



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

CLAUDIO DONISETTE DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR E DA
RIGIDEZ ARTERIAL DE INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2**

São Carlos-SP
2023

CLAUDIO DONISETTE DA SILVA

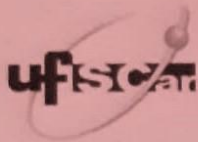
AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR E DA
RIGIDEZ ARTERIAL DE INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Fisioterapia, área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia. Projeto desenvolvido com apoio da CAPES.

Orientadora: Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes
Coorientadora: Profa. Dra. Aparecida Maria Catai

São Carlos-SP
2023

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) e Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV) – Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico (NUPEF) do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). Projeto desenvolvido com apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento 001 e da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) processo 2015/12763-4.



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 do candidato Cláudio Donisete da Silva, realizada em 28/02/2023.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai (UFSCar)

Profa. Dra. Meliza Goi Roscani (UFSCar)

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

Prof. Dr. Emmanuel Gomes Ciolac (UNESP)

Prof. Dr. Guilherme Peixoto Tinoco Arêas (UFAM)

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

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.

São Carlos, 28 de fevereiro de 2023.

Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes (Orientadora)

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai (Coorientadora)

Claudio Donisete da Silva
(Candidato ao título de Doutor)

Dedico esse trabalho a minha filha Luana, minha inspiração, por todo amor, carinho e incentivo. Sem você essa conquista não seria possível.

AGRADECIMENTOS

Mais uma etapa importante de minha vida está chegando ao fim e é claro que sozinho eu jamais teria conseguido. Por isso, abaixo eu agradeço todas as pessoas que fizeram parte dessa história.

Primeiramente, gostaria de agradecer minha filha Luana, que mesmo com a pouca idade, teve muita força para suportar minhas inúmeras horas de trabalho e ausência nesse período. Teve também muita paciência e compreensão pelas inúmeras vezes em que trabalhava aos finais de semana, ou mesmo durante as noites, e não podíamos aproveitar juntos. Agradeço pelas vezes em que se sentou junto comigo enquanto eu estudava e até mesmo pelos ensaios das minhas apresentações que você assistiu.

Agradeço aos meus pais, João e Aparecida, pelo incentivo de sempre nas minhas escolhas tanto pessoais como profissionais, pela amizade, carinho, atenção e amor. Por me fazer acreditar nos meus sonhos. E principalmente pelo apoio na criação da minha querida Luana. Agradeço ao meu irmão Reinaldo e minha irmã Ana Lucia, pelas conversas nas horas mais difíceis, nos momentos de aperto. Reinaldo mesmo de longe acompanhando e ajudando em tudo que foi possível e Ana Lucia, sempre presente e disposta a qualquer momento. Obrigado aos dois pelo carinho, amizade e parceria sempre.

Janaina, minha esposa, grande parceira e amiga de longa data. Esteve bem perto nos três últimos anos do doutorado e muito presente na construção desta tese, acompanhando todas as minhas angústias e meu desespero, principalmente nas fases finais. Foi minha grande incentivadora, me ajudando de todas as formas durante esse processo. Muito obrigado pelo amor e parceria de sempre.

Todos os meus familiares, tios e primos, obrigado pelo apoio e incentivo que sempre me deram, agradeço pelas visitas que me fizeram nesse período distante e pela compreensão da minha ausência em alguns dos nossos encontros de família. Agradeço também meu cunhado Cilas e minha sobrinha Liliane.

Aos meus enteados, André e Gustavo, pelo apoio e compreensão durante esse período de muita ausência.

Minha orientadora, professora Renata, que me acolheu em seu laboratório e acreditou em nosso projeto. Muito obrigado pela confiança e por todas as oportunidades de aprendizado que me proporcionou nesse período, que foram muitas. Obrigado pelos ensinamentos, pela sua paciência e atenção. Tenho um grande orgulho de chamar de minha Orientadora e uma grande admiração pelo seu trabalho. Obrigado pela paciência e compreensão.

Minha coorientadora Professora Catai, grande amiga, muito obrigado por acreditar em mim. Você esteve ao meu lado em todos os momentos, desde o mestrado, com toda sua experiência e sabedoria. Muito obrigado pelos ensinamentos, correções, amizade, carinho e paciência.

Minhas amigas Letícia e Laura, obrigado pela confiança e pela oportunidade de estar com vocês durante uma fase muito importante da carreira acadêmica de vocês e da minha. Tenho certeza de que, com vocês, eu aprendi muito mais do que ensinei.

Agradeço imensamente aos meus amigos Étore e Rafaela. Sem vocês, com certeza esse trabalho não teria acontecido. Me acolheram na casa de vocês por várias noites para que eu conseguisse completar minha coleta de dados.

Gabi, minha companheira de coleta, amiga que muito me ensinou. Parceira nas horas de estudos e de análise dos dados. Sem sua ajuda esse trabalho não se completaria!

Ao grande parceiro Raphael. Você foi um grande incentivador de todos os momentos. Mesmo distante você foi essencial para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço minha amiga Patrícia Rehder, grande parceira para todos os momentos. Obrigado pelas muitas conversas de apoio, pelos ensinamentos e por estar sempre presente.

Minha parceira Clara, início de tudo, muito obrigado pelo convite para entrar nessa jornada com você. Em um momento em que estava perdido, foi você que me incentivou e me deu grande apoio. Sem você não teria nem iniciado esse trabalho.

A, toda equipe dos meus dois laboratórios LFCV/NUPEF e LACAP. Agradeço por todos os momentos, coletas, festas, reuniões e discussões. Vocês foram muito importantes durante esse período. Obrigado por todos os ensinamentos e por estarem sempre dispostos a me ajudar. Sem a ajuda de todos vocês, nada seria possível.

Agradeço também todas as amizades feitas aqui no Departamento de Fisioterapia. Agradeço todos os alunos e professores do programa que me deram a oportunidade de aprender.

Meu agradecimento as professoras Juliana Milan-Mattos e Luciana Di Thomazzo Luporini, membros da minha banca de qualificação. Muito obrigado pelas dicas e sugestões. Sem elas esse trabalho não teria sido finalizado.

Agradeço a banca avaliadora desta tese, por aceitarem o convite e estarem dispostos a dar toda a contribuição para melhoria deste trabalho.

Agradeço também à CAPES pelo apoio financeiro por meio da bolsa concedida e ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia pelo auxílio dado durante esses dois anos.

Aos meus amigos Nelson e Claudinha, que nunca desistiram da nossa amizade mesmo com toda a dificuldade para podermos realizar um encontro. Nelson agora um pouco mais distante. Aos amigos da ginástica que mesmos distantes sempre me deram apoio e a oportunidade de continuar vivenciando essa modalidade que tanto gosto. Obrigada pela amizade e pelo carinho de todos.

Por fim, agradeço a todos os participantes deste trabalho. Sem a colaboração de vocês nada disso seria possível.

RESUMO

Introdução: Os problemas do sistema cardiovascular são amplamente estudados na população acometida pelo diabetes mellitus tipo 2 (DM2), entre esses problemas estão os relacionados a modulação autonômica cardiovascular (MAC), acessada por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) variabilidade da pressão arterial (VPA) e sensibilidade barorreflexa (SBR) bem como dos problemas relacionados a rigidez arterial (RA). Além disso, sabe-se que a respiração exerce grande influência sobre o sistema cardiovascular e o acoplamento, i.é, a relação entre esses dois sistemas também pode estar prejudicada no paciente DM2. Assim, a presente tese teve como objetivo investigar a relação entre a MAC e a RA e se o acoplamento cardiorrespiratório (ACR) pode apresentar prejuízos na população DM2. Esta tese é composta por dois estudos, apresentados a seguir: **Estudo 1: Objetivo:** Investigar a existência de associação entre RA e VPA em pacientes DM2 e verificar se níveis mais elevados de RA impactam as respostas autonômicas nessa população. **Métodos:** participaram do estudo, 74 indivíduos com diagnóstico clínico de DM2, de ambos os sexos e com idade entre 40 e 65 anos. Estes foram divididos em dois grupos tendo como determinante o nível de RA identificado pelo valor da velocidade de onda de pulso (VOP), em grupo rigidez arterial (GRA n=13) e grupo não rigidez arterial (GSRA, n=61). A RA foi avaliada pela VOP usando o dispositivo SphygmoCor® com transdutores posicionados sobre as artérias carótida direita e femoral direita e pela análise da onda de pulso para obter o índice de aumento (AIx) e o índice de aumento corrigido para uma frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto (AIx@75). A VPA foi avaliada batimento a batimento por foto pletismografia com a utilização equipamento Finometer (Finometer Pro, Finapres Medical Systems). Para análise estatística, o teste de correlação de Pearson ou Spearman foi usado conforme apropriado e ANOVA two way foi realizado para identificar diferenças entre os grupos. **Resultados:** Pacientes com DM2 apresentaram correlação significativa entre RA e índice VPA. A média encontrada de VOP quando avaliado o grupo todo foi de $5,94 \pm 1,96$ m/s, e quando divididos em grupos as médias foram, GRA $8,90$ (8,27-9,85) e GSRA $5,20$ (4,58-5,97) m/s. Além disso, os grupos apresentaram diferenças na variabilidade da frequência cardíaca e na sensibilidade barorreflexa. **Conclusão:** Em indivíduos com DM2, o índice de rigidez arterial avaliado apresentou associação significativa com a VPA. **Estudo 2: Objetivo:** avaliar o ACR em pacientes DM2 e indivíduos saudáveis e testar a hipótese de que esse método pode fornecer conhecimento adicional às informações obtidas por meio da variabilidade da frequência cardíaca, tanto por métodos lineares e não lineares. **Métodos:** Participaram deste estudo indivíduos com diagnóstico de DM2 (GDM2=32) e um grupo controle com sujeitos aparentemente saudáveis (GC=32). Para análise do ACR, o eletrocardiograma, a pressão arterial não invasiva e o movimento respiratório torácico foram registrados em repouso em decúbito dorsal e em posição ortostática após manobra postural ativa. As séries batimento a batimento do período cardíaco e da pressão arterial sistólica foram analisadas com o sinal do movimento respiratório por meio de uma abordagem tradicional não causal, a função de coerência ao quadrado (k^2). ANOVA de duas vias de modelo misto foi usada para comparar os grupos e a análise post-hoc foi realizada usando o teste de Tukey. Nesta amostra de DM2, não foram observadas diferenças na VFC quando comparados ao grupo controle saudável, mas os pacientes com DM2 apresentaram redução no ACR de repouso. **Conclusão:** Concluímos que em pacientes com DM2 o ACR, refletido pela função de coerência ao quadrado, já pode estar comprometido antes mesmo das alterações da VFC. **Palavras-chave:** Sistema Cardiovascular. Diabetes Mellitus tipo 2. Frequência Cardíaca.

ABSTRACT

Background: Cardiovascular system problems are widely studied in the population affected by type 2 diabetes mellitus (T2DM), among these problems are those related to cardiovascular autonomic modulation (MAC), assessed through heart rate variability (HRV) blood pressure variability (BPV) and baroreflex sensitivity (BRS) as well as problems related to arterial stiffness (AS). Furthermore, it is known that breathing exerts a great influence on the cardiovascular system and the coupling between these two systems may also be impaired in T2DM patients. Thus, the present thesis aimed to investigate the relationship between MAC and AS and whether cardiorespiratory coupling (CRC) can present damage in the T2DM population. This thesis consists of two studies, presented below: **Study 1: Objective:** To investigate the existence of an association between AS and BPV in T2DM patients and to verify whether higher levels of AS impact autonomic responses in this population. **Methods:** 74 individuals with a clinical diagnosis of T2DM participated in the study, of both sexes and aged between 40 and 65 years. These were divided into two groups based on the level of AS identified by the pulse wave velocity (PWV) value, in the AS group (ASG n=13) and in the non-arterial stiffness group (NASG, n=61). AS was assessed by PWV using the SphygmoCor® device with transducers positioned over the right carotid and right femoral arteries and by pulse wave analysis to obtain the augmentation index (AIx) and the augmentation index corrected for a heart rate of 75 beats per minute (AIx@75). BPV was evaluated beat to beat by photo plethysmography using Finometer equipment (Finometer Pro, Finapres Medical Systems). For statistical analysis, Pearson's or Spearman's correlation test was used as appropriate and two-way ANOVA was performed to identify differences between groups. **Results:** Patients with T2DM showed a significant correlation between AS and BPV index. The mean PWV found when evaluating the whole group was 5.94 ± 1.96 m/s, and when divided into groups the means were ASG 8.90 (8.27-9.85) and NASG 5.20 (4.58-5.97) m/s. In addition, the groups showed differences in heart rate variability and baroreflex sensitivity. **Conclusion:** In individuals with T2DM, the assessed AS index showed a significant association with BPV. **Study 2: Objective:** to evaluate the CRC in T2DM patients and healthy individuals and test the hypothesis that this method can provide additional knowledge to the information obtained through HRV, both by linear and non-linear methods. **Methods:** Individuals diagnosed with T2DM2 (T2DM=32) and a control group with apparently healthy subjects (CON=32) participated in this study. For CRC analysis, the electrocardiogram, non-invasive blood pressure and thoracic respiratory movement were recorded at rest in the supine position and in the standing position after an active postural maneuver. Beat-to-beat series of cardiac period and systolic blood pressure were analyzed with the respiratory movement signal using a traditional non-causal approach, such as the squared coherence function (k^2). Two-way mixed-model ANOVA was used to compare groups and post-hoc analysis was performed using Tukey's test. In this T2DM sample, no differences in HRV were observed when compared to the healthy control group, but T2DM patients showed a reduction in resting CRC. **Conclusion:** We conclude that in patients with T2DM, the ACR, reflected by the squared coherence function, may already be compromised even before the changes in HRV.

Key-word: Cardiovascular system, Type 2 Diabetes Mellitus. Heart Rate.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1- Ilustração da avaliação de rigidez arterial com a utilização do equipamento SphigmoCor (Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar-DFisio-UFSCar)..... 38
- Figura 2 - Captação dos Sinais. Ilustração da tela de captação dos sinais eletrocardiográficos (Figura 2a), das ondas de pressão arterial (pressão de pulso) (Figura 2b), dos movimentos respiratórios (Figura 2c) e da frequência respiratória (derivada do sinal dos movimentos respiratórios) (Figura 2d) de um dos participantes do estudo, obtidos por meio do software LabChart 7 Pro, versão 7.2.1 (ADInstruments, Austrália).
..... 39
- Figura 3- Ilustração do protocolo experimental. Posição supina (REST) (Figura 2A) e na posição ortostática (STAND) (Figura 2B) durante a captação simultânea dos sinais do eletrocardiograma, da pressão de pulso e dos movimentos respiratórios de um voluntário estudado. (Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular-DFisio-UFSCar). ... 40
- Figura 4- Ilustração do método da análise simbólica. Adaptado de Guzzetti, et al., 2005
..... 41
- Figura 5- Correlação entre os parâmetros de rigidez arterial e o índice de modulação autonômica cardiovascular. $AIx@75$: índice de aumento corrigido pela frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto, SBR: sensibilidade barorreflexa, VPA: variabilidade da pressão arterial. 44
- Figura 6- Apresentação gráfica das variáveis para os grupos DM2 e CON nas duas situações experimentais (supino e ortostatismo). Dados apresentados em média do Z-Score de cada grupo. Valores maiores são observados na periferia, enquanto valores menores são observados próximo ao centro do gráfico. A análise estatística foi realizada, em dados brutos transformados, com ANOVA one-way e post-hoc de Tukey com $P < 0,05$. Figura feita no Excel 2007. 59
- Figura 7- Representação gráfica dos índices do controle autonômico. Os gráficos de barras verticais 7A mostram $K^2HP-RM(RF)$, 7B, 7C e 7D mostram LF(nu), HF(nu) e razão LF/HF, 7E e 4F mostram SBR e SEQ% em função da condição experimental (ou seja, REST e STAND) nos dois grupos considerados. Os valores são apresentados como média \pm desvio padrão. O símbolo § indica uma diferença significativa entre os grupos na mesma condição (REST e STAND) e o símbolo * indica uma diferença significativa no grupo controle após a manobra postural ativa (ou seja, REST para STAND) com $p < 0,05$ REST – posição supina, STAND – posição ortostática..... 60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características basais dos participantes.....	43
Tabela 2 - Índices autonômicos cardiovasculares.	45
Tabela 3- Características dos pacientes do estudo.....	58
Tabela 4 - Índices autonômicos cardiovasculares	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

α SEQ – Alfa da sequência

%SEQ – Porcentagem de sequências

ACR – Acoplamento Cardiorrespiratório

AIx – Índice de aumento

AIx@75 - Índice de aumento corrigido para frequência cardíaca de 75 bpm

ANOVA – Análise de variância

AOP – Análise de onda de pulso

AP – Pressão de aumento

ASR – Arritmia sinusal respiratória

BPM – Batimentos por minuto

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CONSORT – *Consolidated Standards of Reporting Trials*

DM – Diabetes Mellitus

DM2 – Diabetes Mellitus Tipo 2

DCV - Doenças cardiovasculares

ECG – Eletrocardiograma

FATMAX – Ponto de máxima oxidação de gordura

FC – Frequência cardíaca

GC - Grupo controle

GRA – Grupo com rigidez arterial

GSRA – Grupo sem rigidez arterial

HbA1c – hemoglobina glicada

HF – Banda de alta frequência

HFnu - Banda de alta frequência em unidades normalizadas

HOMA – modelo de homeostase

IMC – Índice de massa corporal

iRR – Intervalo entre duas ondas R do eletrocardiograma

K^2 – Função de coerência ao quadrado

K^2_{HP-RM} – Coerência entre período cardíaco e movimento respiratório

LACAP – Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar

LFCV – Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular

LF – Banda de baixa frequência

LFnu - Banda de baixa frequência em unidades normalizadas

LF/HF – Balanço simpato-vagal

MAC – Modulação autonômica cardiovascular

MC5 – Disposição dos eletrodos do eletrocardiograma

mmHg – Milímetro de mercúrio

mmHg^2 – Milímetro de mercúrio ao quadrado

NAC – Neuropatia autonômica cardiovascular

PA – Pressão arterial

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

PP – Pressão de pulso

PPc – Pressão de pulso central

PPG-FT – Programa de Pós-graduação em Fisioterapia

RA – Rigidez arterial

RM – Movimento respiratório

SBR – Sensibilidade barorreflexa

SCV – Sistema cardiovascular

SNA – Sistema nervoso autonômico

UFSCar – Universidade Federal de São Carlos

VFC – Variabilidade da frequência cardíaca

VOP – Velocidade de onda de pulso

VPA – Variabilidade da pressão arterial

SUMÁRIO

1.	PREFÁCIO	19
	1.1 Atividades desenvolvidas durante o período do curso	20
	1.1.1 Projeto de extensão:.....	20
	1.1.2 Coorientação de Trabalho de Graduação.....	20
	1.1.3 Coorientação de Iniciação Científica.....	20
	1.1.4 Participação em Bancas de Trabalho de Graduação.....	21
	1.2 Artigos completos publicados em periódicos	21
	1.3 Artigos completos relacionados a Tese submetidos em periódicos	23
	1.4 Participação em outros manuscritos submetidos	23
	1.5 Resumos publicados em anais de congressos	23
	1.6 Resumos expandidos publicados em anais de congressos	25
	1.7 Capítulos de livro publicados.....	25
2	CONTEXTUALIZAÇÃO	26
	2.1 REFERÊNCIAS.....	30
3	ESTUDO 1 Modulação autonômica cardiovascular e rigidez arterial em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (Versão em português com inserção de ilustrações e detalhamento das descrições)	32
	Resumo	33
	Abstract	34
	3.1 Introdução	35
	3.2 Métodos.....	36
	3.3 Resultados.....	42
	3.4 Discussão.....	46
	3.5 REFERÊNCIAS.....	48

4 ESTUDO 2 Acoplamento cardiorrespiratório e detecção precoce de disfunção autonômica cardíaca em diabéticos tipo 2 (Versão em português com inserção de ilustrações e detalhamento das descrições)	50
Resumo	51
Abstract	52
4.1 Introdução	53
4.2 Métodos	55
4.3 Resultados	58
4.4 Discussão	62
4.5 Conclusão	64
4.6 REFERÊNCIAS	65
5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
ANEXO A	70
ANEXO B.....	72

1. PREFÁCIO

A presente tese foi desenvolvida pelo estudante Claudio Donisete da Silva sob orientação da Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes e com coorientação da Profa. Dra. Aparecida Maria Catai, ambas vinculadas ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia – PPGFT (conceito 7 CAPES), no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) e no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV). Com enfoque na área de concentração “Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia” e mais especificamente na linha de pesquisa “Fisioterapia Cardiovascular, Respiratória, Fisiologia do Exercício e Desempenho Funcional”.

A proposta inicial desta tese visava avaliar os efeitos de 12 semanas de treinamento aeróbio em esteira na intensidade de máxima oxidação de gordura (FATMAX) sobre a rigidez arterial e o controle autonômico de pacientes diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2. A proposta foi desenvolvida durante o período do processo seletivo para o doutorado e foi aprimorada durante o primeiro ano do doutorado, por meio das sugestões das orientadoras, sendo aprovado pela banca de qualificação no final do primeiro ano (2019). Após a qualificação, foram iniciadas as triagens, avaliações e as sessões de treinamento dos pacientes quando a pandemia da COVID-19 iniciou obrigando a paralisação de todos os projetos de pesquisa que estavam vigentes e, portanto, a proposta para o curso de doutorado necessitou ser modificada chegando ao formato atual.

Conforme normas do PPG-FT da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), a tese precisa ser composta pelos manuscritos desenvolvidos e submetidos a periódicos científicos como produtos do curso de doutorado. Desta forma, esta tese é formada por dois manuscritos como objetivo avaliar o perfil cardiovascular do paciente diagnosticado com diabetes mellitus tipo 2 mais especificamente relacionado ao controle autonômico cardiovascular e a rigidez arterial desses pacientes.

1.1 Atividades desenvolvidas durante o período do curso

1.1.1 Projeto de extensão:

- a) “Saúde cardiovascular” - objetivo identificar fator de risco cardiovascular (rigidez das artérias) além de educar/orientar indivíduos com diabetes mellitus sobre os achados de risco e estratégias de otimização da saúde cardiovascular. Para tanto, foi oferecida avaliação e educação em saúde no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar da UFSCar em indivíduos com diagnóstico de diabetes mellitus. Foi realizada a avaliação da condição da rigidez arterial e a partir destas informações os profissionais e o estudante de graduação orientaram o indivíduo e sua família quanto ao risco e o cuidado com a saúde cardiovascular (Período – 2019)

1.1.2 Coorientação de Trabalho de Graduação

- a) Gabriel de Andrade Souza (TG I, II e III) - Intitulado “Modulação autonômica cardíaca e capacidade cardiorrespiratória em pacientes com diabetes mellitus tipo 2”. (Período – 2019)
- b) Letícia Menegalli Santos (TG I, II e III) – Intitulado “Marcadores de potência circulatória e ventilatória em pacientes com diabetes mellitus: influência do controle glicêmico”. (Período – 2020-2022)
- c) Laura Beatriz Lorevice (TG I) – Intitulado “Rigidez arterial e potência circulatória no diabetes mellitus: investigação de marcadores prognósticos cardiovasculares estáticos e dinâmicos”. (Período – 2020-2021)

1.1.3 Coorientação de Iniciação Científica

- a) Laura Beatriz Lorevice. Intitulado “Rigidez arterial e potência circulatória no diabetes mellitus: investigação de marcadores prognósticos cardiovasculares estáticos e dinâmicos”. (Período – 2020-2021)
- b) Letícia Menegalli Santos. Intitulado “Caracterização de componentes hemodinâmicos e ventilatórios no exercício físico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com bom e pobre controle glicêmico: estudo da potência circulatória e potência ventilatória”. (Período – 2020-2021)

- c) Letícia Menegalli Santos. Intitulado “Hemodinâmica periférica e central e sua relação com o perfil glicêmico e lipídico: investigação com foco ao cuidado cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus”. (Período – 2021-2022)

1.1.4 Participação em Bancas de Trabalho de Graduação

- a) **Participação em banca de trabalho de graduação** da estudante Maria Julia Checo Melger “Modulação autonômica cardíaca e a influência das drogas vasoativas frente à mobilização passiva em pacientes com choque séptico”. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade Federal de São Carlos.

1.2 Artigos completos publicados em periódicos

- a) **SILVA, C. D.**; ABREU, RAPHAEL. M.; REHDER-SANTOS, PATRÍCIA; NORONHA, M.; CATAI, A. M. Can respiratory muscle training change the blood pressure levels in hypertension? A systematic review with meta-analysis. SCANDINAVIAN JOURNAL OF MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS, v. 31, p. 1384-1394, 2021.
- b) Raphael Martins de Abreu, Alberto Porta, Patricia Rehder-Santos, Beatrice Cairo, Camila Akemi Sakaguchi, **Claudio Donisete da Silva**, Étore De Favari Signini, Juliana Cristina Milan-Mattos, Aparecida Maria Catai. CARDIORESPIRATORY COUPLING STRENGTH IN ATHLETES AND NON-ATHLETES. Respiratory Physiology & Neurobiology, 2022
- c) SANTOS, L. M.; **SILVA, C. D.**; LOREVICE, L. B.; MONTEIRO, C. I.; RICCI, P. A.; BORGHI-SILVA, A.; Mendes, R. G. CIRCULATORY AND VENTILATORY POWER MARKERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: INFLUENCE OF GLYCEMIC CONTROL. European Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2022.
- d) MONTEIRO, C. I.; SIMOES, R. P.; HEUBEL, A. D.; **SILVA, C. D.**; RICCI, P. A.; PETRONILHO, A.; BORGHI-SILVA, A.; Mendes, R. G. Arterial stiffness can predict cardiorespiratory fitness in type 2 diabetic patients? European Journal of Clinical and Experimental Medicine, v. 20, p. 28-35, 2022.
- e) REHDER-SANTOS, P.; ABREU, R. M.; SIGNINI, E. F.; **SILVA, CLAUDIO D.**; SAKAGUCHI, C. A.; DATO, C. C.; CATAI, A. M. Moderate- and High-Intensity Inspiratory Muscle Training Equally Improves Inspiratory Muscle Strength and Endurance; A Double-Blind Randomized Controlled Trial. International Journal of Sports Physiology and Performance, v. x, p. 1-9, 2021.

- f) MONTEIRO, C. I.; SIMOES, R. P.; GOULART, C. L.; **SILVA, C. D.**; BORGHI-SILVA, A.; Mendes, R. G. Arterial stiffness in type 2 diabetes: determinants and indicative of a discriminative value. *Clinics*, v. 76, p. e2172, 2021.
- g) CAIRO, BEATRICE.; ABREU, R. M.; BARI, VLASTA.; GELPI, F.; DE MARIA, BEATRICE.; REHDER-SANTOS, P.; SAKAGUCHI, CAMILA A.; **SILVA, C. D.**; SIGNINI, E. F.; CATAI, A. M.; PORTA, ALBERTO. Optimizing phase variability threshold for automated synchrogram analysis of cardiorespiratory interactions in amateur cyclists. *PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY A-MATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES*, v. 379, p. 1, 2021.
- h) SAKAGUCHI, CAMILA A.; NIEMAN, DAVID C.; F. SIGNINI, ETORE; M. DE ABREU, RAPHAEL; **SILVA, CLAUDIO D.**; REHDER-SANTOS, PATRÍCIA; CAROSIO, MARIA G. A.; M. MARIA, ROBERTA; DATO, CARLA C.; DE ARAÚJO, HELOISA S. S.; VENÂNCIO, TIAGO; FERREIRA, ANTÔNIO G.; CATAI, APARECIDA M. Chronic Influence of Inspiratory Muscle Training at Different Intensities on the Serum Metabolome. *METABOLITES*, v. 10, p. 78, 2020.
- i) ABREU, RAPHAEL MARTINS DE; CATAI, APARECIDA MARIA; CAIRO, BEATRICE; REHDER-SANTOS, PATRICIA; **SILVA, CLAUDIO DONISETE DA**; SIGNINI, ÉTORE DE FAVARI; SAKAGUCHI, CAMILA AKEMI; PORTA, ALBERTO. A Transfer Entropy Approach for the Assessment of the Impact of Inspiratory Muscle Training on the Cardiorespiratory Coupling of Amateur Cyclists. *Frontiers in Physiology*, v. 11, p. 78, 2020.
- j) SIGNINI, ÉTORE F.; NIEMAN, DAVID C.; **SILVA, CLAUDIO D.**; SAKAGUCHI, CAMILA A.; CATAI, APARECIDA M. Oxylipin Response to Acute and Chronic Exercise: A Systematic Review. *METABOLITES*, v. 10, p. 264, 2020.
- k) MARTINS DE ABREU, RAPHAEL; PORTA, ALBERTO; REHDER-SANTOS, PATRICIA; CAIRO, BEATRICE; **DONISETE DA SILVA, CLAUDIO**; DE FAVARI SIGNINI, ÉTORE; SAKAGUCHI, CAMILA AKEMI; CATAI, APARECIDA MARIA. Effects of inspiratory muscle training intensity on cardiovascular control in amateur cyclists. *AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY*, v. 317, p. R891-R902, 2019
- l) Lisiane Fernanda Simeão-de-Azevedo; André Pontes-Silva; Renata Gonçalves Mendes; **Claudio Donisete-da-Silva**; Walkiria Shimoya-Bittencourt; Jussara Almeida de Oliveira Baggio; Maria Cláudia Gonçalves; Daniel Santos Rocha; Almir Vieira Dibai-Filho; Daniela Bassi-Dibai, Brazilian version of the Kidney Symptom Questionnaire (KSQ): Adaptation and cross-cultural validation. *Aceito*

para publicação no periódico: Revista da Associação Médica Brasileira – IF 1,712 – Qualis B1

1.3 Artigos completos relacionados a Tese submetidos em periódicos

- a) **Claudio 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. Can cardiorespiratory coupling provide early detection of cardiac autonomic dysfunction in type 2 diabetic? Submetido a Respiratory Physiology and Neurobiology
- b) **Claudio D. da SILVA**; Étore F. SIGNINI; Raphael M. de ABREU; Juliana C. MILAN-MATTOS; Viviane CASTELLO-SIMÕES; Aparecida M. CATAI; Renata G. MENDES. Cardiovascular autonomic control in type 2 diabetes: a systematic review. Submetido a Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.
- c) **Claudio D. da SILVA**; A M. Catai; R M. de Abreu; C. I. Monteiro; G. A. M. Galdino; L M. Santos; R G. Mendes. Submetido a Journal of Diabetes and Its Complications

1.4 Participação em outros manuscritos submetidos

- a) Signini, Étore F.; Rehder-Santos, Patrícia; Abreu, Raphael M.; Sakaguchi, Camila A.; **Silva, Claudio D.**; Carneiro, Renato L.; Catai, Aparecida M. Physiological systems and their responses to respiratory effort maintenance during a progressive inspiratory threshold loading test in apparently healthy male cyclists. Submetido a Scientific Report.

1.5 Resumos publicados em anais de congressos

- a) LOREVICE, L. B.; **SILVA, C. D.**; SANTOS, L. M.; MONTEIRO, C. I.; PETRONILHO, A.; RICCI, P. A.; BORGHI-SILVA, A.; Mendes, R. G. RIGIDEZ ARTERIAL E POTÊNCIA CIRCULATÓRIA NO DIABETES MELLITUS: INVESTIGAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS CARDIOVASCULARES ESTÁTICOS E DINÂMICOS. In: 41º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2021, São Paulo. Suplemento da Revista SOCESP, 2021.
- b) DE FAVARI SIGNINI, ÉTORE; MILAN-MATTOS, J. C.; REHDER-SANTOS, P.; ABREU, RAPHAEL MARTINS DE; **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. In: 41º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2021, São Paulo. Suplemento da Revista SOCESP, 2021.
- c) SANTOS, L. M.; **SILVA, C. D.**; LOREVICE, L. B.; PETRONILHO, A.; RICCI, P. A.; BORGHI-SILVA, A.; Mendes, R. G. TRABALHO CARDÍACO E EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: INFLUÊNCIA DO CONTROLE GLICÊMICO. In: XXVII Simpósio de Fisioterapia UFSCar - Fisioterapia e os Ciclos da Vida, 2021, São Carlos. Anais do XXVII Simpósio de Fisioterapia UFSCar, 2021. v. X. p. 18-18.
- d) **SILVA, C. D.**; CATAI, A. M.; SANTOS, L. M.; LOREVICE, L. B.; BORGHI-SILVA, A.; Mendes, R. G. Controle neuro-autonômico cardíaco e a capacidade cardiorrespiratória no diabetes mellitus tipo 2. In: XIII Congresso Brasileiro de Atividade Física e Saúde, 2021, Manaus. Anais do XIII Congresso Brasileiro de Atividade Física e Saúde. Santa Catarina: Rev Bras Ativ Fis Saude, 2021. v. 27. p. 18-18.
- e) SIGNINI, ÉTORE; REHDER-SANTOS, PATRÍCIA; Abreu, Raphael; Sakaguchi, Camila; **SILVA, CLAUDIO**; MARCONDES, ANA CAROLINA; RIBEIRO, BRUNO; MINATEL, VINICIUS; MILAN-MATTOS, JULIANA; CARNEIRO, RENATO; CATAI, Aparecida. Inspiratory muscle metaboreflex during a progressive inspiratory threshold loading test. In: ERS International Congress 2021 abstracts, 2021, Virtual event. Physiotherapists, 2021. v. 58. p. PA2210.
- f) SIGNINI, ÉTORE F.; Sakaguchi, Camila; Abreu, Raphael; **SILVA, CLAUDIO DONISETE DA**; Rehder-Santos, Patrícia; Dato, Carla; Carosio, Maria; Maria, Roberta; Nieman, David; Venancio, Tiago; Ferreira, Antonio; CATAI, Aparecida. Chronic Influence Of Inspiratory Muscle Training At Different Intensities On The Serum Metabolome. In: ACSM's Annual Meeting 2020, 2020, San Francisco. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2020. v. 52. p. 884-884.
- g) OLIVEIRA, I. E. G. ; SIGNINI, E. F. ; REHDER-SANTOS, P. ; **SILVA, C. D.** ; MINATEL, V. ; CATAI, A. M. . Potência Circulatória e Ventilatória de homens de meia idade com diferentes níveis de aptidão cardiorrespiratória. In: 42º Congresso da sociedade de cardiologia do estado de São Paulo, 2022, São Paulo. Suplemento da Revista SOCESP. São Paulo, 2022.
- h) ABREU, RAPHAEL M.; PORTA, ALBERTO; REHDER-SANTOS, PATRICIA; **SILVA, CLAUDIO D.**; SIGNINI, ETORE F.; MILAN-MATTOS, JULIANA; CAIRO, BEATRICE; SAKAGUCHI, CAMILA A.; CATAI, APARECIDA M. Cardiorespiratory Coupling is Associated with Exercise Capacity in Athletes. In: 2022 12th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2022, Vysoké Tatry. 2022 12th

Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2022. p. 1

1.6 Resumos expandidos publicados em anais de congressos

- a) CAIRO, BEATRICE.; ABREU, RAPHAEL MARTINS DE; BARI, VLASTA.; DE MARIA, BEATRICE.; VAINI, EMANUELE.; REHDER-SANTOS, PATRICIA; SAKAGUCHI, CAMILA A.; **SILVA, CLAUDIO D.**; SIGNINI, ETORE F.; CATAI, APARECIDA M; PORTA, ALBERTO. Effects of Inspiratory Muscle Training and Postural Challenge on Cardiorespiratory Coupling in Amateur Athletes. In: 2020 11th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2020, Pisa. 2020 11th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2020. v. 2020.
- b) ABREU, RAPHAEL. M.; PORTA, ALBERTO; REHDER-SANTOS, PATRICIA; SAKAGUCHI, CAMILA A.; **SILVA, CLAUDIO D.**; SIGNINI, ETORE F.; MILAN-MATTOS, JULIANA; CAIRO, BEATRICE.; DE MARIA, BEATRICE.; VAINI, EMANUELE.; BARI, VLASTA.; CATAI, APARECIDA M. Cardiovascular Coupling during Postural Challenge in Athletes and Non-Athletes. In: 2020 11th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2020, Pisa. 2020 11th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2020

1.7 Capítulos de livro publicados

- a) ABREU, RAPHAEL MARTINS DE; SIMOES, R. P.; **SILVA, C. D.**; ALMEIDA L. R.; NEVES, V. R.. Treinamento multicomponente aplicado à fisioterapia cardiovascular. PROFISIO: programa de atualização em fisioterapia cardiovascular e respiratória: ciclo 5. 1ed.Porto Alegre: Artmed Panamericana, 2021, v. 1, p. 11-57.
- b) GARCIA, C.; **SILVA, C. D.** GINÁSTICA ACROBÁTICA. In: Roberta Gaio; João Paulo Villas Boas. (Org.). GINÁSTICA NA ESCOLA: teoria na prática. 1ed.Curitiba: Editora APPRIS, 2021, v. 1, p. 195-215.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3915645562379689>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4989-4434>

2 CONTEXTUALIZAÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM), é um distúrbio metabólico crônico caracterizado pela perda da capacidade de produzir insulina ou de utilizá-la adequadamente devido a resistência periférica a esse hormônio. O DM é uma das principais doenças crônicas não transmissíveis existentes e classificado como a sétima principal causa de morte mundial (COBAS, 2022). Estudos recentes reportam que há cerca de 537 milhões de adultos, com idade entre 20 e 79 anos, com a doença no mundo (RHYS WILLIAMS (CHAIR), STEPHEN COLAGIURI (DEPUTY CHAIR), REEM ALMUTAIRI, PABLO ASCHNER MONTTOYA, ABDUL et al., 2019; SAEEDI et al., 2019). Ainda, a Federação Internacional de Diabetes estima que haverá 643 milhões de adultos com diabetes em 2030 e 783 milhões em 2045 (“IDF diabetes atlas - 2021 - 10th EDITION”, 2021).

Segundo a Federação Internacional de Diabetes (“IDF diabetes atlas - 2021 - 10th EDITION”, 2021), o Brasil é o sexto país em termos de incidência de DM no mundo, com 15,7 milhões de doentes adultos, com idade entre 20 e 79 anos, tendo apenas China, Índia, Paquistão, Estados Unidos e Indonésia com maiores números, com grande potencial de crescimento e com a manutenção da sexta posição em 2045 com 23,2 milhões.

O Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), que representa cerca de 90 a 95% dos casos de DM em todo o mundo (COBAS, 2022), é caracterizada pela hiperglicemia desencadeada por resistência da ação e/ou comprometimento da secreção de insulina pelas células β do pâncreas (COBAS, 2022; SAEEDI et al., 2019). A exposição crônica aos níveis elevados de glicose circulantes contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e outras complicações que impactam diretamente a capacidade funcional dos indivíduos. Sendo assim, o controle glicêmico nestes indivíduos é um dos pontos centrais para o tratamento efetivo (STOLAR, 2010).

Dentre as principais complicações decorrentes do descontrole persistente do DM2 podemos destacar as complicações micro e macro vasculares e entre elas o aumento da rigidez arterial (RA), uma vez que a hiperglicemia, relacionada com a resistência à insulina ou pela secreção prejudicada de insulina, causa alterações estruturais na parede dos vasos com consequente desenvolvimento de doenças arteriais diabéticas (CAMERON; CRUICKSHANK, 2007; PANENI et al., 2013). A RA, por si só, já é fator de risco para morbidade e mortalidade independente de outras condições

cardiovasculares, seu aumento é natural com o processo de envelhecimento e pode ser intensificado por outras comorbidades como por exemplo o DM2, que leva a alterações patológicas no leito vascular, como a biodisponibilidade reduzida de óxido nítrico, aumento do estresse oxidativo, inflamação crônica de baixo grau, aumento do tônus simpático e alterações no tipo ou estrutura de elastina e/ou colágeno na parede arterial (CAMERON; CRUICKSHANK, 2007). O aumento da produção de colágeno e sua deposição na parede arterial é facilitada pelos produtos finais de glicação avançada (do inglês “*advanced glycation end-products*” (AGEs)). Os AGEs são ligações não enzimáticas formadas entre condensados de glicose com outras moléculas, (por exemplo amino ácidos) (PANENI et al., 2013). Quando a glicemia permanece elevada por muito tempo, a formação desses AGEs passam a ser permanente e se aloca nas paredes arteriais levando a RA (ARONSON, 2003). Alvim e colaboradores (DE OLIVEIRA ALVIM et al., 2013) concluíram que o DM está associado com a RA e pode contribuir para o aumento do risco de doença cardiovascular.

A RA pode ser facilmente avaliada, de forma não invasiva, por meio da medida da velocidade de onda de pulso (VOP), que mensura o tempo de trânsito do pulso entre dois pontos selecionados (ex: carótida - femoral), em que a VOP é inversamente proporcional a distensibilidade arterial, ou seja, quanto maior a VOP menor é a distensibilidade, considerando-se então maior RA.

Diversos estudos apontam valores de referência para VOP para populações específicas, como indivíduos saudáveis (TOLEZANI et al., 2014), idosos (TOMIYAMA et al., 2003), asiáticos (YIMING et al., 2017). um estudo do nosso laboratório, conduzido por Monteiro e colaboradores (MONTEIRO et al., 2021) identificou a VOP de 7,9 m/s como valor indicativo de corte para população DM2, além disso, identificou que os participantes diabéticos com valores de VOP $\geq 7,9$ m/s possuíam também maiores valores de hemoglobina glicada (HbA1c), de obesidade e de dislipidemias que o subgrupo com valores $< 7,9$ m/s. Esses valores buscam estabelecer um ponto de corte para melhor avaliar e prever possíveis ocorrências de eventos cardiovasculares.

Outra complicação microvascular muito comum no DM2 é a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC). Esta se associa tanto a duração como a severidade da hiperglicemia (FOWLER, 2008), sendo responsável pelo aumento da mortalidade (BOULTON et al., 2005) bem como pelo aumento do risco de eventos cardiovasculares, como acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio, tanto em homens como em mulheres (LEON; MADDOX, 2015). A NAC pode ser identificada por meio de testes

autonômicos específicos (EWING; CAMPBELL; CLARKE, 1981). A NAC modifica a modulação autonômica cardiovascular (MAC) avaliada pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC), a variabilidade da pressão arterial (VPA) e a sensibilidade barorreflexa (SBR) (DE MOURA-TONELLO et al., 2016; MOURA-TONELLO et al., 2014).

Neste contexto, estudos prévios já demonstraram comprometimento no controle autonômico cardiovascular em pacientes diagnosticados com DM2, mesmo naqueles com diagnóstico recente (MICHEL-CHÁVEZ et al., 2015), sugerindo situação desfavorável quanto ao ajuste da FC à grandes variações de PA mesmo em pacientes sem diagnóstico de NAC (DE MOURA-TONELLO et al., 2016). Outro estudo observou interessante, que os níveis glicêmicos correlacionam-se inversamente com a VFC, destacando que o pior controle da doença pode resultar em disfunção autonômica (SINGH et al., 2000). Com relação a VPA, estudos apontam que grandes flutuações estão relacionadas ao aumento da probabilidade de alterações miocárdicas, vasculares e renais além de estar associada a progressão precoce da doença aterosclerótica (HÖCHT, 2013; SANDER et al., 2000).

Com o objetivo de entender melhor a interação entre ambas as complicações anteriormente mencionadas (RA e MAC), entre elas a VFC, a SBR e a VPA, e sabendo que o sistema cardiovascular é complexo e que ambos os comprometimentos são marcadores de risco, foi desenvolvido o estudo 1, intitulado “Modulação autonômica cardiovascular e rigidez arterial em pacientes com diabetes mellitus tipo 2”, em que 74 homens e mulheres com diagnóstico de DM2 foram submetidos a avaliação da RA e da MAC.

Interessantemente, nosso estudo não encontrou valores elevados de VOP nos pacientes avaliados, no entanto outros índices que também são representativos de rigidez arterial como o índice de aumento (AIx) e o índice de aumento corrigido pela FC de 75bpm (AIx@75) se correlacionaram com índices da VPA (média e variância) confirmando a hipótese de que ambas as complicações progridem paralelamente e uma pode influenciar a outra.

Com base em estudos existentes que avaliaram outros aspectos do controle autonômico cardiovascular em diversas populações, encontramos no acoplamento cardiorrespiratório (ACR) um importante marcador de comprometimento do controle autonômico, podendo ser esse um antecessor da disfunção autonômica cardíaca. O controle da FC é fortemente influenciado pela respiração que leva a variações na VFC de forma síncrona com os ciclos respiratórios. O entendimento da regulação entre sistema

respiratório e o coração vem sendo muito estudado e pode abrir novas possibilidades clínicas. Considerando que os comprometimentos macro e microvasculares também podem afetar os capilares alveolares levando a restrições de volumes pulmonares (CHANCE et al., 2008), que podem prejudicar essa sincronia entre os sistemas.

Assim, surgiu o outro questionamento da presente tese que deu origem ao segundo estudo intitulado “Acoplamento cardiorrespiratório e detecção precoce de disfunção autonômica cardíaca em diabéticos tipo 2”. A amostra deste estudo foi composta por 64 participantes divididos em grupo DM2 (32) e grupo controle saudável (32).

O objetivo deste estudo foi comparar o acoplamento cardiorrespiratório (ACR) entre pacientes diagnosticados com DM2 e indivíduos aparentemente saudáveis tendo como hipótese de que esse método pode fornecer conhecimento adicional às informações obtidas pela VFC, tanto por métodos lineares quanto não lineares. Como resultados, podemos observar que o ACR de pacientes com diagnóstico de DM pode estar comprometido antes mesmo das alterações da VFC. Esses efeitos podem ser explicados por alterações precoces no nível da rede respiratória central e suas interações com o impulso simpático e a modulação vagal.

Os dois estudos desenvolvidos estão apresentados nas próximas sessões desta tese, no formato de manuscritos (ambos submetidos a periódicos), traduzidos para a língua portuguesa e com a inclusão de informações e ilustrações.

2.1 REFERÊNCIAS

- ABREU, R. M. DE; CAIRO, B.; PORTA, A. On the significance of estimating cardiorespiratory coupling strength in sports medicine. **Frontiers in Network Physiology**, v. 2, 4 jan. 2023.
- ARONSON, D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. **Journal of Hypertension**, v. 21, n. 1, p. 3–12, jan. 2003.
- BOULTON, A. J. M. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 28, n. 4, p. 956–962, abr. 2005.
- CAMERON, J. D.; CRUICKSHANK, J. K. Glucose, insulin, diabetes and mechanisms of arterial dysfunction. **Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology**, v. 34, n. 7, p. 677–682, jul. 2007.
- COBAS, R. **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - Ed. 2022**. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br>>. Acesso em: 5 mar. 2022.
- 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. e0148903, 2016.
- DE OLIVEIRA ALVIM, R. et al. Impact of diabetes mellitus on arterial stiffness in a representative sample of an urban Brazilian population. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 5, n. 1, p. 45, 21 ago. 2013.
- FOWLER, M. J. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes | Clinical Diabetes. **Clinical Diabetes**, v. 26, p. 77–82, 2008.
- HÖCHT, C. **Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications**. Review Article. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/398485/>>. Acesso em: 19 jun. 2020.
- IDF diabetes atlas - 2021 - 10th EDITION**. International Diabetes Federation, , 2021. Disponível em: <<http://www.diabetesatlas.org/>>. Acesso em: 13 maio. 2022
- LEON, B. M.; MADDOX, T. M. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. **World Journal of Diabetes**, v. 6, n. 13, p. 1246–1258, 10 out. 2015.
- MICHEL-CHÁVEZ, A. et al. Heart rate and systolic blood pressure variability on recently diagnosed diabetics. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, v. 105, n. 3, p. 276–284, set. 2015.
- MONTEIRO, C. I. et al. Arterial stiffness in type 2 diabetes: determinants and indication of a discriminative value. **Clinics**, v. 76, 22 fev. 2021.
- MOURA-TONELLO, S. C. et al. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 6, n. 1, p. 13, 1 fev. 2014.

- PANENI, F. et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. **European Heart Journal**, v. 34, n. 31, p. 2436–2443, ago. 2013.
- PANENI, F. et al. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 69, n. 15, p. 1952–1967, 18 abr. 2017.
- RHYS WILLIAMS (CHAIR), STEPHEN COLAGIURI (DEPUTY CHAIR), REEM ALMUTAIRI, PABLO ASCHNER MONTTOYA, ABDUL et al. **IDF diabetes atlas**. , 2019. Disponível em: <<http://www.diabetesatlas.org/>>. Acesso em: 12 maio. 2022
- SAEEDI, P. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 157, p. 107843, nov. 2019.
- SANDER, D. et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. **Circulation**, v. 102, n. 13, p. 1536–1541, 26 set. 2000.
- SINGH, J. P. et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). **The American Journal of Cardiology**, v. 86, n. 3, p. 309–312, 1 ago. 2000.
- STOLAR, M. Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. **The American Journal of Medicine**, Current Issues in the Treatment of Type 2 Diabetes. v. 123, n. 3, Supplement, p. S3–S11, 1 mar. 2010.
- TOLEZANI, E. C. et al. Determinants of Functional and Structural Properties of Large Arteries in Healthy Individuals. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 103, p. 426–432, 29 ago. 2014.
- TOMIYAMA, H. et al. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement--a survey of 12517 subjects. **Atherosclerosis**, v. 166, n. 2, p. 303–309, fev. 2003.
- YIMING, G. et al. Reference values of brachial-ankle pulse wave velocity according to age and blood pressure in a central Asia population. **PLoS ONE**, v. 12, n. 4, p. e0171737, 12 abr. 2017.

3 ESTUDO 1 Modulação autonômica cardiovascular e rigidez arterial em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (Versão em português com inserção de ilustrações e detalhamento das descrições)

Título em inglês: Cardiovascular autonomic modulation and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus

Autores: Claudio D. da Silva; Aparecida M. Catai; Raphael M. de Abreu; Clara I. Monteiro; Gabriela. A. M. Galdino; Letícia M. Santos; Renata G. Mendes

Resumo

Objetivo: O objetivo deste estudo foi investigar a existência de relação entre rigidez arterial (RA) e variabilidade da pressão arterial (VPA) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e verificar se níveis mais elevados de RA impactam as respostas autonômicas cardiovasculares nessa população. **Métodos:** O estudo incluiu 74 indivíduos com diagnóstico clínico de DM2, de ambos os sexos e com idade entre 40 e 65 anos. Estes foram divididos em dois grupos tendo como determinante o nível de RA identificado pelo valor da velocidade de onda de pulso (VOP), em grupo rigidez arterial (GRA n=13) com valores de VOP $\geq 7,9$ m/s, e grupo sem rigidez arterial (GSRA, n=61) com valores de VOP $< 7,9$ m/s. A RA foi avaliada pela VOP usando o dispositivo SphygmoCor® com transdutores posicionados sobre as artérias carótida direita e femoral direita e pela análise da onda de pulso para obter o índice de aumento (AIx) e o índice de aumento corrigido para uma frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto (AIx@75). A VPA foi avaliada batimento a batimento por foto pletismografia com a utilização equipamento Finometer (Finometer Pro, Finapres Medical Systems). Para análise estatística, os testes de correlação de Pearson ou Spearman foram usados conforme apropriado e ANOVA *two way* foi realizado para identificar diferenças entre os grupos. **Resultados:** Pacientes com DM2 apresentaram correlação significativa entre RA e índices da VPA. A média encontrada de VOP quando avaliado o grupo todo foi de $5,94 \pm 1,96$ m/s, e quando divididos em grupos as médias foram, GRA 8,90 (8,27-9,85) e GSRA 5,20 (4,58-5,97) m/s. Além disso, os grupos apresentaram diferenças na variabilidade da frequência cardíaca, com aumento da modulação simpática em ambas as posições (posição supina e ortostatismo), além de diferença na sensibilidade do barorreflexa. **Conclusão:** Em indivíduos com DM2, o índice de rigidez arterial avaliado apresentou associação positiva com a VPA.

Palavras-chave: diabetes mellitus tipo 2; frequência cardíaca; pressão arterial, rigidez arterial

Abstract

Aim: The aim of this study was to investigate the existence of an association between arterial stiffness (AS) and blood pressure variability (BPV) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and verify whether higher AS levels impact autonomic responses in this population. **Methods:** The study included 74 individuals clinically diagnosed with T2DM, of both sexes and aged between 40 and 65 years. These were later divided into two groups having as determinant AS level, in arterial stiffness group (ASG n=13) with pulse wave velocity (PWV) value $\geq 7,9$ m/s, and no-arterial stiffness group (N-ASG, n=61) with PWV value $< 7,9$ m/s. AS was assessed by PWV methods using the SphygmoCor® device with transducers positioned immediately over the right carotid and right femoral arteries and by pulse wave analysis to obtain the augmentation index (AIx) and the augmentation index corrected to a heart rate of 75 beats per minute (AIx@75). BPV was evaluated beat by beat by photo plethysmography using Finometer equipment (Finometer Pro, Finapres Medical Systems). For statistical analysis, Pearson's or Spearman's correlation test was used as appropriate and ANOVA two way was performed to identify differences between groups. **Results:** Patients with T2DM present significant correlation between AS and BPV index. They had a mean PWV: 5.94 ± 1.96 m/s, and when divided in groups, ASG had 8.90 (8.27-9,85) and N-ASG 5.20 (4.58-5.97) m/s. Moreover, groups presented differences in heart rate variability a baroreflex sensitivity index. **Conclusion:** In subjects with T2DM, arterial stiffness assessed index showed significant association with BPV.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; heart rate; blood pressure, arterial stiffness

3.1 Introdução

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica crônica, caracterizada por hiperglicemia, resistência à insulina e/ou deficiência na produção e secreção de insulina pelas glândulas parácrinas pancreáticas na corrente sanguínea (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019). Muitos são os fatores envolvidos na fisiopatologia da doença, como predisposição genética, deficiência endógena da produção de insulina, distúrbios pancreáticos ou renais, sedentarismo e maus hábitos alimentares (MATHEUS, 2017). Em 2015, mais de 415 milhões de pessoas foram acometidas pelo DM2 em todo o mundo e estima-se que esse número aumentará para 642 milhões de indivíduos entre 20 e 79 anos em 2040 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018). Além disso, as complicações causadas pelo DM2 podem levar ao aumento da morbimortalidade, principalmente quando acomete o sistema cardiovascular (SCV) (BOULTON et al., 2005).

Dentre os vários efeitos deletérios causados pelo DM2, podemos destacar as disfunções autonômicas cardíacas (VINIK et al., 2003). Estudos anteriores foram capazes de mostrar valores alterados nos índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em pacientes diabéticos, com maiores valores nos índices representativos da modulação simpática cardíaca (MOURA-TONELLO et al., 2014) e da variabilidade da pressão arterial (VPA) em repouso (DUCHER et al., 1999). Além disso, valores reduzidos dos índices representativos da modulação autonômica parassimpática cardíaca em repouso, também tem sido observada nesses pacientes, com consequente prejuízo na sensibilidade barorreflexa (SBR) (DE MOURA-TONELLO et al., 2016). É importante ressaltar que os prejuízos na regulação autonômica cardiovascular têm sido fortemente associados a um maior risco de mortalidade e morbidade nessa população (MASER et al., 2003).

Neste contexto de risco, a avaliação da VPA tem tido uma clara contribuição no cuidado das complicações cardiovasculares, uma vez que, flutuações excessivas de VPA aumentam a probabilidade de alterações miocárdicas, vasculares e renais e contribuem para a mortalidade e eventos cardiovasculares (HÖCHT, 2013). Além disso, a VPA aumentada também está associada a progressão mais precoce de doença aterosclerótica (SANDER et al., 2000).

Outra complicação cardiovascular decorrente do DM2 é o aumento da rigidez arterial (RA), relacionada as alterações estruturais na parede do vaso provocadas pela hiperglicemia persistente, com consequente desenvolvimento de doenças arteriais

diabéticas (CAMERON; CRUICKSHANK, 2007; PANENI et al., 2013). Nesse contexto, o DM2 pode aumentar o risco de rigidez das artérias por meio de alterações patológicas no leito vascular, como redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, aumento do estresse oxidativo, inflamação crônica de baixo grau, aumento do tônus simpático e alterações no tipo ou estrutura da elastina e/ou colágeno na parede arterial (CAMERON; CRUICKSHANK, 2007).

Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar se existe relação entre VPA e RA em pacientes com DM2. Tendo como hipótese central que os participantes que apresentassem maiores valores nos índices de RA apresentariam uma maior VPA. Além disso, o objetivo secundário deste estudo foi avaliar a rigidez arterial e seu impacto nas respostas autonômicas (VFC e SBR) nesta população. Assim, destacando a importância desse conhecimento para a comunidade científica, pacientes com DM e profissionais na prática clínica, pois são parâmetros que podem ser mensuráveis de forma não invasiva a fim de identificar os grupos que podem estar predispostos a desenvolver outras complicações do sistema cardiovascular.

3.2 Métodos

Este foi um estudo observacional, transversal que seguiu as diretrizes do STROBE e foi realizado no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) e no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV) ambos do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos e os exames laboratoriais de sangue foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas da Unimed.

Os participantes foram convidados a participar deste estudo por meio de divulgação em mídia eletrônica e impressa colocada nos postos de saúde da cidade de São Carlos, além disso foi feito um levantamento nas bases de dados do laboratório e os indivíduos cadastrados que atendessem aos critérios de inclusão foram convidados a realizar os procedimentos experimentais. Sendo assim, puderam participar deste estudo, indivíduos de ambos os sexos, com diagnóstico prévio de DM2, com idade entre 40 e 65 anos (MATHEUS, 2017). Os critérios para não inclusão foram: fumantes; alcoólatras ou usuários de drogas ilícitas. Além disso, foram excluídos participantes que apresentavam alterações no eletrocardiograma (ECG) [isquemia, sobrecargas, arritmias graves (como: taquicardia ventricular) e distúrbios de condução], participantes que não apresentavam

nível de compreensão suficiente para compreender a rotina dos protocolos. Após o esclarecimento de todas as dúvidas dos participantes e a livre aceitação em participar da pesquisa, todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as normas do Conselho Nacional de Saúde (resolução 466/2012). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSCar sob o CAAE nº: 90754318.0.0000.5504, sendo então realizadas todas as avaliações descritas a seguir.

Todos os participantes realizaram exame laboratorial de sangue para as seguintes variáveis: hemograma completo, perfil glicêmico insulínico (glicemia de jejum e insulinemia e hemoglobina glicada - HbA1c) e lipídico (colesterol total e frações e triglicerídeos).

Avaliação da rigidez arterial:

A avaliação da RA foi realizada pelo método da velocidade da onda de pulso (VOP). As ondas de pulso foram obtidas por via transcutânea utilizando o aparelho SphygmoCor® (AtCor Medical Pty Ltd, Austrália). Foram colocados transdutores na topografia da artéria carótida direita, localizada por palpação até o ponto onde o pulso era mais forte, e na artéria femoral direita, localizada na coxa direita o mais proximal possível. O SphygmoCor utiliza a onda R do ECG e a base da onda de pulso para calcular o tempo e a velocidade, em m/s, que a onda leva para percorrer esse trecho, ou seja, a distância percorrida pelas ondas entre a artéria carótida e a femoral direita, considerando velocidade limite de 7,9m/s (MONTEIRO et al., 2021) para população com diagnóstico de DM2. A avaliação foi realizada com o paciente na posição supina após 10 minutos de repouso (figura 1). Duas medidas foram realizadas sem diferença maior que 10% entre elas e a média das duas medidas foi considerada como a VOP. A baixa velocidade caracteriza sistemas mais elásticos, esse comportamento reflete que a artéria não perdeu a capacidade de acomodar o volume sanguíneo nem de absorver o impacto da pressão na parede, a onda de pressão de pulso é transmitida mais lentamente. Altos valores velocidade de onda de pulso representam que a parede arterial já apresenta remodelamento das fibras e aumento do tônus da musculatura lisa, tornando-se rígida (ASMAR et al., 1995).



Figura 1- Ilustração da avaliação de rigidez arterial com a utilização do equipamento SphigmoCor (Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar-DFisio-UFSCar).

A análise de onda de pulso (AOP) também foi realizada pelo mesmo equipamento e inclui medidas de pressão arterial sistólica e diastólica central (PASc e PADc, respectivamente) e pressão de pulso central (PPc) para obtenção do índice de aumento (AIx). O AIx é definido como a diferença entre o segundo e o primeiro pico de pressão sistólica, chamada de pressão de aumento (AP), expressa como uma porcentagem da pressão de pulso (PP: diferença entre a pressão sistólica e diastólica) ($AIx\% = [AP/PP] \times 100$). A AP pode ser considerada uma medida indireta da elasticidade arterial, sendo obtida pela diferença entre o segundo pico sistólico (referente à onda refletida) e o primeiro pico (onda decorrente da sístole ventricular). Para evitar a variabilidade interindividual secundária à frequência cardíaca, o AIx foi corrigido para uma frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto (AIx@75) (O'rouke, 2015).

Após as avaliações, os participantes foram divididos em dois grupos de acordo com a VOP em grupo com Rigidez Arterial ($GRA \geq 7,9\text{m/s}$) e grupo sem Rigidez arterial ($GSRA < 7,9\text{m/s}$) (MONTEIRO et al., 2021)

Avaliação da integridade autonômica

Aquisição de sinal e extração de séries de variabilidade batimento a batimento. Os participantes permaneceram em repouso na posição supina por 10 minutos para

estabilização das variáveis cardiovasculares e calibração do equipamento (CATAI et al., 2014; PERSEGUINI et al., 2015). A aquisição dos sinais de ECG e pressão arterial para avaliação do controle autonômico cardiovascular foi realizada com frequência de amostragem de 1.000 Hz. Os sinais de ECG foram captados por meio da derivação MC5 (eletrodo negativo no manúbrio esternal, eletrodo positivo no 5º espaço intercostal na linha axilar anterior à direita e eletrodo neutro no 5º espaço intercostal na linha axilar anterior à esquerda). Os sinais eletrocardiográficos foram captados e processados por meio de uma interface entre um bioamplificador para sinais de ECG (BioAmp FE132, ADInstruments, Austrália), pressão arterial digital contínua não invasiva foi coletada por foto pletismografia pelo equipamento Finometer (Finometer Pro, Finapres Medical Systems) e os movimentos respiratórios por meio de uma cinta torácica (Marazza, Monza, Itália), todos os sinais foram integrados por um sistema de aquisição de sinais biológicos (Power Lab 8/35, ADInstruments, Austrália) e um microcomputador (figura 2). Após o repouso, os sinais foram registrados por 15 minutos na posição supina (REST) seguido de uma manobra postural ativa e mais 15 minutos em posição ortostática (STAND) (figura 3). Durante o procedimento, os participantes foram instruídos a respirar espontaneamente e não podiam falar nem dormir. Como estávamos interessados nos mecanismos de controle cardiovascular de curto prazo, foram feitas análises com 256 pontos consecutivos sendo considerada a região mais estável do tacograma e do sistograma (DE MOURA-TONELLO et al., 2016; MALIK et al., 1996).

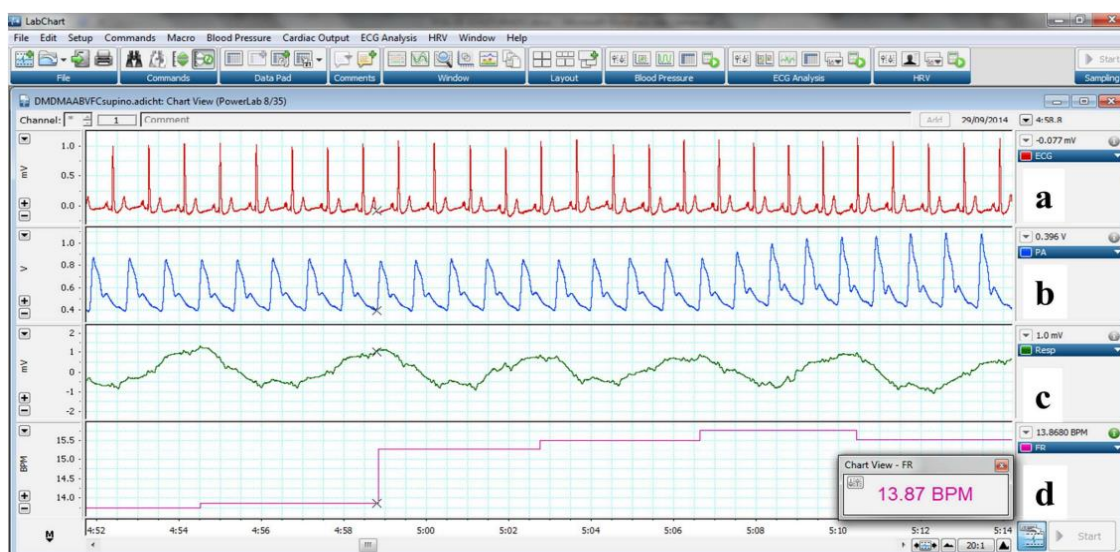


Figura 2 - Captação dos Sinais. Ilustração da tela de captação dos sinais eletrocardiográficos (Figura 2a), das ondas de pressão arterial (pressão de pulso) (Figura 2b), dos movimentos respiratórios (Figura 2c) e da frequência respiratória (derivada do sinal dos movimentos respiratórios) (Figura 2d) de um dos participantes do

estudo, obtidos por meio do software LabChart 7 Pro, versão 7.2.1 (ADInstruments, Austrália).

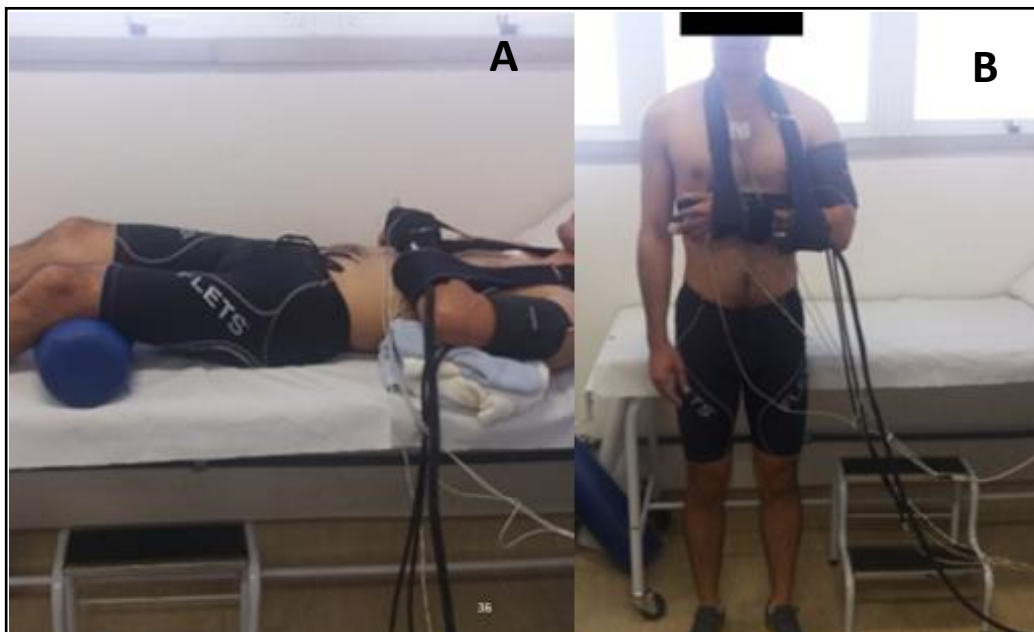


Figura 3- Ilustração do protocolo experimental. Posição supina (REST) (Figura 2A) e na posição ortostática (STAND) (Figura 2B) durante a captação simultânea dos sinais do eletrocardiograma, da pressão de pulso e dos movimentos respiratórios de um voluntário estudado. (Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular-DFisio-UFSCar).

Análise simbólica da variabilidade da frequência cardíaca:

A análise simbólica da VFC consiste na distribuição dos intervalos R-R (iRR), extraídos do ECG, em 6 níveis numéricos que variam de 0 a 5, transformando-os em uma sequência de símbolos que são organizados em padrões de 3 sequências de batimentos e classificados nas seguintes categorias: 0V (composto por três símbolos idênticos), 1V (composto por dois símbolos idênticos e um diferente), 2LV (padrão com três símbolos formando uma rampa ascendente ou descendente) e 2UV (padrão com duas variações formando um pico ou um vale), conforme descrito por PORTA (PORTA et al., 2007) (figura 4). A taxa de ocorrência de cada padrão foi definida como 0V%, 1V%, 2LV% e 2UV%. Foi observado que 0V% está relacionado à modulação simpática, 1V% representa a presença simultânea de modulações vagal e simpática e 2LV% e 2UV% podem funcionar como marcadores de modulação parassimpática (GUZZETTI et al., 2005; PORTA et al., 2007).

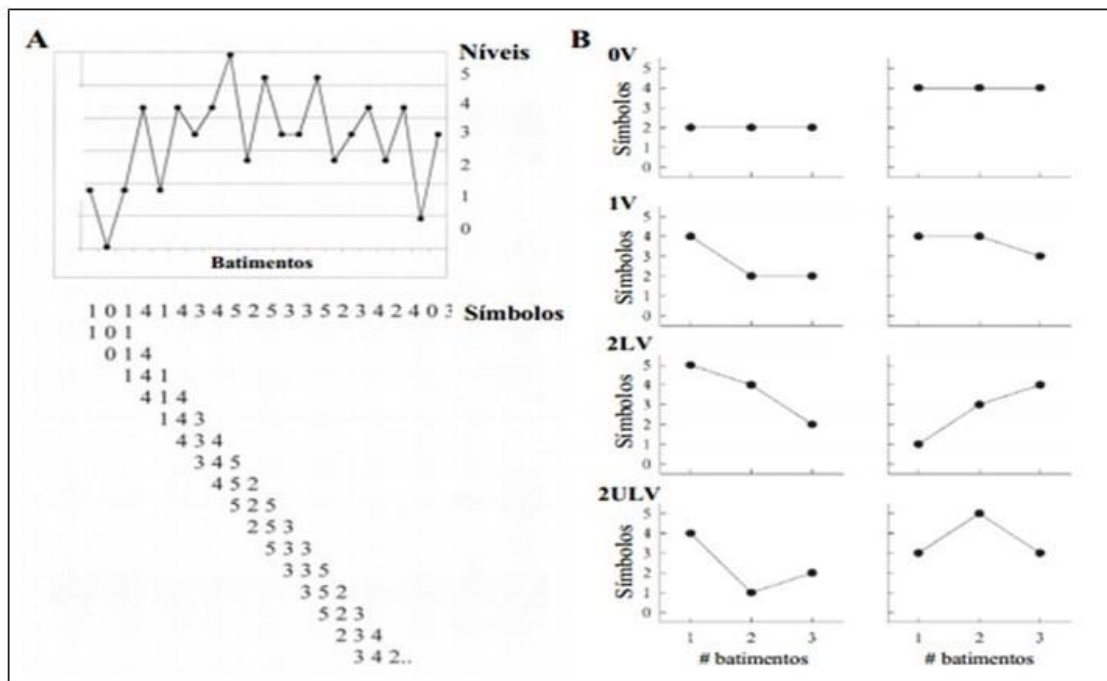


Figura 4- Ilustração do método da análise simbólica. Adaptado de Guzzetti, et al., 2005

Avaliação da sensibilidade barorreflexa cardíaca

Para a análise da SBR, foi utilizado o método da sequência dos iRR e da PAS (BERTINIERI et al., 1985). Para isso, as sequências iRR e PAS foram avaliadas com quatro batimentos consecutivos apresentando três aumentos (sequência ascendente) ou três diminuições consecutivas (sequência descendente), portanto, sempre mudando simultaneamente na mesma direção. Todos os padrões iRR-PAS detectados de origem barorreflexa foram considerados nesta análise. A média de todas as sequências foi designada como α SEQ e a porcentagem dos padrões em relação ao total dos esquemas iRR-PAS foi definida como %SEQ que variou entre 0 e 100 (MARTÍNEZ-GARCÍA; LERMA; INFANTE, 2012).

Análise da variabilidade da pressão arterial:

Para a análise da VPA, calculamos a média e a variância da série da pressão arterial sistólica (PAS) que foram expressas em mmHg e mmHg^2 , respectivamente.

Para análise estatística, foi utilizado o *software Sigma Plot 11.0* (Systat, Software for Windows, EUA, 2011). Para verificar a normalidade da distribuição dos dados, foram utilizados o teste de Shapiro-Wilk e o teste de Levene para homogeneidade. O teste T foi usado para comparar os grupos sob condições de linha de base e Anova de duas vias foi usado para identificar diferenças entre as condições experimentais (posição supina e ortostatismo) além do post hoc de Tukey. O teste de correlação de Spearman ou Pearson foi usado para avaliar a relação entre os parâmetros de rigidez arterial (VOP, AIx e AIx@75) e as variáveis de modulação autonômica cardiovascular (0V%, 1V%, 2LV% e 2ULV% para VFC e SBR e SEQ% para sensibilidade barorreflexa, média e variância para VPA). O nível de significância adotado para os testes foi de 5%. Para o coeficiente de correlação de *Spearman*, foi utilizada a classificação proposta por (MUNRO, B. H., 2001). Correlação pequena: 0 a 0,25; baixa: 0,26 a 0,49; moderada: 0,50 a 0,69; alta: 0,70 a 0,89 e muito alta: 0,90 a 1,00.

3.3 Resultados

Um total de 74 indivíduos participaram do estudo. A Tabela 1 apresenta as características dos participantes que foram divididos em dois grupos (GRA e GSRA). Os participantes em ambos os grupos eram semelhantes em todos os dados de base no início do estudo.

Rigidez arterial: A Tabela 1 também mostra os parâmetros do RA e mostra que existe diferença entre os grupos apenas para a VOP (como esperado, pois, era um critério de separação dos grupos) e para a pressão arterial diastólica (PAD). A Figura 5 mostra a relação entre os índices RA e VPA. Considerando pequena, mas significativa correlação entre AIx@75 e média da VPA e AIX@75 e variação da VPA. Além disso, encontramos uma correlação negativa, mas significativa entre AIx@75 e ganho em SBR.

Tabela 1- Características basais dos participantes

	GRA (n=13)	GSRA (n=61)	p	TOTAL (n=74)
Idade (anos)	53,00 (48,5-58,75)	57,00 (51,75-62,00)	0,179	56,00±7,00
Gênero (M/F)	10/3	37/24		47/27
Massa corporal (kg)	87,36±9,17	82,27±14,25	0,223	83,18±13,58
Estatura (m)	1,72 (1,66-1,79)	1,69 (1,61-1,75)	0,390	1,69±0,11
IMC (kg/m ²)	29,54±3,22	29,08±4,08	0,702	29,17±3,93
Glicemia de jejum (mg/dl)	146,00 (125,75-203,50)	147,00 (124,00-208,00)	0,898	171,05±67,43
HbA1c (%)	7,60 (6,45-9,82)	7,70 (6,85-9,80)	0,887	8,29±2,02
Colesterol Total (mg/dl)	198,15±46,39	185,08±48,95	0,381	187,38±48,46
HDL (mg/dl)	38,00 (34,00-44,75)	44,00 (39,00-51,00)	0,131	45,22±11,89
LDL (mg/dl)	124,30±37,45	111,98±42,54	0,337	114,15±41,72
VLDL (mg/dl)	31,00 (25,75-37,25)	23,00 (17,00-31,50)	0,056	29,01±14,36
Triglicérides (mg/dl)	168,00 (146,75-186,25)	127,00 (83,00-193,25)	0,094	167,59±113,64
VOP (m/s)	8,90 (8,27-9,85)	5,20 (4,58-5,97)	<0,001*	5,94±1,96
AIx (%)	24,50 (20,00-29,00)	25,50 (19,00-32,12)	0,665	26,23±11,15
Aix@75 (%)	24,00 (18,50-33,87)	24,00 (15,00-28,12)	0,456	23,11±12,40
PP (mmHg)	43,00 (31,37-54,25)	40,50 (32,75-50,12)	0,589	42,00±11,00
AP (mmHg)	10,00 (7,87-17,50)	9,50 (6,85-15,62)	0,706	12,00±7,00
PAS (mmHg)	146,00 (126,50-177,12)	136,00 (125,87-153,12)	0,177	142,00±23,00
PAD (mmHg)	85,50 (82,87-99,37)	81,00 (75,75-90,62)	0,042*	84,00±10,00
Tempo de diagnóstico (anos)	10,00 (4,00-17,75)	9,00 (6,00-15,00)	0,915	10,14±6,72

SigmaPlot 11.0 – IMC; índice de massa corporal: AIx; índice de aumento: AIx@75; índice de aumento corrigido para frequência cardíaca de 75 bpm: AP; pressão de aumento: HbA1c; hemoglobina glicada PAD; pressão arterial diastólica: PAS; pressão arterial sistólica: PP; pressão de pulso: VOP; velocidade de onda de pulso

Índices autonômicos cardiovasculares: A Tabela 2 mostra todos os índices autonômicos cardiovasculares estudados. Com relação à análise simbólica da VFC a tabela 2 mostra que pacientes com DM2 no GRA apresentam valores de %2UV menores do que GSRA na posição supina, além disso, GRA apresentam valores de %0V maiores representando maior modulação simpática. Em relação à sensibilidade barorreflexa cardíaca, a Tabela 2 apresenta a caracterização pelos índices BRS e SEQ%, não houve diferença entre os grupos em ambas as condições experimentais e ambos os grupos apresentarão redução de BRS após a manobra. Em relação a VPA, a Tabela 2 apresenta diferença entre LFnu e LFabs em ambas as posições (RESTvsSTAND), além disso

aumentaram significativamente os valores LFnu e LFabs após a manobra postural ativa, representando aumento de VPA após uma manobra estressora.

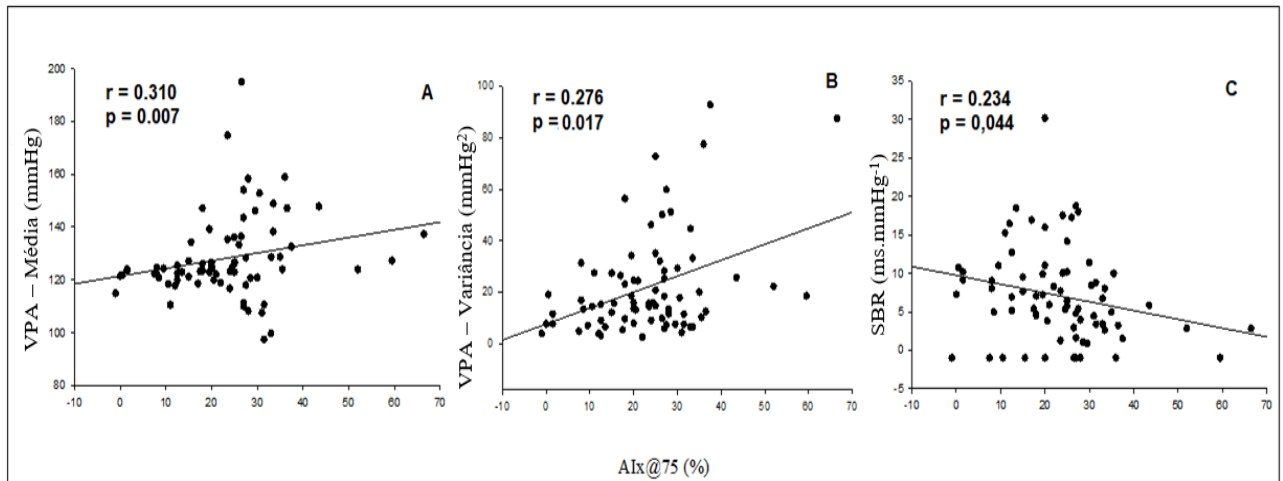


Figura 5- Correlação entre os parâmetros de rigidez arterial e o índice de modulação autonômica cardiovascular. AIx@75: índice de aumento corrigido pela frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto, SBR: sensibilidade barorreflexa, VPA: variabilidade da pressão arterial.

Tabela 2 - Índices autonômicos cardiovasculares.

	GRA (n=13)		GSRA (n=61)		População	p valor	Rest vs Stand	Interação
	Rest	Stand	Rest	Stand				
%0V	29.15±15.88	36.34±20.44	22.01±13.61	29.09±15.34	0,030*	0,031*	0,985	
%1V	46.30±5.77	44.88±12.09	45.30±6.96	45.14±7.57	0,822	0,634	0,705	
%2LV	10.27±6.81	7.27±4.60	11.27±6.85	8.52±5.82	0,407	0,035*	0,924	
%2UV	14.20±6.88	11.51±6.62	21.43±11.97	17.25±11.52	0,007*	0,153	0,756	
LFnu	56.31±25.47	66.91±21.39	43.31±25.74	56.61±25.03	0.050	0.048*	0.935	
HFabs	481.27±1149.73	82.07±148.27	382.32±665.45	124.75±227.42	0.754	0.013*	0.439	
LF/HF ratio	2.77±3.06	5.04±5.32	1.91±2.99	4.05±7.7	0.445	0.072	0.958	
SBR	7.58±4.30	4.03±3.09	6.99±6.40	4.85±5.07	0.922	0.018*	0.551	
SEQ(%)	3.34±3.06	6.23±5.47	3.88±5.77	4.65±4.72	0.644	0.101	0.342	
VPA média	126.52±13.09	125.74±20.17	128.54±16.24	130.95±33.89	0.507	0.882	0.770	
VPA variância	22.96±19.01	28.44±19.06	21.72±19.83	62.55±190.91	0.539	0.387	0.509	
VPA LFabs	2.76±2.65	14.12±14.15	6.86±15.19	10.65±13.01	0.915	0.011*	0.199	

GRA: Grupo com rigidez arterial, VPA: variabilidade da pressão arterial, SBR: sensibilidade barorreflexa. HF: banda de alta frequência, LF: banda de baixa frequência. Dados apresentados em média ± desvio padrão. p<0.05.

3.4 Discussão

Os principais achados do presente estudo são: 1) Em pacientes com DM2 existe relação entre rigidez arterial (AIX@75) e os índices de VPA (média e var); 2) Pacientes com DM2 com valores de VOP mais baixos respondem melhor à manobra postural ativa do que pacientes com valores de VOP mais altos para os índices de VFC e SBR.

Embora a VOP seja considerada a medida padrão-ouro para indicar de forma não invasiva a RA, índices como o índice de aumento (AIX) e o índice de aumento corrigido para uma FC de 75bpm (AIX@75) são considerados medidas indiretas para RA, expressas em porcentagem. AIX e AIX@75 têm sido relatados como significativamente correlacionados com o grau de doença arterial coronariana e fator de risco para mortalidade cardiovascular (WU et al., 2016). Além disso, AIX e AIX@75 vêm ganhando importância na literatura, sendo considerado um preditor, tanto para eventos cardiovasculares e para determinar a aptidão cardiorrespiratória (ITALIANO MONTEIRO et al., 2022).

Outra variável importante no manejo das doenças cardiovasculares é a VPA, que corresponde à variação ciclo a ciclo da pressão arterial. Um aumento na VPA foi estudado e correlacionado com eventos como acidente vascular cerebral e eventos coronários. Além disso, o aumento do VPA também foi associado à redução da sensibilidade dos reflexos arteriais e cardiopulmonares. Rothwell (ROTHWELL et al., 2010) sugerem que a atenuação da VPA contribui para a prevenção de eventos cardiovasculares maiores. Nossos dados mostraram uma correlação, ainda que baixa, com AIX@75 e aumento de VPA nessa população de DM2. Esses achados sugerem que quanto mais rígida for a artéria, maior será a variabilidade da pressão arterial e ambos os parâmetros são fatores que aumentam o risco cardiovascular, em comparação com indivíduos não diabéticos, e lesões em órgãos-alvo.

Embora não tenhamos encontrado relação entre VOP e VPA, e a VOP continue sendo o padrão-ouro para medida não invasiva da RA, utilizamos o valor de referência da VOP para a população diabética estabelecido em 7,9m/s para tentar determinar se maior RA levaria a maiores danos autonômicos. Mesmo não tendo um número balanceado de indivíduos em ambos os grupos, foi possível identificar que o GRA apresenta valores de %0V em repouso maiores que o grupo GSRA, sugerindo maior modulação simpática no grupo com artérias mais rígidas, enquanto com %2UV os valores foram maiores no grupo sem rigidez arterial, o que sugere maior modulação vagal.

A manobra postural ativa é considerada uma manobra estressora sobre o sistema cardiovascular, pois permite um aumento da modulação simpática do coração, levando a uma diminuição do iRR. Assim, um sistema autonômico integrado, frente à mudança postural ativa, deve apresentar, como resposta fisiológica, um aumento nos índices representativos de modulação simpática (%0V) e uma redução nos índices representativos de modulação vagal (%2UV) (MONTANO et al., 1994). Nos pacientes diabéticos avaliados neste estudo, quando avaliamos todo o grupo, não foi possível encontrar essa resposta, porém, quando separamos os grupos de acordo com os valores de VOP, podemos destacar que o GSRA apresenta uma resposta fisiológica ao %0V que não é visto em GRA.

Essa resposta mostra que os pacientes do grupo com rigidez arterial estabelecida já apresentam modulação simpática aumentada durante o repouso e não são capazes de responder fisiologicamente a uma manobra estressante. O oposto ocorreu com a VPA. Embora a pressão arterial possua vários mecanismos de controle para tentar manter os valores sempre próximos da mesma média, a análise espectral da VPA mostrou um aumento maior após a manobra postural ativa na GRA, mostrado pelos altos valores de LFnu e LFabs (tabela 2).

Como em todos os estudos, também apontamos algumas limitações: 1) a falta de um grupo controle saudável para testar a hipótese principal da relação entre RA e VPA; 2) o grupo com RA era muito menor do que o grupo sem RA, o que pode ter dificultado a descoberta de novos achados. Assim, podemos concluir que, para esta amostra de DM2, a RA tem uma correlação pequena, mas significativa, com a VPA e, juntas, podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade. Esses achados são importantes, pois ambas as variáveis podem ser realizadas de forma não invasivas e contribuem para o corpo de evidências que ligam as propriedades funcionais arteriais ao controle autonômico.

3.5 REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. **Diabetes Care**, v. 41, n. Suppl 1, p. S13–S27, 2018.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. **Diabetes Care**, v. 42, n. Suppl 1, p. S13–S28, jan. 2019.

ASMAR, R. et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 26, n. 3, p. 485–490, set. 1995.

BERTINIERI, G. et al. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. **Journal of Hypertension. Supplement: Official Journal of the International Society of Hypertension**, v. 3, n. 3, p. S79-81, dez. 1985.

BOULTON, A. J. M. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 28, n. 4, p. 956–962, abr. 2005.

CAMERON, J. D.; CRUICKSHANK, J. K. Glucose, insulin, diabetes and mechanisms of arterial dysfunction. **Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology**, v. 34, n. 7, p. 677–682, jul. 2007.

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. e0148903, 2016.

DUCHER, M. et al. Noninvasive exploration of cardiac autonomic neuropathy. Four reliable methods for diabetes? **Diabetes Care**, v. 22, n. 3, p. 388–393, mar. 1999.

HÖCHT, C. **Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications**. Review Article. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/398485/>>. Acesso em: 19 jun. 2020.

ITALIANO MONTEIRO, C. et al. Arterial stiffness can predict cardiorespiratory fitness in type 2 diabetic patients? **European Journal of Clinical and Experimental Medicine**, n. 1, p. 28–35, 2022.

MALIK, M. et al. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **European Heart Journal**, v. 17, n. 3, p. 354–381, 1 mar. 1996.

MARTÍNEZ-GARCÍA, P.; LERMA, C.; INFANTE, O. Baroreflex sensitivity estimation by the sequence method with delayed signals. **Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society**, v. 22, n. 6, p. 289–297, dez. 2012.

MASER, R. E. et al. The Association Between Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Mortality in Individuals With Diabetes: A meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 26, n. 6, p. 1895–1901, 1 jun. 2003.

MONTEIRO, C. I. et al. Arterial stiffness in type 2 diabetes: determinants and indication of a discriminative value. **Clinics**, v. 76, 22 fev. 2021.

MOURA-TONELLO, S. C. et al. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 6, n. 1, p. 13, 1 fev. 2014.

PANENI, F. et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. **European Heart Journal**, v. 34, n. 31, p. 2436–2443, ago. 2013.

SANDER, D. et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. **Circulation**, v. 102, n. 13, p. 1536–1541, 26 set. 2000.

VINIK, A. I. et al. Diabetic autonomic neuropathy. **Diabetes Care**, v. 26, n. 5, p. 1553–1579, maio 2003.

WU, S. et al. Type 2 diabetes compromises the value of non-invasively measured augmentation index in predicting the severity of coronary artery disease: a hospital-based observational study. **BMC cardiovascular disorders**, v. 16, n. 1, p. 216, 10 nov. 2016.

4 ESTUDO 2 Acoplamento cardiorrespiratório e detecção precoce de disfunção autonômica cardíaca em diabéticos tipo 2 (Versão em português com inserção de ilustrações e detalhamento das descrições)

Título em inglês: Cardiorespiratory coupling and early detection of cardiac autonomic dysfunction in type 2 diabetic

Autores: Claudio D. da Silva; Aparecida M. Catai; Raphael M. de Abreu; Étore F. Signini; Gabriela. A. M. Galdino; Laura B. Lorevice; Letícia M. Santos; Renata G. Mendes

Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar o acoplamento cardiorrespiratório (ACR) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e indivíduos saudáveis e testar a hipótese de que esse método pode fornecer conhecimento adicional às informações obtidas por meio da variabilidade da frequência cardíaca, tanto por métodos lineares e não lineares. Um estudo transversal foi realizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (GDM2=32) e um grupo controle com sujeitos aparentemente saudáveis (GC=32). Para análise do ACR, o eletrocardiograma, a pressão arterial não invasiva e o movimento respiratório torácico foram registrados em repouso em decúbito dorsal e em posição ortostática após manobra postural ativa. As séries batimento a batimento do período cardíaco e da pressão arterial sistólica foram analisadas com o sinal do movimento respiratório por meio de uma abordagem tradicional não causal, como a função de coerência ao quadrado. A análise de variância de medidas repetidas de duas vias foi usada para comparar os grupos e a análise post-hoc foi realizada usando o teste de Tukey. Nesta amostra de DM2, não foram observadas diferenças na variabilidade da frequência cardíaca quando comparados ao grupo controle saudável, mas os pacientes com DM2 apresentaram redução no ACR de repouso. Concluímos que em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 o ACR (frequência cardíaca e respiração), refletido pela função de coerência ao quadrado, já pode estar comprometido antes mesmo das alterações da variabilidade da frequência cardíaca.

Palavras-Chave: diabetes mellitus tipo 2; frequência cardíaca; sistema nervoso autonômico

Abstract

The aim of this study was to assess cardiorespiratory coupling (CRC) in patients with type two diabetes mellitus (T2DM) patients and healthy individuals and test the hypothesis that this method can provide additional knowledge to the information obtained through the heart rate variability, both by linear and non-linear methods. A cross-sectional study was conducted in type two diabetes mellitus patients (T2DMG=32) and apparently health controls (CG=32). For CRC analysis, the Electrocardiogram, non-invasive arterial pressure, and thoracic respiratory movement were recorded at rest in supine position and during active standing. Beat-to-beat series of heart period and systolic arterial pressure were analyzed with the respiratory movement signal via a traditional non-causal approach, such as squared coherence function. Two-way repeated measures analysis of variance was used to compare groups and post-hoc analysis was conducted using the Tukey test. In this sample of T2DM, no differences in heart rate variability were observed when compared to the healthy control group, but the T2DM patients showed a reduction in resting CRC. We conclude that in type two diabetes mellitus patients CRC (heart rate and respiration), reflected by the square coherence may already be compromised even before heart rate variability changes.

Key Words: Type 2 Diabetes Mellitus; Heart rate; autonomic nervous system.

4.1 Introdução

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica crônica, caracterizada por hiperglicemia, resistência à insulina, bem como deficiência na produção e secreção de insulina pelas glândulas parácrinas pancreáticas na corrente sanguínea. O DM2 está se tornando uma epidemia global, cerca de 415 milhões de pessoas no mundo tinham o diagnóstico de DM2 em 2015 (American Diabetes Association 2019), e estima-se que esse número aumentará para, entre 642 a 700 milhões de pessoas em todo o mundo em 2040 (American Diabetes Association 2019). DM2 está relacionado com várias complicações, das quais a neuropatia autonômica cardíaca é uma das complicações mais negligenciadas, afetando cerca de 20 a 73% dos pacientes com DM2 (Low et al. 2004). O desequilíbrio crônico nas vias do sistema nervoso autônomo (ou seja, ramos simpático e parassimpático) leva à disfunção na frequência cardíaca e no controle cardiovascular durante o repouso e atividades físicas (Bhati et al. 2018). A hiperatividade simpática cardíaca em repouso é frequentemente observada nesses pacientes, bem como uma redução na modulação parassimpática cardíaca, que está associada a um risco aumentado de doenças arteriais coronárias, arritmias cardíacas e morte súbita cardíaca (Boulton et al. 2005).

A disfunção autonômica cardiovascular pode ser avaliada de forma não invasiva pela análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), sensibilidade barorreflexa (SBR) e variabilidade da pressão arterial (VPA) (de Moura-Tonello et al. 2016). Por meio dessas medidas, podemos observar que os valores de VFC e da SBR podem estar reduzidos em pacientes com DM2, sendo um importante marcador de neuropatia autonômica cardíaca e preditor de morte (La Rovere et al. 1998; Dimitropoulos et al. 2014). O estudo da VFC derivado das oscilações dos intervalos R-R (iRR) são frequentemente aplicados para estudar a dinâmica autonômica cardíaca em pacientes com DM2. Entretanto, é importante considerar que a respiração exerce forte influência sobre os ciclos cardíacos. Variações da VFC ocorrendo de forma síncrona com os ciclos respiratórios são denominadas de arritmia sinusal respiratória (ASR). A ASR pode ser explicada por alterações mecânicas e neurais durante a inspiração que podem afetar a sincronização do ritmo cardíaco em cada ciclo respiratório. Portanto, estudos anteriores sugeriram que tanto a VFC quanto a respiração precisam ser adquiridas para uma visão mais ampla da regulação autonômica cardiovascular impulsionada pela respiração. Portanto, como a respiração e os batimentos cardíacos estão inextricavelmente

interconectados (Zaccaro et al. 2022), essas informações, incluindo os sinais respiratórios, podem ser complementares aos métodos tradicionais univariados de VFC como uma estimativa da influência da respiração na regulação neural cardíaca. Essas medidas tradicionais baseadas no domínio da frequência são utilizadas para a análise da regulação autonômica cardíaca principalmente relacionada ao ramo parassimpático do coração. Assim, o cálculo do acoplamento cardiorrespiratório (ACR), por meio da avaliação do grau de associação entre o período cardíaco (PC) e a respiração, surgiu como um método complementar para melhor compreensão das complexas interações entre coração e sistema respiratório e pode favorecer uma descrição do funcionamento da rede neural para a sincronização entre PC e respiração, e como ela pode ser modulada. (Dick et al. 2014; Abreu et al. 2023). Embora o papel fisiológico do ACR na homeostase e fisiopatologia permaneça não totalmente elucidado, existem algumas hipóteses que sustentam que o ACR pode refletir a influência dos músculos cardíaco e liso sob controle parassimpático e simpático, bem como dos músculos estriados sob controle motor somático respiratório (Dick et al., 2014). Como o ACR é parcialmente determinado pela ASR, esse índice pode desempenhar um papel na determinação da eficiência da troca gasosa ao combinar a perfusão pulmonar com a ventilação durante a fase de inspiração (Hayano et al. 1996; Dick et al. 2014). Sabe-se que os indivíduos com DM2 são clinicamente caracterizados por complicações microvasculares devido à hiperglicemia (Fowler 2008) que pode afetar os capilares alveolares, levando à restrição dos volumes pulmonares (Chance et al. 2008), bem como redução do volume corrente, prejudicando consequentemente ASR e capacidade de difusão pulmonar (Hirsch e Bishop 1981; Klein et al. 2010). Embora pareça razoável que prejuízos na capacidade de difusão possam refletir uma diminuição no ACR, de acordo com nosso conhecimento, não há estudos avaliando essa hipótese em indivíduos com DM2.

Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar a dinâmica do ACR em pacientes com DM2 em repouso e durante condições de estresse (i.e., manobra postural ativa), bem como comparar os resultados obtidos com os índices tradicionais do controle autonômico cardiovascular (i.e., VFC, SBR). Nossa hipótese é que medidas baseadas no ACR podem ser um método não invasivo complementar para o estudo do controle autonômico cardiovascular nesses pacientes, fornecendo informações adicionais sobre a regulação autonômica cardiovascular impulsionada pela respiração e seu impacto na fisiopatologia do DM2. Além disso, o conhecimento da rede respiratória central e suas interações com o impulso simpático e a atividade vagal com base nos índices da ACR, pode orientar

futuras estratégias para a implementação de intervenções que possam melhorar o ACR, como diferentes modalidades de exercício físico (de Abreu et al. 2020; Abreu et al. 2022).

4.2 Métodos

Trata-se de um estudo transversal, seguido da instrução STROBE e realizado no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) e Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV), do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, Brasil. Além disso, este estudo está de acordo com o Código de Ética da Associação Médica Mundial (Declaração de Helsinque) para experimentos envolvendo seres humanos.

Critérios de elegibilidade, critérios de exclusão e procedimentos éticos: Indivíduos do sexo masculino, com diagnóstico prévio de DM2 (Matheus 2019) – grupo DM2 (GDM2), e grupo controle saudável (GC), com idade entre 40 e 64 anos que não praticava mais de 150 minutos (medição autorreferida) de atividade física por semana (Garber et al. 2011), foram convidados a participar. Os critérios de não inclusão foram: tabagistas, etilistas ou usuários de drogas ilícitas. Foram excluídos os participantes que apresentavam alterações no eletrocardiograma (ECG) [isquemia, sobrecargas, arritmias graves (como: taquicardia supraventricular e ventricular) e distúrbios de condução], índice de massa corporal obeso ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$), nível de compreensão insuficiente. Em relação ao GC, foram incluídos indivíduos sem doença conhecida ou alterações consideráveis nos sistemas orgânicos e que não faziam uso de nenhum tipo de medicamento. Todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as normas do Conselho Nacional de Saúde (resolução 466/2012). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSCar sob o CAAE nº: 90754318.0.0000.5504.

Exames laboratoriais de sangue: Todos os participantes foram testados para: hemograma completo, perfil glicêmico de insulina (glicemia de jejum e insulinemia, índice de avaliação do modelo de homeostase - HOMA e hemoglobina glicada - HbA1c) e lipídios (colesterol total e frações e triglicerídeos).

Aquisição de sinal e extração de séries de variabilidade batimento a batimento. Os sinais de ECG e a pressão arterial para avaliação do controle autonômico cardiovascular foram registrados em uma frequência de amostragem de 1.000 Hz por

meio da derivação MC5 (eletrodo negativo no manúbrio esternal, eletrodo positivo no 5º espaço intercostal na linha axilar anterior à esquerda e eletrodo neutro no 5º espaço intercostal na linha axilar anterior à direita). Os sinais eletrocardiográficos foram capturados e processados por meio de uma interface entre um bioamplificador para sinais de ECG (BioAmp FE132, ADInstruments, Austrália), pressão arterial digital contínua não invasiva (Finometer Pro, Finapres Medical Systems) e movimentos respiratórios por meio de uma cinta torácica (Marazza, Monza, Itália), um sistema de aquisição de sinais biológicos (Power Lab 8/35, ADInstruments, Austrália) e um microcomputador.

Todos os participantes foram orientados a abster-se de cafeína, bebidas energéticas, bebidas alcoólicas e exercício físico intenso antes dos testes. Os participantes permaneceram em repouso na posição supina por 10 minutos para estabilizar as variáveis cardiovasculares e calibrar o equipamento (Catai et al. 2014, 2020). Após o repouso, os sinais foram registrados por 15 minutos em decúbito dorsal (figura 1A) seguido de uma manobra postural ativa e mais 15 minutos em posição ortostática (Figura 1B). Durante o procedimento, os participantes foram orientados a respirar espontaneamente e não foi permitido falar nem dormir. As análises foram realizadas com 256 pontos consecutivos (posição supina e ortostática), foi feita uma inspeção visual do sinal e após a detecção dos batimentos ectópicos eles foram retirados da amostra, sendo considerada a região mais estável do tacograma (Malik et al. 1996).

Análise espectral do sistema autonômico cardiovascular: A análise espectral foi realizada através de uma abordagem espectral de potência paramétrica univariada ajustando a série de acordo com um modelo autorregressivo (Porta et al. 1998). Os componentes espectrais foram decompostos em bandas de baixa frequência (LF de 0,04 Hz a 0,15 Hz) e alta frequência (HF de 0,15 Hz a 0,4 Hz) (Task Force 1996). Foram considerados para as análises: o componente HF, expresso em unidades absolutas (ou seja, ms^2), um marcador de modulação parassimpática para o coração, o componente LF em unidades normalizadas (nu), um marcador de modulação simpática e a razão LF/HF, um marcador do equilíbrio simpato-vagal direcionado ao nó sinusal (Pagani et al. 1986).

Avaliação do barorreflexo cardíaco: A análise da SBR foi obtida pelo método de sequência de iRR e pressão arterial sistólica (PAS) (Bertinieri et al. 1985). As sequências iRR e PAS foram avaliadas em quatro batimentos consecutivos apresentando três aumentos (sequência ascendente) ou três diminuições consecutivas (sequência descendente), portanto, sempre mudando simultaneamente na mesma direção (Bertinieri

et al. 1985). Todos os padrões iRR-PAS detectados de origem barorreflexa foram considerados. Além disso, os critérios de seleção de sequência (Martínez-García et al. 2012) foram: variação total de iRR >5 ms; variação total da PAS >1 mmHg; e o coeficiente de correlação entre as variações de iRR e PAS superior a 0,85. A inclinação da linha de regressão entre as séries iRR e PAS foi calculada, e os ângulos médios de regressão foram nomeados como α SEQ e a porcentagem foi definida como %SEQ (Porta et al. 2000)

Acoplamento cardiorrespiratório: O ACR foi identificado por meio da Análise de Coerência Quadrada (K^2), computando-se o grau de acoplamento entre o período cardíaco (HP), estimado pelo cálculo da distância temporal entre dois vértices parabólicos consecutivos, e o movimento respiratório (RM) (K^2 HP- RM), definido como a razão entre o módulo de espectro cruzado HP-RM quadrado dividido pelo produto dos espectros de potência HP e RM e tem uma faixa de 0 a 1, onde 0 indica que não há correlação entre HP e RM e 1 tem uma correlação perfeita. Os espectros cruzados e de potência foram estimados de acordo com uma abordagem paramétrica baseada no modelo autoregressivo bivariado (Porta et al. 2000). Os coeficientes do modelo foram identificados através da técnica tradicional dos mínimos quadrados e a ordem foi fixada em 10 (Porta et al. 2000). K^2 HP-RM(f) foi amostrado em correspondência com a média ponderada da frequência central dos componentes espectrais de RM na banda de alta frequência (HF, de 0,15 a 0,4 Hz). Essa frequência foi tomada como uma estimativa da frequência (HF). A amostragem do K^2 HP-RM (f) na frequência respiratória (RF) foi denominada K^2 HP-RM(HF) e é adimensional. A análise da função de coerência ao quadrado foi realizada em um software específico criado pelo professor Alberto Porta, esta análise está descrita em (Porta et al, 2000).

Análise estatística: Para a análise estatística, foi utilizado o software Sigma Plot 11.0 (Systat, Software for Windows, EUA, 2011). A normalidade foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo teste de Levene. Para acessar as características dos grupos, utilizou-se o teste t pareado ou Mann-Whitney de acordo com o teste de normalidade. A análise de variância de medidas repetidas (ANOVA) de duas vias foi utilizada para comparar dados no domínio da frequência, sensibilidade barorreflexa cardíaca e ACR utilizados e a análise post-hoc foi realizada com o teste de Tukey. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

4.3 Resultados

Características basais: Sessenta e quatro indivíduos foram elegíveis para este estudo e alocados em GDM2 (n=32) e GC (n=32). A Tabela 3 apresenta as características dos participantes. Os grupos foram diferentes quanto à HbA1c e glicemia [GDM2: 7,95 (6,66-9,90) versus GC: 5,10 (4,85-5,40), $p<0,001$ e GDM2: 139,00 (121,00-215,00) versus GC: 92,00 (87,50-96,50), $p<0,001$ respectivamente] como esperado. Além disso, a massa corporal e o IMC também foram maiores no DM2 [GDM2: $87,67\pm 13,41$ versus GC: $73,38\pm 13,39$, $p=0,001$ e GDM2: $29,45\pm 4,01$ versus GC: $24,15\pm 2,94$, $p<0,001$] (Tabela 3).

Tabela 3- Características dos pacientes do estudo

	GDM2 (n=32)	GC (n=32)	p
Idade (anos)	51±6,87	48±6,32	0,063
Massa corporal (kg)	87,67±13,41	73,38±13,39	0,001
Estatura (m)	1,72±0,09	1,74±0,07	0,468
IMC (kg/m ²)	29,45±4,01	24,15±2,94	<0,001
Glicose sanguínea (mg/dl)	139,00 (121,00-215,00)	92,00 (87,50-96,50)	<0,001
Hemoglobina glicada (%)	7,95 (6,66-9,90)	5,10(4,85-5,40)	<0,001
Tempo de diagnóstico (anos)	6,00±2,00	-	-

GDM2: Grupo diabetes mellitus tipo 2. GC: Grupo controle. IMC: índice de massa corporal. Dados apresentados em média ± desvio padrão, mediana (intervalo interquartil). $p<0,05$ teste *t* ou Mann-Whitney

Características cardiovasculares: A tabela 4 e as figuras 6 e 7 mostram os parâmetros cardiovasculares como VFC no domínio da frequência, a caracterização do barorreflexo cardíaco por meio dos índices SBR e SEQ%, bem como o acoplamento cardiorrespiratório representado por K^2 .

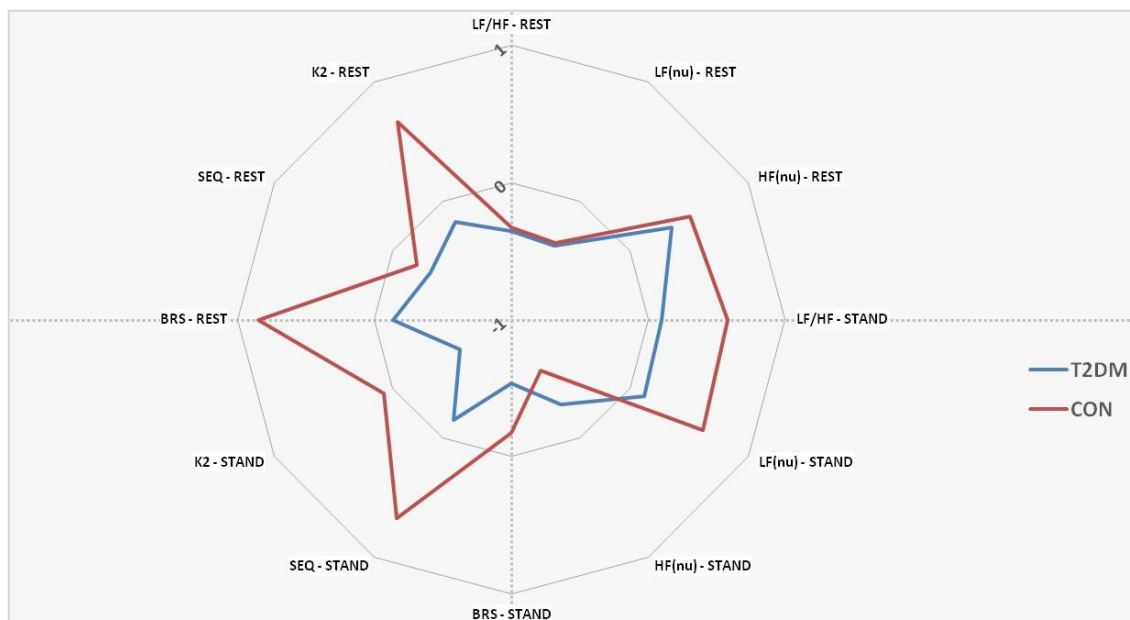


Figura 6- Apresentação gráfica das variáveis para os grupos DM2 e CON nas duas situações experimentais (supino e ortostatismo). Dados apresentados em média do Z-Score de cada grupo. Valores maiores são observados na periferia, enquanto valores menores são observados próximo ao centro do gráfico. A análise estatística foi realizada, em dados brutos transformados, com ANOVA one-way e post-hoc de Tukey com $P < 0,05$. Figura feita no Excel 2007.

Acoplamento cardiorrespiratório: A Figura 7A mostra a diferença do ACR entre GDM2 e GC. Menores valores de K^2 HP-RM (HF) foram encontrados em GDM2 em repouso e em pé quando comparados ao GC, além disso, apenas o GC apresentou resposta fisiológica ao desafio ortostático, evidenciado pela redução de K^2 HP-RM(HF) durante a manobra postural ativa.

Variabilidade da Frequência Cardíaca: Os resultados obtidos pela análise espectral estão disponíveis nas figuras 7B e 7C e mostraram que ambos os grupos responderam fisiologicamente à manobra postural ativa, mostrando redução do componente parassimpático e aumento do componente simpático, representados pela redução da HF e aumento de LF. A Figura 7D, por outro lado, mostra o equilíbrio simpatovagal, representado pela relação LF/HF, demonstrando que ambos os grupos foram semelhantes tanto em repouso quanto em ortostatismo.

Sensibilidade barorreflexa: A Figura 7E e 7F mostra os dados SBR e SEQ com barras escuras para o GDM2 e as barras brancas para o GC. Os gráficos mostraram que o

GC respondeu à manobra postural identificada pela redução da SBR e aumento da SEQ durante a posição ortostática.

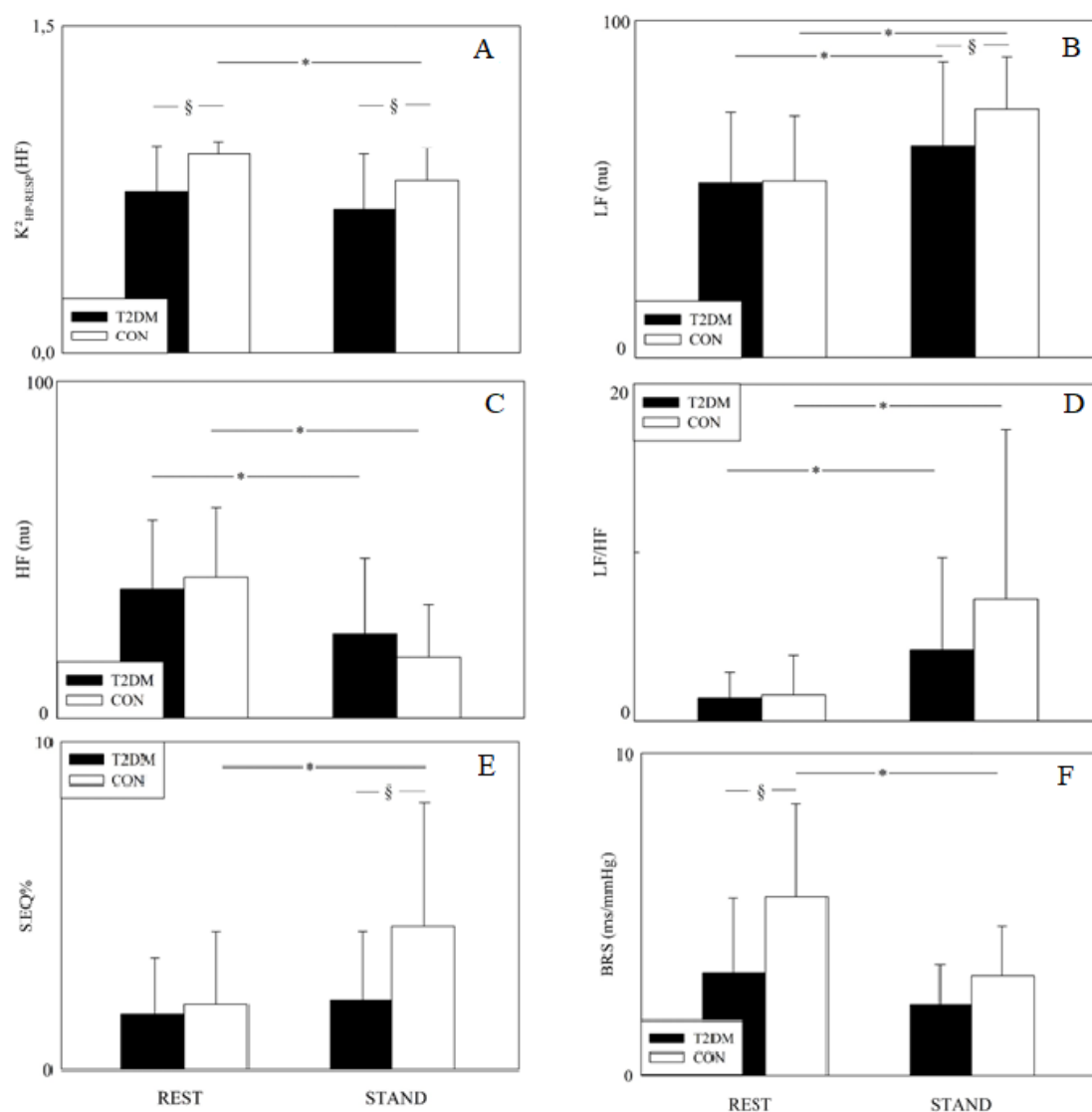


Figura 7- Representação gráfica dos índices do controle autônomo. Os gráficos de barras verticais 7A mostram $K^2_{HP-RM}(RF)$, 7B, 7C e 7D mostram LF(nu), HF(nu) e razão LF/HF, 7E e 4F mostram SBR e SEQ% em função da condição experimental (ou seja, REST e STAND) nos dois grupos considerados. Os valores são apresentados como média \pm desvio padrão. O símbolo § indica uma diferença significativa entre os grupos na mesma condição (REST e STAND) e o símbolo * indica uma diferença significativa no grupo controle após a manobra postural ativa (ou seja, REST para STAND) com $p < 0,05$ REST – posição supina, STAND – posição ortostática.

Tabela 4 - Índices autonômicos cardiovasculares

	<i>REST</i>		<i>STAND</i>		<i>P valor</i>		
	(n=32)		(n=32)		<i>(Effect size)</i>		
	T2DM	CON	T2DM	CON	População	Rest vs Stand	Interação
<i>LFnu</i>	56.97±23.05	57.56±21.22	69.00±27.43	81.11±16.99	0.004 (0.785)	<0.001 (0.999)	0.304 (0.054)
<i>HFnu</i>	38.26±20.49	41.75±20.76	24.29±22.45	18.03±15.59	0.246 (0.085)	<0.001 (1.000)	0.190 (0.126)
<i>LF/HF</i>	2.71±3.09	3.093±4.70	8.43±10.979	14.47±20.11	0.546 (0.050)	<0.001 (0.946)	0.482 (0.050)
<i>BRS</i>	6.39±4.67	11.16±5.75	4.43±2.51	6.20±3.13	<0.001 (0.999)	<0.001 (0.985)	0.012 (0.646)
<i>SEQ (%)</i>	3.39±3.45	4.02±4.54	4.29±4.28	8.91±7.44	<0.001 (0.920)	<0.001 (0.943)	0.058 (0.351)
<i>K²</i>	0.74±0.21	0.91±0.06	0.66±0.25	0.79±0.15	<0.001 (0.998)	0.003 (0.836)	0.552 (0.050)

T2DM: Grupo diabetes mellitus tipo 2, CON: grupo controle saudável, REST; posição supina; STAND, posição ortostática. Dados apresentados em média ± desvio padrão. p<0.05. two-way mixed-model ANOVA

4.4 Discussão

Nosso estudo fornece evidências de que avaliar o controle autonômico cardiovascular em pacientes com DM2, levando em consideração a respiração, pode oferecer uma boa maneira de monitorar e avaliar os danos causados pela doença. Assim, nossa proposta foi avaliar o ACR, a regulação autonômica cardíaca (VFC) e a SBR, o que nos fornece informações sobre aspectos do sistema nervoso autônomo. Nesse contexto, os principais achados do presente estudo foram: 1) Não houve diferença basal na VFC de pacientes com DM2 quando comparado aos controles aparentemente saudáveis; 2) pacientes com DM2 responderam à manobra postural ativa com redução da modulação vagal e aumento da modulação simpática; 3) Pacientes com DM2 apresentam prejuízo na SBR para se adaptar a estímulos estressantes como manobra postural ativa; 4) Em pacientes com DM2, o acoplamento cardiorrespiratório é menor em repouso comparativamente a saudáveis, além de apresentarem resposta reduzida à manobra postural.

Diabetes Mellitus tipo 2 e ACR: ACR tem se mostrado uma ferramenta valiosa para a avaliação da integridade do sistema nervoso autônomo, pois avalia os mecanismos responsáveis pela VFC modulada pela respiração e pode ser um método eficiente para mostrar a interação entre os sistemas cardiovascular e respiratório (Acampa et al. 2021). Além disso, essa medida pode representar um sinal precoce de prejuízo à regulação autonômica em pacientes com DM2, principalmente em relação à via vagal, uma vez que o acoplamento cardiorrespiratório é fortemente determinado por ASR que oscila na mesma frequência da via vagal. Nossos achados mostram um comprometimento do ACR no paciente com DM2 em relação ao grupo controle saudável, pois apresentaram menores valores de função de coerência ao quadrado na posição supina. Além disso, espera-se uma redução dessa coerência após a manobra postural ativa, o que também não foi observado no paciente com DM2. Esses resultados sugerem que o comprometimento do ACR nessa população pode ocorrer antes mesmo das alterações da VFC comumente investigadas na literatura.

Uma possível explicação para a redução do ACR em pacientes diabéticos pode estar relacionada ao comprometimento micro e macro vascular (Fowler 2008) e disfunção endotelial (Lespagnol et al. 2020) resultante da hiperglicemia que leva a reduções nos volumes pulmonares, perfusão alveolar e recrutamento capilar (Chance et al. 2008) e essas reduções podem estar relacionadas a mudanças no padrão respiratório. Além disso,

alterações na pressão intratorácica causadas pela rigidez da parede torácica e deficiências autonômicas envolvendo a musculatura respiratória (Schnapf et al. 1984) também podem contribuir para alterações no padrão respiratório, prejudicando assim a ASR.

Estudos com outras patologias encontraram resultados semelhantes, no estudo de Zhao et al. (2019) realizado em pacientes com depressão em comparação com indivíduos sem a doença, os autores não encontraram diferenças nos índices espectrais da VFC, enquanto foram identificados prejuízos no ACR. Portanto, os autores concluíram que a VFC isolada não foi suficiente para identificar as alterações induzidas pela depressão sobre o sistema nervoso autônomo, pois se baseia apenas em um sinal fisiológico (Zhao et al. 2019). Portanto, as medidas do ACR podem ser um dos primeiros marcadores clínicos de comprometimento do sistema nervoso autônomo cardíaco em pacientes com DM2.

Além disso, Javorka et al. (2020) estudaram ACR em jovens obesos em comparação com controles saudáveis e encontraram resultados semelhantes aos encontrados em nosso estudo, com comprometimento sutil relacionado à ASR. Assim, os autores concluíram que o ACR foi capaz de revelar um comprometimento inicial do sistema nervoso parassimpático.

Diabetes Mellitus tipo 2 e VFC: A redução da VFC é comum em pacientes com DM2 (Benichou et al. 2018) e está associada a mau prognóstico cardiovascular (DE MOURA-TONELLO et al. 2016), no entanto, em nosso estudo não encontramos diferenças na VFC avaliada por índices espectrais quando comparados ao grupo controle saudável. De acordo com Fowler (Fowler 2008) os problemas macro e microvasculares estão relacionados tanto com a duração da doença quanto com a gravidade da hiperglicemia. Nesse contexto, os pacientes avaliados neste estudo, apesar de apresentarem falta de controle glicêmico representado pela hemoglobina glicada (Tabela 1), apresentavam tempo de diagnóstico recente e sem neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), corroborando o estudo de Phurpa (Phurpa 2017) que encontraram valores semelhantes entre diabetes mellitus (DM) e pacientes saudáveis avaliados por índices no domínio do tempo. Embora ainda seja incerto quando as disfunções autonômicas podem aparecer em pacientes diabéticos, eles devem ser avaliados para NAC anualmente (Boulton et al. 2005; Benarroch 2021; Rocha et al. 2021). Outra possível razão para não encontrar diferenças entre os grupos, DM2 e pacientes saudáveis,

pode ser devido aos sinais fisiológicos não lineares, não sendo possível observar perdas em pacientes com diagnóstico recente, porém, uma abordagem não linear também poderia trazer informações adicionais (Wei et al. 2020).

Diabetes Mellitus tipo 2 e SBR: A diminuição da sensibilidade barorreflexa também é uma complicação comum em pacientes com DM2 relatada na literatura, mesmo em pacientes que ainda não têm NAC (Michel-Chávez et al. 2015; de Moura-Tonello et al. 2016), nossos dados também mostraram esse comprometimento, uma vez que pacientes com DM2 não foram capazes de responder fisiologicamente à manobra postural ativa (ou seja, com redução do SBR e aumento dos valores de SEQ), como a resposta apresentada pelo grupo controle (Nollo et al. 2005). Da mesma forma, Kück et al. (Kück et al. 2020) também encontraram disfunção barorreflexa precoce em pacientes com DM2, justificando essa disfunção à resistência à insulina e hiperglicemia, porém, os autores não encontraram progressão ao longo dos anos. Como limitação, nossos dados confirmaram a hipótese de que pacientes diagnosticados com DM2 já apresentam algum comprometimento autonômico cardiovascular, porém, esses dados não podem ser extrapolados para todos os diabéticos, principalmente para aqueles com um diagnóstico de longo prazo. Dessa forma, estudos futuros devem investigar esses efeitos em pacientes com diagnóstico de DM2 de longo prazo. Outra limitação deste estudo pode estar relacionada à idade dos participantes, embora ambos os grupos estejam dentro da faixa etária estipulada pelo estudo e os grupos não apresentem diferença significativa, o grupo controle saudável era mais jovem. Portanto, o conhecimento trazido por este estudo será importante para que os profissionais definam estratégias terapêuticas para melhorar o acoplamento cardiorrespiratório.

4.5 Conclusão

Em pacientes com DM2, o acoplamento cardiorrespiratório (frequência cardíaca e respiração), refletido pela função de coerência ao quadrado (K^2), pode já estar comprometido antes mesmo das alterações da VFC. Esses efeitos podem ser explicados por alterações precoces em nível da rede respiratória central e suas interações com o *drive* simpático e a modulação vagal.

4.6 REFERÊNCIAS

ABREU, R. M. DE et al. Cardiorespiratory coupling strength in athletes and non-athletes. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 305, p. 103943, 1 nov. 2022.

ABREU, R. M. DE; CAIRO, B.; PORTA, A. On the significance of estimating cardiorespiratory coupling strength in sports medicine. **Frontiers in Network Physiology**, v. 2, 4 jan. 2023.

ACAMPA, M.; VOSS, A.; BOJIC, T. Editorial - Cardiorespiratory Coupling-novel Insights for Integrative Biomedicine | Frontiers Research Topic. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, 2021.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. **Diabetes Care**, v. 42, n. Suppl 1, p. S13–S28, jan. 2019.

BENARROCH, E. E. “Dysautonomia”: a plea for precision. **Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society**, v. 31, n. 1, p. 27–29, fev. 2021.

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. e0195166, 2018.

BERTINIERI, G. et al. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. **Journal of Hypertension. Supplement: Official Journal of the International Society of Hypertension**, v. 3, n. 3, p. S79-81, dez. 1985.

BHATI, P.; SHENOY, S.; HUSSAIN, M. E. Exercise training and cardiac autonomic function in type 2 diabetes mellitus: A systematic review. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 12, n. 1, p. 69–78, 1 jan. 2018.

BOULTON, A. J. M. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 28, n. 4, p. 956–962, abr. 2005.

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, dez. 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.

CHANCE, W. W. et al. Diminished Alveolar Microvascular Reserves in Type 2 Diabetes Reflect Systemic Microangiopathy. **Diabetes Care**, v. 31, n. 8, p. 1596–1601, ago. 2008.

COHEN, J. **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences - 2nd Edition**. Disponível em: <<https://www.elsevier.com/books/statistical-power-analysis-for-the-behavioral-sciences/cohen/978-0-12-179060-8>>. Acesso em: 27 fev. 2019.

- DE ABREU, R. M. et al. A Transfer Entropy Approach for the Assessment of the Impact of Inspiratory Muscle Training on the Cardiorespiratory Coupling of Amateur Cyclists. **Frontiers in Physiology**, v. 11, p. 134, 2020.
- 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. e0148903, 2016.
- DICK, T. E. et al. Cardiorespiratory coupling: common rhythms in cardiac, sympathetic, and respiratory activities. **Progress in Brain Research**, v. 209, p. 191–205, 2014.
- DIMITROPOULOS, G.; TAHRANI, A. A.; STEVENS, M. J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. **World Journal of Diabetes**, v. 5, n. 1, p. 17–39, 15 fev. 2014.
- FOWLER, M. J. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes | Clinical Diabetes. **Clinical Diabetes**, v. 26, p. 77–82, 2008.
- GARBER, C. E. et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 43, n. 7, p. 1334–1359, jul. 2011.
- HAYANO, J. et al. Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. **Circulation**, v. 94, n. 4, p. 842–847, 15 ago. 1996.
- HIRSCH, J. A.; BISHOP, B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. **The American Journal of Physiology**, v. 241, n. 4, p. H620–629, out. 1981.
- JAVORKA, M. et al. Respiratory Sinus Arrhythmia Mechanisms in Young Obese Subjects. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, 2020.
- KLEIN, O. L. et al. Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus. **Diabetic Medicine**, v. 27, n. 9, p. 977–987, 2010.
- KÜCK, J.-L. et al. Impairment in Baroreflex Sensitivity in Recent-Onset Type 2 Diabetes Without Progression Over 5 Years. **Diabetes**, v. 69, n. 5, p. 1011–1019, maio 2020.
- LA ROVERE, M. T. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. **Lancet (London, England)**, v. 351, n. 9101, p. 478–484, 14 fev. 1998.
- LESPAGNOL, E. et al. Early Endothelial Dysfunction in Type 1 Diabetes Is Accompanied by an Impairment of Vascular Smooth Muscle Function: A Meta-Analysis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 203, 2020.

LOW, P. A. et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. **Diabetes Care**, v. 27, n. 12, p. 2942–2947, dez. 2004.

MALIK, M. et al. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **European Heart Journal**, v. 17, n. 3, p. 354–381, 1 mar. 1996.

MARTÍNEZ-GARCÍA, P.; LERMA, C.; INFANTE, O. Baroreflex sensitivity estimation by the sequence method with delayed signals. **Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society**, v. 22, n. 6, p. 289–297, dez. 2012.

MATHEUS. **Diretrizes e Posicionamentos**. , 2019. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/publicacoes/diretrizes-e-posicionamentos-1>>. Acesso em: 13 maio. 2022

MICHEL-CHÁVEZ, A. et al. Heart rate and systolic blood pressure variability on recently diagnosed diabetics. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, v. 105, n. 3, p. 276–284, set. 2015.

MOURA-TONELLO, S. C. et al. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 6, n. 1, p. 13, 1 fev. 2014.

NOLLO, G. et al. Exploring directionality in spontaneous heart period and systolic pressure variability interactions in humans: implications in the evaluation of baroreflex gain. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 288, n. 4, p. H1777-1785, abr. 2005.

PAGANI, M. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circulation Research**, v. 59, n. 2, p. 178–193, ago. 1986.

PHURPA, S. F. Evaluation of autonomic dysfunction by heart rate variability analysis in type 2 diabetes mellitus | Request PDF. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 10, n. 1, p. 309–312, 2017.

PORTA, A. et al. Performance assessment of standard algorithms for dynamic R-T interval measurement: comparison between R-Tapex and R-Tend approach | SpringerLink. v. 36, n. 1, p. 35–42, 1998.

PORTA, A. et al. Assessing baroreflex gain from spontaneous variability in conscious dogs: role of causality and respiration. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 279, n. 5, p. H2558-2567, nov. 2000.

QUINTANA, D. S. Statistical considerations for reporting and planning heart rate variability case-control studies. **Psychophysiology**, v. 54, n. 3, p. 344–349, mar. 2017.

ROCHA, E. A. et al. Dysautonomia: A Forgotten Condition - Part 1. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, v. 116, n. 4, p. 814–835, abr. 2021.

SCHNAPF, B. M. et al. Pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus with limited joint mobility. **The American Review of Respiratory Disease**, v. 130, n. 5, p. 930–932, nov. 1984.

TASK FORCE. Heart rate variability : standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**, v. 93, p. 1043–1065, 1996.

WEI, H.-C. et al. Percussion Entropy Analysis of Synchronized ECG and PPG Signals as a Prognostic Indicator for Future Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetic Subjects. **Diagnostics**, v. 10, n. 1, 9 jan. 2020.

ZACCARO, A. et al. Brain-heart interactions are modulated across the respiratory cycle via interoceptive attention. **NeuroImage**, v. 262, p. 119548, 15 nov. 2022.

ZHAO, L. et al. Cardiorespiratory Coupling Analysis Based on Entropy and Cross-Entropy in Distinguishing Different Depression Stages. **Frontiers in Physiology**, v. 10, p. 1–14, 29 mar. 2019.

5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados obtidos no *estudo 1* desta tese, nos permitiram concluir que o DM2 impacta negativamente tanto a modulação autonômica cardiovascular como a rigidez arterial, e nos mostram que existe uma relação entre a rigidez arterial e a variabilidade da pressão arterial. Além disso, os pacientes com menores valores para os índices de rigidez arterial respondem melhor a manobra postural ativa do que os pacientes com maiores valores de rigidez arterial.

Quanto aos resultados do estudo 2, o acoplamento cardiorrespiratório se mostrou uma ferramenta importante na detecção precoce da disfunção cardíaca, uma vez que já mostrou alterações mesmo antes das alterações da variabilidade da frequência cardíaca.

Dessa forma, esse estudo abre caminhos para novos estudos que possam avaliar o comprometimento vascular e autonômico para populações com diabetes mellitus tipo 2 associada a outras comorbidades como a doença arterial coronariana.

ANEXO A
COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO 1

Journal of Diabetes and Its Complications
Cardiovascular autonomic modulation and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus
 –Manuscript Draft–

Manuscript Number:	JDC-D-23-00105
Article Type:	Research Paper
Keywords:	type 2 diabetes mellitus; heart rate variability; blood pressure variability, arterial stiffness
Corresponding Author:	Claudio Donisete da Silva BRAZIL
First Author:	Claudio Donisete da Silva
Order of Authors:	Claudio Donisete da Silva Aparecida M. CATAL Raphael M. de Abreu Clara I. MONTEIRO Gabriela A. M. Galdino Leticia M. SANTOS Renata G. MENDES
Abstract:	<p>Aim</p> <p>To investigate the existence of an association between arterial stiffness(AS) and blood pressure variability(BPV) in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) and verify whether higher AS levels impact autonomic responses in this population.</p> <p>Methods</p> <p>The study included 74 individuals clinically diagnosed with T2DM, of both sexes and aged between 40 and 65 years. These were later divided into two groups having as determinant AS level, in AS group(ASG n=13) and no AS group (N-ASG, n=61). AS was assessed by pulse wave velocity(PWV) using the SphygmoCor® device with transducers positioned immediately over the right carotid and right femoral arteries and by pulse wave analysis to obtain the augmentation index(AIx) and the AIx corrected to a heart rate of 75 beats per minute(AIx@75). For statistical analysis, Pearson's or Spearman's correlation test was used as appropriate and ANOVA two way was performed to identify differences between groups.</p> <p>Results</p> <p>Patients with T2DM present significant correlation between AS and BPV index. They had a mean PWV: 5.94±1.96 m/s, and when divided in groups, ASG had 8.90(8.27-9385) and N-ASG 5.20(4.58-5.97)m/s. Moreover, groups presented differences in heart rate variability a baroreflex sensitivity index.</p> <p>Conclusion</p> <p>In subjects with T2DM, AS assessed index showed significant association with BPV.</p>
Suggested Reviewers:	<p>Pedro Dal Lago PhD pdallago@ufcspa.edu.br</p> <p>Jose Roberto Zamunér, PhD beto.zam@gmail.com</p>

ANEXO B

COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO 2

Respiratory Physiology & Neurobiology
Cardiorespiratory coupling as an early marker of cardiac autonomic dysfunction in type 2 diabetic
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Research Paper
Keywords:	Type 2 Diabetes Mellitus; Cardiac control; Heart rate variability; autonomic nervous system
Corresponding Author:	Claudio Donisete da Silva Santo André, São Paulo BRAZIL
First Author:	Claudio Donisete da Silva
Order of Authors:	Claudio Donisete da Silva Aparecida M. Catai Raphael M. de Abreu Ettore F. Signini Gabriela A. M. Galdino Laura B. Lorevice Leticia M. Santos Renata G. Mendes
Abstract:	The aim of this study was to assess cardiorespiratory coupling(CRC) in type two diabetes mellitus patients (T2DM) and healthy individuals and test the hypothesis that this method can provide additional knowledge to the information obtained through the heart rate variability(HRV), both by linear and non-linear methods. A cross-sectional study was conducted in T2DM patients(T2DMG=32) and health controls(CG=32) participated in this study. For CRC analysis, the Electrocardiogram, arterial pressure, and thoracic respiratory movement were recorded at rest in supine position and during active standing. Beat-to-beat series of heart period and systolic arterial pressure were analyzed with the respiratory movement signal via a traditional non-causal approach, such as squared coherence function. In this sample of T2DM, no differences in HRV were observed when compared to the CG, but the T2DMG showed a reduction in resting CRC. We conclude that in type two diabetes mellitus patients CRC (heart rate and respiration), reflected by the coherence may already be compromised even before HRV changes.
Suggested Reviewers:	Beatrice Cairo beatrice.cairo@unimi.it Pedro Dal Lago pdallago@ufcspa.edu.br Patricia Reder-Santos rehderpaty@hotmail.com
Opposed Reviewers:	