24	0,71 ± 0,20	0,64 ± 0,25	0,166	0,061	1,000
Ph _{PC-PAS} BF (rad)	-1,24 ± 0,40	-1,32 ± 0,52	-1,40 ± 1,14	-1,32 ± 0,84	0,594	0,959	0,502
α FT BF (ms/mmHg)	8,14 ± 6,71	4,74 ± 3,42 *	6,96 ± 5,92	3,16 ± 3,73 *	0,218	<0,001	0,977
K² _{PC-PAS} AF	0,90 ± 0,07 §	0,83 ± 0,16	0,78 ± 0,19	0,77 ± 0,24	0,019	0,128	0,279
Ph _{PC-PAS} AF (rad)	-0,22 ± 0,51	-0,18 ± 0,76	-0,14 ± 0,65	-0,09 ± 1,04	0,604	0,689	0,984
α FT AF (ms/mmHg)	10,13 ± 8,59	6,08 ± 5,13 *	7,27 ± 7,33	5,14 ± 7,04	0,140	0,018	0,458

Os dados estão apresentados como média ± desvio padrão. NAC: neuropatia autonômica cardiovascular. μ: média; PC: período cardíaco; σ²: variância; PAS: pressão arterial sistólica; αSEQ: sequência barorreflexa; %SEQ: porcentagem da sequência; AF: alta frequência; BF: baixa frequência; ms: milissegundos; u.n: unidades normalizadas; αBF e αAF: sensibilidade barorreflexa nas bandas de BF e AF; K²_{PC-PAS} BF e K²_{PC-PAS} AF: coerência (PC-PAS) nas bandas BF e AF; Ph_{PC-PAS} BF e Ph_{PC-PAS} AF: fase (PC-PAS) nas bandas BF e AF; rad: radiano; αFTAF e αFTBF: ganho da função de

transferência nas bandas BF e AF. § $P < 0,05$ entre os grupos; * $P < 0,05$ entre as posições (ANOVA mista de duas vias com post-hoc de *Student-Newman-Keuls*).

3.3 Função cardíaca

A Tabela 8 mostra as variáveis da função cardíaca dos grupos estudados e os valores de normalidade (LANG et al., 2015). A espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo foi maior no grupo DM2 com NAC ($P = 0,012$), comparado ao grupo sem NAC. Não houve diferença entre os grupos para as demais variáveis da função cardíaca e da espessura médio-intimal carotídea ($P > 0,05$).

Tabela 8. Caracterização da função cardíaca dos sujeitos estudados.

	Diabetes tipo 2 (n= 64)		Valor-P	Referência
	Sem NAC (n= 36)	Com NAC (n = 28)		
Variáveis morfológicas				
Diâmetro diastólico da aorta (mm)	31,08 ± 3,79	30,85 ± 4,05	0,819	25-35
Diâmetro ântero-posterior do AE (mm)	36,83 ± 4,95	37,14 ± 5,02	0,806	28-39
Diâmetro diastólico do VE (mm)	44,36 ± 3,16	45,03 ± 3,70	0,435	42-58
Espessura relativa da parede do VE	0,41 ± 0,06	0,44 ± 0,07	0,126	≤ 0,42
Massa do VE indexado (g/m²)	65,50 (60,50 – 78,50)	78,50 (66,00 – 90,00)	0,057	≤ 102 - 115
Volume do AE indexado (mL/m²)	25,50 (20,00 – 27,00)	25,00 (21,00 – 28,00)	0,465	< 34
Variáveis morfométricas				
Espessura diastólica do SIV (mm)	9,50 (8,50 – 11,00)	9,50 (9,00 – 11,50)	0,363	6 - 10
Espessura diastólica da PP do VE (mm)	8,50 (8,00 – 10,00)	10,00 (9,00 – 10,00)	0,012*	6 - 10
Diâmetro sistólico do VE (mm)	26,50 ± 3,39	26,67 ± 3,60	0,840	25 - 40
Variáveis da função diastólica				
E mitral (cm/s)	70,72 ± 16,78	69,00 ± 16,87	0,686	-
A mitral (cm/s)	74,50 (68,50 – 86,00)	79,00 (61,50 – 91,00)	0,745	-
E/A mitral	0,95 ± 0,28	0,93 ± 0,33	0,885	>0,8 ou <2,0
E' mitral septal (cm/s)	8,00 (6,50 – 9,00)	7,00 (6,00 – 9,00)	0,743	8 - 10
E/E' mitral	7,62 ± 1,90	7,91 ± 2,27	0,580	< 14
E tricúspide (cm/s)	56,58 ± 12,70	55,53 ± 13,24	0,749	35-73
A tricúspide (cm/s)	49,50 (41,50 – 59,50)	54,50 (47,50 – 63,00)	0,239	21-58
E' tricúspide (cm/s)	10,47 ± 2,40	10,71 ± 2,80	0,712	> 7,8
E/A tricúspide	1,14 ± 0,35	1,06 ± 0,40	0,398	>0,8 ou <2,0
E/E' tricúspide	5,59 ± 1,43	5,52 ± 1,90	0,866	< 6
Variáveis de função sistólica				
S' mitral (cm/s)	8,25 (8,00 – 10,00)	8,00 (8,00 – 9,50)	0,654	> 7,5
Fração de ejeção (%)	70,30 ± 8,11	71,53 ± 6,60	0,517	≥ 52
Strain global longitudinal (%)	-17,50 (-18,37 – -16,70)	-18,00 (-18,90 – -15,50)	0,509	>-20
Espessura médio-intimal de carótida				
Direita (mm)	0,57 (0,50 – 0,68)	0,56 (0,49 – 0,67)	0,887	< 1,5
Esquerda (mm)	0,61 (0,51 – 0,71)	0,54 (0,49 – 0,67)	0,180	< 1,5

Os dados estão apresentados como média ± desvio padrão e mediana (intervalos interquartis). NAC: neuropatia autonômica cardiovascular; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; PP: parede posterior; SIV: septo interventricular; E: velocidade do

fluxo mitral na fase de enchimento rápido; A: velocidade do fluxo mitral na fase de contração atrial; E': velocidade de deslocamento longitudinal do anel mitral no Doppler tecidual; E' tricúspide: velocidade de enchimento inicial da tricúspide; A tricúspide: velocidade de fluxo tricúspide decorrente da contração atrial; E' tricúspide: velocidade diastólica inicial; S': velocidade de deslocamento longitudinal sistólica do anel mitral. *P < 0,05 para diferença significativa entre os grupos do teste t de *Student* ou teste de *Mann-Whitney*.

3.4 Índices da FFC e sua correlação com a modulação autonômica cardiovascular

A porcentagem de palavras W_3 correlacionou-se moderadamente com a $K^2_{PC-PASAF}$ (Figura 24C) na posição supina. Baixas correlações foram encontradas para PIP, W_0 , W_1 , W^H e W^S com os índices de $K^2_{PC-PASAF}$ e BF_{PC} nu (Figura 24A, 24B, 24D, 24E, 24F, respectivamente) na posição supina.

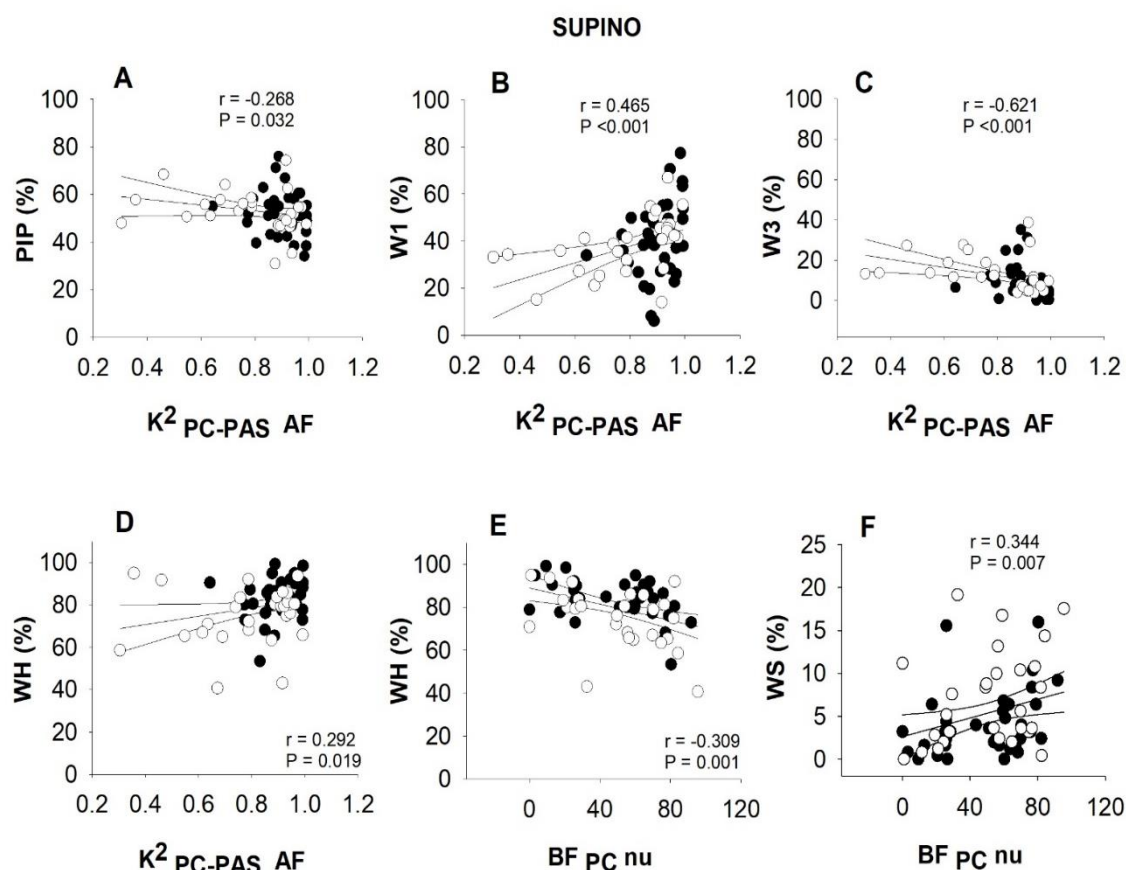


Figura 24. Correlação entre os índices da fragmentação da frequência cardíaca e os índices da modulação autonômica cardiovascular de indivíduos DM2 com e sem NAC, na posição supina. (A, B, C, D) Correlações entre porcentagem de pontos de inflexão (PIP), porcentagem de palavras com um (W_1), três (W_3) pontos de inflexões e a porcentagem de palavras com inflexão do tipo *hard* (W^H), com o acoplamento cardiovascular na banda de alta frequência. (E, F) Correlações entre a porcentagem de palavras com pontos de inflexão do tipo *hard* (W^H) e *soft* (W^S) com a modulação simpática cardíaca em unidades normalizadas. Círculos fechados: grupo DM2 sem NAC. Círculos abertos: grupo DM2 com NAC. $P < 0,05$ e coeficientes de correlação de *Spearman*.

Na posição ortostática, foi encontrada baixa correlação para PIP com $K^2_{PC-PASBF}$ e alta correlação com a %SEQ (Figura 25A e 25B, respectivamente). Além disso, correlações moderadas foram encontradas para W_3 com os índices $\alpha FTBF$, %SEQ e αBF no grupo com NAC (Figura 26B, 26D, 26F, respectivamente) em ortostatismo.

ORTOSTATISMO

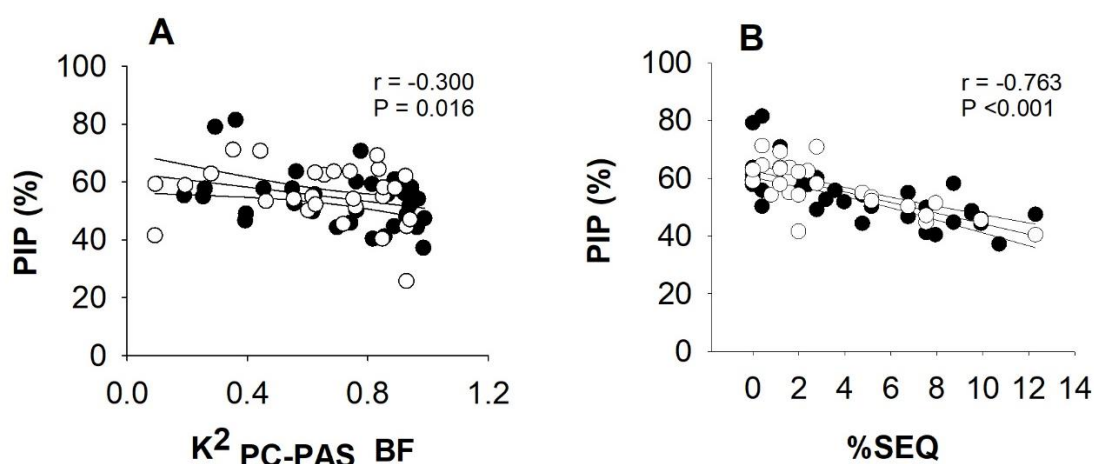


Figura 25. Correlação entre os índices da fragmentação da frequência cardíaca e os índices da modulação autonômica cardiovascular de indivíduos DM2 com e sem NAC, na posição ortostática. (A) Correlação entre porcentagem de pontos de inflexão (PIP) com o acoplamento cardiovascular na banda de baixa frequência. (B) Correlação entre porcentagem de pontos de inflexão (PIP), com a porcentagem de sequências barorreflexas. Círculos fechados: grupo DM2 sem NAC. Círculos abertos: grupo DM2 com NAC. $P < 0,05$ e coeficientes de correlação de Spearman.

ORTOSTATISMO

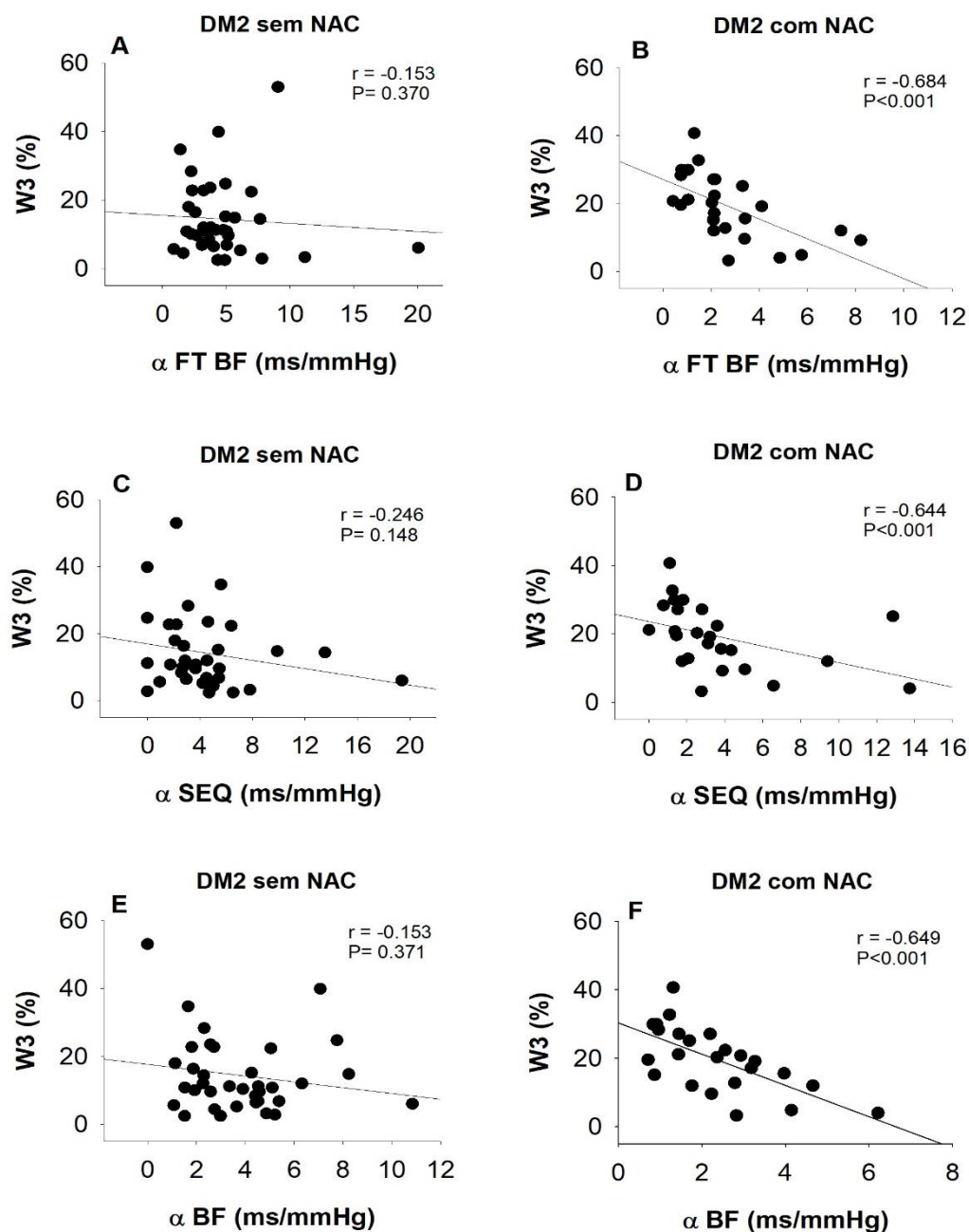


Figura 26. Correlação entre os índices da fragmentação da frequência cardíaca e os índices da modulação autonômica cardiovascular de indivíduos DM2 com e sem NAC, em ortostatismo. (A, B) Correlação entre a porcentagem de palavras com três (W_3) pontos de inflexão com o ganho da função de transferência na banda de baixa frequência. (C, D) Correlação entre a porcentagem de palavras com três (W_3) pontos de inflexão com o ganho da sensibilidade barorreflexa pelo método da sequência. (E, F) Correlação entre a porcentagem de palavras com três (W_3) pontos de inflexão com o ganho da sensibilidade barorreflexa pelo método espectral na banda de baixa frequência. $P < 0,05$ e coeficientes de correlação de *Spearman*.

3.5 Índices da FFC e sua correlação com a função cardíaca

Foi encontrada pouca ou alguma correlação entre W_3 com o SGL, e baixa correlação para o W_3 com a massa do VE indexado (Figura 27A, 27B, respectivamente) na posição supina.

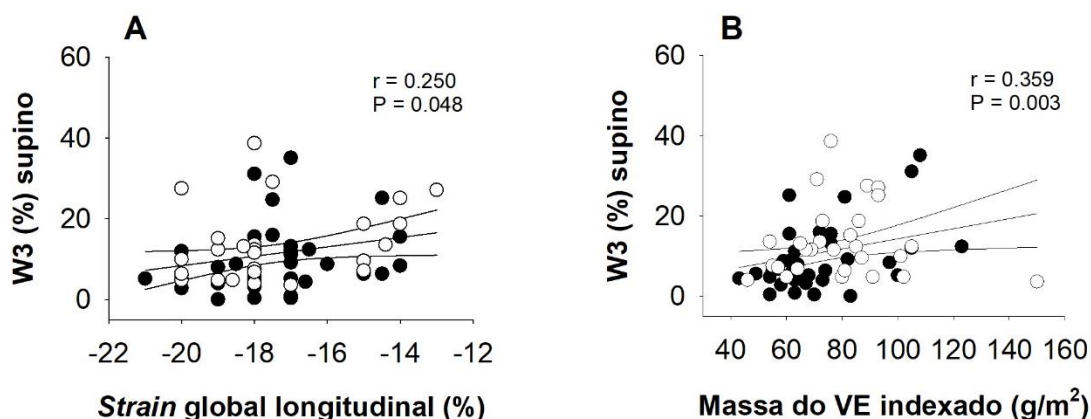


Figura 27. Correlação entre os índices da fragmentação da frequência cardíaca e a função cardíaca de indivíduos DM2 com e sem NAC, em supino. (A, B) Correlação entre a porcentagem de palavras com três (W_3) pontos de inflexão com a deformação miocárdica e a massa do ventrículo esquerdo indexada. $P < 0,05$ e coeficientes de correlação de Spearman.

4. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo analisar a fragmentação da frequência cardíaca de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular, e sua relação com os índices da modulação autonômica cardiovascular e da função cardíaca. Os principais achados foram: *quanto à FFC*, (i) a porcentagem de palavras com três (W_3) pontos de inflexão (um dos padrões mais fragmentados), foi significativamente maior em indivíduos DM2 com NAC em supino; (ii) as porcentagens de padrões agrupados pelos tipos de pontos de inflexão, como *soft* (W^S) e *mixed* (W^M), foram significativamente maiores em indivíduos com NAC em supino, enquanto que pontos de inflexão *hard* (W^H) foram significativamente menores no DM2 com NAC em supino; (iii) a porcentagem de W_3 aumentou significativamente após mudança postural de supino para ortostatismo tanto no grupo DM2 sem NAC quanto no grupo com NAC; *quanto à modulação autonômica cardiovascular*: (iv) correlações negativas foram encontradas entre W_3 e a coerência entre os sinais do iRR e PAS na banda de alta frequência ($K^2_{PC-PASAF}$) em supino, e entre a porcentagem de pontos de inflexão (PIP) com a porcentagem de sequências

barorreflexas (%SEQ) na posição ortostática; (v) há correlações negativas entre W_3 e os índices de sensibilidade barorreflexa em bandas de baixa frequência (α FTBF, α SEQ, α BF) nos indivíduos com NAC em ortostatismo; *quanto à função cardíaca*, (vi) há correlação positiva entre W_3 e a deformação miocárdica esquerda (SGL) e a massa do ventrículo esquerdo indexado.

Em nosso estudo, identificamos uma homogeneidade nos grupos quanto às características antropométricas e laboratoriais. Isso nos permitiu comparar os resultados encontrados partindo de uma linha de base semelhante. No entanto, diferenças significativas foram encontradas em relação a caracterização da neuropatia autonômica cardiovascular, o que já era esperado para o desenho do estudo. Indivíduos com NAC, apresentaram maior duração do diabetes (15 anos), sendo que a maioria (67%) estava no range > 10 anos de duração.

Dhumad et al. (DHUMAD et al., 2021), ao avaliarem 142 indivíduos com DM2, mostraram que a duração do diabetes acima de 6 anos e o controle glicêmico inadequado (hemoglobina glicada > 6,5%) aumentam a prevalência de NAC. Chhaya et al. (CHHAYA et al., 2014) também encontraram correlação positiva entre NAC e a duração do diabetes, sendo que aqueles com duração > 5 anos têm chance aumentada de ter NAC definida e severa comparado aqueles com duração < 5 anos. Por outro lado, Yun et al. (YUN et al., 2018) após follow-up de 7 anos mostraram que a NAC precoce se manifesta a partir de 11 anos de duração do diabetes. Corroborando aos nossos achados, Lai et al. (LAI et al., 2019) avaliariam 110 indivíduos com DM2 e a presença de NAC manifestou-se acima de 10 anos de duração da doença. Assim, apesar do nosso grupo sem NAC ter apresentado menor duração do diabetes (8 anos), sendo que 44% dos indivíduos estavam no range de 6 -10 anos de duração, a idade e a hemoglobina glicada não foram capazes por si só de impactar no desenvolvimento de NAC.

As diferenças encontradas nos resultados dos testes autonômicos cardiovasculares em nosso estudo, estão em consonância com os achados na literatura (BHUYAN et al., 2019; DHUMAD et al., 2021; LAI et al., 2019; LIN et al., 2017). Assim, identificamos pelo score de Ewing que 96% dos indivíduos com NAC apresentavam neuropatia parassimpática, achado semelhante ao de Dhumad et al. (DHUMAD et al., 2021). O acometimento parassimpático identificado principalmente pelos índices razão E:I, razão 30:15 e o índice de Valsalva, já está bem descrito na literatura (DHUMAD et al., 2021; RASMUSSEN

et al., 2022; SUBBALAKSHMI; A.; JEGANATHAN, 2014; SUCHARITA et al., 2011). No entanto, alguns estudos (SUBBALAKSHMI; A.; JEGANATHAN, 2014; SUCHARITA et al., 2011) mostraram que indivíduos com DM2 podem apresentar envolvimento dos componentes simpático e parassimpático nos testes autonômicos, mas o envolvimento cardíaco parassimpático é predominante. Achados de estudos prévios confirmam que o comprometimento das fibras parassimpáticas precede o das fibras nervosas simpáticas (EWING; CAMPBELL; CLARKE, 1981; JAVORKA et al., 2005) mesmo na ausência de neuropatia (DE MOURA-TONELLO et al., 2016).

Quanto à FFC, encontramos que indivíduos com DM2 com NAC têm aumentada porcentagem de palavras com três pontos de inflexão (W_3) em supino, comparado com sujeitos sem NAC. Estudo prévio do nosso grupo (GALDINO et al., 2023a), identificou aumento de PIP, W_3 e redução de W_1 em diabéticos tipo 2 sem NAC, comparado a sujeitos saudáveis. Além disso, o aumento da FFC, indicado pelos índices PIP e W_3 , também foi encontrado na doença arterial coronariana, distúrbios cardiovasculares (COSTA et al., 2018) e no envelhecimento (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017a, 2017b). Porém o mecanismo responsável por essas respostas ainda está sob investigação. Postula-se que as alterações moleculares intrínsecas nas células marca-passo do nó sinusal, bem como desarranjos no controle autonômico podem desempenhar um papel na alteração da FFC (LENSEN et al., 2020; SILVA et al., 2021).

Os potenciais mecanismos envolvidos na patogênese da NAC são amplos e resulta da interação de múltiplas vias (SCHÖNAUER et al., 2008; SPALLONE, 2019). A interação complexa entre hiperglicemia crônica, sinalização de insulina prejudicada, variabilidade glicêmica, duração da doença, em conjunto com fatores de risco (i.e., obesidade, hipertensão, dislipidemia e a deterioração neuronal relacionada à idade), ativam vias que resultam principalmente em estresse oxidativo, inflamação e glicação avançada (SPALLONE, 2019). Como consequência, afetam o metabolismo nervoso celular, bioenergética, perfusão e a inervação autonômica intrínseca cardíaca (EDWARDS et al., 2008; SCHÖNAUER et al., 2008), levando à NAC (LIEB et al., 2012; POP-BUSUI, 2012; VINIK; ZIEGLER, 2007). Assim, a disfunção neural autonômica com desequilíbrio simpático/parassimpático aumentam o risco de desenvolvimento

de arritmia e o risco cardiovascular no diabetes com NAC (ANG et al., 2020). Nesse sentido, o aumento do W_3 em indivíduos com NAC pode ser uma consequência do desequilíbrio autonômico, presente no diabetes tipo 2 e agravada pela própria neuropatia.

No presente estudo, não encontramos diferenças entre os grupos DM2 com e sem NAC, para os índices PIP e W_1 , diferentemente de outro estudo do nosso grupo que comparou DM2 sem NAC com um grupo de aparentemente saudáveis (GALDINO et al., 2023a). Acreditamos que nossos resultados sejam pelo fato de o W_1 ser marcado pela influência da arritmia sinusal respiratória e ser uma flutuação não-fragmentada da frequência cardíaca (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017a). Além disso, indivíduos com diabetes tipo 2 marcadamente possuem redução da modulação vagal cardíaca em repouso (BURGER; ARONSON, 2001; DE MOURA-TONELLO et al., 2016; EWING; CAMPBELL; CLARKE, 1981), demonstrada pela redução do índice AF_{PC} da análise espectral da VFC. Dessa forma, possivelmente o índice W_1 da fragmentação não contribui para marcar diferenças entre os grupos DM2 estudados. No entanto, mais investigações acerca dos mecanismos fisiológicos envolvidos na gênese da FFC no diabetes tipo 2 precisam ser conduzidas.

Ao avaliar o efeito do estímulo estressor simpático, i.e., ortostatismo, identificamos que indivíduos DM2 com e sem NAC, responderam de maneira adequada à modulação autonômica cardiovascular com redução da μPC e redução do $\alpha FTBF$. Achados semelhantes foram encontrados por Tonello et al. (DE MOURA-TONELLO et al., 2016). Em relação à FFC, o W_3 foi sensível para identificar a resposta ao estímulo ortostático tanto no DM2 com NAC quanto no grupo sem NAC, indicando que o W_3 pode ser modulado pelo simpático. Em razão de apenas o W_3 ter aumentado significativamente dentro de cada grupo com DM2 na posição ortostática, acreditamos que a FFC pode ser uma análise complementar à tradicional de sensibilidade barorreflexa. No entanto, mais investigações acerca da FFC em ortostatismo necessitam ser conduzidas para explorar esses achados.

Assim como em nosso estudo prévio em indivíduos DM2 sem NAC, a porcentagem de padrões agrupados pelos tipos de pontos de inflexão, como W^S e W^M , foi maior em indivíduos com NAC; e a porcentagem de padrões com pontos de inflexão *hard* (W^H) foi significativamente menor no DM2 com NAC na

condição em repouso supino, comparado a sujeitos sem NAC. Ao adotar a posição ortostática, apenas o grupo sem NAC respondeu ao estímulo, apresentando redução do W^H , aumento do W^S e do W^M , comparado ao supino. O padrão W^H relaciona-se à maior modulação vagal (GALDINO et al., 2023a; SILVA et al., 2021) e por isso, pode estar mais reduzido em indivíduos com NAC em supino. Já os padrões W^S e W^M relacionam-se mais à menor modulação vagal, o que explica seus maiores valores em supino (GALDINO et al., 2023a; SILVA et al., 2021). O estímulo ortostático não provocou respostas significativas nos indivíduos com NAC. Visto que foram identificadas diferenças entre as posições para os índices da sensibilidade barorreflexa, acreditamos que os padrões W^H , W^S e W^M não foram sensíveis o suficiente para detectar alterações aos estímulos da mudança postural ativa.

As correlações encontradas entre os índices da FFC e os índices de modulação autonômica cardiovascular podem fornecer uma visão sobre o papel do controle barorreflexo cardíaco nas porcentagens e padrões de pontos de inflexão. A palavra W_3 mostrou correlação moderada e negativa com a coerência entre os sinais do PC e da PAS na banda de alta frequência ($K^2_{PC-PASAF}$) em supino. A coerência (K^2) é um índice que mede o grau de associação (perfeita ou imperfeita) entre as flutuações espontâneas do PC e PAS (DE BOER; KAREMAKER; STRACKEE, 1985). O grau de associação entre os sinais é utilizado para estimar o grau de envolvimento do barorreflexo cardíaco na regulação da pressão arterial. A correlação encontrada em nosso estudo indica que uma menor coerência entre os sinais (PC e PAS) está relacionada a uma flutuação mais fragmentada da frequência cardíaca na banda de alta frequência. Uma correlação positiva foi encontrada com o W_1 , indicando uma resposta oposta. Milan-Mattos et al. (MILAN-MATTOS et al., 2018) avaliaram indivíduos saudáveis em diversas faixas etárias e a $K^2_{PC-PASAF}$ não reduziu com o envelhecimento. Provavelmente pode haver outros mecanismos não barorreflexos envolvidos.

Em ortostatismo, a correlação alta e negativa encontrada entre PIP e %SEQ indica que o aumento na porcentagem total de pontos de inflexão está relacionado a uma menor porcentagem de sequências barorreflexas. Ao adotar a posição ortostática, espera-se que ocorra um aumento na porcentagem de dessas sequências (BERTINIERI et al., 1985). Isso significa que foram

encontradas sequências com comprimento de quatro batimentos consecutivos caracterizados pelo aumento (sequência ascendente), ou redução (sequência descendente) do PC e da PAS, e reflete o grau de envolvimento do controle barorreflexo cardíaco (BERTINIERI et al., 1985; PORTA et al., 2013). Em nosso estudo, somente o grupo sem NAC apresentou redução significativa do α SEQ em ortostatismo quando comparado ao supino. Estudos anteriores (DE MOURA-TONELLO et al., 2016; GALDINO et al., 2022) com indivíduos sem NAC mostraram resposta semelhante ao nosso estudo.

As correlações negativas e moderadas encontradas entre W_3 e os índices de sensibilidade barorreflexa (α FTBF, α BF e α SEQ) indicam que menores valores de sensibilidade barorreflexa estão relacionados com flutuações da frequência mais fragmentadas. As correlações foram significativas apenas no grupo com NAC em ortostatismo. Isso sugere que o envolvimento do barorreflexo cardíaco é prejudicado e pode sofrer influência de uma dinâmica da frequência cardíaca mais fragmentada nesses indivíduos. Costa e Goldberger, (COSTA; DAVIS; GOLDBERGER, 2017b) sugeriram que a FFC seria capaz de quantificar falhas no sistema neuro autonômico (principalmente o parassimpático) e nas células marcapasso do nodo sinusal e suas conexões com os sincícios atriais. Anormalidades nessa interação podem gerar desacoplamento entre o sistema neuro autonômico e nas células marcapasso, resultando em aumento do grau de fragmentação. Porém, o papel do sistema nervoso autonômico na FFC ainda é obscuro. O desequilíbrio simpatovagal, denervação simpática cardíaca, comprometimento da sensibilidade barorreflexa e redução da VFC são alguns dos fatores relacionados à alta mortalidade (GERRITSEN et al., 2001; SPALLONE, 2019) associada à NAC. Assim, identificar precocemente os marcadores de alterações do controle autonômico é importante para diminuir o risco de complicações futuras, e a FFC pode ser uma ferramenta útil e complementar.

O controle autonômico alterado também pode levar a disfunção ventricular esquerda, conhecida como cardiomiopatia diabética (POP-BUSUI, 2012). As correlações positivas encontradas entre o W_3 e o *strain* global longitudinal além da massa do ventrículo esquerdo indexada, indicam que a pior mecânica cardíaca (valores de *strain* menos negativos) e maior massa ventricular estão relacionadas ao aumento do padrão de fragmentação da frequência cardíaca. A

correlação encontrada sugere que o *strain*, um marcador de disfunção sistólica precoce, pode estar relacionado com uma maior disfunção das redes neuroautonômicas e do sistema de controle da frequência cardíaca. Assim, a avaliação da fragmentação da frequência cardíaca pode fornecer informações sobre a função sistólica de indivíduos com diabetes tipo 2. No entanto, não podemos afirmar o fenômeno de causa e efeito pois, o desenho experimental deste estudo não nos permite fazer tal afirmação.

Apesar de não termos encontrado diferenças entre os grupos para as variáveis de função sistólica e diastólica como reportado em outros estudos (KIM et al., 2019; MYTHRI; RAJEEV, 2015; POIRIER et al., 2003; SACRE et al., 2010), encontramos diferença para a espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo. A espessura diastólica da parede posterior é utilizada no cálculo da espessura relativa do VE. O aumento da espessura relativa do VE foi reportada na presença de hipertensão arterial sob influência simpática (KOHARA; HARA-NAKAMURA; HIWADA, 1995), elevando o risco de hipertrofia miocárdica (SERRI et al., 2006). Apesar de não termos identificado diferença entre os grupos para a massa do VE indexada e a espessura relativa do VE, acreditamos que a relação encontrada indica que o aumento do padrão de fragmentação pode estar relacionado com aumento da hipertrofia ou remodelamento concêntrico em indivíduos com diabetes.

Nosso estudo tem algumas limitações. O tamanho da amostra é um fator limitante para a generalização dos achados. No entanto, foi suficiente para identificar diferenças e correlações significativas entre a FFC, modulação autonômica cardiovascular e a função cardíaca no DM2 com e sem NAC. A não inclusão de um grupo controle saudável também limitou as comparações com dois grupos sabidamente doentes e que por si só já apresentam alteração autonômica.

No entanto, apesar das limitações, o presente estudo fornece novas informações sobre a avaliação da abordagem dinâmica simbólica da frequência cardíaca e a relação com outros métodos de análise da modulação autonômica e da função cardíaca. Na prática clínica, nossos achados avançam no sentido de fornecer evidências acerca da aplicabilidade da FFC em indivíduos com DM2 com NAC. Além disso, dispõe de conhecimento sobre como a FFC pode ser complementar aos índices de sensibilidade barorreflexa e VFC, tradicionalmente

avaliados na NAC. Tais informações fornecem *insights* para o rastreamento do risco de eventos cardiovasculares, a fim de controlar a progressão de complicações decorrentes do diabetes tipo 2 e da neuropatia autonômica cardiovascular.

5. CONCLUSÃO

O diabetes mellitus tipo 2 com neuropatia autonômica cardiovascular aumenta o grau de fragmentação da frequência cardíaca comparado a indivíduos DM2 sem NAC em supino. Indivíduos com e sem NAC apresentam aumento da FFC em ortostatismo. Além disso, o método da FFC fornece informações complementares aos métodos clássicos de análise da modulação autonômica cardiovascular. Especialmente em indivíduos com NAC, o aumento do grau de FFC foi associado com menor controle do barorreflexo cardíaco e menor função sistólica.

Assim, o estudo fornece novas evidências sobre a dinâmica simbólica da frequência cardíaca, complementar à modulação autonômica cardiovascular de indivíduos DM2 com NAC. No entanto, estudos futuros devem investigar os mecanismos fisiológicos que poderiam ser responsáveis pela associação da FFC com os índices de sensibilidade barorreflexa e explorar outras condições de saúde que alteram o controle barorreflexo cardíaco.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos órgãos de fomento: CAPES (Processo 001), CNPq (Processos 425360/2018-0, 310612/2019-5) e FAPESP (Processo 2016/22215-7). Além disso, ao Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos-SP (HU-UFSCar), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) pelo apoio na execução dos exames ecocardiográficos.

ESTUDO III

(Versão em português, apresentado nas normas da revista, com inclusão de ilustrações)

Oxigenação cerebral durante o teste de exercício cardiopulmonar nas doenças cardiorrespiratórias: Uma revisão sistemática

Gabriela Aguiar Mesquita Galdino^a, Patrícia Rehder-Santos^a, Stephanie Nogueira Linares^a, Thomas Beltrame^b, Aparecida Maria Catai^a

^a Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

^b Samsung R&D Institute Brazil – SRBR, Campinas, SP, Brasil

Artigo publicado no periódico: **Heart & Lung - The Journal of Acute and Critical Care**, volume 59, Maio–Junho 2023, páginas 23-32. Fator de impacto: 3.149.
doi: 10.1016/j.hrtlng.2023.01.004.

RESUMO

Introdução: O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) é o padrão-ouro para analisar a aptidão cardiorrespiratória e integrar as respostas fisiológicas. No entanto, a presença de doenças crônicas pode comprometer as respostas hemodinâmicas cerebrais durante o TECP. Além disso, a resposta aguda da oxigenação cerebral durante o TECP incremental pode identificar comportamento anormal e garantir maior segurança para indivíduos com doenças cardiovasculares, respiratórias e metabólicas.

Objetivo: Sumarizar a resposta aguda da oxigenação cerebral durante o TECP de indivíduos com doenças cardiovasculares, metabólicas ou respiratórias.

Métodos: Desde o início até 23 de setembro de 2022, cinco bancos de dados (PubMed, SCOPUS, Web of Science, Embase e CINAHAL) foram consultados para buscar estudos transversais com TECP incremental, medindo a resposta aguda da oxigenação cerebral nas doenças cardiovasculares, metabólicas ou respiratórias em comparação com indivíduos saudáveis. A ferramenta Downs and Black avaliou o risco de viés dos estudos.

Resultados: Foram incluídos sete estudos com 428 participantes (305 homens e 123 mulheres), com idades entre 43 e 70 anos. Destes, eram: insuficiência cardíaca NYHA II e III (n=101); cardiomiopatia dilatada idiopática (n=77); doença valvar (n=33); doença arterial coronariana (n=25); hipertensão arterial pulmonar (n=22); apneia obstrutiva do sono (AOS) grave (n=15) e aparentemente saudáveis (n=166). Não houve artigo elegível com doença metabólica. Houve um menor aumento na oxigenação cerebral de indivíduos com doenças cardiovasculares em comparação com os indivíduos saudáveis durante o TECP. Além disso, pacientes com hipertensão arterial pulmonar apresentaram extração cerebral de oxigênio aumentada, diferentemente daqueles com AOS grave.

Conclusão: Considerando a heterogeneidade dos estudos incluídos, indivíduos com doença cardiovascular podem sofrer com redução do suprimento de oxigênio cerebral, e indivíduos com AOS apresentam menor extração de oxigênio cerebral durante o TECP. Estudos futuros devem apontar para estratégias a fim de aumentar a oxigenação cerebral para garantir maior segurança no TECP de indivíduos com doenças cardiovasculares e com AOS. Um padrão de resposta aguda para doenças metabólicas e outras doenças respiratórias não foi estabelecido.

Palavras-chave: Teste de exercício. Doença cardíaca. Doença respiratória. Oxigenação. Espectroscopia no infravermelho próximo. Revisão sistemática.

1. INTRODUÇÃO

O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) é uma técnica de avaliação bem fundamentada e amplamente utilizada em todo o mundo (AMERICAN THORACIC SOCIETY; AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS, 2003). É um teste de exercício com análise concomitante das trocas gasosas, considerado padrão-ouro para a determinação da aptidão cardiorrespiratória e fornece uma avaliação abrangente das respostas fisiológicas envolvidas no exercício. A avaliação dinâmica e não invasiva das respostas integradas dos sistemas pulmonar, cardiovascular e muscular esquelético (AMERICAN THORACIC SOCIETY; AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS, 2003; WASSERMAN et al., 2012) ao exercício físico, fornecem informações relevantes para a tomada de decisão clínica (GUAZZI et al., 2012). O TECP com protocolos incrementais avalia a tolerância máxima ao exercício e possíveis fatores limitantes, auxilia no diagnóstico diferencial de dispneia e na análise prognóstica de doenças cardiovasculares (ARENA; SIETSEMA, 2011; GUAZZI et al., 2012; PIEPOLI, 2006) e de doenças pulmonares (RADTKE et al., 2019). Além disso, o TECP permite a determinação individualizada da via metabólica predominante a cada incremento (WASSERMAN et al., 2012). Considerando que essa avaliação induz o indivíduo ao esforço máximo, é adequada para avaliar as respostas agudas da oxigenação cerebral (ROOKS et al., 2010).

As respostas agudas observadas durante o TECP envolvem mecanismos centrais e periféricos que comandam a regulação das respostas cardiopulmonares (AMERICAN THORACIC SOCIETY; AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS, 2003). Em adultos saudáveis, pode ocorrer ligeiros aumentos na frequência cardíaca, pressão arterial e ventilação antes do início do exercício (AMERICAN THORACIC SOCIETY; AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS, 2003). Após o início da contração muscular, o aumento da frequência cardíaca e do débito cardíaco; redistribuição do fluxo sanguíneo para a musculatura; aumento da respiração, aumento da oxigenação, do volume sanguíneo cerebral (ROOKS et al., 2010) e aumento da extração de oxigênio dos pulmões para os tecidos, incluindo o cérebro, são as respostas fisiológicas agudas amplamente estudadas (KRAMER, 2020).

No entanto, a presença de doenças crônicas envolvendo os sistemas cardiovascular, pulmonar e metabólico podem comprometer as respostas sistêmicas, cerebrais, ventilatórias e hemodinâmicas e, assim, aumentar a intolerância ao exercício (BRASSARD; GUSTAFSSON, 2016). Estudo prévio (BRAZ; FISHER, 2016) mostrou que o envelhecimento afeta negativamente a oxigenação cerebral e as respostas de perfusão cerebral durante o exercício em intensidades moderadas. Outro estudo (ROOKS et al., 2010) mostrou que em jovens saudáveis, a oxigenação cerebral declina no teste de esforço máximo apenas em intensidades próximas à exaustão. Além disso, estudos mostraram que indivíduos com doença cardíaca (GAYDA et al., 2016) e com obesidade (GAYDA et al., 2017a) apresentam uma menor oxigenação-perfusão cerebral durante o TECP e durante a recuperação. Em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), o exercício físico aeróbico mostrou aumentar cronicamente a oferta e utilização de oxigênio pelo lobo frontal, melhorando a oxigenação e a perfusão cerebral (FU et al., 2016). Apesar disso, não há concordância entre as evidências sobre a oxigenação cerebral durante um teste de exercício físico incremental em indivíduos com comprometimento cardiovascular, metabólico ou respiratório.

Levando isso em consideração e as implicações clínicas do TECP, (AMERICAN THORACIC SOCIETY; AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS, 2003), se faz necessário um melhor entendimento da resposta aguda da oxigenação cerebral de indivíduos com doenças cardiovasculares, metabólicas e respiratórias durante o teste, pois poderia identificar respostas anormais e garantir maior segurança para pacientes com comprometimento cardiorrespiratório e metabólico. Assim, o objetivo deste estudo foi sumarizar sistematicamente a resposta aguda da oxigenação cerebral durante o teste de exercício cardiopulmonar incremental de indivíduos com doenças cardiovasculares, metabólicas ou respiratórias em comparação com indivíduos saudáveis.

2. MÉTODOS

A revisão sistemática foi conduzida de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA),

(PAGE et al., 2021), e o protocolo foi publicado no PROSPERO (número de registro: CRD42022322219).

2.1 Critérios de seleção

Os critérios de elegibilidade foram determinados considerando a estrutura paciente/população, exposição, comparação/comparador, desfecho (PECO) (MORGAN et al., 2018). Os artigos selecionados consideraram: indivíduos com doença cardiovascular, metabólica ou respiratória (P); teste de exercício cardiopulmonar incremental (E); indivíduos saudáveis (C); resposta aguda de oxigenação cerebral (O).

Assim, os critérios de inclusão para esta revisão sistemática foram: pesquisa em humanos, diagnóstico de doença cardiovascular, metabólica ou respiratória; grupo de indivíduos saudáveis para comparação; TECP incremental em esteira ou cicloergômetro e avaliação da oxigenação cerebral de forma não invasiva durante as diferentes intensidades do TECP (baixa, moderada e alta até a exaustão).

Excluimos estudos com pós-operatório recente, monitorização em unidade de terapia intensiva ou técnicas invasivas; artigos não originais ou publicados em revistas não revisadas por pares; dissertações, teses, estudos de protocolo, apresentações em conferências, revisões sistemáticas, editoriais, opiniões de especialistas, estudos de caso, estudos com animais e aqueles não escritos na língua inglesa.

2.2 Fontes e estratégia de busca

A busca eletrônica foi realizada em cinco bases de dados: PubMed (via National Library of Medicine), SCOPUS (Elsevier), Web of Science (Clarivate Analysis), Embase (Elsevier) e CINAHAL (EBSCO Health), por dois autores independentes (G.A.M.G. e S.N.L.) desde o início até 23 de setembro de 2022. As estratégias de busca nas cinco bases de dados foram com os seguintes termos: *“exercise” AND “cerebrovascular circulation” AND (“cardiovascular disease” OR “metabolic disease” OR “respiration disease”)*. Não foi usado nenhum limite (filtro) para as buscas e para o período de publicação dos estudos.

Além disso, revisamos as listas de referências de todos os artigos incluídos para identificar outros estudos potencialmente relevantes.

2.3 Seleção dos estudos e processo de coleta de dados

Os artigos das cinco bases de dados foram exportados para o software *State of the Art through Systematic Review* (StArt) (FABBRI et al., 2016) (versão 3.3 Beta 03, disponível em: <http://lapes.dc.ufscar.br/tools/starttool>) para auxiliar na sistematização dos estudos. Os estudos duplicados foram removidos automaticamente e, em seguida, uma dupla verificação visual foi realizada para detectar possíveis artigos duplicados, feitos de forma independente (G.A.M.G. e S.N.L.). Posteriormente, os artigos foram selecionados considerando títulos e resumos, de forma independente (G.A.M.G. e S.N.L.). Caso houvesse alguma discordância, um terceiro autor experiente (P.R.-S.) foi consultado. Após esta etapa, os estudos potencialmente elegíveis foram lidos na íntegra para determinar a inclusão. Não houve discordância entre os autores.

De cada estudo selecionado, foram extraídos dados de textos, tabelas e figuras. Os dados foram extraídos para tabelas estruturadas em planilhas do Microsoft Excel®. Em caso de dúvidas e inconsistências, um terceiro autor consultou (P.R.-S.) os textos e resolveu as discrepâncias. As informações extraídas dos estudos selecionados incluíram: autores, data de publicação, informações da amostra [(ou seja, tipo de doença, grupo, tamanho da amostra, idade, sexo, dados antropométricos como índice de massa corporal (IMC), comorbidades, função cardíaca ou pulmonar e uso de medicamentos)]; além disso, características incrementais do TECP (ergômetro, tipo e protocolo realizado); avaliação não-invasiva da oxigenação cerebral (equipamento, localização dos optodos, especificações técnicas e coleta de dados), e os desfechos relacionados as respostas agudas da oxigenação cerebral durante o TECP [oxihemoglobina (O₂Hb), deoxihemoglobina (HHb), hemoglobina total (Hbt) e o índice de saturação tecidual (inglês: *tissue saturation index*, TSI) (%)]. Os autores correspondentes foram contatados para fornecerem os dados ausentes ou informações que não estavam claras sobre os resultados. Devido a heterogeneidade na apresentação dos resultados dos estudos (tabela, texto ou gráfico), utilizamos a análise qualitativa para sintetizar os resultados.

2.4 Avaliação do risco de viés

Avaliamos a qualidade metodológica dos estudos incluídos usando a escala *Downs and Black* (DOWNS; BLACK, 1998). Essa escala avalia a qualidade metodológica de estudos transversais. Nesta revisão, utilizamos a versão modificada proposta por Lien-Iversen et al. (LIEN-IVERSEN et al., 2019). A escala consiste em 27 itens de avaliação de qualidade recomendada e é dividida em cinco subitens: (1) *reporting*, (2) validade externa, (3) viés de validade interna, (4) validade interna – fatores de confusão e (5) o poder do estudo (LIEN-IVERSEN et al., 2019). Cada questão pontua 0 ou 1, exceto a questão 5 que pode pontuar 2 pontos. A pontuação total corresponde à soma dos subconjuntos individuais das categorias de qualidade. A pontuação máxima da versão modificada foi de 28 pontos. As pontuações do índice de qualidade entre 26 e 28 pontos foram consideradas “excelentes”, 20–25 pontos foram “boas”, 15–19 pontos foram “regulares” e <14 pontos foram “pobres” (HOOPER et al., 2008). Dois autores (G.A.M.G. e S.N.L.) aplicaram a escala *Downs and Black* de forma independente e classificaram a qualidade metodológica de cada estudo. Um terceiro autor resolveu quaisquer divergências (P.R-S.).

3. RESULTADOS

3.1 Seleção dos estudos

As estratégias de busca identificaram 1421 estudos nas bases de dados eletrônicas (PubMed = 425, SCOPUS = 30, Web of Science = 30, Embase = 927 e CINAHAL = 9). Além disso, identificamos três artigos a partir da lista de referências dos artigos, e foram então, selecionados para leitura na íntegra. Depois de excluir os artigos duplicados, foram selecionados 1240 para conferência, no entanto, excluímos um total de 1225 estudos por não atenderem aos critérios de elegibilidade por título e resumo (ou seja, artigos não escritos em inglês, apenas com a população saudável ou com doenças cerebrovasculares e estudos em animais). Assim, analisamos 18 artigos na íntegra. No entanto, excluímos 11 artigos devido aos seguintes critérios: estudo de intervenção, sem

grupo saudável para comparação, teste de exercício submáximo, texto completo não disponível e técnica cerebral invasiva. Finalmente, incluímos sete estudos transversais nesta revisão (Figura 28).

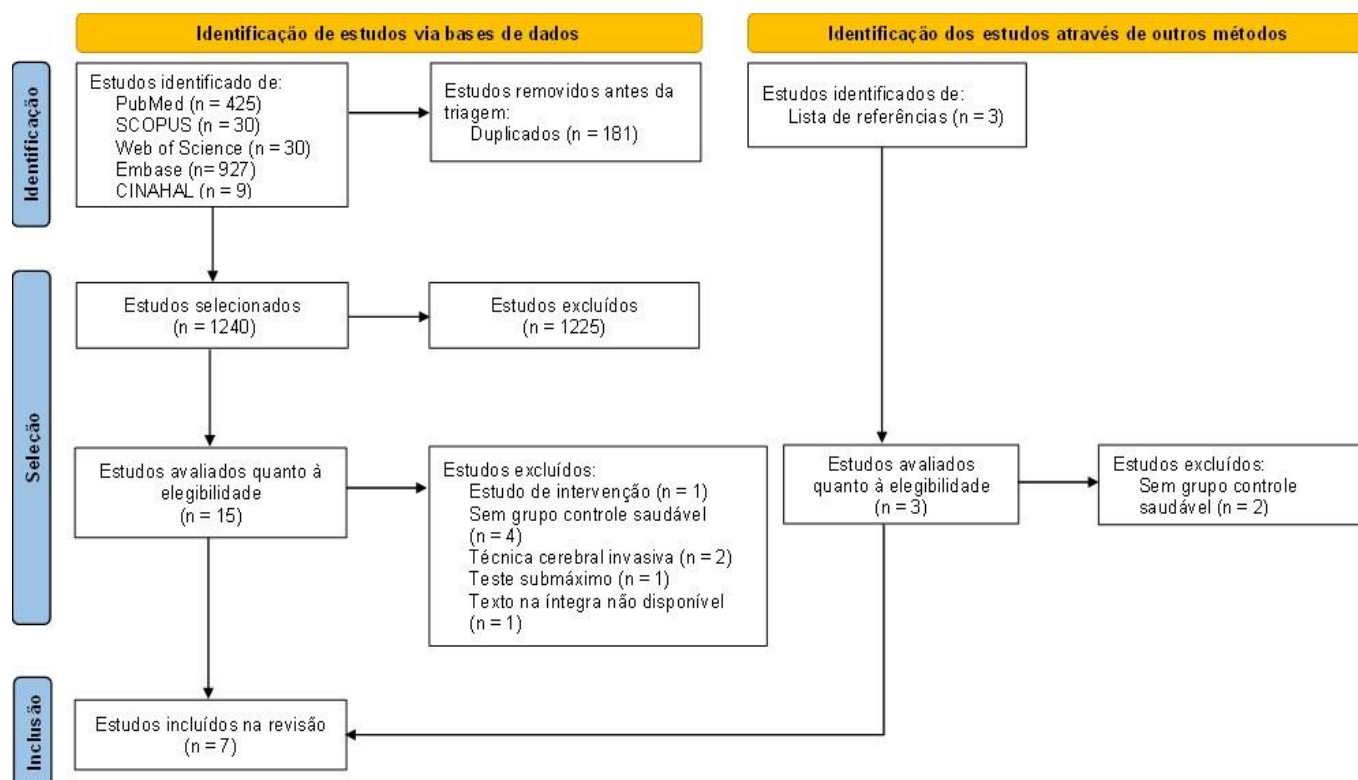


Figura 28. Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos nesta revisão sistemática (n = 7). Versão do PRISMA 2020 (PAGE et al., 2021).

3.2 Risco de viés dos estudos

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática foram analisados pela escala *Downs and Black* modificada, com uma possível pontuação de índice de 0 a 28 pontos. Seis estudos (FU et al., 2011; KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006; MALENFANT et al., 2017; MARILLIER et al., 2018) foram classificados como "pobre", e um estudo (GAYDA et al., 2017b) como "regular". Os estudos variaram de 10 (FU et al., 2011; KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006; MALENFANT et al., 2017; MARILLIER et al., 2018) a 17 pontos (GAYDA et al., 2017b), com média de 12,2 pontos (Tabela 9). Os estudos apresentaram pontuações elevadas para os subitens 1, 2, 3, 4, 6 e 7 do item *reporting*, e para os subitens 16, 17, 18 e 20 do item validade interna – viés. Foram identificadas limitações nos subitens 5, 8, 9 e 10 do item *reporting*; subitens 11 a 13 da validade externa; subitens 14, 15 e

19 do item validade interna - viés, e 21, 22 e 27 do item validade interna – confundimento, e do item poder. As maiores limitações quanto à qualidade dos estudos devem-se à validade externa dos resultados e à dificuldade em identificar todos os fatores de confusão que poderiam influenciar os resultados e como esses fatores de confusão foram ajustados.

Tabela 9. Qualidade metodológica dos estudos incluídos pela escala de *Downs and Black* modificada.

	Reporting										Validade externa			Validade interna – viés								Validade interna – confundimento						Poder	Total (0-28)
Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27		
Fu et al. (FU et al., 2011)	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	12	
Gayda et al. (GAYDA et al., 2017b)	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	17	
Koike et al. (KOIKE et al., 2004a)	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	10	
Koike et al. (KOIKE et al., 2004b)	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	12	
Koike et al. (KOIKE et al., 2006)	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	12	
Malenfant et al. (MALENFANT et al., 2017)	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	12	
Marillier et al. (MARILLIER et al., 2018)	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	11	

1= Sim; 0= Não. 1. A hipótese/objetivo/objetivo do estudo está claramente descrita? 2. Os principais resultados a medir estão claramente descritos na seção Introdução ou Métodos? 3. As características dos indivíduos incluídos no estudo estão claramente descritas? 4. As intervenções de interesse estão claramente descritas? 5. As distribuições dos principais fatores de confusão em cada grupo de sujeitos foram comparadas e claramente descritas? 6. Os principais resultados do estudo estão claramente descritos? 7. O estudo fornece estimativas de variabilidade aleatória nos dados para os principais desfechos? 8. Foram notificados todos os acontecimentos adversos importantes que possam ser uma consequência da intervenção? 9. As características dos indivíduos perdidos no seguimento foram descritas? 10. Foram comunicados valores de probabilidade reais (por exemplo, 0,035 em vez de <0,05) para os resultados principais, exceto quando o valor de probabilidade for inferior a 0,001? 11. Os sujeitos convidados a participar do estudo foram representativos de toda a população da qual foram recrutados? 12. Os sujeitos que estavam preparados para participar eram representativos de toda a população da qual foram recrutados? 13. Os funcionários, locais e instalações onde os indivíduos foram tratados eram representativos do tratamento que a maioria dos

indivíduos recebe? 14. Foi feita uma tentativa de cegar os sujeitos do estudo para a intervenção que receberam? 15. Foi feita uma tentativa de cegar aqueles que medem os principais resultados da intervenção? 16. Se algum dos resultados do estudo se baseou na "dragagem de dados", isso ficou claro? 17. Em ensaios e estudos de coorte, as análises se ajustam para diferentes períodos de acompanhamento dos indivíduos, ou em estudos de caso-controle, o período entre a intervenção e o desfecho é o mesmo para casos e controles? 18. Os testes estatísticos utilizados para avaliar os principais resultados foram adequados? 19. O cumprimento da(s) intervenção(ões) foi(foram) fiável? 20. As principais medidas de desfecho utilizadas foram precisas (válidas e confiáveis)? 21. Os doentes de diferentes grupos de intervenção (ensaio e estudos de coorte) ou os casos e controlos (estudos de caso-controlo) foram recrutados da mesma população? 22. Os sujeitos do estudo foram recrutados em diferentes grupos de intervenção (ensaio e estudos de coorte) ou os casos e controlos (estudos de caso-controlo) foram recrutados durante o mesmo período? 23. Os sujeitos do estudo foram randomizados para os grupos de intervenção? 24. A atribuição de intervenção aleatória foi ocultada tanto dos indivíduos quanto da equipe de saúde até que o recrutamento fosse completo e irrevogável? 25. Houve um ajuste adequado das análises de confusão a partir das quais foram extraídas as principais conclusões? 26. Foram tidas em conta as perdas de doentes no seguimento? 27. O estudo teve poder suficiente para detectar um efeito clinicamente importante em que o valor de probabilidade de uma diferença ser devida ao acaso é inferior a 5?

3.3 Participantes e características clínicas

A Tabela 10 apresenta as características físicas e clínicas dos participantes e grupos. O tamanho total da amostra foi de 428 participantes, sendo 305 homens e 123 mulheres com idade entre 43 e 70 anos, com IMC entre 22.1 e 27.4 kg/m² (FU et al., 2011; GAYDA et al., 2017b; KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006; MALENFANT et al., 2017; MARILLIER et al., 2018).

Em relação aos grupos, houve uma variação de 11 a 53 indivíduos por grupo. Um total de 247 participantes possuíam doenças cardiovasculares (FU et al., 2011; GAYDA et al., 2017b; KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006; MALENFANT et al., 2017), 15 com doença respiratória (MARILLIER et al., 2018) e 166 indivíduos eram aparentemente saudáveis (FU et al., 2011; GAYDA et al., 2017b; KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006; MALENFANT et al., 2017; MARILLIER et al., 2018). Em relação aos grupos controles, dois estudos (FU et al., 2011; GAYDA et al., 2017b) avaliaram jovens e idosos aparentemente saudáveis. No entanto, os dados do grupo controle mais jovem não foram incluídos nesta revisão sistemática. Os outros cinco estudos (FU et al., 2011; GAYDA et al., 2017b; KOIKE et al., 2004b, 2004a, 2006; MALENFANT et al., 2017; MARILLIER et al., 2018) incluíram indivíduos adultos e idosos aparentemente saudáveis em suas amostras.

A resposta aguda da oxigenação cerebral durante o TECP foi avaliada em indivíduos com insuficiência cardíaca (classificados com base na classificação funcional II e III da *New York Heart Association*) (FU et al., 2011), com doença arterial coronariana (DAC) (GAYDA et al., 2017b), com cardiomiopatia dilatada idiopática (CDI) (KOIKE et al., 2004b, 2006), com doença valvar (DV) (KOIKE et al., 2004a), com hipertensão arterial pulmonar (HAP, pressão arterial pulmonar média ≥ 25 mmHg e pressão capilar pulmonar ≤ 15 mmHg) (MALENFANT et al., 2017), apneia obstrutiva do sono grave (AOS, índice de apneia-hipopnéia > 30 por hora) (MARILLIER et al., 2018), e indivíduos aparentemente saudáveis (FU et al., 2011 ; GAYDA et al., 2017b; KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006; MALENFANT et al., 2017; MARILLIER et al., 2018).

As principais comorbidades e intervenções descritas em cinco estudos (GAYDA et al., 2017b; KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006; MARILLIER et al.,

2018) foram: fibrilação atrial (FA), dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, diabetes mellitus (DM), infarto do miocárdio prévio; intervenção coronária percutânea e cirurgia de revascularização miocárdica. Um estudo (GAYDA et al., 2017b) relatou dislipidemia em dois indivíduos do grupo controle idoso. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de indivíduos com doença cardiovascular foi de 36% a 58%, e de indivíduos saudáveis de 55% a 70%. Três estudos (FU et al., 2011; MALENFANT et al., 2017; MARILLIER et al., 2018) não relataram a FEVE ou a função pulmonar em seus grupos.

Sete estudos (FU et al., 2011; GAYDA et al., 2017b; KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006; MALENFANT et al., 2017; MARILLIER et al., 2018) relataram o uso de um ou mais medicamentos em suas amostras, tais como: anti-hipertensivos; digitálicos; antiplaquetários; estatinas; vasodilatadores; hipoglicêmicos; inibidor da fosfodiesterase tipo 5, antagonistas dos receptores de endotelina, prostaglandinas, monoterapia e terapia combinada. Dois estudos (FU et al., 2011; GAYDA et al., 2017b) relataram o uso de diuréticos e estatinas no grupo controle idoso.

Tabela 10. Caracterização da amostra dos estudos incluídos.

Autor	População	Grupos	Gênero (M/F)	Idade (anos)	IMC (kg/m ²)	Comorbidade (n)	Função cardíaca ou pulmonar (n)	Medicamentos (n)
Fu et al. (FU et al., 2011)	Cardíaco	IC-III (n = 48) IC-II (n = 53) GC (n = 39)	34/14 38/15 27/12	67,5 (1,5) 66,5 (1,2) 67,2 (1,0)	24,7 (0,5) 24,3 (0,4) 23,9 (0,5)	NR	FEVE (%): 38 (1) 38 (1) NR	Bloqueador de canais Ca ²⁺ : IC-III (6) IC-II (8) Digoxina: IC-III (6) IC-II (5) β-bloqueador: IC-III (44) IC-II (46) GC (3) ACE/ARB: IC-III (46) IC-II (49) GC (2) Diuréticos: IC-III (32) IC-II (34) GC (3)
Gayda et al. (GAYDA et al., 2017b)	Cardíaco	DAC (n = 25) GC (n = 20)	23/2 16/4	70 (8) 67 (6)	26 (2) 24 (1)	DAC: DLP (20), HAS (15), OBS (11), DM (7), IM prévio (10), PCI prévia (9), CRM prévia (8) GC: DLP (2)	FEVE (%): 53 (7) 55 (7)	Bloqueador de canais Ca ²⁺ : DAC (9) GC (1) Agentes hipoglicêmicos: DAC (3) Agentes antiplaquetários: DAC: (24) Inibidores da ECA: DAC (8) β-bloqueadores: DAC (14) Estatina: DAC (23) GC (1) Nitratos: DAC (3) BRA: DAC (6)
Koike et al. (KOIKE et al., 2004a)	Cardíaco	CDI (n = 35) GC (n = 22)	31/4 15/7	57 (12) 56 (13)	NR	FA (9)	FEVE (%): 38 (13) 70 (6)	Bloqueador de canais Ca ²⁺ : CDI (9) Inibidores da ECA: CDI (13) β-bloqueadores: CDI (22) Diuréticos: CDI (24) Digitalis: CDI (13) Nitratos: CDI (5) ARB: CDI (14)
Koike et al. (KOIKE et al., 2004b)	Cardíaco	DV (n = 33) GC (n = 33)	18/15 19/14	64,7 (12,2) 60,3 (8,3)	22,1 (3,1) NR	FA (12)	FEVE (%): 58 (13) 70 (7)	Bloqueador de canais Ca ²⁺ : DV (9) Inibidores da ECA: DV (6) β-bloqueadores: DV (3) Diuréticos: DV (19) Digitalis: DV (12) Nitratos: DV (9) ARB: GC (7)
Koike et al. (KOIKE et al., 2006)	Cardíaco	CDI (n = 42) GC (n = 29)	37/5 17/12	57 (12) 56 (14)	NR	FA (10)	FEVE (%): 36 (13) 69 (6)	Bloqueador de canais Ca ²⁺ : CDI (10) Inibidores da ECA: CDI (15)

								β-bloqueadores: CDI (27) Diuréticos: CDI (29) Digitalis: CDI (15) Nitratos: CDI (5) BRA: CDI (16) Análogo da prostaciclina: HAP (2) PDE-Ei: HAP (9) ARE: HAP (6) Monoterapia: HAP (5) Terapia combinada: HAP (6) Anti-hipertensivo: AOS (1)
Malenfant et al. (MALENFANT et al., 2017)	Cardíaco	HAP (n = 11) GC (n = 11)	3/8 3/8	44 (12) 43 (15)	25 (5) 25 (3)	NR	PAPm (mmHg): 49 (10) NR	
Marillier et al. (MARILLIER et al., 2018)	Respiratório	AOS (n = 15) GC (n = 12)	14/1 10/2	58,7 (7,3) 60,2 (7,1)	27,4 (2,9) 25,4 (3,3)	HAS (4)	NR	

Média (desvio-padrão); IC: insuficiência cardíaca; IC-II: classificação funcional da insuficiência cardíaca NYHA II; IC-III: classificação funcional da insuficiência cardíaca NYHA III; GC: grupo controle; NR: não reportado; DAC: doença arterial coronariana; DV: doença valvar; CDI: cardiomiopatia dilatada idiopática; HAP: hipertensão arterial pulmonar; AOS: apneia obstrutiva do sono; M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corporal; DLP: dislipidemia; HAS: hipertensão arterial sistêmica; OBS: obesidade; DM: diabetes mellitus; IM: infarto do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; FA: fibrilação atrial; Ca²⁺: cálcio; β-bloqueador: betabloqueador; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; ECA: enzima conversora de angiotensina; PDE-Ei: inibidor da fosfodiesterase tipo 5; ARE: antagonista do receptor de endotelina; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PAPm: pressão arterial pulmonar média.

3.4 Teste de exercício cardiopulmonar

A Tabela 11 mostra os protocolos do TECP utilizados nos estudos. O cicloergômetro foi utilizado para a realização do TECP e o protocolo do tipo incremental foi aplicado em todos os estudos (FU et al., 2011; GAYDA et al., 2017b; KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006; MALENFANT et al., 2017; MARILLIER et al., 2018). Apenas dois estudos (MALENFANT et al., 2017; MARILLIER et al., 2018) relataram um período de repouso de 2 a 5 minutos. O aquecimento variou de 1 a 4 minutos com intensidade até 60 W.

Em relação ao incremento, seis estudos (FU et al., 2011; GAYDA et al., 2017b; KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006; MALENFANT et al., 2017) realizaram um protocolo do tipo rampa com aumento da potência de 5 W/min para 25 W/min. Em um estudo (MARILLIER et al., 2018), o incremento foi a cada 2 minutos. Em quatro estudos (GAYDA et al., 2017b; KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006), a cadência foi mantida a 60 rpm, enquanto três estudos (FU et al., 2011; MALENFANT et al., 2017; MARILLIER et al., 2018) não relataram essa informação.

O TECP foi realizado até a exaustão (sintoma-limitado) (FU et al., 2011; GAYDA et al., 2017b; KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006; MALENFANT et al., 2017; MARILLIER et al., 2018). Apenas dois estudos (GAYDA et al., 2017b; KOIKE et al., 2004a) relataram uma recuperação passiva de 5 a 6 minutos.

O consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) pico foi de 12,1 a 24,1 ml.kg⁻¹.min⁻¹ em indivíduos com doenças cardiovasculares, de 22,3 a 42 ml.kg⁻¹.min⁻¹ em indivíduos aparentemente saudáveis, e a média (desvio-padrão) do $\dot{V}O_2$ pico foi de 24,1 (5,3) ml.kg⁻¹.min⁻¹ em indivíduos com doença respiratória.

A pressão parcial de dióxido de carbono expirado ($P_{ET}CO_2$) pico foi de 32 a 38,1 mmHg em indivíduos com doença cardiovascular, de 26,7 a 39,8 mmHg em indivíduos aparentemente saudáveis, e a média de 30 (4,4) mmHg em indivíduos com doença respiratória. Três estudos (GAYDA et al., 2017b; KOIKE et al., 2004b, 2006) não relataram o $P_{ET}CO_2$ pico em sua amostra.

Além disso, a relação da ventilação ($\dot{V}E$) pela produção de dióxido de carbono ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope) pico foi de 34,7 a 49 em indivíduos com doenças cardiovasculares e de 28 a 35,7 em indivíduos aparentemente saudáveis. Dois

estudos (KOIKE et al., 2006; MARILLIER et al., 2018) não relataram o $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ pico.

Em relação às variáveis cardiovasculares durante o TECP, os indivíduos com doenças cardiovasculares apresentaram frequência cardíaca (FC) pico de 115 a 146 bpm (FU et al., 2011; GAYDA et al., 2017b; KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006), de 146 a 169 bpm em indivíduos aparentemente saudáveis, e a média (DP) foi de 161 (18) bpm em indivíduos com doença respiratória.

A pressão arterial sistólica (PAS) pico e a pressão arterial diastólica (PAD) pico foi de 172 a 181 mmHg/78 a 90 mmHg, e de 184 a 217 mmHg/80 a 103 mmHg em indivíduos com doenças cardiovasculares e indivíduos saudáveis, respectivamente. No entanto, três estudos (FU et al., 2011; MALENFANT et al., 2017; MARILLIER et al., 2018) não relataram pressão arterial pico.

Tabela 11. Protocolo incremental do TECP e as variáveis pico.

Autor	Ergômetro	Protocolo incremental	Grupos	$\dot{V}O_2$ (ml.kg ⁻¹ . min ⁻¹) pico	P _{ET} CO ₂ pico (mmHg)	$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope pico	FC (bpm) pico	PAS/PAD (mmHg) pico
Fu et al. (FU et al., 2011)	Ciclo	2 min de aquecimento sem carga seguida de um aumento da potência de 10 W/min até a exaustão	IC-III	12,1 (0,3)	32 (1)	40,1 (1,4)	115 (2)	NR
			IC-II	20,2 (0,4)	36 (1)	35,8 (1,5)	146 (2)	
			GC	22,3 (0,3)	37 (1)	35,7 (1,9)	153 (2)	
Gayda et al. (GAYDA et al., 2017b)	Ciclo	Aquecimento de 3 minutos a 20 W, seguido de um aumento da potência de 10 a 20 W/min até a exaustão, cadência > 60 rpm	DAC	36 (8)	NR	35 (5)	132 (21)	177 (24)/78 (9)
			GC	42 (6)		32 (5)	155 (10)	185 (26)/80 (11)
Koike et al. (KOIKE et al., 2004a)	Ciclo	Aquecimento de 4 minutos a 20 W, seguido de um aumento da potência de 10 W/min até a exaustão, cadência de 60 rpm	CDI	19 (5)	NR	35 (9)	138 (34)	173 (38)/88 (17)
			GC	27 (10)		28 (5)	150 (21)	213 (26)/96 (12)
Koike et al. (KOIKE et al., 2004b)	Ciclo	Aquecimento de 4 minutos a 20 W, seguido de um aumento da potência de 10 W/min até a exaustão, cadência de 60 rpm	DV	16,4 (5,6)	38,1 (6,5)	34,7 (9,6)	130 (29)	181 (36)/90 (20)
			GC	22,4 (4,0)	39,8 (3,9)	29,2 (3,4)	146 (17)	217 (23)/103 (13)
Koike et al. (KOIKE et al., 2006)	Ciclo	Aquecimento de 4 minutos a 20 W, seguido de um aumento da potência de 10 W/min até a exaustão, cadência de 60 rpm	CDI	18,3 (5,0)	NR	NR	134 (42)	172 (40)/88 (17)
			GC	25,8 (9,1)			147 (18)	205 (25)/93 (12)
Malenfant et al. (MALENFA NT et al., 2017)	Ciclo	5 minutos de repouso e 1 minuto de aquecimento sem carga, seguidos de um aumento da potência (5–25 W/min) até a exaustão	HAP	17,2 (4,0)	33 (4)	49 (15)	NR	NR
			GC	29,1 (5,7)	39 (5)	28 (5)		
Marillier et al. (MARILLIE R et al., 2018)	Ciclo	Período de repouso de 2 minutos, aquecimento a 60 W por 2 min, seguido por incrementos de 15 W (homens) ou 10 W (mulheres) a cada 2 min até a exaustão	AOS	24,1 (5,3)	30,2 (4,4)	NR	161 (18)	NR
			GC	33,1 (9,7)	26,7 (3,3)		169 (11)	

Média (DP); $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; P_{ET}CO₂: pressão parcial de dióxido de carbono expirado; $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$: ventilação minuto/produção de dióxido de carbono; NR: não reportado; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; rpm: rotações por minuto; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IC-II: insuficiência cardíaca NYHA II; IC-III: insuficiência cardíaca NYHA III; DAC: doença arterial coronariana; DV: doença valvar; GC: grupo controle; CDI: cardiomiopatia dilatada idiopática; HAP: hipertensão arterial pulmonar; AOS: apneia obstrutiva do sono.

3.5 Avaliação da oxigenação cerebral

A Tabela 12 mostra os parâmetros utilizados nos estudos para mensurar a oxigenação cerebral. Os sete estudos (FU et al., 2011; GAYDA et al., 2017b; KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006; MALENFANT et al., 2017; MARILLIER et al., 2018) incluídos nessa revisão utilizaram a técnica de espectroscopia de infravermelho próximo (inglês: *near infrared spectroscopy*, NIRS) para avaliar a oxigenação cerebral. NIRS demonstrou ser seguro e eficaz durante o exercício (PERREY, 2008).

O equipamento emite uma luz com comprimento de onda que varia de 650 a 950 nm, capaz de penetrar no tecido cerebral (PERREY, 2008). Assim, por meio dessa tecnologia, as concentrações das mudanças da oxihemoglobina (O₂Hb) e da deoxihemoglobina (HHb) podem ser quantificadas (PERREY, 2008). Além disso, a concentração de hemoglobina total (Hbt) foi utilizada como índice de variação do volume sanguíneo na região investigada e foi calculada como a soma das variáveis (O₂Hb) e (HHb) (PONIKOWSKI et al., 2001).

O índice de saturação tecidual (inglês: *tissue saturation index*, TSI) (%) ou o índice de oxigenação tecidual (inglês: *tissue oxygenation index*, TOI) (%) foi descrito como a percentagem de saturação de oxigênio tecidual, determinada como $[O_2Hb] / ([O_2Hb] + [HHb])$ (LIMA; BAKKER, 2011).

Três estudos (FU et al., 2011; GAYDA et al., 2017b; MARILLIER et al., 2018) utilizaram os dispositivos Oxymon Mk III, outros três estudos (KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006) utilizaram o NIRO-300, e um estudo (MALENFANT et al., 2017) utilizou o Oxiplex TS. Os optodos foram posicionados do lado esquerdo na região frontal cerebral com uma distância interoptodos de 3,5 cm a 5 cm. Um estudo (FU et al., 2011) não mencionou a distância utilizada.

Apenas dois estudos (FU et al., 2011; GAYDA et al., 2017b) relataram o *diferencial path-length factor* (DPF) cerebral, que foi de 5,93. O comprimento de onda variou de 690 e 850 nm, enquanto quatro estudos (GAYDA et al., 2017b; KOIKE et al., 2004b, 2004a, 2006) não relataram essa informação. Os dados do NIRS foram registrados a uma taxa de amostragem de 10 Hz, filtrados por meio de algoritmos (Savitzky-Golay e Gaussian) e calculados em tempo real pelo software Oxysoft/DAQ, enquanto quatro estudos não relataram essa informação (KOIKE et al., 2004b, 2004a, 2006; MALENFANT et al., 2017).

A oxigenação cerebral foi mensurada através da concentração de oxihemoglobina [O_2Hb] (μmol) em seis estudos, e um estudo (MALENFANT et al., 2017) pela estimativa de entrega cerebral de oxigênio [$cDO_2 = \text{velocidade média de fluxo na artéria cerebral média} \times \text{conteúdo arterial de oxigênio (estimado em } 1,34 \times \text{hemoglobina} \times \Delta \text{ oximetria de pulso)}$]. Além disso, cinco estudos (GAYDA et al., 2017b; KOIKE et al., 2004a, 2004b; MALENFANT et al., 2017; MARILLIER et al., 2018) mensuraram a concentração de deoxihemoglobina [HHb] (μmol) e três estudos (FU et al., 2011; GAYDA et al., 2017b; MARILLIER et al., 2018) a concentração de hemoglobina total [Hbt] (μmol). Além disso, cinco estudos (KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006; MALENFANT et al., 2017; MARILLIER et al., 2018) mediram o TSI (%) ou o TOI (%). Todas as variáveis de oxigenação cerebral foram coletadas durante o TECP.

As variáveis em repouso foram determinadas como a média dos valores obtidos entre 3 e 4 minutos antes do início do teste de exercício. As variáveis de pico foram determinadas como o valor médio obtido nos últimos 30 segundos do teste incremental. Assim, a mudança em cada variável (Δ) foi definida como a diferença entre o pico e o repouso (KOIKE et al., 2004a, 2006; MALENFANT et al., 2017). Alterações (Δ) em relação à linha de base (% da linha de base) também foram determinadas (FU et al., 2011; GAYDA et al., 2017b).

Tabela 12. Dispositivos e parâmetros utilizados para mensurar a oxigenação cerebral.

Autor	Dispositivo	Posição	Distância interoptodo	DPF e comp. de onda	Amostragem	Variáveis	Período da coleta de dados
Fu et al. (FU et al., 2011)	Oxymon, Artinis, Holanda	Região frontal esquerda	NR	5,93 750 e 850 nm	10 Hz	$\Delta[\text{O}_2\text{Hb}]$, $\Delta[\text{Hbt}]$	Repouso e durante o exercício
Gayda et al. (GAYDA et al., 2017b)	Oxymon Mk III, Artinis, Holanda	Região frontal esquerda entre Fp1 e Fp3	4,5 cm	5,93	10 Hz	$\Delta[\text{O}_2\text{Hb}]$, $\Delta[\text{HHb}]$, $\Delta[\text{Hbt}]$	Repouso (3 min), incremento e o período de recuperação de 5 min
Koike et al. (KOIKE et al., 2004a)	NIRO-300, Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu, Japão	Região frontal	5 cm	NR	NR	$\Delta[\text{O}_2\text{Hb}]$, $\Delta[\text{HHb}]$, ΔTOI	A cada 2 segundos a partir de 4 minutos antes do início do exercício até o sexto minuto de recuperação do exercício
Koike et al. (KOIKE et al., 2004b)	NIRO-300, Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu, Japão	Região frontal esquerda	5 cm	NR	NR	$[\text{O}_2\text{Hb}]$, $[\text{HHb}]$, TOI	A cada 2 segundos a partir de 4 minutos antes do início do exercício até o final do exercício
Koike et al. (KOIKE et al., 2006)	NIRO-300, Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu, Japão	Região frontal esquerda	5 cm	NR	NR	$\Delta[\text{O}_2\text{Hb}]$, ΔTOI	A cada 2 segundos a partir de 4 minutos antes do início do exercício até 6 minutos após a recuperação do exercício
Malenfant et al. (MALENFANT et al., 2017)	Oxiplex TS, ISS, Champlain, IL, EUA	Região frontal esquerda	4 cm	NR 690 e 830 nm	NR	ΔcDO_2 , $\Delta[\text{HHb}]$, ΔTOI	Repouso e durante o exercício
Marillier et al. (MARILLIER et al., 2018)	Oxymon Mk III, Artinis, Holanda	Região frontal esquerda entre Fp1 e F3	3,5 cm	NR 780 e 850 nm	10 Hz	$[\text{O}_2\text{Hb}]$, $[\text{HHb}]$, $[\text{Hbt}]$, TSI	Durante o exercício

Fp1 e Fp3: localização de acordo com o sistema internacional EEG 10/20; NR: não reportado; DPF: *differential path-length factor*; $\Delta[\text{O}_2\text{Hb}]$: alteração da concentração de oxihemoglobina; $\Delta[\text{HHb}]$: alteração da concentração de deoxihemoglobina; $\Delta[\text{Hbt}]$: alteração da concentração de hemoglobina total; ΔTOI : alteração do índice de oxigenação tecidual; ΔcDO_2 : alteração do fornecimento de oxigênio cerebral; TSI : índice de saturação tecidual.

3.6 Resposta aguda da oxigenação cerebral durante o TECP

A Tabela 13 mostra os dados das respostas agudas de oxigenação cerebral durante o TECP incremental de indivíduos com doenças cardiovasculares e respiratórias. As intensidades de exercício foram apresentadas como a porcentagem relativa do $\dot{V}O_2$ pico (FU et al., 2011; GAYDA et al., 2017b), porcentagem de carga de trabalho máxima (MALENFANT et al., 2017), porcentagem de duração do teste (MARILLIER et al., 2018), enquanto três estudos (KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006) não relataram essa informação.

Em relação às respostas agudas de oxigenação cerebral, cinco estudos (FU et al., 2011; KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006; MALENFANT et al., 2017) mostraram uma redução na $[O_2Hb]$ durante o TECP incremental de indivíduos com insuficiência cardíaca NYHA-III (FU et al., 2011), com cardiomiopatia dilatada idiopática (KOIKE et al., 2004a, 2004b), com doença valvar (KOIKE et al., 2006) e com hipertensão arterial pulmonar (MALENFANT et al., 2017), em comparação aos indivíduos saudáveis. Indivíduos com doença arterial coronariana (GAYDA et al., 2017b) apresentaram um ligeiro aumento de $[O_2Hb]$ durante o TECP, semelhante ao grupo controle.

Indivíduos com cardiomiopatia dilatada idiopática (KOIKE et al., 2004a, 2004b), doença valvar (KOIKE et al., 2006) e hipertensão arterial pulmonar (MALENFANT et al., 2017) apresentaram um TOI reduzido durante o TECP. Dois estudos (FU et al., 2011; GAYDA et al., 2017b) não relataram TOI em sua amostra.

O volume cerebral avaliado pela $[Hbt]$ também foi reduzido em indivíduos com insuficiência cardíaca NYHA-III (FU et al., 2011). Indivíduos com doença arterial coronariana (GAYDA et al., 2017b) apresentaram um ligeiro aumento na $[Hbt]$ durante o TECP, semelhante ao grupo controle. Quatro estudos (KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006; MALENFANT et al., 2017) não relataram a $[Hbt]$ em sua amostra.

Indivíduos com DAC (GAYDA et al., 2017b) e doença valvar (KOIKE et al., 2006) mostraram um aumento na $[HHb]$ durante o TECP, enquanto indivíduos com hipertensão arterial pulmonar (MALENFANT et al., 2017) mostraram um aumento nos estágios iniciais do incremento da carga (30% da carga máxima). Três estudos (FU et al., 2011; KOIKE et al., 2004a, 2004b) não

relataram valores de [HHb] em sua amostra. Por outro lado, indivíduos com apneia obstrutiva do sono grave (MARILLIER et al., 2018) apresentaram um ligeiro aumento na [O₂Hb], um aumento prejudicado de [HHb] e de [Hbt] durante o TECP em comparação com os indivíduos saudáveis.

Tabela 13. Respostas agudas de oxigenação cerebral durante o TECP incremental dos estudos incluídos.

Autor	Grupos	Intensidades do TECP	[O ₂ Hb]	[HHb]	[Hbt]	TOI ou TSI
Fu et al. (FU et al., 2011)	IC-III	VO ₂ pico (%)	0 a 25: diminuiu ligeiramente 25 aos 50: diminuiu ligeiramente 50 aos 75 anos: diminuiu ligeiramente 75 a 100: diminuiu Rec.: NR	NR	0 a 25: diminuiu ligeiramente 25 aos 50: diminuiu 50 aos 75 anos: diminuiu 75 a 100: diminuiu Rec.: NR	NR
	IC-II		0 a 25: diminuiu ligeiramente 25 aos 50: aumentou 50 aos 75 anos: aumentou 75 a 100: diminuiu ligeiramente Rec.: NR	NR	0 a 25: diminuiu ligeiramente 25 aos 50: aumentou 50 aos 75 anos: aumentou 75 a 100: aumentou ligeiramente Rec.: NR	NR
	GC		0 aos 25: aumentou ligeiramente 25 aos 50: aumentou 50 aos 75 anos: aumentou 75 a 100: aumentou Rec.: NR	NR	0 aos 25: aumentou ligeiramente 25 aos 50: aumentou 50 aos 75 anos: aumentou 75 a 100: aumentou Rec.: NR	NR
	DAC	VO ₂ pico (%)	0 aos 25: aumentou ligeiramente 25 aos 50: aumentou ligeiramente 50 aos 75: aumentou ligeiramente 75 a 100: diminuiu Rec.: diminuiu	0 aos 25: aumentou ligeiramente 25 a 50: inalterado 50 aos 75 anos: aumentou 75 a 100: aumentou Rec.: diminuiu	0 aos 25: aumentou ligeiramente 25 aos 50: aumentou ligeiramente 50 aos 75 anos: aumentou 75 a 100: diminuiu Rec.: diminuiu	NR
	GC		0 aos 25: aumentou ligeiramente 25 aos 50: aumentou ligeiramente 50 aos 75 anos: aumentou	0 a 25: diminuiu ligeiramente 25 aos 50: aumentou ligeiramente 50 aos 75 anos: aumentou	0 aos 25: aumentou ligeiramente 25 aos 50: aumentou 50 aos 75 anos: aumentou 75 a 100: inalterado	NR
Gayda et al. (GAYDA et al., 2017b)	DAC	VO ₂ pico (%)	0 aos 25: aumentou ligeiramente 25 aos 50: aumentou ligeiramente 50 aos 75: aumentou ligeiramente 75 a 100: diminuiu Rec.: diminuiu	0 aos 25: aumentou ligeiramente 25 a 50: inalterado 50 aos 75 anos: aumentou 75 a 100: aumentou Rec.: diminuiu	0 aos 25: aumentou ligeiramente 25 aos 50: aumentou ligeiramente 50 aos 75 anos: aumentou 75 a 100: diminuiu Rec.: diminuiu	NR
	GC		0 aos 25: aumentou ligeiramente 25 aos 50: aumentou ligeiramente 50 aos 75 anos: aumentou	0 a 25: diminuiu ligeiramente 25 aos 50: aumentou ligeiramente 50 aos 75 anos: aumentou	0 aos 25: aumentou ligeiramente 25 aos 50: aumentou 50 aos 75 anos: aumentou 75 a 100: inalterado	NR

			75 a 100: diminuiu Rec.: aumentou Durante o exercício: diminuiu Rec.: aumentou ligeiramente	75 a 100: aumentou Rec.: diminuiu Durante o exercício: NR Rec.: diminuiu ligeiramente	Rec.: aumentou	
Koike et al. (KOIKE et al., 2004a)	CDI	NR			NR	Durante o exercício: diminuiu Rec.: aumentou ligeiramente
	CG		Durante o exercício: aumentou Rec.: diminuiu ligeiramente	Durante o exercício: NR Rec.: aumentou ligeiramente	NR	Durante o exercício: aumentou Rec.: diminuiu
Koike et al. (KOIKE et al., 2004b)	DV	NR	Durante o exercício: diminuiu Rec.: NR	Durante o exercício: aumentou Rec.: NR	NR	Durante o exercício: diminuiu Rec.: NR
	CG		Durante o exercício: aumentou Rec.: NR	Durante o exercício: diminuiu Rec.: NR	NR	Durante o exercício: aumentou Rec.: NR
Koike et al. (KOIKE et al., 2006)	CDI	NR	Durante o exercício: diminuiu Rec.: NR	NR	NR	Durante o exercício: diminuiu Rec.: NR
	CG		Durante o exercício: aumentou Rec.: NR	NR	NR	Durante o exercício: aumentou Rec.: NR
Malenfant et al. (MALENFANT et al., 2017)	HAP	Carga (% pico)	0 a 20: aumentou ligeiramente 20 aos 40: diminuiu 40 aos 60: aumentou ligeiramente 60 aos 80: diminuiu 80 a 100: diminuiu Rec.: NR	0 a 20: aumentou 20 aos 40: aumentou 40 aos 60: aumentou 60 a 80: aumentou 80 a 100: aumentou Rec.: NR	NR	0 a 20: diminuiu 20 aos 40: diminuiu 40 aos 60: diminuiu 60 aos 80: diminuiu 80 a 100: diminuiu Rec.: NR
	GC		0 a 20: aumentou 20 aos 40: aumentou 40 a 60: inalterado 60 aos 80: diminuiu 80 a 100: diminuiu Rec.: NR	0 a 20: aumentou ligeiramente 20 a 40: inalterado 40 aos 60: aumentou ligeiramente 60 a 80: aumentou 80 a 100: aumentou	NR	0 a 20: diminuiu ligeiramente 20 aos 40: aumentou ligeiramente 40 aos 60: aumentou ligeiramente

Rec.: NR							60 a 80: diminuiu ligeiramente
							80 a 100: diminuiu
							Rec.: NR
Marillier et al. (MARILLIER et al., 2018)	AOS	Duração do teste (%)	0 a 50: aumentou ligeiramente 50 aos 75 anos: aumentou 75 na EXH: aumentou	0 a 50: aumentou ligeiramente 50 aos 75: inalterado 75 na EXH: aumentou	0 a 50: aumentou ligeiramente 50 aos 75: aumentou ligeiramente 75 na EXH: aumentou		0 a 50: aumentou ligeiramente 50 aos 75 anos: diminuiu ligeiramente 75 no EXH: diminuiu ligeiramente
	GC		0 a 50: aumentou 50 aos 75 anos: aumentou 75 na EXH: aumentou	0 a 50: aumentou 50 aos 75: aumentou ligeiramente 75 na EXH: aumentou	0 a 50: aumentou 50 aos 75 anos: aumentou 75 na EXH: aumentou		0 a 50: aumentou ligeiramente 50 aos 75 anos: diminuiu ligeiramente 75 no EXH: diminuiu ligeiramente

TECP: teste de exercício cardiopulmonar; [O₂Hb]: concentração de oxihemoglobina; [HHb]: concentração de deoxihemoglobina; [Hbt]: concentração de hemoglobina total; TOI: índice de oxigenação tecidual; TSI: índice de saturação tecidual; NR: não reportado; Rec.: recuperação; VO₂: consumo de oxigênio; IC-II: insuficiência cardíaca NYHA II; IC-III: insuficiência cardíaca NYHA III; DAC: doença arterial coronariana; CDI: cardiomiopatia dilatada idiopática; DV: doença valvar; GC: grupo controle; HAP: hipertensão arterial pulmonar; AOS: apneia obstrutiva do sono; EXH: exaustão.

4. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática teve como objetivo sumarizar as respostas agudas da oxigenação cerebral durante o TECP incremental de indivíduos com doenças cardiovasculares, metabólicas ou respiratórias. Após a análise de sete estudos transversais, encontramos: (i) diminuição da $[O_2Hb]$, $[Hbt]$ e TSI de indivíduos com doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca NYHA-III, cardiomiopatia dilatada idiopática, doença valvar e hipertensão arterial pulmonar durante o TECP; (ii) um ligeiro aumento na $[O_2Hb]$ e $[Hbt]$ de indivíduos com doença arterial coronariana; (iii) aumento na $[HHb]$, que foi mais significativo durante as fases iniciais do exercício em indivíduos com hipertensão arterial pulmonar, e (iv) um ligeiro aumento na $[HHb]$ e $[Hbt]$ de indivíduos com apneia obstrutiva do sono grave, sem redução da $[O_2Hb]$ durante o TECP incremental.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi classificada como “pobre” (média de 12,2 pontos). As principais limitações em relação aos estudos foram devido à validade externa e à dificuldade em identificar os fatores de confusão que poderiam influenciar os resultados e como esses fatores de confusão foram ajustados. Portanto, o risco de viés recebeu um julgamento ruim. Assim, os resultados e conclusões apresentados nessa revisão devem ser interpretados com cautela.

Por outro lado, a homogeneidade entre o tipo de ergômetro, protocolo de rampa incremental e a técnica do NIRS realizada nos estudos incluídos, permitiu comparar e descrever as respostas obtidas. A realização do TECP em cicloergômetro é considerada mais adequada e segura para pacientes. Além disso, é mais fácil avaliar a frequência cardíaca, a pressão arterial e apresenta menos ruídos e artefatos (AMERICAN THORACIC SOCIETY; AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS, 2003). Além disso, a medida da oxigenação cerebral pela técnica do NIRS já se mostrou segura e eficaz durante o exercício em cicloergômetro (PERREY, 2008). Parâmetros do NIRS, como a distância interoptodos de 3,5 a 5 cm e o posicionamento em uma ou mais regiões frontais cerebrais descritos pelos estudos incluídos, corroboram os de Rooks et al. (ROOKS et al., 2010). Os autores avaliaram a oxigenação cerebral de indivíduos saudáveis durante o exercício incremental e observaram que as

variações na distância interoptodo (3 a 5 cm) não modificam as respostas da oxigenação cerebral durante o exercício.

Durante o incremento de carga, a oxigenação e o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) são influenciados por alguns fatores que contribuem para o aumento ou diminuição da hemodinâmica cerebral (SMITH; AINSLIE, 2017). Entre os fatores estão as interações entre débito cardíaco (DC), pressão arterial (PA), controle neural simpático e parassimpático, gases sanguíneos arteriais e aumento da demanda metabólica até a exaustão física (SMITH; AINSLIE, 2017). Em nossa revisão sistemática, encontramos uma diminuição na $[O_2Hb]$, $[Hbt]$ e TSI durante o TECP incremental em indivíduos com doenças cardiovasculares. Isso pode ser explicado pelo comprometimento de alguns componentes reguladores, como o débito cardíaco. O débito cardíaco aumenta progressivamente com a intensidade do exercício para garantir um suprimento sanguíneo adequado, nutrientes e oxigênio aos órgãos sistêmicos (SMITH; AINSLIE, 2017). Em idosos sem comorbidades, o aumento do DC é linear, mas com menor magnitude de resposta, em comparação com adultos jovens (BRAZ; FISHER, 2016). No entanto, aumento prejudicado no DC foi encontrado em indivíduos com IC-III, CDI, DV e HAP.

Fraser et al. (FRASER et al., 2015), mostraram que indivíduos com IC-II e IC-III em repouso, apresentam menor FSC que permanece reduzido após a mudança postural. Os autores atribuem isso à diminuição do DC, em decorrência do comprometimento da função cardíaca. Fatores que controlam intrinsecamente a atividade cardíaca, como força de contração miocárdica durante a sístole, volume sistólico, distensão e excitação das células marcapasso (GUYTON; HALL, 2006), podem contribuir para a redução da função cardíaca. Em indivíduos com CDI (KOIKE et al., 2004b, 2006), o fator limitante de menor DC durante o TECP foi em decorrência da disfunção sistólica, com correlações moderadas e positivas entre $[O_2Hb]$ e TOI com a FEVE. Esses achados indicam uma diminuição no suprimento de oxigênio cerebral em indivíduos com função cardíaca prejudicada durante o exercício incremental. Por outro lado, indivíduos com HAP apresentaram diminuição do DC durante o exercício com queda após 80% do consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) até a exaustão. Embora não haja informações sobre a função cardíaca em pacientes com HAP, o comprometimento no transporte e captação de oxigênio pode ser resultado

tanto da redução da saturação induzida pelo exercício quanto da diminuição do FSC (MALENFANT et al., 2017).

Semelhante ao DC, a PA aumenta progressivamente com a intensidade do exercício para manter a pressão de perfusão adequada e fornecer oxigênio aos músculos, pulmões, coração e cérebro (SMITH; AINSLIE, 2017). Sem o controle do barorreflexo arterial, a distribuição do DC também fica prejudicada (ROWELL, 1993). Assim, os valores mais baixos da pressão arterial sistólica pico em indivíduos com doenças cardiovasculares podem explicar reduções nas respostas de $[O_2Hb]$ e $[Hbt]$ de indivíduos com CDI e DV (KOIKE et al., 2004a, 2004b, 2006). É importante ressaltar que a presença de hipertensão arterial também altera o comportamento do FSC durante o TECP. Maior vasoconstrição, hipersensibilidade do reflexo pressor, estenose e menor vascularização cerebral limitam o aumento do fluxo sanguíneo, apesar dos níveis pressóricos elevados em indivíduos hipertensos (TRANTAFYLLOU et al., 2020). No entanto, apenas dois estudos com DAC e AOS relataram hipertensão arterial em suas amostras (GAYDA et al., 2017b; MARILLIER et al., 2018).

Além da hipertensão, outras comorbidades como obesidade, dislipidemia, infarto do miocárdio prévio e diabetes mellitus estiveram presentes em indivíduos com DAC. Kim et al. (KIM et al., 2015) mostraram que a presença de diabetes pode prejudicar a oxigenação cerebral durante o TECP. Os autores avaliaram a oxigenação cerebral a partir das diferenças arteriovenosas de maneira invasiva em indivíduos com diabetes tipo 2. Os autores encontraram uma oxigenação prejudicada durante o teste incremental em cicloergômetro. A capacidade limitada em aumentar o DC, a menor condutância cerebrovascular e a desregulação neurovascular durante o exercício podem explicar a resposta atenuada da oxigenação em pacientes diabéticos.

Apesar da presença de comorbidades, os indivíduos com DAC demonstraram uma resposta de oxigenação semelhante ao do grupo controle (idosos saudáveis) durante o TECP. O ligeiro aumento da $[O_2Hb]$ e $[Hbt]$ nos indivíduos com DAC pode estar associado a menor dano à estrutura, dimensão e/ou função cardíaca, devido à FEVE preservada (>50%). Maior função cardíaca resultou em menor comprometimento do volume sanguíneo cerebral e da capacidade de entrega de oxigênio. Por outro lado, os indivíduos com doença valvar apresentaram FEVE preservada e a $[O_2Hb]$ e o TSI foram menores

durante o TECP incremental em comparação com o grupo controle. A explicação pode estar relacionada ao nível de capacidade cardiorrespiratória e eficiência ventilatória (BRUGNIAUX et al., 2014).

A pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO_2) está envolvida na regulação do FSC durante o exercício (LINKIS et al., 1995). A PaCO_2 varia de acordo com o nível de ventilação alveolar e é determinada pela intensidade do exercício. Por exemplo, tanto o FSC quanto a PaCO_2 aumentam progressivamente até aproximadamente 70% da carga máxima de trabalho e diminuem após o limiar ventilatório até a exaustão (SMITH; AINSLIE, 2017). A redução da perfusão cerebral (SMITH et al., 2012) dependerá da magnitude da hipocapnia (CO_2 reduzido), induzida pela hiperventilação durante o esforço máximo. A hiperventilação foi verificada pelo aumento da inclinação $\dot{V}_E/\dot{V}\text{CO}_2$ (FU et al., 2011; KOIKE et al., 2004a, 2004b; MALENFANT et al., 2017) e pela redução de P_{ETCO_2} (FU et al., 2011; KOIKE et al., 2004b; MALENFANT et al., 2017) em indivíduos com doenças cardiovasculares. Além disso, a correlação negativa entre a inclinação $\dot{V}_E/\dot{V}\text{CO}_2$ e a $[\text{O}_2\text{Hb}]$ de indivíduos com doença valvar indica que a eficiência ventilatória pode afetar a oferta de oxigênio cerebral (KOIKE et al., 2006).

O aumento da $[\text{HHb}]$ e consequente redução da $[\text{O}_2\text{Hb}]$ nas fases iniciais do exercício em indivíduos com HAP pode ser explicado pela redução da saturação e redução do FSC (MALENFANT et al., 2017). Além da diminuição da sensibilidade barorreflexa (WENSEL et al., 2009) e de uma hiperatividade simpática (VELEZ-ROA et al., 2004), indivíduos com HAP foram descritos por apresentarem baixa reatividade cerebrovascular ao CO_2 e aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores centrais (TREPTOW et al., 2016). A maior sensibilidade dos quimiorreceptores centrais causada pela dispneia contribui para o aumento da ventilação em repouso e para a ineficiência ventilatória durante o exercício (LAVENEZIANA et al., 2013). Portanto, a $[\text{HHb}]$ aumenta para compensar as reduções de oxigênio devido à vasoconstrição induzida pela hiperventilação (OGOH; AINSLIE, 2009).

Indivíduos com apneia obstrutiva do sono grave apresentaram um ligeiro aumento na $[\text{HHb}]$ e $[\text{Hbt}]$ apesar da capacidade de oferta de oxigênio preservada durante o TECP incremental. Uma explicação para esse ligeiro aumento pode ser devido ao comprometimento da capacidade aeróbica.

Mendelson et al. (MENDELSON et al., 2018) encontraram redução da capacidade aeróbia em indivíduos com AOS quando comparado aos indivíduos saudáveis. O aumento prejudicado da FC pico e o aumento da PAD no pico do exercício podem explicar o comprometimento da capacidade máxima de exercício por déficit cronotrópico (NANAS et al., 2010) e vasodilatação periférica prejudicada (KUBOZONO et al., 2005) em indivíduos com AOS. Embora outras doenças respiratórias não tenham sido incluídas, alguns estudos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e coexistência de DPOC e insuficiência cardíaca com redução da FEVE (GOULART et al., 2021; OLIVEIRA et al., 2016), sugerem uma menor $[O_2Hb]$ durante o TECP. O suprimento limitado de oxigênio pode ser devido à diminuição da pressão arterial média e do débito cardíaco, hiperventilação e hiperativação simpática. Isso pode resultar em maior intolerância ao exercício e prejuízo nas atividades de vida diária (GOULART et al., 2021).

A maioria dos indivíduos dos estudos incluídos fazia uso de medicamentos anti-hipertensivos, como betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores dos receptores de angiotensina e enzima conversora de angiotensina. O uso de betabloqueadores pode atenuar a resposta do débito cardíaco ao exercício. Os bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar o FSC devido ao uso no tratamento do vasoespasmo cerebral (IDE et al., 1998). Os bloqueadores dos receptores da angiotensina e a enzima conversora da angiotensina podem melhorar o FSC devido à presença de receptores de angiotensina nos vasos cerebrais. A influência da medicação nas respostas de oxigenação cerebral não foi relatada pelos estudos. No entanto, o uso ou alteração para realizar o protocolo de exercício incremental deve ser considerado.

O estudo foi limitado pela falta de alguns dados de coleta e parâmetros de processamento do NIRS. Por exemplo, o DPF representa como a luz se espalha e é absorvida no tecido e não foi fornecido pela maioria dos estudos (KOIKE et al., 2004b, 2004a, 2006; MALENFANT et al., 2017; MARILLIER et al., 2018). Além disso, as especificações do comprimento de onda e a taxa de amostragem foram limitadas (KOIKE et al., 2004b, 2004a, 2006; MALENFANT et al., 2017). A falta de informação dos estudos incluídos quanto aos dados absolutos da oxigenação cerebral, mesmo após contato com os respectivos autores, limitou a

realização da meta-análise. Por meio da meta-análise seria possível determinar estatisticamente as respostas agudas de $[O_2Hb]$, $[HHb]$ e $[Hbt]$ durante o TECP.

Os achados dessa revisão sistemática sugerem que a resposta aguda da oxigenação cerebral pode ser prejudicada durante o TECP incremental de indivíduos com doenças cardiovasculares como a insuficiência cardíaca moderada, cardiomiopatia dilatada idiopática, doença valvar e hipertensão arterial pulmonar; e com doenças respiratórias, como a apneia obstrutiva do sono. A partir disso, nosso estudo avança ao identificar algumas doenças cardiovasculares que sofrem com a oxigenação cerebral prejudicada durante o teste de exercício cardiopulmonar. Esses achados contribuem para o campo das investigações sobre as respostas da hemodinâmica cerebral em condições de doença e sintetizam os fatores sistêmicos que podem contribuir para esses comprometimentos.

Em relação às implicações para a prática clínica, indivíduos com insuficiência cardíaca moderada, cardiomiopatia dilatada idiopática, doença valvar, hipertensão arterial pulmonar e com apneia obstrutiva do sono requerem maior atenção durante a prática de exercício físico, supervisionado ou não-supervisionado. O comprometimento da hemodinâmica cerebral durante o exercício pode expor o indivíduo a riscos como baixa perfusão cerebral, síncope e quedas. Assim, estratégias devem ser consideradas para minimizar os efeitos da baixa oxigenação e perfusão cerebral, além de aumentar a segurança na aplicabilidade de testes de esforço máximo, principalmente em indivíduos com doenças cardiovasculares.

Estudos futuros são necessários para esclarecerem o comportamento da hemodinâmica cerebral em diferentes patologias como doenças cardiometabólicas, doenças crônico-degenerativas e doenças pulmonares com outras modalidades de exercício físico (resistência, endurance ou dinâmico) aplicadas de forma aguda ou crônica. Além disso, estudos futuros devem ser realizados a fim de implementarem protocolos de intervenção para melhorar a resposta aguda de oxigenação na presença de doenças durante exercícios máximos ou submáximos.

5. CONCLUSÕES

A oxigenação cerebral aguda durante o TECP incremental pode ser prejudicada na presença de doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca moderada, doença valvar, hipertensão arterial pulmonar e cardiomiopatia dilatada idiopática. A integridade da hemodinâmica cardiovascular deve ser considerada para garantir maior segurança durante o teste de esforço máximo em relação à oxigenação cerebral. Embora os indivíduos com apneia obstrutiva do sono apresentem menor extração de oxigênio cerebral, não foi estabelecido um padrão de resposta aguda da oxigenação cerebral para outras doenças respiratórias e metabólicas. A heterogeneidade dos estudos tornou difícil tirar conclusões definitivas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos órgãos de fomento CAPES, CNPq e FAPESP pelo apoio financeiro a este estudo.

ESTUDO IV

(Versão em português, a ser submetido em periódico científico indexado)

Oxigenação, complacência intracraniana e suas relações com a função cardíaca no diabetes tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular

Gabriela Aguiar Mesquita Galdino^a, Thomas Beltrame^{a,b}, Meliza Gois Roscani^c,
Guilherme Casale^d, Claudio Donisete da Silva^a, Letícia de Souza Sant'Anna^a,
Aparecida Maria Catai^a

^a Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

^b Samsung R&D Institute Brazil – SRBR, Campinas, SP, Brasil

^c Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

^d Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos - SP (HU-UFSCar), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), São Carlos, SP, Brasil

RESUMO

Introdução: A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) é uma complicação do diabetes tipo 2 (DM2) que compromete a hemodinâmica cerebral, podendo levar ao surgimento de doenças cerebrovasculares. No entanto, a resposta da oxigenação cerebral e da complacência intracraniana não estão totalmente esclarecidas. O objetivo foi avaliar a oxigenação cerebral e a complacência intracraniana no DM2 com e sem NAC e correlacionar com a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, além da espessura médio-intimal carotídea.

Métodos: Foram avaliados sessenta e quatro indivíduos, sendo DM2 com NAC (n=28) e DM2 sem NAC (n=36) com idade entre 49 e 62 anos. As concentrações relativas de oxihemoglobina ($[\Delta O_2Hb]$), deoxihemoglobina ($[\Delta HHb]$) e hemoglobina total ($[\Delta Hbt]$) cerebral foram avaliadas pela espectroscopia no infravermelho próximo, e a complacência foi calculada pela razão entre os picos P2 e P1 da onda da pressão intracraniana não-invasiva, ambos durante 15 minutos em supino e mais 15 min em ortostatismo. As variáveis ecocardiográficas de função sistólica e diastólica foram analisadas pelo modo bidimensional, e a espessura médio-intimal carotídea por ultrassom.

Resultados: Houve uma maior queda de $[\Delta HHb]$ no DM2 com NAC comparado ao sem NAC, após mudança postural para ortostatismo ($P=0,049$). Valores da razão P2/P1 reduziram nos dois grupos em ortostatismo ($P<0,05$). Houve correlações negativas entre $[\Delta HHb]$ ($r= -0,388$, $P=0,006$) e $[\Delta Hbt]$ ($r= -0,337$, $P=0,007$), com a espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo, e da $[\Delta Hbt]$ com a espessura relativa do ventrículo esquerdo ($r= -0,247$, $P=0,050$). Além disso, houve correlações entre a razão P2/P1 com a onda E' mitral ($r= -0,493$, $P<0,001$), a razão E/E' mitral ($r= 0,287$, $P=0,025$) e a espessura médio-intimal carotídea à esquerda ($r= 0,401$, $P=0,001$).

Conclusões: Indivíduos DM2 com NAC tem menor desoxigenação cerebral após mudança de supino para ortostatismo. Além disso, a menor desoxigenação e menor complacência cerebral estão associadas com menor função diastólica de ventrículo esquerdo e maior espessamento carotídeo. O monitoramento cardiovascular e cerebral precoce são necessários no acompanhamento de indivíduos com diabetes tipo 2.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2. Neuropatias diabéticas. Espectroscopia no infravermelho próximo. Ecocardiografia. Pressão intracraniana.

1. INTRODUÇÃO

A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) é uma complicação do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), caracterizada por alteração do controle autonômico do sistema cardiovascular (POP-BUSUI, 2010; TESFAYE et al., 2010). No entanto, além do comprometimento cardiovascular, o acometimento cerebral também tem se mostrado como um importante marcador de mortalidade (EINARSON et al., 2018).

O acometimento cerebral associado à NAC envolve alterações na hemodinâmica cerebral e surgimento de doenças cerebrovasculares como o acidente vascular cerebral (AVC) (EINARSON et al., 2018; KO et al., 2008). Wang et al. (WANG et al., 2021) em sua revisão sistemática evidenciaram que o controle glicêmico inadequado está relacionado com diminuição do fluxo sanguíneo cerebral regional, e que a existência de complicações e comorbidades potencializam o comprometimento da perfusão cerebral em indivíduos com DM2.

A espectroscopia no infravermelho próximo (*near infrared spectroscopy*, NIRS), é uma análise não invasiva da oxigenação cerebral (PLESSIS, 1995), que avalia a oferta e a utilização de oxigênio do tecido cerebral por meio das alterações nas concentrações da oxihemoglobina (O₂Hb) e deoxihemoglobina (HHb). Além disso, indica de maneira indireta a função microvascular cerebral (KIRKMAN; SMITH, 2016; STRANGMAN; BOAS; SUTTON, 2002). Evidências apontam que a baixa oxigenação cerebral e o baixo volume sanguíneo cerebral aumentam o risco de déficit cognitivo (MELAMED et al., 1980) e risco de ocorrência de AVC isquêmico (UMEMURA; KAWAMURA; HOTTA, 2017). Foi reportado menor oxigenação cerebral em indivíduos com DM2 (KIM et al., 2015) e com DM1 (TAGOUGUI et al., 2015) durante o exercício. Isso aponta para distúrbios da hemodinâmica e da oxigenação cerebral em indivíduos com diabetes (TAGOUGUI et al., 2015).

Por outro lado, a disfunção autonômica em indivíduos com diabetes pode contribuir para o comprometimento da regulação cerebral (MARTHOL et al., 2006). Estudo prévio (GALDINO et al., 2022) mostrou relação entre menor acoplamento cardiovascular e maior onda P2 da pressão intracraniana não-invasiva (onda que reflete a complacência intracraniana) de indivíduos DM2 sem

NAC. A complacência é definida pela relação da variação de volume pela variação de pressão. Quando há perda do controle autorregulatório por motivos ainda não totalmente elucidados, pequenas mudanças no volume provocam aumentos consideráveis na pressão intracraniana resultando em baixa complacência cerebral (RODRÍGUEZ-BOTO et al., 2015).

Considerando que o DM2 apresenta redução do fluxo sanguíneo cerebral e que o sistema nervoso autonômico tem relação com a regulação e complacência cerebral, hipotetizamos que tanto a oxigenação quanto a complacência intracraniana reduz em indivíduos DM2 com NAC. Para testar essa hipótese, analisamos a oxigenação cerebral e a complacência intracraniana em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular após mudança postural de supino para ortostatismo. Além disso, analisamos se a oxigenação e a complacência intracraniana se relacionam com os índices de função sistólica, diastólica ventricular e espessamento médio-intimal carotídeo.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo

As descrições detalhadas do desenho do estudo, sujeitos, critérios de inclusão e de exclusão, encontram-se no Estudo II por se tratar da mesma amostra (ver seção “2. Materiais e Métodos”, subseções “2.1, 2.2 e 2.3”).

Após o recrutamento, os sujeitos foram convidados a realizarem avaliações no LFCV. As etapas do estudo foram: (1) entrevista on-line; (2) avaliação física; (3) análise clínica ecocardiográfica e carotídea; (4) coleta sanguínea; (6) avaliação da bioimpedância, (5) execução do protocolo experimental, como representado pela Figura 29.

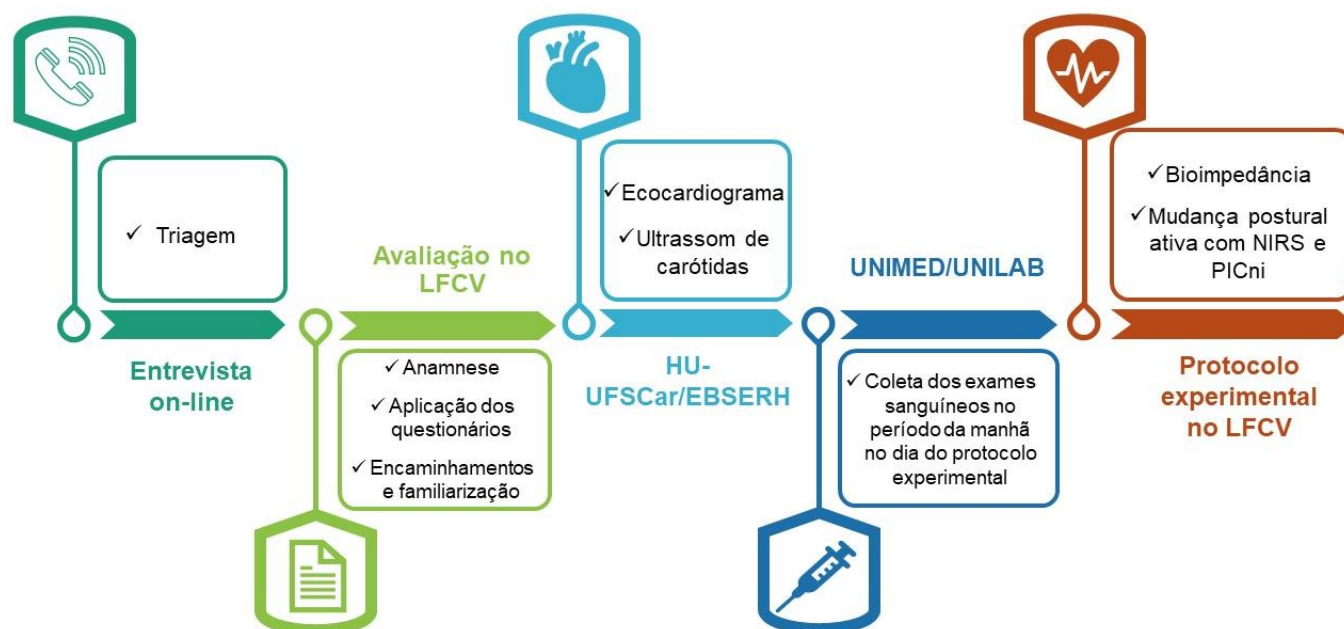


Figura 29. Ilustração temporal do Estudo IV, com avaliação da oxigenação e complacência cerebral. As avaliações prévias ao dia do protocolo experimental contemplam o Estudo II e o Estudo IV. PICni: pressão intracraniana não-invasiva; NIRS: *near infrared spectroscopy*.

2.2 Questionário *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)

Para avaliação da função cognitiva foi aplicado o questionário MoCA (NASREDDINE et al., 2005), que é validado para a população brasileira (MEMÓRIA et al., 2012), sensível e utilizado em indivíduos com diabetes mellitus como uma ferramenta para rastrear comprometimento cognitivo leve (CCL) (ALAGIAKRISHNAN et al., 2013).

Os sete domínios medidos pelo MoCA são: (1) orientação; (2) abstração; (3) atenção e cálculo; (4) memória; (5) linguagem; (6) função viso-espacial e (7) função executiva. O ponto de corte foi fixado em $\leq 26/30$ pontos para CCL (ALAGIAKRISHNAN et al., 2013; MEMÓRIA et al., 2012).

O questionário foi aplicado pelo mesmo avaliador no primeiro dia de avaliação do voluntário.

2.3 Ultrassom de carótidas

O ultrassom de carótidas foi realizado em todos os sujeitos do estudo no mesmo dia do ecocardiograma (descrito no Estudo II), por uma médica

especializada e cegada no estudo. Foi utilizado o ultrassom Philips AFFINITY 50 dispondo de um transdutor ultrassônico linear de 12-3 Hz (Figura 30). O voluntário permaneceu em decúbito dorsal e quando necessário, solicitado uma ligeira inclinação da cabeça para o lado contra-lateral à carótida investigada.

O espessamento médio-intimal carotídeo (EMIC) foi obtido pelo método automatizado. Inicialmente, foi realizado uma varredura na carótida comum direita e esquerda na região proximal, bifurcação e região distal. Após isso, o transdutor foi colocado à 1 cm da bifurcação e medido em um segmento de 10 mm na parede posterior das carótidas comuns à direita e à esquerda no terço distal do vaso. Foi considerada a média entre as medidas das carótidas direita e esquerda (LANG et al., 2015; TOUBOUL et al., 2012). Valor de EMIC > 1,5 mm foi considerado como presença de placa.



Figura 30. Ilustração da avaliação da espessura médio-intimal carotídea por ultrassom (Philips AFFINITY 50), de um voluntário do estudo. Foto retirada com o consentimento do voluntário, no Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos-SP (HU-UFSCar), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH).

2.4 Procedimentos experimentais

Após os voluntários realizarem as avaliações previamente descritas no Estudo II (i.e., anamnese, aplicação do questionário Baecke, exame

ecocardiográfico, coleta de sangue, avaliação da bioimpedância e realização dos testes autonômicos cardiovasculares), e no Estudo IV (i.e., aplicação do questionário MoCA e realização do ultrassom de carótidas), no dia do protocolo experimental foi avaliado também a oxigenação cerebral e a complacência intracraniana. A oxigenação cerebral e muscular periférica do gastrocnêmio foram mensuradas pela espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS), e a complacência intracraniana pela morfologia de onda da pressão intracraniana não-invasiva (PICni), que serão descritos a seguir.

2.4.1 Medida da oxigenação cerebral e muscular do gastrocnêmio

A oxigenação cerebral e muscular do gastrocnêmio foram mensuradas utilizando o sistema de espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS), por meio do equipamento Oxymon Mk III System (Artinis Medical Systems, BV, Elst, Holanda; frequência de amostragem de 250 Hz). Foram avaliadas as alterações nas concentrações relativas da oxihemoglobina [O_2Hb] e da deoxihemoglobina [HHb] na região frontal cerebral e no músculo gastrocnêmio lateral (BELTRAME; RODRIGO; HUGHSON, 2017) em $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. A hemoglobina total (Hbt) foi quantificada como a soma: [O_2Hb] + [HHb], usada como um índice de alteração no volume sanguíneo regional dentro da área iluminada (PERREY, 2008).

Os optodos emissores de luz compreenderam de 2 diodos operando com 2 comprimentos de onda ($\lambda_1 = 844 \text{ nm}$; $\lambda_2 = 762 \text{ nm}$). A distância interoptodos (média de entrada/saída de luz) foi de 35 mm (Figura 31). O equipamento foi aquecido por pelo menos 30 minutos antes da avaliação, e a calibração dos optodos foi feita para cada voluntário (BELTRAME; RODRIGO; HUGHSON, 2017).

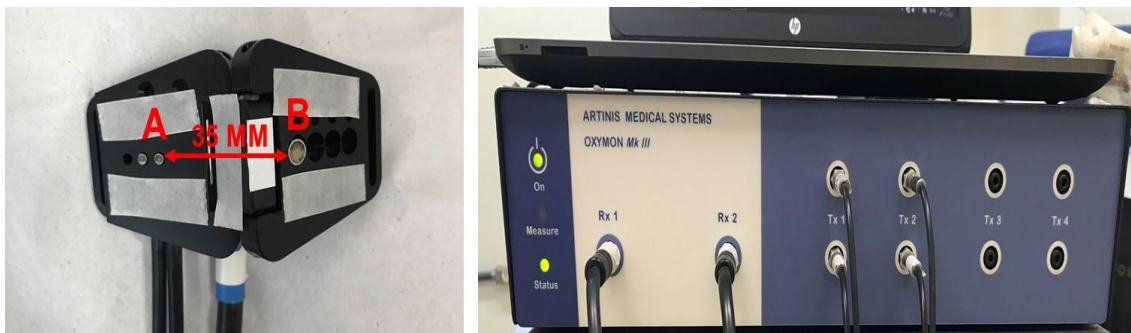


Figura 31. Ilustração do equipamento de espectroscopia no infravermelho próximo (*near infrared spectroscopy*, NIRS) (OxyMon Mk III System, Artinis Medical Systems, BV, Elst, Holanda). (A) Optodo com os emissores de luz e (B) receptor de luz a 35 mm de distância. Imagens do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular da UFSCar.

O *differential path-length factor* (DPF) foi usado para calcular as mudanças nas concentrações de (O_2Hb) e (HHb) de acordo com a fórmula de Duncan et al. (DUNCAN et al., 1995). O DPF cerebral foi calculado a partir da idade do voluntário até 6,61. Esse valor corresponde à idade mais alta, ou seja, 50 anos (DUNCAN et al., 1995).

Após higienização com álcool 70%, o optodo que contém os receptores e os emissores/transmissores de luz, foi fixado unilateralmente na região frontal (posições Fp1 e F3 do eletroencefalograma), e após higienização e tricotomia, o outro optodo foi fixado no ventre muscular do gastrocnêmio lateral esquerdo (Figura 32). Para evitar quaisquer influências de artefatos, de movimentos e de luz ambiente, os optodos foram fixados com fita dupla face e cobertos por uma faixa preta.

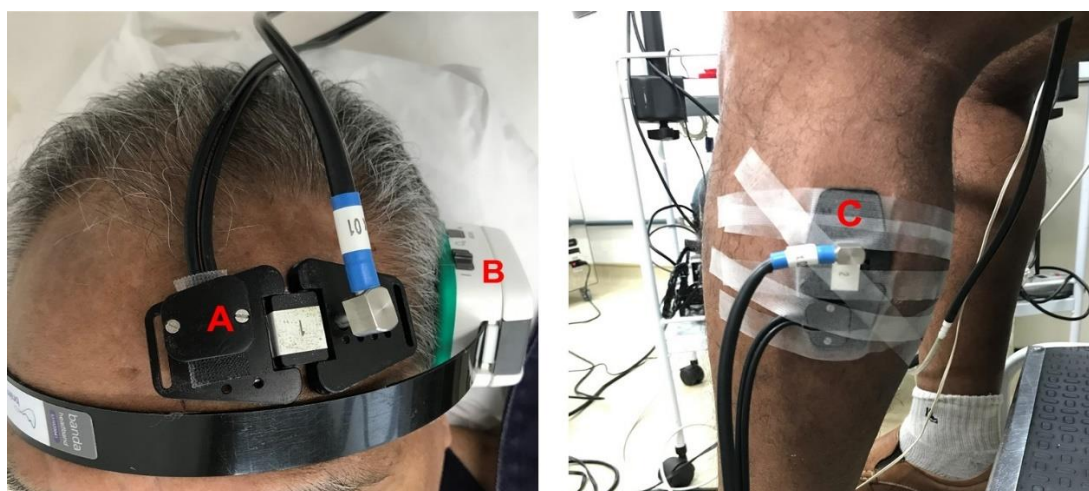


Figura 32. Ilustração da disposição dos optodos da espectroscopia no infravermelho próximo (*near infrared spectroscopy*, NIRS). (A) Optodo na região frontal cerebral. (B) Região da colocação do sensor da PICni. (C) Optodo na região do músculo gastrocnêmio lateral. Foto

retirada com o consentimento do voluntário. Imagens do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular da UFSCar.

Previamente a fixação dos optodos no gastrocnêmio, a espessura do tecido adiposo foi avaliada pela medida da dobra cutânea da cabeça lateral do gastrocnêmio (BELTRAME; RODRIGO; HUGHSON, 2017). A dobra foi aferida por um plicômetro digital (CESCORF, Porto Alegre, RS, Brasil). O voluntário permaneceu na posição sentada, com o joelho do membro inferior esquerdo fletido a 90 graus, sem apoiar o calcanhar em superfície rígida. Com o auxílio de uma trena antropométrica, foi aferido o maior perímetro da panturrilha. A partir dessa medida, por meio de pinçamento utilizando o polegar e o indicador, a dobra cutânea foi mensurada. A espessura do tecido adiposo considerada para profundidade de penetração da espectroscopia foi $\leq 17,5$ mm, calculada como a metade da distância de entrada/saída da luz (BELTRAME; RODRIGO; HUGHSON, 2017).

2.4.2 Medida da complacência intracraniana

A complacência intracraniana foi mensurada por meio da análise da morfologia de onda da PICni. O método e o equipamento foram previamente validados (BRASIL et al., 2021a; CABELLA et al., 2016). A captação e mensuração da PICni foi feita por meio de um sensor de deformação sem fio (B4C-S53, modelo BcSs-PICNIW-1000, B4C; Brain4care Corp., São Carlos, Brasil), posicionado externamente ao crânio. O sensor é constituído por um extensômetro que possui uma lâmina plástica com uma resistência elétrica colada sob uma superfície sólida (ANDRADE et al., 2021; MASCARENHAS et al., 2012) (Figura 33). À medida que a superfície do crânio se deforma, a resistência presente no sensor se modifica a cada ciclo cardíaco. As pequenas variações de volume dentro do crânio são transmitidas por meio de um módulo receptor.

O sensor foi colocado na transição temporoparietal, duas polegadas (5 - 6 cm) perpendicularmente acima da entrada do canal auditivo externo no plano coronal da calota craniana (ponto C5 do eletroencefalograma) como recomendado pelo fabricante (Figura 32B). O ponto foi previamente testado pelo

grupo da Brain4care e mostrou-se confiável para captura da onda de pulso. Todos os voluntários permaneceram com a cabeça apoiada em um travesseiro aproximadamente 10 centímetros de altura, posicionada a 11 graus sobre uma maca rígida com a cabeceira a 0 graus.

A morfologia das ondas da PICni foram visualizadas simultaneamente por meio de um software comercial (LabChart 8 Pro, ADInstruments, Nova Zelândia). Para que o sinal coletado pelo sensor sem fio fosse visualizado no software, um módulo receptor (B4C-R0U, modelo Braincare BcAc-DG-1000) foi acoplado a uma placa de aquisição de sinais (PowerLab 16/35; ADInstruments, Austrália) (Figura 33) e realizado a digitalização dos sinais. Segundo recomendações do fabricante, a faixa de leitura do sinal da PICni foi de 10 mV, com uma taxa de aquisição de 1000 Hz. Sinais acima de 50 Hz foram filtrados, eliminando assim os ruídos da rede e ruídos com frequências mais altas sem prejudicar os sinais de interesse. Na conversão de unidades, foi realizada uma calibração por 2 pontos. O ponto 1, foi a tensão lida pela placa de aquisição quando o sensor enviava um sinal de 0 μm (não há carga no sensor), equivalente a 0,53 mV. O ponto 2, foi o valor lido pela placa de aquisição quando o sensor enviava um sinal de 16 μm , equivalente a 1,53 mV. A partir desses pontos, o sinal elétrico gerado pelo receptor em volts foi convertido para micrômetros (μm), que foi a unidade de medida utilizada (ANDRADE et al., 2021).

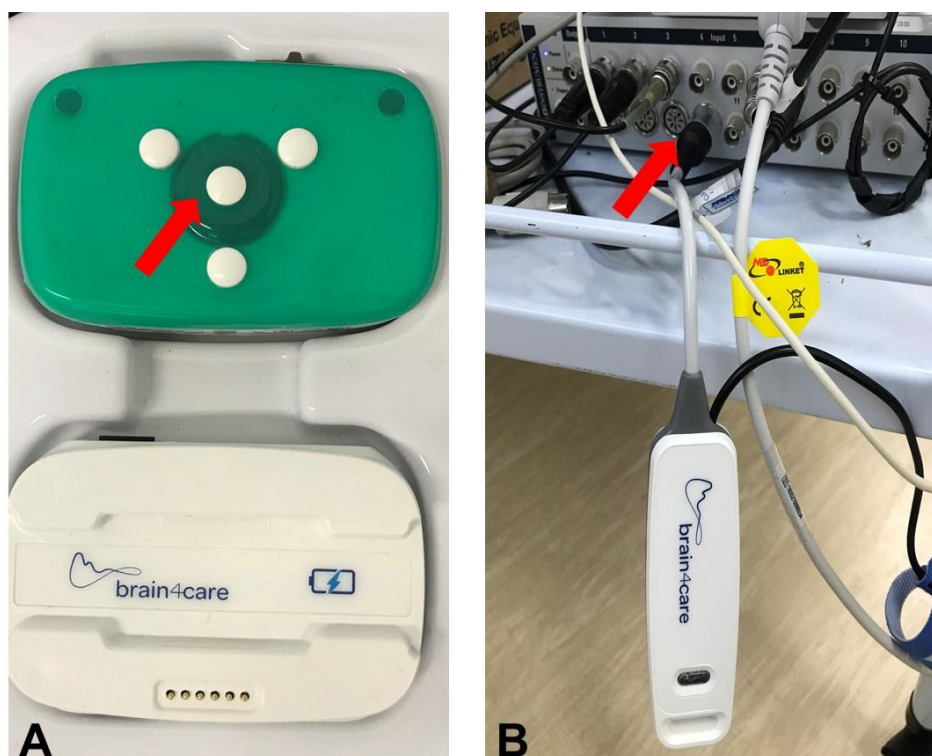


Figura 33. Ilustração dos equipamentos de coleta da pressão intracraniana não invasiva (PICni). (A) A seta vermelha indica a região de transição do sensor sem fio de captação da PICni (B4C-S53, modelo BcSs-PICNIW-1000, B4C; Brain4care Corp., São Carlos, Brasil). (B) Módulo receptor da PICni (B4C-R0U, modelo Braincare BcAc-DG-1000), acoplado a uma placa de aquisição (PowerLab 16/35; ADInstruments, Austrália) do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular da UFSCar.

2.5 Protocolo experimental

Após a colocação dos equipamentos da PICni e NIRS, os voluntários permaneceram em repouso supino por 10 minutos para estabilização dos sinais. Após esse período, foi iniciado o protocolo experimental.

Os voluntários permaneceram na posição supina por 15 minutos, respirando espontaneamente, sem dormir, sem movimentar e/ou falar durante o procedimento (CATAI et al., 2020). Após o período na posição supina, foi dado um comando verbal para adotarem a posição ortostática o mais rápido que conseguirem, mantendo-se por mais 15 minutos em ortostatismo.

2.6 Análise dos dados

2.6.1 Análise da oxigenação cerebral e muscular do gastrocnêmio

O transmissor mais profundo (maior distância de entrada/saída de luz) da NIRS foi selecionado para analisar os sinais de O₂Hb e HHb para reduzir a influência do fluxo sanguíneo da pele sobre os sinais de interesse.

Os sinais da NIRS foram normalizados pela média dos dados durante os últimos 60 segundos (dados mais estáveis) antes do início da mudança de postura de supino para ortostatismo, para melhor visualização dos dados. Assim, os deltas (Δ) das variáveis analisadas pela NIRS na região cerebral e no músculo gastrocnêmio lateral foram calculados subtraindo o último minuto do supino com os minutos de duração em ortostatismo. Portanto, o valor de repouso foi representado pelo tempo zero (BELTRAME; RODRIGO; HUGHSON, 2017). Foram escolhidos para a análise 2 minutos de duração da monitorização após o início da mudança de postura para o ortostatismo. Estudo prévio com idosos saudáveis, mostrou que 2 minutos de monitorização é possível identificar respostas agudas e tardias da oxigenação cerebral após mudança postural para o ortostatismo (MOL et al., 2022).

2.6.2 Análise da pressão intracraniana não-invasiva

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

Cada pulso foi identificado usando a fase da transformada de Hilbert (BENITEZ et al., 2001). Uma segunda eliminação de artefatos foi realizada identificando pulsos com amplitude ou comprimento 65% acima ou abaixo das propriedades médias de pulso dentro do minuto em que está inserido. Após a separação de cada pulso, todos os pulsos válidos foram alinhados usando como referência o ponto de derivada máximo do pulso antes dele atingir a amplitude máxima. Posteriormente, foi calculado o pulso médio de todos os pulsos alinhados válidos e seu intervalo de confiança correspondente por um método

de reamostragem (*Bootstrap*) não paramétrico com 1000 replicações. O intervalo de confiança de 95% ($\alpha = 0.05$) (HASTIE, 2001) foi representado como uma região cinza em torno da linha azul do pulso da PICni.

A identificação da amplitude dos picos das ondas P1 e P2 foram baseadas no ciclo cardíaco e o cálculo da complacência intracraniana foi fornecido pela razão entre a amplitude da onda P2 pela amplitude da onda P1. A seleção das ondas da razão P2/P1 para o estudo foi a partir da análise visual por um avaliador experiente, da duração em minutos mais estável com menor interferência de artefatos, confirmada pelo menor intervalo de confiança (GALDINO et al., 2022). A partir disso, foi selecionado para a análise os 2 minutos mais estáveis.

2.7 Análise estatística

O teste de *Shapiro-Wilk* foi utilizado para avaliar a normalidade e a distribuição dos dados de cada variável. Os dados descritivos estão listados como média $\pm$ desvio padrão, mediana (primeiro e terceiro quartis) e porcentagem. Características clínicas, ecocardiográficas, espessura médio-intimal carotídea, e índices da oxigenação cerebral foram comparadas usando o teste t de *Student* não pareado para distribuição normal e o teste de *Mann-Whitney* para distribuição não-normal.

A análise de variância de duas vias de medidas repetidas (teste de *Student-Newman-Keuls* para comparações múltiplas, um fator de repetição) foi aplicado à complacência intracraniana (média P2/P1 e duração em minutos) para detectar diferenças entre as condições experimentais (supino e ortostatismo) com o mesmo grupo (DM2 sem NAC e DM2 com NAC), entre os grupos dentro da mesma condição experimental e suas interações (grupo vs condição experimental).

As correlações entre os índices da oxigenação cerebral e complacência intracraniana com a função cardíaca, controle glicêmico e espessura médio-intimal carotídea, foram avaliados pelo teste de correlação de *Spearman* e as magnitudes foram baseadas na classificação de Munro: “pouca ou nenhuma correlação” (0,00 a 0,25), “baixo” (0,26 a 0,49), “moderado” (0,50 a 0,69), “alto” (0,70 a 0,89) e “muito alto” (0,90 a 1,00) (MUNRO, 2001).

Regressão linear univariada foi realizada para verificar a influência da dobra cutânea de panturrilha (variável independente) nas variáveis de oxigenação muscular do gastrocnêmio lateral (variável dependente) (CRAIG et al., 2017). A análise de covariância (ANCOVA) com post-hoc de *Tukey*, foi aplicada para comparar as variáveis da oxigenação muscular do gastrocnêmio [(i.e. (ΔO_2Hb), (ΔHHb), (ΔHbt) e ($\Delta Dif Hb$)] entre os grupos (com e sem NAC) usando a dobra cutânea da panturrilha como covariável.

O cálculo amostral foi realizado para a variável razão P2/P1. O tamanho da amostra foi calculado *a priori* por testes pilotos. O tamanho do efeito foi obtido considerando a diferença média entre os grupos (DM2 sem NAC vs DM2 com NAC) e entre as posturas (supino vs ortostatismo) dentro do mesmo grupo pelo teste de ANOVA two-way de medidas repetidas (η^2 parcial = 0,046), resultando em um tamanho de efeito de 0,805 ($F = 2,71$). Foram definidos valores de 5% para o erro de probabilidade do tipo I (α), e de 80% para o erro de probabilidade do tipo II (β), resultando em um mínimo de 30 indivíduos para cada grupo.

A análise estatística e o cálculo amostral foram realizados utilizando softwares comerciais (Sigmaplot, Systat Software, Inc., Chicago, IL, versão 11.0; G*Power, Universität Kiel, Alemanha, versão 3.1.9.7, respectivamente). Valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

3. RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta por 64 indivíduos, divididos em dois grupos, sendo o grupo DM2 sem NAC ($n = 36$) e o grupo DM2 com NAC ($n = 28$). Não houve diferença entre os grupos para idade, sexo, peso, altura e IMC ($P > 0,05$). A dobra cutânea da panturrilha foi significativamente maior no grupo sem NAC ($P = 0,009$).

As características antropométricas e clínicas dos sujeitos estão descritas na Tabela 5 do Estudo II. As características de função cardíaca e espessura médio-intimal carotídea estão na Tabela 8 do Estudo II.

Em relação ao comportamento cognitivo avaliado por meio do questionário MoCA, apenas o domínio abstração recebeu pontuação menor no grupo DM2 com NAC, comparado ao grupo DM2 sem NAC. Não houve diferença entre os grupos para a pontuação total. No entanto, ambos os grupos

apresentaram valores abaixo da normalidade (normal: ≥ 26 pontos) para a população com diabetes tipo 2 sendo que, 89,28% (n= 25) dos indivíduos com NAC e 77,17% (n=27) dos indivíduos DM2 sem NAC apresentaram comprometimento cognitivo leve (Tabela 14).

Tabela 14. Comparação do comportamento cognitivo dos sujeitos estudados, avaliado pelo questionário MoCA.

	Diabetes tipo 2 (n= 64)		
	Sem NAC (n= 36)	Com NAC (n = 28)	Valor-P
Domínio cognitivo			
Viso espacial/executiva	3,00 (3,00 – 4,00)	4,00 (2,50 – 4,00)	0,716
Nomeação	3,00 (3,00 – 3,00)	3,00 (2,00 – 3,00)	0,272
Atenção e cálculo	4,00 (3,00 – 5,00)	4,00 (3,00 – 5,00)	0,724
Linguagem	1,00 (0,25 – 2,00)	1,00 (1,00 – 2,00)	0,733
Abstração	2,00 (1,00 – 2,00)	1,00 (0,00 – 1,50)	0,012*
Memória	3,00 (2,00 – 4,00)	2,05 (2,00 – 4,00)	0,655
Orientação	6,00 (6,00 – 6,00)	6,00 (6,00 – 6,00)	0,658
Score total	21,88 ± 3,88	21,21 ± 3,62	0,485
Comprometimento cognitivo leve (n, %)	27 (77,14)	25 (89,28)	-

Média $\pm$ desvio-padrão, mediana (intervalos interquartis) e porcentagem (%). NAC: neuropatia autonômica cardiovascular. *P<0,05 para diferença significativa entre os grupos, pelo teste de t de Student ou teste de Mann-Whitney.

3.1 Oxigenação cerebral no diabetes tipo 2

As comparações intragrupos mostraram que a variação da deoxihemoglobina [ΔHHb] reduziu no grupo com NAC, comparado ao grupo sem NAC após o primeiro minuto em ortostatismo (P=0,046) (Figura 34B). Para o segundo minuto de duração em ortostatismo, não houve diferença entre os grupos (P=0,053). Além disso, não houve diferença intragrupo para [$\Delta\text{O}_2\text{Hb}$], [ΔHbt] e [$\Delta\text{Dif Hb}$] em 1 e 2 minutos após mudança de supino para o ortostatismo (Figura 34A, 34C, 34D).

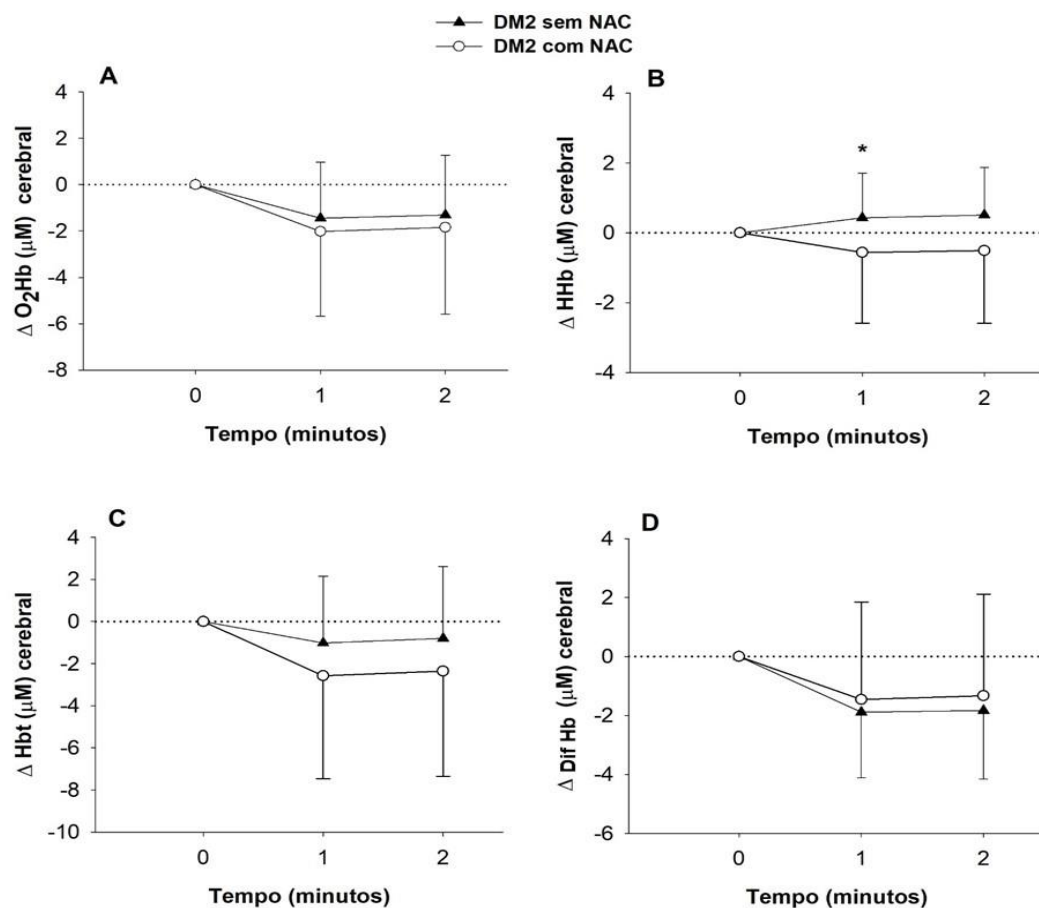


Figura 34. Alterações nas concentrações cerebrais frontais de oxihemoglobina [$\Delta\text{O}_2\text{Hb}$], deoxihemoglobina [ΔHHb], hemoglobina total [ΔHbt] e diferença de hemoglobina [$\Delta\text{Dif Hb}$] em indivíduos DM2 sem NAC (triângulos fechados) e indivíduos DM2 com NAC (círculos abertos) após o ortostatismo. O tempo zero é relativo ao momento dos últimos 60 segundos em supino. Média $\pm$ desvio-padrão. * $P < 0,05$ para diferença significativa entre os grupos, pelo teste de *Mann-Whitney*.

A redução média da [ΔHHb] foi significativamente maior no grupo com NAC, comparado ao grupo sem NAC ao longo de 2 minutos em ortostatismo. Não houve diferença entre os grupos para o valor médio das variáveis [$\Delta\text{O}_2\text{Hb}$], [ΔHbt] e [$\Delta\text{Dif Hb}$] (Tabela 15).

Tabela 15. Comparação intragrupo das variações de oxi-, deoxi-, hemoglobina total e diferença de hemoglobina cerebral entre os grupos ao longo de 2 minutos após o ortostatismo.

	Diabetes tipo 2 (n = 64)		Valor-P
	Sem NAC (n=36)	Com NAC (n=28)	
Δ O ₂ Hb (μ M)	-1,38 $\pm$ 2,49	-1,93 $\pm$ 3,69	0,884
Δ HHb (μ M)	0,47 $\pm$ 1,32	-0,53 $\pm$ 2,05	0,049*
Δ Hbt (μ M)	-0,91 $\pm$ 3,29	-2,47 $\pm$ 4,94	0,349
Δ Dif Hb(μ M)	-1,86 $\pm$ 2,26	-1,40 $\pm$ 3,37	0,466

Média $\pm$ desvio-padrão. O₂Hb: oxihemoglobina; HHb: deoxihemoglobina; Hbt: hemoglobina total; Dif Hb: diferença de hemoglobina. *P<0,05 para diferença significativa entre os grupos pelo teste de *Mann-Whitney*.

3.2 Oxigenação muscular do gastrocnêmio no diabetes tipo 2

Após identificar diferença entre os grupos para a dobra cutânea do gastrocnêmio (P=0,009), a análise de regressão linear univariada foi realizada para verificar a influência da medida da dobra cutânea da panturrilha (variável independente) nos resultados das variáveis da oxigenação muscular do gastrocnêmio [(Δ O₂Hb), (Δ HHb), (Δ Hbt), (Δ Dif Hb)] (variáveis dependentes) (CRAIG et al., 2017). A análise de regressão linear identificou influência da dobra cutânea no minuto 1 e minuto 2 para todas as variáveis da oxigenação muscular: [(Δ O₂Hb 1 min: β =0,417, t=3,190, P=0,003; 2 min: β =0,405, t=3,066, P=0,004); (Δ HHb 1 min: β =0,519, t= 2,538, P=0,015; 2 min: β =0,579, t=2,815, P=0,007); (Δ Hbt 1 min: β =0,937, t=3,325, P=0,002; 2 min: β =0,984, t=3,507, P=0,001); (Δ Dif Hb 1 min: β = -0,102, t= -0,520, P=0,606; 2 min: β =0,579, t=2,815, P=0,007)], Após ajustes para a covariável (dobra cutânea), não houve diferença entre os grupos para a oxigenação muscular do gastrocnêmio lateral (Tabela 16).

Tabela 16. Análise de covariância para a oxigenação muscular do gastrocnêmio lateral após ajuste da covariável dobra cutânea da panturrilha dos grupos estudados.

	F	Valor-P (grupo)
Δ O₂Hb (μM)		
1 min	1,98	0,166
2 min	2,41	0,127
Δ HHb (μM)		
1 min	0,46	0,499
2 min	0,58	0,447
Δ Hbt (μM)		
1 min	0,02	0,879
2 min	0,58	0,477
Δ Dif Hb (μM)		
1 min	2,71	0,106
2 min	3,24	0,078

O₂Hb: oxihemoglobina; HHb: deoxihemoglobina; Hbt: hemoglobina total; Dif Hb: diferença de hemoglobina. P<0,05 ajustado com post-hoc de Tukey.

3.3 Oxigenação cerebral e sua relação com a função cardíaca

A variação de [ΔHHb] e a [ΔHbt] correlacionaram-se negativamente com a espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo (Figura 35A, 35B). Baixa correlação foi encontrada para a variação da [ΔHbt] com a espessura relativa da parede ventricular (Figura 35C) nos indivíduos com e sem NAC.

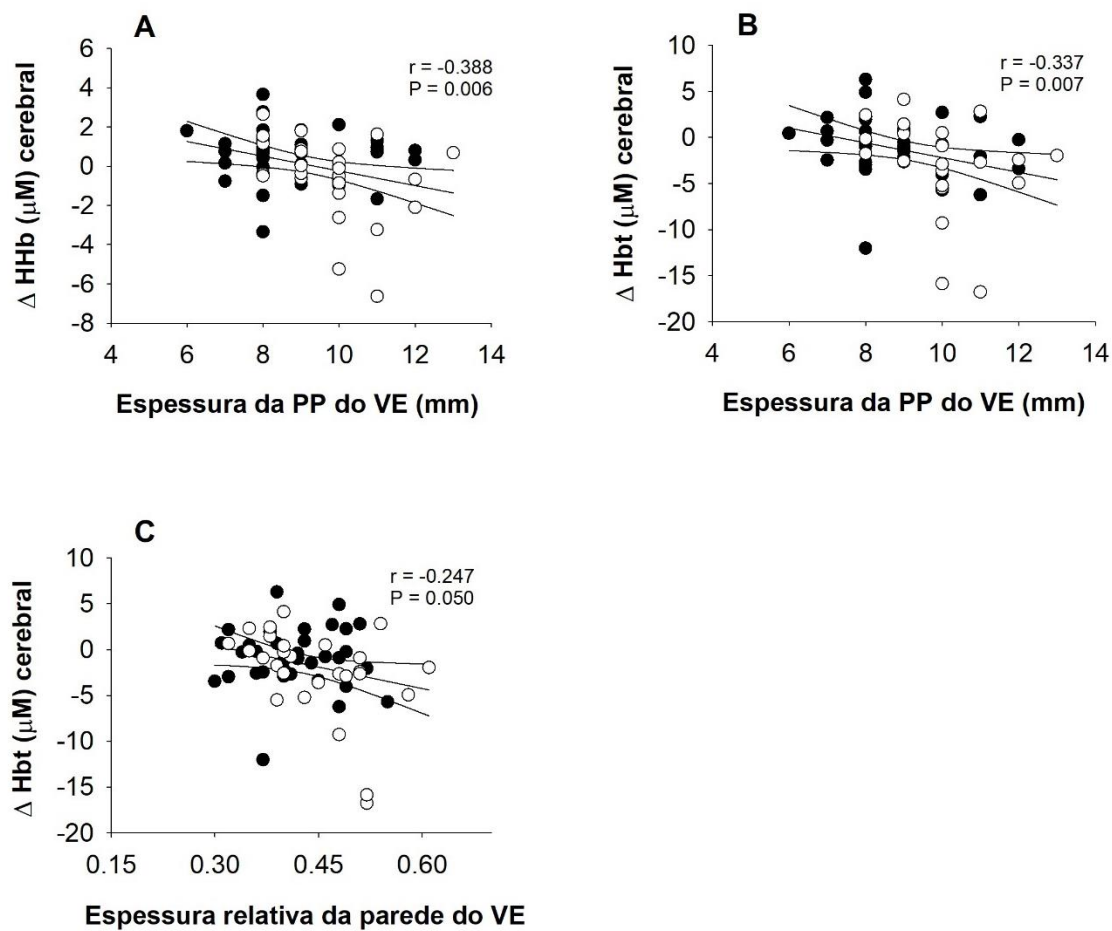


Figura 35. Correlações entre os índices da oxigenação cerebral e a função cardíaca de indivíduos DM2 com e sem NAC. (A, B) Correlação entre a variação da deoxihemoglobina [ΔHHb] e da hemoglobina total [ΔHbt] com a espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo. (C) Correlação entre a variação da hemoglobina total [ΔHbt] com a espessura relativa da parede ventricular. Círculos fechados: grupo DM2 sem NAC. Círculos abertos: grupo DM2 com NAC. $P < 0,05$ e coeficientes de correlação de *Spearman*.

3.4 Oxigenação cerebral e sua relação com o controle glicêmico

A variação de [ΔHHb] e a [ΔHbt] correlacionaram-se negativamente com a hemoglobina glicada (Figura 36A e 36B, respectivamente).

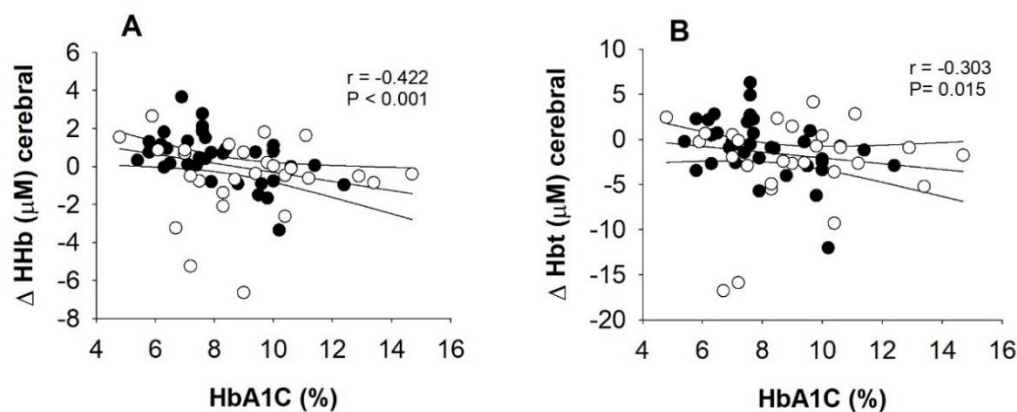


Figura 36. Correlações entre os índices da oxigenação cerebral e a hemoglobina glicada de indivíduos DM2 com e sem NAC. (A, B) Correlação entre a variação da deoxihemoglobina [ΔHHb] e da hemoglobina total [ΔHbt] com a hemoglobina glicada. Círculos fechados: grupo DM2 sem NAC. Círculos abertos: grupo DM2 com NAC. $P < 0,05$ e coeficientes de correlação de Spearman.

3.5 Complacência intracraniana no diabetes tipo 2

A razão P2/P1 reduziu no primeiro minuto ($P=0,021$) e no segundo minuto ($P= 0,021$) no grupo DM2 sem NAC, e reduziu no primeiro minuto ($P=0,003$) e no segundo minuto ($P=0,012$) no grupo DM2 com NAC, após mudança postural de supino para o ortostatismo (Figura 37A, 37B).

Não houve diferença entre os grupos para a média da complacência intracraniana (razão P2/P1) em supino e ortostatismo ($P=0,337$). No entanto, o valor da média da razão P2/P1 reduziu no grupo DM2 sem NAC ($P=0,011$) e no grupo com NAC ($P=0,003$) em ortostatismo (Figura 37C).

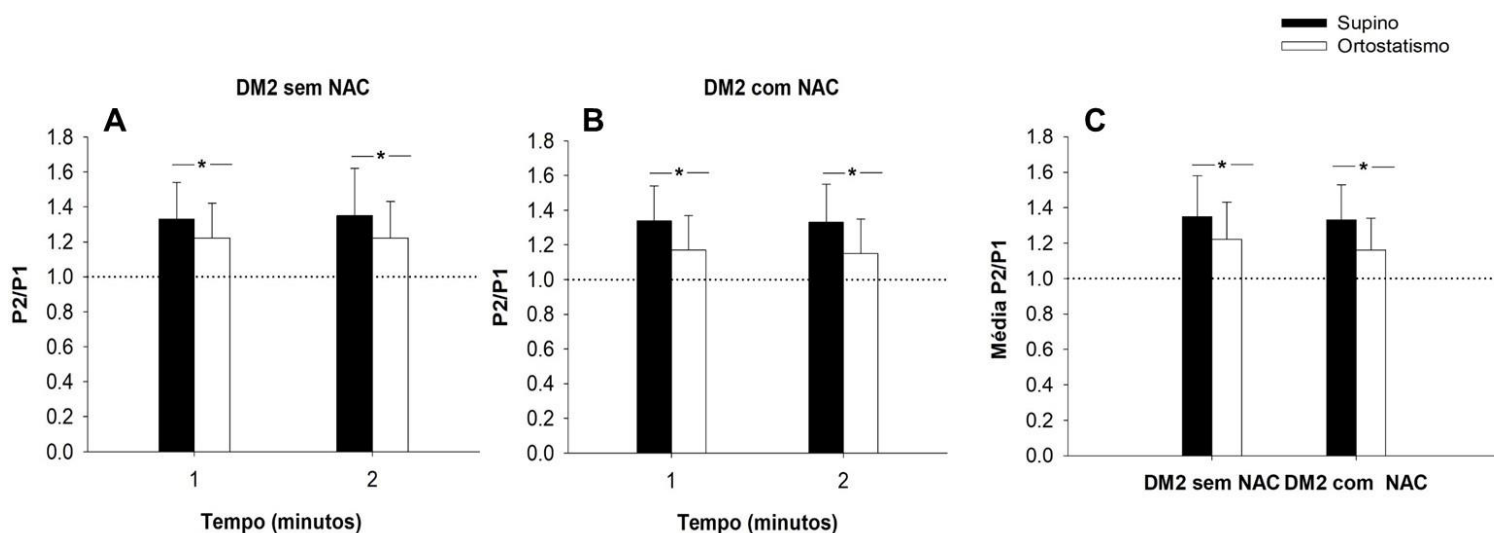


Figura 37. Comparação da complacência intracraniana (razão P2/P1) nas posturas supino e ortostatismo ao longo de 2 minutos de monitorização (A, B). (C) Comparação da média da razão P2/P1 entre as posturas dentro de cada grupo. Média $\pm$ desvio-padrão. * $P < 0,05$ para diferença entre as posturas (supino vs ortostatismo) dentro de cada grupo (ANOVA two-way de medidas repetidas com post-hoc de *Student-Newman-Keuls*).

3.6 Complacência intracraniana e sua relação com a função cardíaca

A complacência intracraniana (razão P2/P1) correlacionou-se negativamente com a onda E' mitral septal e com a espessura médio-intimal carotídea esquerda (Figura 38A, 38B) em supino. Baixa correlação foi encontrada para a razão P2/P1 com a razão E/E' mitral (Figura 38C) nos indivíduos com e sem NAC, em ortostatismo.

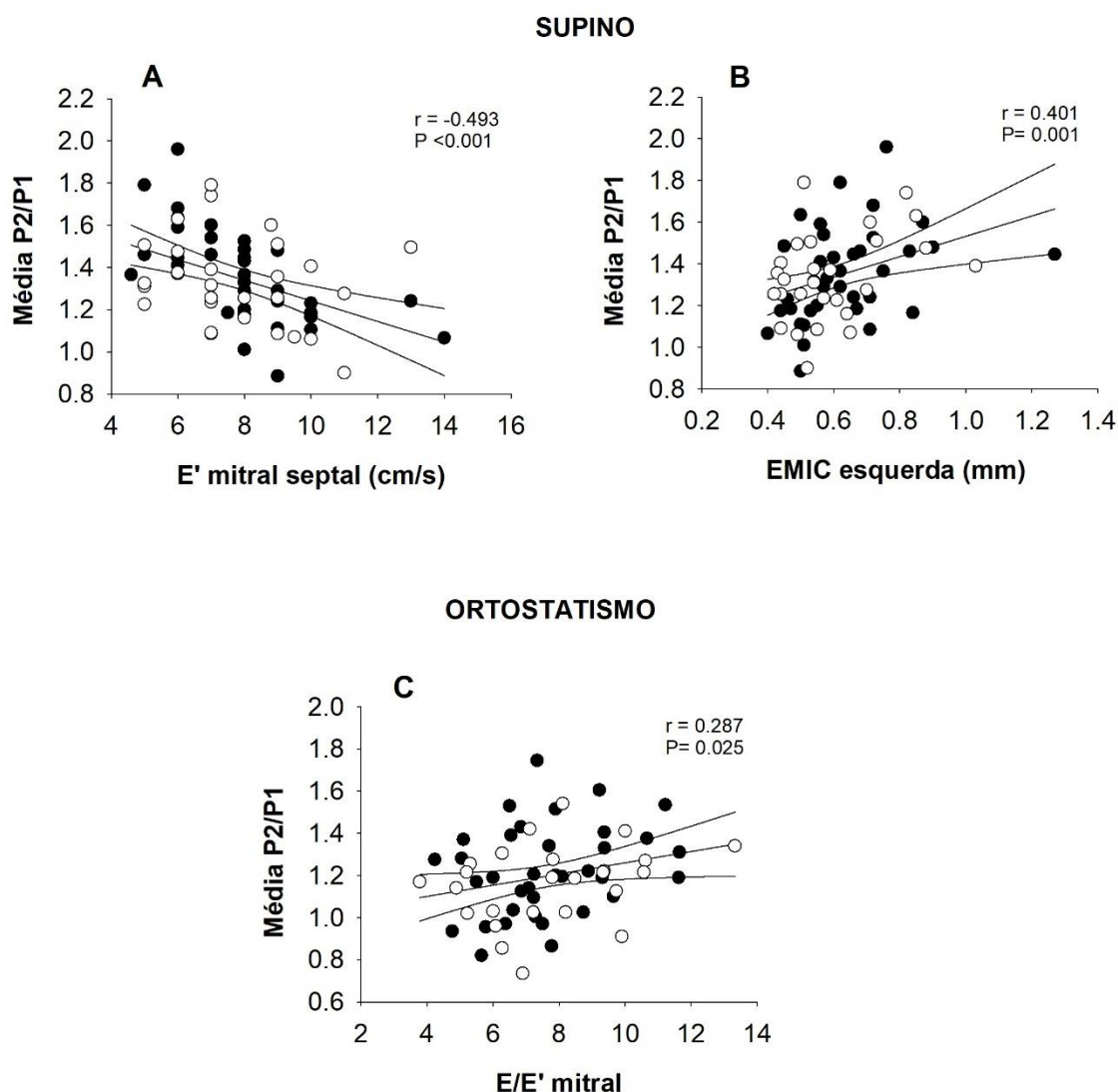


Figura 38. Correlações entre a complacência intracraniana (razão P2/P1) e as variáveis de função diastólica e espessura carotídea de indivíduos DM2 com e sem NAC em supino e em ortostatismo. (A, B, C) Correlação entre a complacência intracraniana com a velocidade de deslocamento longitudinal do anel mitral (E' mitral), com a espessura médio-intimal carotídea esquerda em supino, e com a razão velocidade do fluxo mitral na fase de enchimento rápido pela velocidade de deslocamento longitudinal do anel mitral, em ortostatismo, respectivamente. Círculos fechados: grupo DM2 sem NAC. Círculos abertos: grupo DM2 com NAC. $P < 0,05$ e coeficientes de correlação de *Spearman*.

4. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo analisar a oxigenação cerebral e a complacência intracraniana em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular. Além disso, usando análise de correlação, avaliamos a relação entre a oxigenação e a complacência cerebral com os índices de função cardíaca e espessamento médio-intimal carotídeo. Os

principais achados foram: (i) a deoxihemoglobina [ΔHHb], reduziu significativamente em indivíduos com diabetes tipo 2 com NAC após mudança postural de supino para ortostatismo; (ii) não foram encontradas diferenças entre os grupos para a complacência intracraniana (calculada pela razão P2/P1) em supino e em ortostatismo; (iii) valores de P2/P1 reduziram significativamente após mudança de supino para o ortostatismo nos dois grupos; (iv) correlações negativas foram encontradas entre [ΔHHb] e [ΔHbt], com a espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo e com a espessura relativa do ventrículo esquerdo; (v) correlações negativas e positivas foram encontradas entre P2/P1 com a variável E' mitral e com a espessura médio-intimal carotídea à esquerda em supino, respectivamente. Além disso, há uma correlação positiva entre P2/P1 com a razão E/E' mitral em ortostatismo.

A oxihemoglobina [$\Delta\text{O}_2\text{Hb}$] reduziu ligeiramente em ambos os grupos, no entanto não foi significativo. Porém, a queda foi um pouco maior em indivíduos com NAC. Achados semelhantes foram encontrados em idosos saudáveis (MEHAGNOUL-SCHIPPER et al., 2000), comparados a indivíduos adultos jovens saudáveis (≤ 45 anos de idade) após mudança de supino para ortostatismo. Os autores atribuem os achados à redução da pressão arterial após o ortostatismo. Os idosos podem ser mais vulneráveis a sintomas cerebrais, como síncope, particularmente quando a compensação hemodinâmica se altera com o avançar da idade. Isso é resultado também de uma sensibilidade barorreflexa diminuída, compensação do sistema nervoso simpático e comprometimento da vasoconstrição periférica (JANSEN et al., 1989; RAIHA et al., 1995). Em indivíduos jovens saudáveis, ocorre uma queda da [O_2Hb] e da PA após a mudança postural de supino para ortostatismo, no entanto, retornam aos valores de estado estável entre 60 e 120 segundos (MOL et al., 2022).

Em indivíduos com diabetes tipo 2 com NAC, pode ser encontrada resposta semelhante de diminuição da [O_2Hb]. A presença de NAC e sua progressão levam à redução da sensibilidade barorreflexa, diminuindo a resposta de ajustes rápidos da pressão arterial em ortostatismo e devido ao comprometimento do sistema nervoso simpático, leva a menor vasoconstrição periférica (POP-BUSUI, 2010). Apesar da nossa amostra ser composta por indivíduos com neuropatia predominantemente parassimpática, podemos observar ligeiro aumento da μPAS (sem NAC: 136 vs 140 mmHg; NAC: 134 vs

136 mmHg) após mudança de supino para ortostatismo (encontrado no Estudo II), e uma resposta de maior queda da PAS em ortostatismo, visto pelo teste autonômico cardiovascular. Isso pode indicar que a redução da pressão arterial sistêmica por um período prolongado pode ter impacto no fluxo sanguíneo e por conseguinte na quantidade de oxihemoglobina cerebral.

Por outro lado, encontramos que a deoxihemoglobina [ΔHHb] foi significativamente menor no grupo com NAC. A [HHb] pode ser considerada como um reflexo da soma do fluxo sanguíneo, saturação arterial de oxigênio e consumo de oxigênio cerebral (MEHAGNOUL-SCHIPPER et al., 2003). Em nosso estudo, foi encontrado um desequilíbrio entre essas respostas no grupo com NAC. Megahgnoul-Schipper et al. (MEHAGNOUL-SCHIPPER et al., 2003) ao avaliarem indivíduos com insuficiência cardíaca, mostram que o aumento da [HHb] após o ortostatismo foi similar a um grupo saudável. Respostas semelhantes foram encontradas durante um teste de exercício físico em outras doenças cardiovasculares (GALDINO et al., 2023b). O aumento da [HHb] pode ser atribuído ao mecanismo compensatório da redução de [O_2Hb], devido à redução do fluxo sanguíneo cerebral (MALENFANT et al., 2017). Estudos com ressonância magnética por imagem (RMI) (JANSEN et al., 2016; LI et al., 2023), têm reportado redução de fluxo sanguíneo cerebral no diabetes, e que a progressão da doença pode estar associado a casos de maior comprometimento cognitivo. Assim, acreditamos que indivíduos sem NAC ainda mantém a capacidade de compensar a queda da [$\Delta\text{O}_2\text{Hb}$]. No entanto, durante a evolução da doença essa capacidade está diminuída.

As correlações negativas encontradas entre a [ΔHHb] e a [ΔHbt] com a hemoglobina glicada indicam que o controle glicêmico mais adequado está relacionado a uma maior desoxigenação cerebral e maior volume sanguíneo cerebral. Achados semelhantes foram reportados por Aitchison et al. (AITCHISON et al., 2018) e supõem que seja pela ação excessiva do simpático ou sub ação do parassimpático. Além disso, correlações negativas foram encontradas entre a [ΔHHb] e a [ΔHbt] com a espessura diastólica de ventrículo esquerdo e a espessura relativa ventricular. A espessura diastólica é uma variável morfométrica, utilizada no cálculo da espessura relativa do VE. O aumento da espessura relativa do VE pode indicar hipertrofia miocárdica (SERRI et al., 2006) devido a elevação sustentada de hipertensão arterial, sob influência

simpática (KOHARA; HARA-NAKAMURA; HIWADA, 1995). Assim, menor espessura de parede ventricular pode indicar maior capacidade na extração de oxigênio e maior perfusão/volume cerebral. No entanto, mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese do diabetes com NAC (EDWARDS et al., 2008; SPALLONE, 2019), que influenciam nas alterações da oxigenação cerebral.

Além da oxigenação, avaliamos a complacência cerebral, mensurada por meio da análise da morfologia de onda da pressão intracraniana não invasiva. Encontramos que o diabetes mellitus tipo 2, seja com ou sem NAC, apresenta redução da complacência intracraniana em supino (i.e., razão $P2/P1 > 1$) (CZOSNYKA; CITERIO, 2012). Estudo prévio do nosso grupo (GALDINO et al., 2022) evidenciou achados semelhantes em diabéticos 2 sem neuropatia. Valores mais elevados de $P2/P1$ tem sido reportado em diversas condições de saúde como obesidade (BRASIL et al., 2021b), COVID-19 (BRASIL et al., 2021c), doença renal crônica pré-diálise (RICKLI et al., 2022), entre outras.

Em supino, há um aumento da pressão venosa (PETERSEN et al., 2016) que pode aumentar o volume de líquido do conteúdo intracraniano e consequentemente as pequenas mudanças de volume geram aumento de pressão (ANDRESEN et al., 2014). A pressão arterial aumenta ligeiramente na base do crânio. Seu aumento é parcialmente compensado por uma vasoconstrição arterial cerebral, levando assim a um aumento de volume sanguíneo e consequentemente aumento da pressão intracraniana. Onodera et al. (ONODERA et al., 2012), avaliaram ratos diabéticos e encontram espessamento da membrana basal e infiltração de colágeno fibroso na membrana basal interna da microvasculatura cerebral. Além disso, encontraram redução da complacência cerebral pelo aumento da amplitude da onda $P2$. Assim, a influência de fatores endoteliais na alteração da complacência intracraniana de indivíduos DM2 com ou sem NAC precisa ser considerada e explorada em estudos futuros.

Já em ortostatismo, encontramos que houve um queda dos valores de $P2/P1$, mas que mantiveram-se > 1 nos dois grupos. Vários estudos já reportaram que a transição de supino para ortostatismo gera redução na PIC (ANDRESEN et al., 2014; PETERSEN et al., 2016; QVARLANDER et al., 2013). Algumas explicações têm sido sugeridas como: resultado de uma compensação

da pressão hidrostática; redução do fluxo venoso, redução da pressão arterial média e redirecionamento do líquido cefalorraquidiano para o espaço subaracnóideo (PETERSEN et al., 2016). Esses fatores diminuem o volume do conteúdo intracraniano causando uma redução da PIC (OGOH et al., 2016). A amplitude da onda de pulso inalterada mesmo com redução da pressão em ortostatismo, pode ocorrer devido ao deslocamento da pressão hidrostática, ou seja, uma mudança para baixo na relação volume-pressão, e não necessariamente por redução de volume (NORAGER et al., 2020).

Em nosso estudo, a redução da PIC em ortostatismo pode ter gerado redução na amplitude do pulso, pois valores menores de P2/P1 foram encontrados. Não podemos afirmar que a queda de P2/P1 foi pela redução do volume intracraniano, no entanto, observamos que após o ortostatismo, ambos os grupos apresentaram redução da [O₂Hb] e da [Hbt]. Além disso, não encontramos diferenças entre os grupos para a magnitude de queda (Δ) dos valores de P2/P1. Isso nos ajudaria a entender se o grupo com NAC tem menor capacidade de regular mais adequadamente a PIC (ANDRESEN et al., 2014).

A correlação negativa encontrada entre a razão P2/P1 com a onda E' mitral septal e a espessura médio-intimal carotídea podem fornecer algumas informações sobre a relação entre a função cardíaca e o processo aterosclerótico carotídeo no comportamento da complacência intracraniana em indivíduos com diabetes tipo 2. Além disso, a correlação positiva entre a razão P2/P1 com a razão E/E' mitral em ortostatismo indica que a função diastólica está relacionada com as respostas de complacência intracraniana. Para identificar disfunção diastólica, é necessário a alteração de duas ou mais variáveis disponíveis (valores anormais: E' mitral septal < 8 cm/s; E/E' mitral >14; volume do átrio esquerdo indexado > 34 mL/m²; velocidade de pico de regurgitação da tricúspide > 2,8 m/s) (LANG et al., 2015). Assim, as correlações encontradas da razão P2/P1, indicam que uma menor função diastólica pode estar relacionada com uma menor complacência intracraniana em indivíduos com diabetes tipo 2. A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo é uma manifestação precoce da cardiomiopatia diabética. A função cardíaca prejudicada pela lentificação do relaxamento miocárdico, assim como a maior espessura médio-intimal carotídea, comprometem o suprimento de sangue para o cérebro, apontando para a conexão funcional entre o coração e o cérebro (KIM et al., 2021). A partir da

correlação encontrada, podemos sugerir que a realização do exame de ecocardiografia (exame facilmente disponível em redes hospitalares e ambulatoriais), pode trazer informações adicionais sugestivas da resposta da complacência intracraniana. Assim, a detecção de disfunção diastólica poderia fornecer informações sobre uma possível piora da complacência intracraniana em indivíduos com diabetes tipo 2.

Considerando que o DM2 pode levar a alterações da hemodinâmica cerebral e ao declínio cognitivo (EINARSON et al., 2018; MELAMED et al., 1980), no presente estudo também realizamos um rastreamento de comprometimento cognitivo leve por meio do questionário *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (NASREDDINE et al., 2005). Identificamos que a pontuação no domínio de abstração foi reduzida no grupo DM2 com NAC. O domínio de abstração está relacionado a tarefas de função executiva (WANG et al., 2021). A perfusão de áreas regionais do cérebro é significativamente reduzida em indivíduos com DM2, encontrado por exames de imagem (WANG et al., 2021). Dentre as áreas está a rede padrão do cérebro (DMN: *default mode network*). DMN é um conjunto de regiões mais ativas durante tarefas passivas. Essa rede contribui para os modos internos de cognição usados ao pensar no futuro e divagar a mente, i.e., abstração (BUCKNER, 2013). O domínio de função executiva, incluindo o de abstração, está relacionada à área do DMN. Foi encontrado na literatura que um declínio da função executiva ocorre em razão da hipoperfusão da área DMN em indivíduos com diabetes tipo 2 (WANG et al., 2021). Apesar de não termos encontrado diferença entre os grupos para o score total do MoCA, observamos que ambos os grupos apresentam comprometimento cognitivo leve (≤ 26 pontos) (ALAGIAKRISHNAN et al., 2013).

Nosso estudo possui algumas limitações. A quantidade de indivíduos incluídas na amostra não foi suficiente para encontrarmos diferenças entre os grupos para a variável de complacência intracraniana (razão P2/P1), utilizada no cálculo amostral e para as variáveis de função sistólica e diastólica ventricular. No entanto, foi suficiente para identificar diferenças intragrupos e correlações significativas entre a oxigenação cerebral e a complacência intracraniana com a função cardíaca no DM2 com e sem NAC. A mensuração da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral e de imagens por ressonância magnética não foram realizadas. As medidas seriam úteis para avaliarmos a estrutura do cérebro e a

hemodinâmica cerebral, fatores complementares à avaliação da oxigenação e complacência intracraniana.

No entanto, apesar das limitações, o presente estudo fornece novas informações sobre as respostas da oxigenação cerebral e da complacência intracraniana a partir da manobra postural ativa em indivíduos com e sem NAC. Na prática clínica, nossos achados avançam no sentido de fornecer evidências para melhorar o cuidado e aumentar o monitoramento precoce cardiovascular e cerebral de indivíduos com e sem NAC. Além disso, dispõe de conhecimento sobre como a análise de alguns índices da função cardíaca podem ser úteis para complementar informações sobre alterações de oxigenação e complacência intracraniana em indivíduos com diabetes tipo 2 com e sem NAC.

5. CONCLUSÃO

Indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 com NAC apresentam redução da extração de oxigênio cerebral após mudança postural ativa. No entanto, indivíduos DM2 com ou sem NAC apresentam aumento da complacência intracraniana em ortostatismo.

Além disso, o aumento da espessura da parede ventricular esquerda, e controle glicêmico inadequado podem indicar redução na extração de oxigênio cerebral e a alteração da função diastólica e espessamento carotídeo podem indicar redução da complacência intracraniana de indivíduos com diabetes tipo 2. Assim, o estudo fornece novas evidências sobre a relação da função cardíaca com o comportamento da oxigenação e complacência intracraniana de indivíduos DM2 com e sem NAC. Nesse sentido, o monitoramento cardiovascular e cerebral precoce, além do controle glicêmico adequado, são necessários no acompanhamento de indivíduos com diabetes tipo 2.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos órgãos de fomento: CAPES (Processo 001), CNPq (Processos 425360/2018-0, 310612/2019-5) e FAPESP (Processo 2016/22215-7). Além disso, ao Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos-

SP (HU-UFSCar), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) pelo apoio na execução dos exames ecocardiográficos e de ultrassonografia de carótidas.

CONCLUSÕES GERAIS DA TESE

A presença ou ausência de neuropatia autonômica cardiovascular altera a fragmentação da frequência cardíaca. Maior fragmentação da frequência cardíaca está relacionada com menor controle barorreflexo e menor função sistólica ventricular em indivíduos com NAC. Além disso, menor oxigenação cerebral durante teste de exercício cardiopulmonar foi encontrada em indivíduos com doenças cardiovasculares, e redução da extração de oxigênio cerebral em ortostatismo em indivíduos com neuropatia. A complacência intracraniana aumenta com o ortostatismo em indivíduos com e sem NAC. Maior espessura da parede ventricular esquerda, e controle glicêmico inadequado estão relacionadas com redução na extração de oxigênio cerebral e ainda, menor função diastólica pode indicar redução da complacência intracraniana.

Assim, a presente tese fornece contribuições adicionais sobre a influência do DM2 com e sem NAC nas oscilações dinâmicas da frequência cardíaca, controle barorreflexo, função cardíaca e comportamento da oxigenação e complacência intracraniana. Isso reforça a importância do monitoramento precoce de indivíduos com DM2 na progressão da doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS

Os resultados apresentados nessa tese mostram a importância da avaliação do sistema nervoso autonômico por métodos que se complementam aos mais tradicionais de modulação autonômica cardiovascular e sua relação com a função cardíaca em indivíduos com diabetes tipo 2. Avaliar o sistema cerebral também tem sua importância frente aos estímulos estressores e suas relações com a função cardíaca em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2.

Como desdobramentos futuros temos:

- a) continuar a investigação sobre a fragmentação da frequência cardíaca frente a outras intervenções, como o treinamento físico;
- b) analisar o impacto do treinamento físico na melhora de indicadores de função cardíaca em indivíduos com neuropatia autonômica cardiovascular;

- c) avaliar a oxigenação do tecido cerebral, por meio de outras tecnologias não invasivas para melhorar o entendimento sobre o fluxo sanguíneo cerebral em indivíduos com diabetes tipo 2 com neuropatia autonômica cardiovascular.

REFERÊNCIAS

ABOU, R. et al. Global longitudinal strain: Clinical use and prognostic implications in contemporary practice. **Heart**, v. 106, n. 18, p. 1438–1444, 2020.

AGASHE, S.; PETAK, S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. **Methodist Debakey Cardiovasc J**, v. 14, n. 4, p. 251–256, 2018.

AITCHISON, R. T. et al. Measuring visual cortical oxygenation in diabetes using functional near-infrared spectroscopy. **Acta Diabetologica**, v. 55, n. 11, p. 1181–1189, 2018.

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

ALAGIAKRISHNAN, K. et al. Montreal Cognitive Assessment Is Superior to Standardized Mini-Mental Status Exam in Detecting Mild Cognitive Impairment in the Middle-Aged and Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 1–5, 2013.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes —2022. **Diabetes Care**, v. 45, n. January, p. S1–S264, 2022.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of Care in Diabetes — 2023. **Diabetes Care**, v. 46, n. January, p. 19–40, 2023.

AMERICAN THORACIC SOCIETY; AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 167, n. 2, p. 211–277, 2003.

ANDRADE, R. DE A. P. et al. A nanometer resolution wearable wireless medical device for non invasive intracranial pressure monitoring. **IEEE Sensors Journal**, v. XX, n. Xx, p. 1–1, 2021.

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

ANEJA, A. et al. Diabetic Cardiomyopathy : Insights into Pathogenesis , Diagnostic Challenges , and Therapeutic Options. **The American Journal of Medicine**, v. 121, n. 9, p. 749–757, 2008.

ANG, L. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy: A silent killer with long reach. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 225, n. February, p. 102646, 2020.

ARENA, R.; SIETSEMA, K. E. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. **Circulation**, v. 123, n. 6, p. 668–680, 2011.

BELTRAME, T.; RODRIGO, V.; HUGHSON, R. L. Sex differences in the oxygen delivery, extraction, and uptake during moderate-walking exercise transition. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 42, n. 9, p. 994–1000, 2017.

BENICHOU, T. et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 13, n. 4, p. 1–19, 2018.

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

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

BHUYAN, A. K. et al. A study of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: A Northeast India experience. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 23, n. 2, p. 246–250, 2019.

BOUDET, G. et al. Paradoxical dissociation between heart rate and heart rate variability following different modalities of exercise in individuals with metabolic syndrome: The RESOLVE study. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 24, n. 3, p. 281–296, 2017.

BOULTON, A. J. et al. Diabetic Neuropathies. **Diabetes Care**, v. 28, n. 4, p. 956–962, 2005.

BRASIL, S. et al. A Novel Noninvasive Technique for Intracranial Pressure Waveform Monitoring in Critical Care. **Journal of Personalized Medicine**, v. 11, n. 12, p. 1302, 2021a.

BRASIL, S. et al. Obesity and its implications on cerebral circulation and intracranial compliance in severe COVID-19. **Obesity Science and Practice**, p. 1–9, 2021b.

BRASIL, S. et al. Cerebral hemodynamics and intracranial compliance impairment in critically ill covid-19 patients: A pilot study. **Brain Sciences**, v. 11, n. 7, 2021c.

BRASSARD, P.; GUSTAFSSON, F. Exercise Intolerance in Heart Failure: Did We Forget the Brain? **Canadian Journal of Cardiology**, v. 32, n. 4, p. 475–484, 2016.

BRAZ, I. D.; FISHER, J. P. The impact of age on cerebral perfusion, oxygenation and metabolism during exercise in humans. **Journal of Physiology**, v. 594, n. 16, p. 4471–4483, 2016.

BROCKBANK, C. L. et al. Heart rate and its variability change after the menopause. **Experimental Physiology**, v. 85, n. 3, p. 327–330, 2000.

BRUGNIAUX, J. V. et al. Acute exercise stress reveals cerebrovascular benefits associated with moderate gains in cardiorespiratory fitness. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 34, n. 12, p. 1873–1876, 2014.

BUCKNER, R. L. The brain's default network: Origins and implications for the study of psychosis. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 15, n. 3, p. 351–358, 2013.

BURGER, A. J.; ARONSON, D. Effect of diabetes mellitus on heart rate variability in patients with congestive heart failure. **JOURNAL OF PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY**, v. 24, n. 1, p. 53–59, 2001.

CABELLA, B. et al. Validation of a New Noninvasive Intracranial Pressure Monitoring Method by Direct Comparison with an Invasive Technique. **Acta Neurochirurgica, Supplementum**, v. 122, p. 93–96, 2016.

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

CARNETHON, M. R. et al. Resting Heart Rate in Middle Age and. **Diabetes Care**, v. 31, n. 2, p. 335–339, 2008.

CATAI, A. M. et al. Effect of the postural challenge on the dependence of the cardiovascular control complexity on age. **Entropy**, v. 16, n. 12, p. 6686–6704, 2014.

CATAI, A. M. et al. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 24, n. 2, p. 91–102, 2020.

CHHAYA, A. et al. Prevalence of cardiac autonomic neuropathy in short and long standing type II diabetics in western Maharashtra. **Indian Journal of Basic and Applied Medical Research**, v. 3, n. September, p. 252–259, 2014.

CHOWDHURY, M. et al. Cardiac autonomic neuropathy and risk of cardiovascular disease and mortality in type 1 and type 2 diabetes: A meta-analysis. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 9, n. 2, p. 1–8, 2021.

CHRIST, M. et al. Hormone replacement in postmenopausal women: Impact of progestogens on autonomic tone and blood pressure regulation. **Menopause**, v. 9, n. 2, p. 127–136, 2002.

COSTA, M. et al. Fetal Heart Rate Fragmentation. **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, n. September, p. 1–9, 2021a.

COSTA, M. D. et al. Heart rate fragmentation as a novel biomarker of adverse cardiovascular events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. September, p. 1–14, 2018.

COSTA, M. D. et al. Fragmented sinoatrial dynamics in the prediction of atrial fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 320, n. 1, p. H256–H271, 2020.

COSTA, M. D. et al. Prediction of Cognitive Decline Using Heart Rate

Fragmentation Analysis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 13, n. August, p. 1–19, 2021b.

COSTA, M. D.; DAVIS, R. B.; GOLDBERGER, A. L. Heart rate fragmentation: A new approach to the analysis of cardiac interbeat interval dynamics. **Frontiers in Physiology**, v. 8, n. May, p. 1–13, 2017a.

COSTA, M. D.; DAVIS, R. B.; GOLDBERGER, A. L. Heart rate fragmentation: A symbolic dynamical approach. **Frontiers in Physiology**, v. 8, n. November, p. 1–14, 2017b.

COSTA, M. D.; GOLDBERGER, A. L. Heart rate fragmentation: Using cardiac pacemaker dynamics to probe the pace of biological aging. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 316, n. 6, p. H1341–H1344, 2019.

CRAIG, J. C. et al. Effect of adipose tissue thickness, muscle site, and sex on near-infrared spectroscopy derived total-[hemoglobin-myoglobin]. **Journal of Applied Physiology**, v. 123, n. 6, p. 1571–1578, 2017.

CYROUS, A.; NEAL, B. O.; FREEMAN, W. D. New approaches to bedside monitoring in stroke. **Expert Rev. Neurother**, v. 12, n. 8, p. 915–928, 2012.

CZOSNYKA, M.; CITERIO, G. Brain compliance : the old story with a new ‘ et cetera ’. **Intensive Care Med**, v. 38, p. 925–927, 2012.

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

DE MOURA-TONELLO, S. C. G. et al. Cardiovascular variability analysis and baroreflex estimation in patients with type 2 diabetes in absence of any manifest neuropathy. **PLoS ONE**, v. 11, n. 3, p. 1–14, 2016.

DHUMAD, M. M. et al. Correlation of staging and risk factors with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type II diabetes mellitus. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 2021.

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

DINH, W. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to left ventricular diastolic dysfunction in subjects with Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance undergoing coronary angiography. **Diabetic Medicine**, p. 311–318, 2011.

DOWNS, S. H.; BLACK, N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 52, n. 6, p. 377–384, 1998.

DUNCAN, A. et al. Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. **Physics in Medicine and Biology**, v. 40, n. 2, p. 295–304, 1995.

EDWARDS, J. L. et al. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 120, n. 1, p. 1–34, 2008.

EINARSON, T. R. et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes : a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007 – 2017. **Cardiovascular Diabetology**, v. 17, n. 38, p. 1–19, 2018.

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

EWING, D. J. et al. The Value of Cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 Years Experience in Diabetes. **Diabetes Care**, v. 8, n. 5, p. 491–498, 1985.

EWING, D. J.; CAMPBELL, I. W.; CLARKE, B. F. HEART RATE CHANGES IN DIABETES. **The Lancet**, p. 183–185, 1981.

EWING, J. D.; CLARKE, B. F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. **BRITISH MEDICAL JOURNAL**, v. 285, p. 916–918, 1982.

FABBRI, S. et al. Improvements in the StArt tool to better support the systematic review process. **ACM Press**, p. 1–5, 2016.

FANG, Z. Y.; PRINS, J. B.; MARWICK, T. H. Diabetic Cardiomyopathy : Evidence , Mechanisms , and Therapeutic Implications. **Endocrine Reviews**, v. 25, n. 4, p. 543–567, 2004.

FELÍCIO, J. S. et al. Present Insights on Cardiomyopathy in Diabetic Patients. **Current Diabetes Reviews**, v. 55, n. 91, p. 384–395, 2016.

FLORINDO, A. A.; LATORRE, M. DO R. D. DE O. Validação e reprodutibilidade do questionário de Baecke de avaliação da atividade física habitual em homens adultos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 9, n. 3, p. 129–135, 2003.

FRASER, K. S. et al. Cerebral hypoperfusion Is exaggerated with an upright posture in heart failure: Impact of depressed cardiac output. **JACC: Heart Failure**, v. 3, n. 2, p. 168–175, 2015.

FREEMAN, R. Assessment of cardiovascular autonomic function. **Clinical Neurophysiology**, v. 117, n. 4, p. 716–730, abr. 2006.

FRIGIERI, G. et al. Analysis of a non-invasive intracranial pressure monitoring method in patients with traumatic brain injury. **Acta Neurochirurgica, Supplementum**, v. 126, p. 107–110, 2018.

FU, T. C. et al. Suppression of cerebral hemodynamics is associated with reduced functional capacity in patients with heart failure. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 300, n. 4, 2011.

FU, T. C. et al. Aerobic Interval Training Elicits Different Hemodynamic Adaptations between Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 95, n. 1, p. 15–27, 2016.

FU, Z.; GILBERT, E. R.; LIU, D. Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. **Curr Diabetes Rev**, v. 9, n. 1, p. 25–53, 2013.

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

GALDINO, G. A. M. et al. Intracranial compliance in type 2 diabetes mellitus and its relationship with the cardiovascular autonomic nervous control. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 55, p. 1–12, 2022.

GALDINO, G. A. M. et al. Heart rate fragmentation is impaired in type 2 diabetes mellitus patients. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 196, n. December 2022, p. 110223, 2023a.

GALDINO, G. A. M. et al. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary exercise testing in cardiorespiratory diseases: A systematic review. **Heart and Lung**, v. 59, p. 23–32, 2023b.

GANG, W. Effects of Impaired Glucose Metabolism on Heart Rate Variability and Blood Pressure Variability in Essential Hypertensive Patients. **Journal of Huazhong University of Science and Technology**, v. 26, n. 6, p. 654–656, 2006.

GASPAR, R. S.; REZENDE, L. F. M.; LAURINDO, F. R. M. Analysing the impact of modifiable risk factors on cardiovascular disease mortality in Brazil. **PLoS ONE**, v. 17, n. 6 June, p. 1–15, 2022.

GAYDA, M. et al. Cerebral Hemodynamics During Exercise and Recovery in Heart Transplant Recipients. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 32, n. 4, p. 539–546, 2016.

GAYDA, M. et al. Cardiovascular and cerebral hemodynamics during exercise and recovery in obese individuals as a function of their fitness status. **Physiological Reports**, v. 5, n. 12, p. 1–13, 2017a.

GAYDA, M. et al. Cognitive function in patients with stable coronary heart disease: Related cerebrovascular and cardiovascular responses. **PLoS ONE**, v. 12, n. 9, p. 1–20, 2017b.

GERRITSEN, J. et al. Impaired Autonomic Function Is Hypertension, or a History of Especially in Subjects With Diabetes, Associated With Increased

Mortality, Cardiovascular Disease. The Hoorn Study. **Diabetes Care**, v. 24, n. 10, p. 1793–1798, 2001.

GILDEA, N. et al. Influence of type 2 diabetes on muscle deoxygenation during ramp incremental cycle exercise. **Respiratory Physiology and Neurobiology**, v. 269, n. July, 2019.

GIORDANO, M. et al. Differences in heart rate variability parameters during the post-dialytic period in type II diabetic and non-diabetic ESRD patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 16, n. 3, p. 566–573, 2001.

GOIS, M. D. O. et al. The additional impact of type 2 diabetes on baroreflex sensitivity of coronary artery disease patients might be undetectable in presence of deterioration of mechanical vascular properties. **Medical & Biological Engineering & Computing**, 2019.

GOIT, R. K. et al. Cardiovascular autonomic function and vibration perception threshold in type 2 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 26, n. 4, p. 339–342, 2012.

GOTTSATER, A. et al. Changing associations between progressive cardiovascular autonomic neuropathy and carotid atherosclerosis with increasing duration of Type 2 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes and Its Complications**, v. 19, p. 212–217, 2005.

GOTTSÄTER, A. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy associated with carotid atherosclerosis in Type 2 diabetic patients. **Diabetic Medicine**, v. 20, p. 495–499, 2003.

GOULART, C. DA L. et al. Effect of high-intensity exercise on cerebral, respiratory and peripheral muscle oxygenation of HF and COPD-HF patients. **Heart and Lung**, v. 50, n. 1, p. 113–120, 2021.

GUAZZI, M. et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. **Circulation**, v. 126, n. 18, p. 2261–2274, 2012.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. [s.l.] Ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2006.

HABEK, J. C. et al. Left ventricular diastolic function in diabetes mellitus type 2 patients : correlation with heart rate and its variability. **Acta Diabetol**, v. 51, p. 999–1005, 2014.

HADAD, R. et al. Parasympathetic tonus in type 2 diabetes and pre-diabetes and its clinical implications. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 1–10, 2022.

HASTIE, T. ET AL. The elements of Statistical Learning. **Springer New York**, 2001.

HAYANO, J. et al. Impact of heart rate fragmentation on the assessment of heart rate variability. **Applied Sciences (Switzerland)**, v. 10, n. 9, p. 1–13,

2020.

HILDRETH, C. M.; GOODCHILD, A. K.; PHILLIPS, J. K. Insight into Autonomic Nervous System Control of Heart Rate in the Rat Using Analysis of Heart Rate Variability and Baroreflex Sensitivity. In: **Neuromethods**. [s.l: s.n.]. v. 78p. 203–223.

HOOPER, P. et al. Age-related macular degeneration and low-vision rehabilitation: A systematic review. **Canadian Journal of Ophthalmology**, v. 43, n. 2, p. 180–187, 2008.

HUIKURI, H. V. Heart rate variability in coronary artery disease. **Journal of Internal Medicine**, v. 237, n. 4, p. 349–357, 1995.

HUIKURI, H. V. et al. Sex-Related Differences in Autonomic Modulation of Heart Rate in Middle-aged Subjects. **Circulation**, v. 94, n. 2, p. 122–125, 1996.

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

IDE, K. et al. Middle cerebral artery blood velocity depends on cardiac output during exercise with a large muscle mass. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 162, n. 1, p. 13–20, 1998.

IMAM, M. H. et al. Analyzing Systolic – Diastolic Interval Interaction Characteristics in Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy Progression. **IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine**, v. 3, n. August, p. 1–10, 2015.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas, 10th edn**. [s.l: s.n.]. v. 102

JANSEN, J. F. A. et al. Cerebral blood flow , blood supply , and cognition in Type 2 Diabetes Mellitus. **Scientific Reports**, n. February, p. 1–9, 2016.

JANSEN, R. W. M. M. et al. The influence of age and blood pressure on the hemodynamic and humoral response to head-up tilt. **J Am Geriatr Soc**, v. 37, p. 532–1989, 1989.

JAVORKA, M. et al. Parasympathetic versus sympathetic control of the cardiovascular system in young patients with type 1 diabetes mellitus. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 25, n. 5, p. 270–274, 2005.

JIA, G.; DEMARCO, V. G.; SOWERS, J. R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. **Nature Reviews Endocrinology**, p. 1–10, 2015.

JIN, J. et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy Is an Independent Risk Factor for Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1–6, 2017.

KATAKAMI, N.; MATSUOKA, T.; MATSUOKA, I. S. Clinical utility of carotid ultrasonography : Application for the management of patients with diabetes. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 10, n. 4, p. 883–898, 2019.

KIM, S. H. et al. Longitudinal changes in left ventricular structure and function in patients with type 2 diabetes: Normal weight versus overweight/obesity. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 16, n. 5, p. 450–457, 2019.

KIM, S. H. et al. Higher heart rate variability as a predictor of atrial fibrillation in patients with hypertension. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 1–8, 2022.

KIM, Y. S. et al. Impaired cerebral blood flow and oxygenation during exercise in type 2 diabetic patients. **Physiological Reports**, v. 3, n. 6, p. 1–13, 2015.

KIM, Y. S. et al. Cerebral vs. Cardiovascular Responses to Exercise in Type 2 Diabetic Patients. **Frontiers in Physiology**, v. 11, n. January, 2021.

KIRKMAN, M. A.; SMITH, M. Brain Oxygenation Monitoring. **Anesthesiology Clinics**, v. 34, n. 3, p. 537–556, 2016.

KLEIGER, R. E.; STEIN, P. K.; BIGGER, J. T. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 10, n. 1, p. 88–101, 2005.

KO, S. H. et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts acute ischaemic stroke in patients with Type 2 diabetes mellitus: A 7-year follow-up study. **Diabetic Medicine**, v. 25, n. 10, p. 1171–1177, 2008.

KOHARA, K.; HARA-NAKAMURA, N.; HIWADA, K. Left ventricular mass index negatively correlates with heart rate variability in essential hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 8, n. 2, p. 183–188, 1995.

KOIKE, A. et al. Cerebral Oxygenation During Exercise and Exercise Recovery in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. **Am J Cardiol**, v. 94, n. 6, p. 821–824, 2004a.

KOIKE, A. et al. Cerebral Oxygenation During Exercise in Cardiac Patients. **Chest**, v. 125, n. 1, p. 182–190, 2004b.

KOIKE, A. et al. Critical Level of Cerebral Oxygenation During Exercise in Patients With Left Ventricular Dysfunction. **Circ J**, v. 70, n. November, p. 1457–1461, 2006.

KRAMER, A. An Overview of the Beneficial Effects of Exercise on Health and Performance. In: XIAO, J. (Ed.). . **Physical Exercise for Human Health**. Singapore: Advances in Experimental Medicine and Biology, Springer Nature, 2020. v. 1228p. 1–6.

KRUSHNA PAL, G. et al. Decreased Baroreceptor Reflex Sensitivity in First-degree Relatives of Type 2 Diabetics is Linked to Sympathovagal Imbalance and Cardiovascular Risks. **Journal of Cardiovascular Disease Research**, v. 5, n. 2, p. 43–49, 2014.

KUBOZONO, T. et al. High diastolic blood pressure during exercise is associated with hypercholesterolemia in patients with coronary artery disease. **International Heart Journal**, v. 46, n. 1, p. 79–87, 2005.

KUEHL, M.; STEVENS, M. J. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 7, p. 405–416, 2012.

LA ROVERE, M. T.; PINNA, G. D.; RACZAK, G. Baroreflex sensitivity: Measurement and clinical implications. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 13, n. 2, p. 191–207, 2008.

LAI, Y. R. et al. HbA1C variability is strongly associated with the severity of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes after longer diabetes duration. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, n. MAY, p. 1–8, 2019.

LANG, R. M. et al. 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**, v. 28, n. 1, p. 1–39.e14, 2015.

LAVENEZIANA, P. et al. Dynamic respiratory mechanics and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. **European Respiratory Journal**, v. 41, n. 3, p. 578–587, 2013.

LEHTO, S. et al. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with Type II diabetes. **Diabetologia**, v. 43, n. 2, p. 148–155, 2000.

LENSEN, I. S. et al. Heart rate fragmentation gives novel insights into non-autonomic mechanisms governing beat-to-beat control of the heart's rhythm. **JRSM Cardiovascular Disease**, v. 9, p. 1–14, 2020.

LI, M. et al. Changes in the structure, perfusion, and function of the hippocampus in type 2 diabetes mellitus. **Frontiers in Neuroscience**, v. 16, n. January, p. 1–10, 2023.

LIEB, D. C. et al. Cardiac autonomic imbalance in newly diagnosed and established diabetes is associated with markers of adipose tissue inflammation. **Experimental Diabetes Research**, v. 2012, 2012.

LIEN-IVERSEN, T. et al. Does surgery reduce knee osteoarthritis, meniscal injury and subsequent complications compared with non-surgery after ACL rupture with at least 10 years follow-up? A systematic review and meta-analysis. **British Journal of Sports Medicine**, p. 1–8, 2019.

LIESHOUT, J. J. V. A. N. et al. Syncope, cerebral perfusion, and oxygenation. **J Appl Physiol**, v. 94, p. 833–848, 2003.

LIMA, A.; BAKKER, J. Espectroscopia no infravermelho próximo para a

monitorização da perfusão tecidual. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 23, n. 3, p. 341–351, 2011.

LIN, K. et al. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. **Medicine (United States)**, v. 96, n. 45, p. 1–5, 2017.

LINKIS, P. et al. Dynamic exercise enhances regional cerebral artery mean flow velocity. **Journal of Applied Physiology**, v. 78, n. 1, p. 12–16, 1995.

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

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

MALENFANT, S. et al. Compromised cerebrovascular regulation and cerebral oxygenation in pulmonary arterial hypertension. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 10, 2017.

MALLIANI, A. et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, v. 84, n. 2, p. 482–492, 1991.

MALLIANI, A.; LOMBARDI, F.; PAGANI, M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. **British Heart Journal**, v. 71, p. 1–2, 1994.

MANKOVSKY, B. N. et al. Impairment of cerebral autoregulation in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy and orthostatic hypotension. **Diabetic Medicine**, v. 20, p. 119–126, 2003.

MARÃES, V. F. R. S. ET AL. Modulação do sistema nervoso autônômico na resposta da frequência cardíaca em repouso e à manobra de Valsalva com incremento da idade. **Rev Bras Fisioter.**, v. 8, p. 97–103, 2004.

MARILLIER, M. et al. Impaired cerebral oxygenation and exercise tolerance in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. **Sleep Medicine**, v. 51, p. 37–46, 2018.

MARTHOL, H. et al. Altered cerebral regulation in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. **Diabetologia**, v. 49, p. 2481–2487, 2006.

MARTÍNEZ-GARCÍA, P.; LERMA, C.; INFANTE, O. Baroreflex sensitivity estimation by the sequence method with delayed signals. **Clinical Autonomic Research**, v. 22, n. 6, p. 289–297, 2012.

MASCARENHAS, S. et al. The New ICP Minimally Invasive Method Shows That the Monroe–Kellie Doctrine Is Not Valid. **Intracranial Pressure and Brain Monitoring XIV, Acta Neurochirurgica Supplementum**, v. 114, p. 3–6, 2012.

MAYHAN, W. G.; SIMMONS, L. K.; SHARPE, G. M. Mechanism of impaired responses of cerebral arterioles during diabetes mellitus. **Am J Physiol**, v. 260, p. H319–H326, 1991.

MEHAGNOUL-SCHIPPER, D. J. et al. Cerebral oxygenation declines in healthy elderly subjects in response to assuming the upright position. **Stroke**, v. 31, n. 7, p. 1615–1620, 2000.

MEHAGNOUL-SCHIPPER, D. J. et al. Cerebral oxygenation responses to standing in elderly patients with predominantly diastolic dysfunction. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 23, n. 2, p. 92–97, 2003.

MELAMED, E. et al. Reduction in Regional Cerebral Blood Flow During Normal Aging in Man. **Stroke**, v. 11, n. 1, p. 31–34, 1980.

MEMÓRIA, C. M. et al. Brief screening for mild cognitive impairment : validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. **Int J Geriatr Psychiatry**, 2012.

MENDELSON, M. et al. Maximal exercise capacity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: A systematic review and meta-analysis. **European Respiratory Journal**, v. 51, n. 6, 2018.

MERCURO, G. et al. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. **American Journal of Cardiology**, v. 85, n. 6, p. 787–789, 2000.

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

MIHM, M.; GANGOOLY, S.; MUTTUKRISHNA, S. The normal menstrual cycle in women. **Animal Reproduction Science**, v. 124, n. 3–4, p. 229–236, 2011.

MILAN-MATTOS, J. C. et al. Influence of age and gender on the phase and strength of the relation between heart period and systolic blood pressure spontaneous fluctuations. **Journal of Applied Physiology**, v. 124, n. 3, p. 791–804, 2018.

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

MOL, A. et al. Determinants of orthostatic cerebral oxygenation assessed using near-infrared spectroscopy. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 238, n. November 2021, p. 102942, 2022.

MOREAU, K. L. et al. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. **Journal of Clinical Endocrinology**

and Metabolism, v. 97, n. 12, p. 4692–4700, 2012.

MORGAN, R. L. et al. Identifying the PECO: A framework for formulating good questions to explore the association of environmental and other exposures with health outcomes. **Environ Int**, v. 121(Pt 1), p. 1027–1031, 2018.

MORITA-TSUZUKI, Y.; HARDEBO, J. E.; BOUSKELA, E. Interaction between Cerebrovascular Sympathetic , Parasympathetic and Sensory Nerves in Blood Flow Regulation. **J Vase Res**, v. 30, p. 263–271, 1993.

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

MYTHRI, S.; RAJEEV, H. Left Ventricular Diastolic Dysfunction (LVDD) & Cardiovascular Autonomic Neuropathy (CAN) in Type 2 Diabetes Mellitus (DM): A Cross-Sectional Clinical Study. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 9, n. 1, p. 18–22, 2015.

NANAS, S. et al. Heart rate recovery and oxygen kinetics after exercise in obstructive sleep apnea syndrome. **Clinical Cardiology**, v. 33, n. 1, p. 46–51, 2010.

NASR, N. et al. Autonomic neuropathy is associated with impairment of dynamic cerebral autoregulation in type 1 diabetes. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 160, n. 1–2, p. 59–63, 2011.

NASREDDINE, Z. S. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 53, n. 4, p. 695–699, 21 abr. 2005.

NEVES, V. F. C. et al. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 4, p. 491–499, 2007.

NOLLO, G. et al. Causal linear parametric model for baroreflex gain assessment in patients with recent myocardial infarction. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 280, n. 4 49-4, p. 1830–1839, 2001.

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

NORAGER, N. H. et al. Changes in intracranial pressure and pulse wave amplitude during postural shifts. **Acta Neurochirurgica**, v. 162, n. 12, p. 2983–2989, 2020.

NUCCI, C. G. et al. Intracranial pressure wave morphological classification: automated analysis and clinical validation. **Acta Neurochirurgica**, v. 158, n. 3, p. 581–588, 2016.

OCAMOTO, G. N. et al. Intracranial Compliance Concepts and Assessment: A Scoping Review. **Frontiers in Neurology**, v. 12, n. October, p. 1–10, 2021.

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

OGOHO, S.; AINSLIE, P. N. Cerebral blood flow during exercise: Mechanisms of regulation. **Journal of Applied Physiology**, v. 107, n. 5, p. 1370–1380, 2009.

OKADA, N. et al. Baroreflex sensitivity predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus without structural heart disease. **Circulation Journal**, v. 74, n. 7, p. 1379–1383, 2010.

OLIVEIRA, M. F. et al. Effects of oxygen supplementation on cerebral oxygenation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease patients not entitled to long-term oxygen therapy. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 32, n. 1, p. 52–58, 2012.

OLIVEIRA, M. F. et al. Effects of heart failure on cerebral blood flow in COPD: Rest and exercise. **Respiratory Physiology and Neurobiology**, v. 221, p. 41–48, 2016.

OMOTO, A. C. M. et al. Heart rate fragmentation, a novel approach in heart rate variability analysis, is altered in rats 4 and 12 weeks after myocardial infarction. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 59, p. 2373–2382, 2021.

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

OPPENHEIM, A. V. Discrete-Time Signal Processing. 1989.

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

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, 2021.

PERCIACCANTE, A. et al. Circadian rhythm of the autonomic nervous system in insulin resistant subjects with normoglycemia, impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 6, p. 1–10, 2006.

PERKINS, B. A. et al. Simple screening test for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. **Diabetes Care**, v. 24, n. 2, p. 250–256, 2001.

PERREY, S. Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise. **Methods**, v. 45, n. 4, p. 289–299, 2008.

PERSEGUINI, N. M. et al. Spectral and symbolic analysis of the effect of

gender and postural change on cardiac autonomic modulation in healthy elderly subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, n. 1, p. 29–37, 2011.

PERSEGUINI, N. M. et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiac autonomic modulation. **Clinical Autonomic Research**, v. 24, n. 2, p. 63–70, 2014.

PETERSEN, L. G. et al. Postural influence on intracranial and cerebral perfusion pressure in ambulatory neurosurgical patients. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 310, n. 1, p. R100–R104, 2016.

PFEIFER, M. A. et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. **Diabetes Care**, v. 7, n. 5, p. 447–453, 1984.

PIEPOLI, M. F. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: Recommendations for performance and interpretation Part I: Definition of cardiopulmonary exercise testing parameters for appropriate use in chronic. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 13, n. 2, p. 150–164, 2006.

PINNA, G. D. et al. Measuring baroreflex sensitivity from the gain function between arterial pressure and heart period. **Clinical Science**, v. 103, n. 1, p. 81–88, 2002.

PLESSIS, A. J. DU. Near-infrared spectroscopy for the in vivo study of cerebral hemodynamics and oxygenation. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 7, p. 632–639, 1995.

POIRIER, P. et al. Preclinical diabetic cardiomyopathy: Relation of left ventricular diastolic dysfunction to cardiac autonomic neuropathy in men with uncomplicated well-controlled type 2 diabetes. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 52, n. 8, p. 1056–1061, 2003.

PONIKOWSKI, P. et al. Peripheral Chemoreceptor Hypersensitivity An Ominous Sign in Patients With Chronic Heart Failure. **Circulation**, v. 104, n. 5, p. 544–549, 2001.

POP-BUSUI, R. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: a clinical perspective. **Diabetes Care**, v. 33, n. 2, p. 434–441, 2010.

POP-BUSUI, R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, v. 5, n. 4, p. 463–478, 2012.

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

PORTA, A. et al. Performance assessment of standard algorithms for dynamic R-T interval measurement: comparison between R-Tapex and R-Tend

approach. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 36, n. 1, p. 35–42, jan. 1998.

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

PORTA, A. et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 293, n. 1, p. 702–708, 2007.

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

PORTA, A. et al. Peripheral resistance baroreflex during incremental bicycle ergometer exercise: Characterization and correlation with cardiac baroreflex. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. JUN, p. 1–11, 2018.

PRABHU, S. D.; FRANGOIANNIS, N. G. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction. **Circulation Research**, v. 119, n. 1, p. 91–112, 2016.

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

RADTKE, T. et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. **European Respiratory Review**, v. 28, n. 154, 2019.

RAIHA, I. et al. Prevalence, Predisposing Factors, and Prognostic Importance of Postural Hypotension. **Arch Intern Med**, v. 155, p. 930–935, 1995.

RAMESH, S. et al. Heart rate variability as a function of menopausal status, menstrual cycle phase, and estradiol level. **Physiological Reports**, v. 10, n. 10, p. 1–10, 2022.

RASMUSSEN, T. K. et al. Preferential impairment of parasympathetic autonomic function in type 2 diabetes. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 243, n. November 2021, p. 103026, 2022.

RIBEIRO, T. F. et al. Heart rate variability under resting conditions in postmenopausal and young women. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 34, n. 7, p. 871–877, 2001.

RICKLI, C. et al. Relationship between dialysis quality and brain compliance in patients with end-stage renal disease (ESRD): a cross-sectional study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 140, n. 3, p. 398–405, 2022.

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

ROOKS, C. R. et al. Effects of incremental exercise on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: A systematic review. **Progress in Neurobiology**, v. 92, n. 2, p. 134–150, 2010.

ROWELL, L. B. **Human Cardiovascular Control**. [s.l.] New York : Oxford University Press, 1993.

RUIZ, J. et al. Diabetic neuropathy is a more important determinant of baroreflex sensitivity than carotid elasticity in type 2 diabetes. **Hypertension**, v. 46, n. 1, p. 162–167, 2005.

SACRE, J. W. et al. Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 3, n. 12, p. 1207–1215, 2010.

SAKAMOTO, M.; MATSUTANI, D.; KAYAMA, Y. Clinical implications of baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. **International Heart Journal**, v. 60, n. 2, p. 241–246, 2019.

SANTOS, S. N. DOS et al. Posicionamento Posicionamento de Ultrassonografia Vascular do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. **Arq Bras Cardiol**, v. 112, n. 6, p. 809–849, 2019.

SBD. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. [s.l.] Clannad, 2019.

SCHÖNAUER, M. et al. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 5, n. 4, p. 336–344, 2008.

SCHWARTZ, P. J.; DE FERRARI, G. M. Sympathetic-parasympathetic interaction in health and disease: Abnormalities and relevance in heart failure. **Heart Failure Reviews**, v. 16, n. 2, p. 101–107, 2011.

SERRI, K. et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: Application in hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, n. 6, p. 1175–1181, 2006.

SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. **Frontiers in Public Health**, v. 5, n. September, p. 1–17, 2017.

SHAFFER, F.; MCCRATY, R.; ZERR, C. L. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. **Frontiers in Psychology**, v. 5, n. September, p. 1040, 2014.

SILVA, T. M. DA et al. The role of the autonomic nervous system in the patterns of heart rate fragmentation. **Biomedical Signal Processing and Control**, v. 67, n. February, p. 1–7, 2021.

SILVA, L. E. V. et al. Comparison between spectral analysis and symbolic dynamics for heart rate variability analysis in the rat. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–8, 2017.

SILVA, L. E. V. et al. Heart rate variability as a biomarker in patients with Chronic Chagas Cardiomyopathy with or without concomitant digestive involvement and its relationship with the Rassi score. **BioMedical Engineering Online**, v. 21, n. 1, p. 1–19, 2022.

SILVA, L. E. V.; FAZAN, R.; MARIN-NETO, J. A. PyBioS: A freeware computer software for analysis of cardiovascular signals. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 197, p. 1–12, 2020.

SMITH, K. J. et al. Regional cerebral blood flow distribution during exercise: Influence of oxygen. **Respiratory Physiology and Neurobiology**, v. 184, n. 1, p. 97–105, 2012.

SMITH, K. J.; AINSLIE, P. N. Regulation of cerebral blood flow and metabolism during exercise. **Experimental Physiology**, v. 102, n. 11, p. 1356–1371, 2017.

SOLER, A. I. R. et al. The impact of artifact correction methods of RR series on heart rate variability parameters. **Journal of Applied Physiology**, v. 124, n. 3, p. 646–652, 2018.

SPALLONE, V. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 27, p. 639–653, 2011.

SPALLONE, V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: What is defined, what is new, and what is unmet. **Diabetes and Metabolism Journal**, v. 43, n. 1, p. 3–30, 2019.

STEIN, P. K. et al. Heart rate variability is confounded by the presence of erratic sinus rhythm. **Computers in Cardiology**, v. 29, p. 669–672, 2002.

STRANGMAN, G.; BOAS, D. A.; SUTTON, J. P. Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. **Biological Psychiatry**, v. 52, n. 7, p. 679–693, 2002.

SUBBALAKSHMI, N. K.; A., P.; JEGANATHAN, P. S. Comparative study on cardiac autonomic modulation during deep breathing test and diaphragmatic breathing in type 2 diabetes and healthy subjects. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 5, n. 4, p. 456–463, 2014.

SUCHARITA, S. et al. Autonomic nervous system function in type 2 diabetes using conventional clinical autonomic tests, heart rate and blood pressure variability measures. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 15, n. 3, p. 198, 2011.

TAGOUGUI, S. et al. Regional cerebral hemodynamic response to incremental exercise is blunted in poorly controlled patients with uncomplicated type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, n. 5, p. 858–867, 2015.

TAN, Y. et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. **Nature Reviews Cardiology**, 2019.

TASK FORCE. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. **European Heart Journal**, v. 17, p. 354–381, 1996.

TESFAYE, S. et al. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. **Diabetes Care**, v. 33, n. 10, p. 2285–2293, 2010.

TOUBOUL, P. J. et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). **Cerebrovascular Diseases**, v. 34, n. 4, p. 290–296, 2012.

TREPTOW, E. et al. Cerebral microvascular blood flow and CO₂ reactivity in pulmonary arterial hypertension. **Respiratory Physiology and Neurobiology**, v. 233, p. 60–65, 2016.

TRIANTAFYLLOU, G. A. et al. Measurement and Changes in Cerebral Oxygenation and Blood Flow at Rest and During Exercise in Normotensive and Hypertensive Individuals. **Current Hypertension Reports**, v. 22, n. 9, 2020.

UMEMURA, T.; KAWAMURA, T.; HOTTA, N. Pathogenesis and neuroimaging of cerebral large and small vessel disease in type 2 diabetes : A possible link between cerebral and retinal microvascular abnormalities. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 8, n. 2, p. 134–148, 2017.

VINIK, A. I. et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A predictor of cardiometabolic events. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, n. AUG, p. 1–11, 2018.

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

VINIK, A. I.; ZIEGLER, D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Circulation**, v. 115, n. 3, p. 387–397, 2007.

WANG, Y. et al. Cerebral perfusion alterations in type 2 diabetes mellitus – a systematic review. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 62, n. April, p. 100916, 2021.

WASSERMAN, K. et al. **Principles of Exercise Testing and Interpretation**. 5th editio ed. Pa, USA: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2012.

WASSERMAN, K. . et al. **Principles of Exercise Testing and Interpretation**. Philadelph ed. [s.l.] Lea & Febiger, 1999.

WENSEL, R. et al. Impaired cardiac autonomic control relates to disease severity in pulmonary hypertension. **European Respiratory Journal**, v. 34, n. 4, p. 895–901, 2009.

- WHEELER, T.; WATKINS, P. J. Cardiac Denervation in Diabetes. **British Medical Journal**, v. 4, n. 5892, p. 584–586, 1973.
- WILLIAMS, S. et al. Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 1 and 2 Diabetes: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. **Clinical Therapeutics**, v. 44, n. 10, p. 1394–1416, 2022.
- WITZKE, K. A. et al. Loss of RAGE defense: A cause of charcot neuroarthropathy? **Diabetes Care**, v. 34, n. 7, p. 1617–1621, 2011.
- YANG, Z. et al. Association of Lower Extremity Vascular Disease , Coronary Artery , and Carotid Artery Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2021, p. 1–8, 2021.
- YUN, J. S. et al. Progression of cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular disease in type 2 diabetes. **Cardiovascular Diabetology**, v. 17, n. 1, p. 1–9, 2018.
- ZHANG, X. et al. Invasive and noninvasive means of measuring intracranial pressure: a review. **IOPSCIENCE**, p. 1–66, 2017.

APÊNDICE A – MATERIAL SUPLEMENTAR – ESTUDO I

Tabela A. Regressão linear multivariada dos preditores de fragmentação.

	PIP				
	F (dl)	Valor-P	R ² ajustado	Coef. b	Valor-P
MODELO 1					
Hemoglobina glicada	3,973 (1,115)	0,049	0,025	0,183	0,049*
MODELO 2					
Hemoglobina glicada	2,011 (2,114)	0,776	0,017	0,197	0,061
Duração do diabetes				-0,030	0,776
MODELO 3					
Hemoglobina glicada	1,330 (3,113)	0,973	0,008	0,197	0,069
Duração do diabetes				-0,029	0,780
Hipertensão				-0,003	0,973
MODELO 4					
Hemoglobina glicada	1,025 (4,112)	0,707	0,001	0,210	0,066
Duração do diabetes				-0,039	0,719
Hipertensão				0,010	0,921
Índice de massa corporal				-0,040	0,707
	W ₀				
	F (dl)	Valor-P	R ² ajustado	Coef. b	Valor-P
MODELO 1					
Hemoglobina glicada	0,987 (1,115)	0,323	0,000	0,092	0,323
MODELO 2					
Hemoglobina glicada	0,624 (2,114)	0,606	-0,007	0,067	0,527
Duração do diabetes				0,054	0,606
MODELO 3					
Hemoglobina glicada	0,426 (3,113)	0,841	-0,015	0,072	0,510
Duração do diabetes				0,056	0,598
Hipertensão				-0,020	0,841
MODELO 4					
Hemoglobina glicada	0,326 (4,112)	0,849	-0,024	0,066	0,568
Duração do diabetes				0,061	0,579
Hipertensão				-0,027	0,800
Índice de massa corporal				0,020	0,849
	W ₁				
	F (dl)	Valor-P	R ² ajustado	Coef. b	Valor-P
MODELO 1					
Hemoglobina glicada	6,351 (1,115)	0,013	0,044	-0,229	0,013*
MODELO 2					
Hemoglobina glicada	3,178 (1,114)	0,813	0,036	-0,240	0,022*
Duração do diabetes				0,024	0,813
MODELO 3					
Hemoglobina glicada	2,137 (3,113)	0,745	0,029	-0,248	0,021*
Duração do diabetes				0,022	0,834
Hipertensão				0,031	0,745
MODELO 4					

Hemoglobina glicada	1,589 (1,112)	0,988	0,020	-0,248	0,029*
Duração do diabetes				0,021	0,843
Hipertensão				0,032	0,757
Índice de massa corporal				-0,002	0,988

W ₂					
	F (dl)	Valor-P	R ² ajustado	Coef. b	Valor-P
MODELO 1					
Hemoglobina glicada	0,001 (1,115)	0,970	-0,009	-0,003	0,970
MODELO 2					
Hemoglobina glicada	0,199 (2,114)	0,530	-0,014	0,028	0,794
Duração do diabetes				-0,067	0,530
MODELO 3					
Hemoglobina glicada	0,191 (3,113)	0,675	-0,021	0,039	0,725
Duração do diabetes				-0,063	0,554
Hipertensão				-0,042	0,675
MODELO 4					
Hemoglobina glicada	0,234 (4,112)	0,547	-0,027	0,018	0,874
Duração do diabetes				-0,047	0,667
Hipertensão				-0,064	0,547
Índice de massa corporal				0,065	0,547

W ₃					
	F (dl)	Valor-P	R ² ajustado	Coef. b	Valor-P
MODELO 1					
Hemoglobina glicada	10,416 (1,115)	0,002	0,075	0,288	0,002**
MODELO 2					
Hemoglobina glicada	5,173 (2,114)	0,890	0,067	0,282	0,006**
Duração do diabetes				0,014	0,890
MODELO 3					
Hemoglobina glicada	3,428 (3,113)	0,874	0,059	0,278	0,009**
Duração do diabetes				0,013	0,901
Hipertensão				0,015	0,874
MODELO 4					
Hemoglobina glicada	2,749 (4,112)	0,392	0,057	0,305	0,006**
Duração do diabetes				-0,009	0,935
Hipertensão				0,045	0,654
Índice de massa corporal				-0,088	0,392

W ^H					
	F (dl)	Valor-P	R ² ajustado	Coef. b	Valor-P
MODELO 1					
Hemoglobina glicada	23,218 (1,115)	0,000	0,161	-0,410	0,000***
MODELO 2					
Hemoglobina glicada	12,023 (2,114)	0,356	0,160	-0,368	0,000***
Duração do diabetes				-0,089	0,356
MODELO 3					
Hemoglobina glicada	7,946 (3,113)	0,973	0,152	-0,369	0,000***
Duração do diabetes				-0,089	0,359

Hipertensão				0,003	0,973
MODELO 4					
Hemoglobina glicada	5,919 (4,112)	0,840	0,145	-0,363	0,000***
Duração do diabetes				-0,094	0,349
Hipertensão				0,010	0,919
Índice de massa corporal				-0,020	0,840
W^S					
	F (dl)	Valor-P	R² ajustado	Coef. b	Valor-P
MODELO 1					
Hemoglobina glicada	16,631 (1,115)	0,000	0,119	0,355	0,000***
MODELO 2					
Hemoglobina glicada	8,373 (2,114)	0,634	0,113	0,333	0,001**
Duração do diabetes				0,047	0,634
MODELO 3					
Hemoglobina glicada	5,558 (3,113)	0,800	0,105	0,327	0,002**
Duração do diabetes				0,045	0,651
Hipertensão				0,023	0,800
MODELO 4					
Hemoglobina glicada	4,145 (4,112)	0,828	0,098	0,320	0,003**
Duração do diabetes				0,050	0,625
Hipertensão				0,016	0,873
Índice de massa corporal				0,022	0,828
W^M					
	F (dl)	Valor-P	R² ajustado	Coef. b	Valor-P
MODELO 1					
Hemoglobina glicada	16,715 (1,115)	0,000	0,119	0,356	0,000***
MODELO 2					
Hemoglobina glicada	9,118 (2,114)	0,230	0,123	0,301	0,003**
Duração do diabetes				0,119	0,230
MODELO 3					
Hemoglobina glicada	6,109 (3,113)	0,642	0,117	0,312	0,003**
Duração do diabetes				0,122	0,220
Hipertensão				-0,043	0,642
MODELO 4					
Hemoglobina glicada	4,541 (4,112)	0,989	0,109	0,313	0,004**
Duração do diabetes				0,122	0,236
Hipertensão				-0,042	0,668
Índice de massa corporal				-0,001	0,989

Modelos e preditores de índices de fragmentação da frequência cardíaca. F (dl): estatística F (grau de liberdade); Coef.β: coeficiente de regressão de β; PIP: porcentagem de pontos de inflexão; W₀: porcentagem de palavras com zero ponto de inflexão; W₁: porcentagem de palavras com um ponto de inflexão; W₂: porcentagem de palavras com dois ponto de inflexão; W₃: porcentagem de palavras com três pontos de inflexão; W^H: porcentagem de palavras com apenas pontos de inflexão *hard*; W^S: porcentagem de palavras com apenas pontos de inflexão *soft*; W^M: porcentagem de palavras com pontos de inflexão *hard* e *soft*. * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

ANEXO A – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO – ESTUDO I

diabetesresearchandclinicalpractice 196 (2023) 110223



Contents lists available at ScienceDirect

Diabetes Research and Clinical Practice

journal homepage: www.journals.elsevier.com/diabetes-research-and-clinical-practice

Heart rate fragmentation is impaired in type 2 diabetes mellitus patients

Gabriela Aguiar Mesquita Galdino^a, Luiz Eduardo Virgilio Silva^{b,c},
 Silvia Cristina Garcia Moura-Tonello^a, Juliana Cristina Milan-Mattos^a,
 Stephanie Nogueira Linares^a, Alberto Porta^{d,e}, Thaís Marques da Silva^b, Rubens Fazan Jr^b,
 Thomas Beltrame^{a,f}, Aparecida Maria Catai^{a,*}

^a Cardiovascular Physical Therapy Laboratory, Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, São Carlos, SP, Brazil^b Department of Physiology, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil^c Department of Biomedical and Health Informatics, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, United States^d Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan, Milan, Italy^e Department of Cardiothoracic, Vascular Anesthesia and Intensive Care, IRCCS Policlinico San Donato, Milan, Italy^f Samsung R&D Institute Brazil – SRBR, Campinas, São Paulo, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Type 2 diabetes mellitus
 Autonomic nervous system
 Heart rate variability
 Heart rate fragmentation
 Symbolic dynamic

ABSTRACT

Aims: To evaluate the heart rate fragmentation (HRF) of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients and its relationship with heart rate variability (HRV) indices.

Methods: One hundred sixty-four men, aged 47–57 years were retrospectively analyzed from a database. Participants were T2DM ($n = 82$) and apparently healthy ($n = 82$). R-R interval time series recorded by electrocardiogram were collected at the supine position for 10 to 15 min. From HRF, the percentage of inflection points (PIP), percentage of words with zero, one, two, or three inflections points (W_0 , W_1 , W_2 , W_3), and percentage with only type hard, soft, or mixed inflections points type (W^H , W^S , W^M) were quantified.

Results: T2DM presented higher PIP, W^S , W^M and W_3 , while W^H and W_1 was lower compared with healthy ($p < 0.05$). Moreover, a positive moderate correlation was found between W^H and root mean square of the successive R-R differences (RMSSD) and high frequency (HF) indices. In contrast, a negative moderate correlation was found between W^S and W^M with RMSSD and HF indices.

Conclusions: T2DM have increased fragmentation patterns, and words grouped by inflection type are more closely related to HRV. The HRF approach might be useful to assess heart rate dynamic abnormalities in males with type 2 diabetes.

1. Introduction

Heart rate fragmentation (HRF) is a new approach that extracts information from the dynamics of heartbeat intervals [1]. It is proposed to evaluate ultra-rapid variability of heart rate [2]. HRF has been shown to increase with the aging process, in the presence of coronary artery disease (CAD) [1,2], and in conditions such as atrial fibrillation [3]. Furthermore, HRF was proved to be a strong predictor of adverse cardiovascular events, mortality [2,4], and an independent predictor of atrial fibrillation [3].

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a disease that markedly affects heart rate variability (HRV) [5–7]. A systematic review with meta-analysis [8] showed that T2DM is associated with a reduction in

virtually all HRV indices. The HRV changes in subjects with T2DM are primarily claimed to be a consequence of autonomic impairment, mainly due to the deleterious effects of glucose metabolism. Moreover, it was evidenced that a reduction in the cardiac vagal activity [6] precedes the sympathetic alterations in T2DM.

It is well known that diabetes is a strong risk factor for the development of CAD [9], which is a condition also known to affect HRF [1,2]. Considering that type 2 diabetes virtually alters all known indices of HRV [8] and that HRF is a new promising biomarker for anomalous heart rhythms [1,2], we hypothesized that HRF is also affected in patients with diabetes, even in the absence of clinical symptoms of cardiovascular autonomic neuropathy (CAN).

To test this hypothesis, in this study we analyzed HRF indices in

* Corresponding author.

E-mail address: mcatai@ufscar.br (A. Maria Catai).<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110223>

Received 3 October 2022; Received in revised form 8 December 2022; Accepted 12 December 2022

Available online 16 December 2022

0168-8227/© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

ANEXO B – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO – ESTUDO III

Heart & Lung 59 (2023) 23–32



Contents lists available at ScienceDirect

Heart & Lung

journal homepage: www.heartandlung.com

Cerebral oxygenation during cardiopulmonary exercise testing in cardiorespiratory diseases: A systematic review



Gabriela Aguiar Mesquita Galdino^a, Patrícia Rehder-Santos^a, Stephanie Nogueira Linares^a, Thomas Beltrame^{a,b}, Aparecida Maria Catai^{a,*}

^a Cardiovascular Physical Therapy Laboratory, Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, São Carlos, SP, Brazil

^b Samsung R&D Institute Brazil – SRBR, Campinas, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 14 June 2022

Revised 29 December 2022

Accepted 8 January 2023

Available online xxx

Keywords:

Exercise testing

Heart disease

Respiratory disease

Oxygenation

Near infrared spectroscopy

Systematic review

ABSTRACT

Background: Cardiopulmonary exercise testing (CPET) is the gold standard for analyzing cardiorespiratory fitness and integrating physiological responses. However, the presence of chronic diseases may compromise cerebral hemodynamic responses during CPET. In addition, the acute response of cerebral oxygenation during incremental CPET may identify abnormal behavior and ensure greater safety for patients with cardiovascular, respiratory, and metabolic diseases.

Objective: To summarize the cerebral oxygenation acute response during CPET of patients with cardiovascular, metabolic, or respiratory diseases.

Methods: From inception to 23rd September 2022, five databases (PubMed, SCOPUS, Web of Science, Embase and CINAHAL) were searched for cross-sectional studies performing incremental CPET and measuring the cerebral oxygenation acute response in cardiovascular, metabolic, or respiratory diseases compared with healthy individuals. The Downs and Black tool assessed the risk of bias of the studies.

Results: We included seven studies with 428 participants (305 men and 123 women), aged 43 to 70 years. Of these, 101 had heart failure NYHA II and III; 77 idiopathic dilated cardiomyopathy; 33 valvular disease; 25 coronary heart disease; 22 pulmonary arterial hypertension; 15 had severe obstructive sleep apnea (OSA) and 166 were apparently healthy. There was no eligible article with metabolic disease. There was a lower magnitude increase in cerebral oxygenation of cardiovascular patients compared with the healthy individuals during the CPET. Furthermore, pulmonary arterial hypertension patients presented increased cerebral oxygen extraction, differently to those with severe OSA.

Conclusion: Considering the heterogeneity of the included studies, patients with cardiovascular disease may suffer from reduced cerebral oxygen supply, and individuals with OSA presented lower brain oxygen extraction during the CPET. Future studies should aim for strategies to improve cerebral oxygenation to ensure greater safety at CPET of cardiovascular and OSA patients. An acute response pattern for metabolic and other respiratory diseases was not established.

© 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Cardiopulmonary exercise testing (CPET) is a well-supported assessment technique widely used around the world.¹ CPET is an

exercise test with concomitant gas exchange analysis, considered the gold standard for determining cardiorespiratory fitness and provides a comprehensive evaluation of the physiological responses involved in the exercise. The dynamic and non-invasive assessment of the integrated responses of the pulmonary, cardiovascular and skeletal muscle systems,^{1,2} to physical exercise provides relevant information for clinical decision making.³ The CPET with incremental protocols evaluate the maximum exercise tolerance and possible limiting factors, in differential diagnosis of dyspnea and prognostic analysis of cardiovascular^{3–5} and pulmonary diseases.⁶ In addition, the CPET allow the individualized determination of the predominant metabolic pathway at each increment.² Considering that this assessment induces the individual to the maximum effort, it is appropriate for assessing cerebral oxygenation acute responses.⁷

Abbreviations: CBF, cerebral blood flow; CHD, coronary heart disease; CO, cardiac output; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CPET, cardiopulmonary exercise testing; HHb, deoxyhemoglobin; HPT, hypertension; IDC, idiopathic dilated cardiomyopathy; LVEF, left ventricular ejection fraction; NIRS, near infrared spectroscopy; O₂Hb, oxyhemoglobin; OSA, obstructive sleep apnea; PaCO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide; PAH, pulmonary arterial hypertension; P_{ET}CO₂, partial pressure of end-tidal carbon dioxide; tHb, total hemoglobin; TOI, tissue oxygenation index; TSI, tissue saturation index; VD, valvular disease; V_E, ventilation; V_E/VCO₂, carbon dioxide production; V_O₂, oxygen uptake

* Corresponding author:

E-mail address: mcatai@ufscar.br (A.M. Catai).

<https://doi.org/10.1016/j.hrtng.2023.01.004>

0147-9563/© 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.

ANEXO C – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA, SENSIBILIDADE BARORREFLEXA, OXIGENAÇÃO E COMPLACÊNCIA CEREBRAL NA DIABETES MELLITUS COM NEUROPATIA AUTÔNOMICA CARDIOVASCULAR

Pesquisador: Aparecida Maria Catai

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 31784920.3.0000.5504

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Carlos/UFSCar

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.202.908

Apresentação do Projeto:

A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) é uma complicação da diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e considera-se como um fator de risco para disfunção ventricular esquerda, aterosclerose carotídea e menor sensibilidade barorreflexa (SBR) a longo prazo. Porém, não está claro a influência do comprometimento cardiovascular na complacência e oxigenação cerebral em decorrência da NAC.

Projeto de pesquisa clínico, transversal e observacional.

Serão selecionados 30 homens com DM2 com NAC e 30 homens sem NAC de 40 a 65 anos, não tabagistas e sedentários.

As avaliações ocorrerão em quatro encontros e serão avaliados a função cardíaca, espessura da carótida, complacência e oxigenação cerebrais, sensibilidade barorreflexa, capacidade aeróbica, composição corporal e entrevista. A coleta de sangue verificará os níveis de colesterol, hemograma, glicemia e a concentração da proteína c-reativa.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Os objetivos primários desse projeto de pesquisa são caracterizar a função ventricular esquerda, a modulação autonômica cardiovascular, pressão intracraniana não invasiva e a oxigenação cerebral

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

UF: SP

Município: SAO CARLOS

CEP: 13.565-905

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 4.202.908

Orçamento	orcamento.pdf	14:17:04	Catai	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostO.pdf	12/05/2020 14:13:21	Aparecida Maria Catai	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 10 de Agosto de 2020

Assinado por:
ADRIANA SANCHES GARCIA DE ARAUJO
 (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