

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

LETICIA DE SOUZA SANT'ANNA

**RELAÇÃO ENTRE TESTES AUTONÔMICOS
CARDIOVASCULARES, ACHADOS
ECOCARDIOGRÁFICOS E MARCADORES GLICÊMICOS
NO DIABETES MELLITUS TIPO 2**

SÃO CARLOS
2024

LETICIA DE SOUZA SANT'ANNA

**RELAÇÃO ENTRE TESTES AUTONÔMICOS CARDIOVASCULARES, ACHADOS
ECOCARDIOGRÁFICOS E MARCADORES GLICÊMICOS NO
DIABETES MELLITUS TIPO 2**

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

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

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Aparecida Maria Catai

São Carlos-SP
2024

Souza Sant'Anna, Leticia de

Relação entre testes autonômicos cardiovasculares, achados ecocardiográficos e marcadores glicêmicos no Diabetes Mellitus tipo 2 / Leticia de Souza Sant'Anna -- 2024. 66f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Carlos, campus São Carlos, São Carlos
Orientador (a): Aparecida Maria Catai
Banca Examinadora: Victor Ribeiro Neves, Renata Gonçalves Mendes
Bibliografia

1. Diabetes mellitus tipo 2. 2. Função cardíaca. 3. Neuropatia autonômica cardiovascular;. I. Souza Sant'Anna, Leticia de. II. Título.

Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática (SIn)

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Ronildo Santos Prado - CRB/8 7325



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Leticia de Souza SantAnna, realizada em 30/04/2024.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai (UFSCar)

Prof. Dr. Victor Ribeiro Neves (UPE)

Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes (UFSCar)

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

DEDICATÓRIA

“Aos meus pais, meu irmão e meu namorado que sempre me apoiaram, entenderam, incentivaram e nunca mediram esforços para que esse e outros sonhos se tornassem realidade. Ao meu Avô, Angelino, que subitamente nos deixou, mas que sempre será meu exemplo de dedicação. A todos que passaram e deixaram um pouquinho de si para que eu pudesse continuar essa caminhada.”

AGRADECIMENTOS

A Deus, por abençoar todos os dias da minha vida, me dar forças para seguir em frente, iluminar meus caminhos, e por atender minhas orações nos dias mais angustiantes.

Aos meus pais, Adriana e José Augusto, por serem meu alicerce, minha fonte diária de amor, apoio e sabedoria. Tudo que sou e conquistei até hoje, devo a vocês. Obrigada por compreenderem e terem paciência pela minha ausência durante essa jornada. Essa conquista é nossa! Amo vocês!

Ao meu irmão, José – o Zé – por sempre torcer por mim e se fazer presente mesmo a exatos 152,4km de distância. Obrigada por todas as conversas (e treinos!) que sempre me traziam de volta pro meu caminho, você sempre faz os momentos de saudade serem superados pela alegria do reencontro. Amo você!

Ao meu namorado, Jhonatan, por ser meu abrigo e ponto de equilíbrio nessa jornada. Obrigada por abdicar do seu tempo para me ouvir, acolher e aconselhar diariamente, também por cada “calma, vamos pensar juntos...”. Sem você eu não teria conseguido. Amo você!

A minha orientadora, Aparecida Maria Catai, pela oportunidade, por ter me acolhido e compreendido tanto nesses últimos 2 anos. Por ser exemplo, transmitir tanto conhecimento e por ser um ser humano incrível. Obrigada! Sou eternamente grata por tudo.

À Gabi, minha coorientadora, por todo ensinamento transmitido, pela paciência comigo desde o primeiro dia de mestrado, quando eu nem sabia o que estava fazendo aqui (rs). Obrigada por tudo!!

À Andréia e ao Étore, em especial, que sabem que sem vocês essa dissertação não sairia. Obrigada pelas trocas de experiência, apoio e por terem me acolhido, entendido e me impulsionado tanto principalmente nesses últimos 6 meses de mestrado (regados a muito café e piadinhas!). Vocês não imaginam o quanto são especiais pra mim e o quanto sou grata!

Aos amigos do LFCV, Paty Rehder, Luis, Natalia, Carol, Cissa, Clara, Isa, Juliana, Rodrigo e Jussara. Obrigada pelos momentos divididos e pelas contribuições, foi um prazer conhece-los e conviver um pouquinho que seja, com cada um.

Aos meus amigos fora do laboratório que também confiaram e me ajudaram pra que tudo isso fosse possível: Julia, Carol, Evelyn, Mauricio, Ioly, sempre me apoiando mesmo que de longe; Carol Briganti por me ouvir, aconselhar (ou só cochilar quando o plantão estava muito caótico, rs) e ajudar quando precisei; Ste Linares por sempre estar disposta a me ajudar, aconselhar e por ser sempre minha dupla de plantão noturno. Obrigada!!! Sem cada um, essa conquista não seria possível.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

Introdução: O diabetes mellitus é uma doença metabólica mundialmente reconhecida como uma emergência de saúde pública. A hiperglicemia crônica, principal causadora da doença, pode levar a complicações vasculares e autonômicas, incluindo a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC). Essa complicação está diretamente ligada à duração da doença e ao controle dos níveis glicêmicos. Os testes autonômicos cardiovasculares são essenciais para diagnosticar a NAC, através de estímulos que alteram a frequência cardíaca e a pressão arterial. A presença da NAC pode afetar a função cardíaca, levando até mesmo a insuficiência cardíaca e aumentando a morbimortalidade. A ecocardiografia é uma técnica utilizada para avaliar a função cardíaca, permitindo identificar diversas alterações. Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) podem apresentar relações entre os testes autonômicos cardiovasculares e o controle glicêmico, indicando a importância do acompanhamento cardíaco nesse grupo de pacientes.

Objetivo: Avaliar a relação entre testes autonômicos cardiovasculares, função ventricular (sistólica e diastólica) e marcadores de controle glicêmico de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular, e além disso, analisar a possível influência do controle glicêmico nessas respostas.

Métodos: Foram avaliados 62 indivíduos (36 homens e 26 mulheres) com DM2, com idade entre 40 e 65 anos e IMC 29 ± 4 , divididos em 4 grupos: a) sem NAC CG (com controle glicêmico), b) sem NAC SCG (sem controle glicêmico); c) NAC CG e d) NAC SCG. Os intervalos R-R (iRR) dos sinais eletrocardiográficos, obtidos a partir da derivação MC5, foram captados pelo BioAMP e os sinais respiratórios por uma cinta respiratória. As variáveis ecocardiográficas de função sistólica e diastólica foram avaliadas pelo modo bidimensional. Os sujeitos realizaram ainda exames de sangue e três testes autonômicos cardiovasculares, que avaliam a resposta da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial sistólica (PAS) aos estímulos de mudança postural ativa (MPA), manobra para acentuar arritmia sinusal respiratória - MASR (Expiração/Inspiração), razão 30:15, e manobra de Valsalva (MV), que também avalia a contribuição do sistema nervoso parassimpático cardíaco.

Resultados: Os principais achados foram correlação positiva entre razão E/A e a 30:15 ($r=0,848$), no grupo NAC CG, respectivamente; e negativas entre HbA1c e o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no grupo sem NAC CG ($r=-0,727$), entre MASR e a HbA1c no grupo NAC CG ($r=-0,939$) e NAC sem CG ($r=-0,531$).

Conclusão: Indivíduos com NAC apresentaram piores valores dos índices dos testes autonômicos cardiovasculares, sendo o descontrole glicêmico um fator que contribuiu para piores resultados. A relação entre os índices da razão E/A e a resposta da FC a mudança postural no grupo com NAC CG sugere uma relação entre os achados ecocardiográficos e as respostas aos testes autonômicos, porém mais estudos são necessários para que seja possível definir esses achados como marcadores de disfunção diastólica

do VE.

Palavras-chave: testes autonômicos cardiovasculares; controle glicêmico; diabetes mellitus tipo 2; Neuropatias Diabéticas; Sistema Nervoso Autônomo.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus is a metabolic disease recognized worldwide as a public health emergency. Chronic hyperglycemia, the main cause of the disease, can lead to vascular and autonomic complications, including cardiovascular autonomic neuropathy (CAN). This complication is directly linked to the duration of the disease and the control of glycemic levels. Cardiovascular autonomic tests are essential to diagnose CAN, through stimuli that alter heart rate and blood pressure. The presence of NAC can affect cardiac function, even leading to heart failure and increasing morbidity and mortality. Echocardiography is a technique used to evaluate cardiac function, allowing the identification of various changes. Patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) may present relationships between cardiovascular autonomic tests and glycemic control, highlighting the importance of cardiac monitoring in this group of patients. **Objective:** To evaluate the relationship between cardiovascular autonomic tests, ventricular function (systolic and diastolic) and markers of glycemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus with and without cardiovascular autonomic neuropathy, and, in addition, to analyze the possible influence of glycemic control on these responses. **Methods:** 62 individuals (36 men and 26 women) with DM2, aged between 40 and 65 years and BMI 29 ± 4 , were evaluated, divided into 4 groups: a) without NAC CG (with glycemic control); b) without NAC SCG (without glycemic control); c) NAC CG and d) NAC SCG. The R-R intervals (iRR) of the electrocardiographic signals, obtained from the MC5 derivation, were captured by the BioAMP and the respiratory signals by a respiratory belt. The echocardiographic variables of systolic and diastolic function were evaluated by two-dimensional mode. Blood tests and three cardiovascular autonomic tests were also performed, which evaluated the response of heart rate (HR) and systolic blood pressure (SBP) to postural change stimuli. active (MPA), maneuver to accentuate respiratory sinus arrhythmia - MASR (Expiration/Inspiration), ratio 30:15, and Valsalva maneuver (MV), which also evaluates the contribution of the cardiac parasympathetic nervous system. **Results:** The main findings were evident positives between E/A ratio and 30:15 ($r=0.848$), in the NAC CG group, respectively; and negative between HbA1c and left ventricular diastolic diameter in the group without NAC CG ($r=-0.727$), between MASR and HbA1c in the NAC CG group ($r=-0.939$) and NAC without CG ($r=-0.531$). **Conclusion:** Individuals with CAN obtained lower values in the indices of cardiovascular autonomic tests, with lack of glycemic control being a factor that contributes to worse results. The relationship between the E/A ratio indices and the HR response to postural changes in the group with NAC CG suggests a relationship between echocardiographic findings and responses to autonomic tests, but more studies are needed to be able to define these findings as markers of LV diastolic dysfunction.

Keywords: cardiovascular autonomic tests; glycemic control; type 2 diabetes mellitus; diabetic neuropathies; autonomic Nervous System.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Variáveis coletadas do exame de ecocardiograma nos sujeitos estudados.....	28
Tabela 2. Caracterização da amostra.....	36
Tabela 3. Comparação entre os grupos para variáveis de função cardíaca	37
Tabela 4. Comparação entre os grupos para variáveis de bioquímicas.....	38
Tabela 5. Comparação entre os grupos para variáveis de índices dos testes autonômicos cardiovasculares.....	39
Tabela 6. coeficientes de correlação encontrados para cada grupo.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
SNA	Sistema nervoso autonômico
NAC	Neuropatia autonômica cardiovascular
FC	Frequência cardíaca
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
MPA	Manobra postural ativa
VE	Ventrículo esquerdo
CMD	Cardiomiopatia diabética
IC	Insuficiência cardíaca
ECO	Ecocardiograma
UFSCar	Universidade Federal de São Carlos
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
HU	Hospital Universitário
CEME	Centro de especialidades médicas
HbA1c	Hemoglobina glicada
IMC	Índice de massa corporal
PCR	Proteína C-reativa
ECG	Eletrocardiograma
iRR	Intervalo R-R
MV	Manobra de Valsalva
MASR	Manobra para acentuar a arritmia sinusal respiratória
CG	Controle glicêmico
SCG	Sem controle glicêmico
G	Glicemia
LDL	<i>Low density lipoproteins</i>
HDL	<i>High density lipoproteins</i>
VLDL	<i>Very low density lipoproteins</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
EROS	Espécie reativa de oxigênio
Δ	Delta

SUMÁRIO

CONTEXTUALIZAÇÃO	15
1 INTRODUÇÃO	18
2 MATERIAIS E MÉTODOS	22
2.1 Tipo de Estudo e Aspectos Éticos.....	22
2.2 Participantes do estudo	22
2.3 Local do estudo	22
2.4 Critérios de inclusão.....	23
2.5 Critérios de Exclusão	23
2.6 Procedimentos e protocolo experimental	23
2.6.1 Avaliações durante a Visita 1	24
2.6.1.1 Questionário de Baecke.....	24
2.6.1.2 Teste de sensibilidade sensório-motora	25
2.6.2 Avaliação durante a Visita 2.....	25
2.6.2.1 Ecocardiografia	25
2.6.3 Avaliações durante a Visita 3	29
2.6.3.1 Exames laboratoriais.....	29
2.6.3.2 Composição Corporal	29
2.6.3.3 Testes autonômicos cardiovasculares	29
2.8 Análise estatística	33
3. RESULTADOS	34
3.1 Fluxograma do estudo.....	34
3.2 Características da amostra	35
3.3. Características clínicas (exames laboratoriais, testes autonômicos e ecocardiografia)36	
3.3.1. Exames laboratoriais.....	40
3.3.2 Função cardíaca.....	40
3.3.3 Testes autonômicos cardiovasculares	40
3.3 Correlações.....	41
4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	43
5. CONCLUSÕES	46
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	46

APÊNDICES.....	51
APÊNDICE A – Comprovantes de submissão de Manuscrito ao jornal “Arquivos Brasileiros de Cardiologia”.....	52
APÊNDICE B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	54
APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	56
ANEXOS.....	59
ANEXO I – Questionário de Baecke.....	60
ANEXO II – Teste de sensibilidade sensório-motora com filamento de Semmes-Westein	64

CONTEXTUALIZAÇÃO

A presente dissertação de mestrado foi conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV) - Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico (NUPEF) do Departamento de Fisioterapia, vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPGft) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), sob orientação da Profa. Dra. Aparecida Maria Catai. A linha de pesquisa da orientadora é Fisioterapia Cardiovascular, Respiratória, Fisiologia do Exercício e Desempenho Funcional. No presente estudo, dispomos da parceria nacional com a Profa. Dra. Meliza Goi Roscani, docente do curso de medicina da UFSCar e com o médico Guilherme Casale, ambos cardiologistas especialistas em ecocardiografia, responsáveis pela realização deste exame e dos respectivos laudos. Ademais, contamos com a parceria do Hospital Universitário da UFSCar – EBSEH, para realização destes exames.

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

O presente estudo aprofundou o entendimento acerca da relação entre a função cardíaca, principalmente diastólica, os testes autonômicos cardiovasculares e marcadores de controle glicêmico de indivíduos com diabetes tipo 2 com ou sem neuropatia autonômica cardiovascular (NAC). Além disso, forneceu novos conhecimentos sobre as respostas dos testes autonômicos cardiovasculares em relação ao controle glicêmico desses indivíduos independente do desenvolvimento ou não da NAC.

A relevância social deste estudo é afirmada, pois a realização de testes com valor diagnóstico e de custo relativamente baixo, podem auxiliar na triagem para realização do ecocardiograma (exame disponível em redes hospitalares e ambulatoriais) e precocemente, evitando ou minimizando possíveis complicações e disfunções do miocárdio. Ainda, com os resultados encontrados, auxiliar no desenvolvimento de raciocínio clínico para fisioterapeutas e outros profissionais para o manejo desse paciente e desenvolvimento de terapias adequadas. Em especial, a relevância se dá pela informação sobre a importância do controle glicêmico em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, independente da presença ou não de NAC.

Produções no período

Resumos publicados em anais de congressos:

SANT'ANNA, L. S.; GALDINO, G.A.M; SILVA, C. D.; ROSCANI, M. G.; CASALE, G.; CATAI, A.M - Relação entre índices de função diastólica e testes autonômicos cardiovasculares em pacientes

com Diabetes Mellitus tipo 2 In: 27º Congresso Brasileiro Multidisciplinar em Diabetes, 2023, São Paulo. Anais da ANAD. 2023. p.55.

SANT'ANNA, L. S.; GALDINO, G. A. M.; SILVA, C. D.; SANTOS, P. R.; SIGNINI, E. F.; MACHADO, A. S.; CATAI, A.M Relationship between glycemc control and cardiovascular autonomic tests in type 2 diabetes with cardiovascular autonomic neuropathy In: XXIV Congresso da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023, Belo Horizonte. Anais da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2023.

Participação em co-autoria de Manuscritos em preparação:

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

Gabriela Aguiar Mesquita Galdino, Thomas Beltrame, Meliza Gois Roscani, Guilherme Casale, Claudio Donisete da Silva, **Leticia de Souza Sant'Anna**, Aparecida Maria Catai

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

Gabriela Aguiar Mesquita Galdino, Thomas Beltrame, Meliza Gois Roscani, Guilherme Casale, Claudio Donisete da Silva, **Leticia de Souza Sant'Anna**, Patrícia Rehder-Santos, Alberto Porta, Luiz Eduardo Virgilio Silva, Rubens Fazan Jr, Aparecida Maria Catai

Apresentação de trabalhos em eventos científicos, no formato poster:

SANT'ANNA, L. S.; GALDINO, G. A. M.; SILVA, C. D.; ROSCANI, M. G.; CASALE, Guilherme; CATAI, Aparecida Maria Relação entre índices de função diastólica e testes autonômicos cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2, 2023.

Evento: 27º Congresso multidisciplinar em diabetes - ANAD - Associação Nacional de Atenção ao Diabetes.

SANT'ANNA, L. S.; GALDINO, G. A. M.; SILVA, C. D.; SANTOS, P.R.; SIGNINI, E.F.; SANTOS, A.M; CATAI, A.M; Relationship between glycemc control and cardiovascular autonomic tests in type 2 diabetes with cardiovascular autonomic neuropathy, 2023.

Evento: XXIV Congresso da Sociedade Brasileira de Diabetes

Manuscrito submetido relacionado a dissertação:

SANT'ANNA, L. S.; GALDINO, G. A. M; SIGNINI, E.F; SANTOS, A.M.; CASALE, G.; ROSCANI, M.G.; CATAI, A.M. Relação entre controle glicêmico, testes autonômicos e função cardíaca em diabéticos tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular. Submetido a Revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia – ABC Cardiol (comprovante anexo A).

Qualis: 55% - A4.

Link do currículo Lattes e ORCID:

Lattes: <https://lattes.cnpq.br/2158323388334674>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1845-0344>

Descrição da dissertação para o público leigo:

O presente estudo avaliou indivíduos com diabetes tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular, condição de saúde que afeta alguns nervos que controlam o funcionamento do coração e dos vasos sanguíneos. Analisando se a resposta da frequência cardíaca (o quanto o coração bate por minuto) e da pressão arterial durante a mudança postural e manobras de respiração podem indicar alterações na função do coração, e se o controle glicêmico (controle da quantidade de açúcar no sangue), pode influenciar nessas respostas. Foi observado que quanto maiores os níveis de açúcar no sangue, mesmo na ausência de neuropatia, maior a chance de alterações na função do coração.

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma condição de saúde crônica, considerada uma das emergências de saúde pública mundial que mais crescem atualmente, tendo em vista a prevalência de aumento a cada ano (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021). Segundo a IDF, em dados divulgados em 2021 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021) no mundo todo, um a cada 10 adultos vivem com DM, contabilizando aproximadamente 537 milhões de indivíduos. Desse modo, a estimativa é que esse número aumente para até 783 milhões em 2045.

No Brasil, em 2021 haviam 15,7 milhões de indivíduos com DM e a estimativa é que esse número aumente para cerca de 23,2 milhões até 2045. O DM foi responsável por 6,7 milhões de mortes no mundo em 2021, e no Brasil foram mais de 214 mil mortes de pessoas entre 20 e 79 anos em decorrência dessa doença, sendo responsável por 2,8% das mortes no país em pessoas abaixo dos 60 anos. O DM tipo 2 (DM2) é o mais frequentemente encontrado na população, correspondendo cerca de 90% de todos os diagnósticos de DM no mundo (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021)

O DM2 é definido como uma doença metabólica de origem múltipla, tendo como a principal causa a hiperglicemia crônica (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021). A hiperglicemia crônica pode ser causada pela obesidade, sobrepeso, sedentarismo e maus hábitos alimentares (Galicia-Garcia et al., 2020). A hiperglicemia é resultado de uma deficiência de insulina, ou da incapacidade de as células do corpo responderem a ela, resultando em um aumento de glicose no sangue. Esse fenômeno se dá quando ocorrem defeitos na secreção de insulina devido a deficiência das células beta pancreáticas, ou no transporte da glicose, levando a resistência insulínica (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021). O DM2 pode acarretar complicações micro e macrovasculares que envolvem alterações no sistema nervoso autonômico (SNA) (PETROFSKY; BERK; AL-NAKHLI, 2012), doença arterial coronariana, cerebrovasculares, renovasculares e vasculares periféricas (BANDOROWICZ-PIKUŁA, 2017). A maior causa da mortalidade de indivíduos diabéticos, cerca de 75%, são ocasionados por eventos cardiovasculares (OKOSHI et al., 2007).

Uma complicação importante decorrente do DM2 é a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), que pode acometer o SNA cardiovascular (POP-BUSUI et al., 2017). A NAC representa uma das complicações com maior repercussão clínica, estando relacionada com a duração e o mau controle glicêmico dos indivíduos com DM2 (ROLIM et al., 2008), comprometendo os ramos eferentes do sistema nervoso simpático e parassimpático. O indivíduo pode apresentar taquicardia de repouso, hipotensão ortostática, isquemia miocárdica silenciosa, intolerância ao exercício e morte súbita (POP-BUSUI et al., 2017).

O SNA é responsável pelo controle autonômico do coração regulando a atividade cardíaca através dos sistemas simpático e parassimpático. O sistema nervoso simpático tem suas inervações nos átrios e ventrículos e é responsável pela coordenação das respostas neurais que aumentam o disparo do nó sinoatrial e a condução nodal atrioventricular, e sua retirada pode resultar em redução do tempo do potencial de ação ventricular. O sistema nervoso parassimpático, tem inervação no nodo sinoatrial, nó átrio-ventricular e, durante a condição de repouso, tem a função de reduzir a frequência cardíaca (FC), a pressão arterial (PA) e equilibrar a homeostasia (GOLDBERGER et al., 2019).

Aplicados em diversos estudos (ALVES et al., 2012; DE MOURA-TONELLO et al., 2016; GALDINO et al., 2022; MINATEL et al., 2012; REIS DE MATOS et al., 2020), os testes autonômicos cardiovasculares descritos inicialmente por Ewing e col. (EWING et al., 1985), são o padrão-ouro para o diagnóstico de NAC por se tratar de testes simples, específicos, sensíveis e reprodutíveis. Os testes baseiam-se em estímulos e manobras fisiológicas aplicadas, como exercício físico, respiração e mudanças posturais, e que produzem alterações das respostas da FC e da PA (BOER; MOCELIN; MATSUO, 1998). Três testes são predominantemente de função parassimpática cardíaca: a) respostas da FC à: manobra de Valsava (MV), à manobra de arritmia sinusal respiratória (M-ASR), à mudança postural ativa (índice 30:15). Dois testes avaliam a função simpática vascular: b) respostas da pressão arterial à: mudança postural ativa e resposta da pressão arterial diastólica ao teste de *handgrip* (ou apreensão manual sustentada) (EWING et al., 1985). As vias autonômicas envolvidas nesses testes são complexas, incluindo vias simpáticas e parassimpáticas (SPALLONE et al., 2011).

Assim, durante a manobra postural ativa, ocorre um acúmulo de sangue nos membros inferiores e vísceras abdominais, conseqüentemente reduzindo o retorno venoso e levando a uma queda da PA. Esta modificação é identificada por meio da sensibilidade de barorreceptores arteriais. Como consequência ocorrerá a retirada da modulação vagal cardíaca elevando a FC. Além disso, também haverá um aumento da estimulação simpática cardíaca que contribuirá para a continuidade do aumento da FC e uma estimulação simpática de vasos para o aumento da resistência vascular periférica. Estas ações por sua vez levarão ao aumento da PA (CASTRO; NOBREGA; ARAUJO, 1992; EWING et al., 1985; LA ROVERE; PORTA; SCHWARTZ, 2020).

Na manobra de arritmia sinusal respiratória (M-ASR), o ritmo respiratório tem influência do nervo vago (predominantemente parassimpático). Durante a inspiração, há uma diminuição da duração dos intervalos R-R do eletrocardiograma (iRR) e aumento da FC; e na expiração a atividade eferente do nervo vago se encontra em maior atividade, aumentando a duração dos iRR e reduzindo os valores da

FC. Desta forma, podemos notar a diferença de tempo (duração) entre os iRR durante a expiração e a inspiração, o que reflete a modulação da atividade do SNA parassimpático (MALIK, 1996).

A MV é um método confiável de avaliação da resposta do sistema nervoso simpático e parassimpático, e suas respostas se dividem em 4 momentos. No momento 1 ocorrem aumentos da FC, devido a retirada vagal no nó sinusal, e da PA por ação mecânica, por conta do aumento da pressão intratorácica no momento da expiração forçada. No momento 2, após o aumento da PA, o retorno venoso reduz e ocorre conseqüentemente a redução do débito cardíaco (DC), tendo uma tendência a queda da PA. No momento 3 ocorre o aumento da PA devido a uma ativação do SNA simpático (barorreflexo), aumento da FC e da resistência vascular periférica (RVP) para evitar hipotensão, e ao final deste momento a atividade simpática é aumentada, levando assim, a uma maior contratilidade cardíaca e aumento da PA. No 4º e último momento há a retirada do estímulo mecânico, com conseqüente queda da PA e da pressão intratorácica, no entanto, essa redução é realizada de forma abrupta, causando a ativação simpática (cardiovascular) e parassimpática (cardíaca) (EWING et al., 1985; GOLDSTEIN; CHESHIRE, 2017; VINIK et al., 2003). Sukla et al. (2016), compararam indivíduos com DM2 e grupo controle, com idades entre 41 e 60 anos, encontraram menor resposta da FC a MV no grupo DM2, sugerindo disfunção parassimpática nesses indivíduos (SUKLA et al., 2016).

Por outro lado, em relação a prevalência de disfunções do miocárdio em indivíduos com DM2 na ausência de fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica (HAS), pode existir a cardiomiopatia diabética (CMD). Tan e cols. (2020), destacaram que estas aumentam cerca de 8% para cada aumento de 1% na hemoglobina glicada (HbA1c) desses indivíduos (TAN et al., 2020). Em um estudo de 2015, Okoshi et al. 2007, evidenciou a relação entre a hiperglicemia e alterações subcelulares (aumento da oxidação da glicose, geração mitocondrial de superóxido, aumento na formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), entre outras), e foi verificado que os valores séricos de HbA1c se correlacionam diretamente com a gravidade da disfunção diastólica do VE em diabéticos (OKOSHI et al., 2007).

A CMD é caracterizada como o resultado de relações complexas das anormalidades metabólicas decorrentes do DM e suas conseqüências celulares. A CMD é resultante do estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia, que juntamente com a hiperlipidemia e inflamação associadas ao DM, contribuem para o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca e fibrose (TAN et al., 2020). O sistema renina-angiotensina-aldosterona é ativado pela hiperatividade do sistema nervoso simpático, aumentando assim, o volume sistólico, a FC e a RVP, favorecendo a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (OKOSHI et al., 2007). A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo é uma característica da CMD, sendo descrita como uma alteração funcional do miocárdio, caracterizando-se pelo prolongamento da fase de relaxamento isovolumétrico, aumento da rigidez miocárdica e do enchimento atrial, ocasionando

a diminuição da complacência ventricular esquerda. Portanto, se não tratada, a disfunção diastólica pode levar à insuficiência cardíaca (IC) diastólica e possibilitando o aumento de morbimortalidade (SOARES FELÍCIO et al., 2016). Cioffi et al, (2013) mostraram que indivíduos com DM2 sem comprometimento do miocárdio podem ter disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (DSVE) e encurtamento circunferencial e longitudinal das fibras do VE, podendo ser associados a pior função e anormalidade do VE (aumento do VE e calcificação do anel mitral), sendo um potencial fator de risco pré-clínico para IC (CIOFFI et al., 2013).

O diagnóstico de disfunção cardíaca pode ser realizado por meio da ecocardiografia (ECO). O ECO é um método não invasivo e de custo relativamente baixo, podendo ser realizado em ambiente ambulatorial ou hospitalar (LANG et al., 2015). Esse exame fornece medidas sobre o diâmetro das câmaras cardíacas, funções sistólica e diastólica, massa do miocárdio e espessura e geometria das paredes cardíacas. Ele permite a identificação de possíveis alterações cardíacas, e, se realizado de forma precoce pode diminuir a ocorrência de complicações da disfunção cardíaca.

Considerando que a disfunção diastólica do miocárdio, no DM2, é frequentemente subclínica; que o ECO é ocasionalmente realizado de forma precoce devido a disponibilidade, custo e tempo de agendamento deste exame nos sistemas de saúde; e que os testes autonômicos podem ser mais acessíveis em comparação ao ecocardiograma, foram consideradas como principais perguntas deste estudo: “será que os testes autonômicos cardiovasculares poderiam auxiliar ou dar subsídios como marcadores precoces de disfunção do miocárdio (sistólica e diastólica) de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular?”. E ainda, “qual a influência do controle glicêmico desses indivíduos nessas respostas?”.

Diante do exposto, pela necessidade de estudos que avaliem se os testes autonômicos cardiovasculares podem auxiliar como marcadores de disfunção ventricular de pacientes com DM2 com e sem a presença de NAC, e ainda que analisem a possível influência do controle glicêmico desses indivíduos nessas respostas, é que se justifica a realização do presente estudo. Ressalta-se que, a identificação de possíveis alterações cardiovasculares de maneira precoce, a partir de testes com valor diagnóstico e de custo relativamente baixo, poderia ajudar na triagem para a realização do ECO e com isso de forma precoce evitar complicações das disfunções do miocárdio.

Assim, no presente estudo hipotetizamos que a função ventricular esquerda terá influência direta nos resultados dos testes autonômicos cardiovasculares e que existam correlações positivas e negativas entre os achados do ecocardiograma e dos testes autonômicos cardiovasculares em diabéticos com e sem NAC.

O objetivo geral desse estudo foi avaliar a relação entre as respostas de FC e PAS aos testes autonômicos cardiovasculares, função ventricular (sistólica e diastólica) e marcadores de controle

glicêmico de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular; Os objetivos específicos foram: caracterizar índices de testes autonômicos cardiovasculares, a função ventricular sistólica e diastólica e marcadores de controle glicêmico de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular; correlacionar os índices de testes autonômicos cardiovasculares com índices da função ventricular sistólica e diastólica e marcadores de controle glicêmico de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Tipo de Estudo e Aspectos Éticos

Este é um estudo observacional transversal. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (nº6.207.950) (APÊNDICE B).

Os procedimentos experimentais foram informados aos participantes da pesquisa, bem como o fato de não afetarem sua saúde e o caráter não invasivo das avaliações a serem realizadas no estudo. Após lerem e concordarem com a participação, todos os participantes deram seu consentimento por escrito por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE C) de acordo com a resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde.

2.2 Participantes do estudo

Foram estudados homens e mulheres com diabetes mellitus tipo 2 de 40 a 65 anos de idade, divididos em 4 grupos: a) sem NAC CG (com controle glicêmico), b) sem NAC SCG (sem controle glicêmico); c) NAC CG e d) NAC SCG.

O recrutamento foi realizado por meio de consulta ao banco de dados do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), divulgação em mídias eletrônicas e por meio do Centro Municipal de Especialidades de São Carlos (CEME). Após a identificação dos participantes elegíveis, todas as informações antropométricas, clínicas, eletrocardiográficas, e dados dos testes autonômicos cardiovasculares foram coletadas no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV).

2.3 Local do estudo

As avaliações e procedimentos experimentais desta pesquisa foram coletadas no período de setembro de 2022 a setembro de 2023 no LFCV na UFSCar. O ecocardiograma foi coletado na Unidade de Diagnóstico por Imagem (UDI) do Hospital Universitário da Universidade Federal de São

Carlos/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HU-UFSCar/ EBSEH), e a coleta dos exames sanguíneos na Unidade de Análises Clínicas da UNIMED (UNILAB) de São Carlos.

2.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos na pesquisa homens e mulheres com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5%, e/ou glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL) de acordo com critérios da American Diabetes Association (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022) a pelo menos 6 meses; com índice de massa corporal (IMC) $\leq 34,9$ kg/m²; não tabagistas, não etilistas e não usuários de drogas ilícitas. Além disso, que tenham realizado pelo menos 4 testes autonômicos cardiovasculares: a M-ASR; razão 30:15 do iRR; Manobra de Valsalva e resposta da PAS à mudança postural ativa. Ainda, não foram incluídos indivíduos com HAS descontrolada, sem história doença cerebrovascular e/ou acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico ou hemorrágico, sem infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio, sem doença arterial coronariana (DAC); sem doença pulmonar e/ou anormalidades do sistema respiratório e que não façam uso de medicamentos que possam afetar as respostas do sistema nervoso autonômico (SNA) (betabloqueadores, antidepressivos e ansiolíticos). Considerando a influência hormonal nas respostas autonômicas cardíacas, não foram incluídas mulheres que faziam uso de terapia de reposição hormonal ou em uso de anticoncepcional. Para mulheres em fase pré ou peri-menopausa, os testes autonômicos foram realizados na fase folicular precoce (PERSEGUINI et al., 2014).

2.5 Critérios de Exclusão

Foram excluídos da pesquisa indivíduos com anormalidades eletrocardiográficas que impossibilitassem a análise dos dados, como por exemplo: distúrbios de ritmo e de condução átrio-ventricular, bem como sinais de necrose antiga e alterações isquêmicas do miocárdio e com doença inflamatória aguda (proteína C-reativa ultra-sensível maior que 3 mg/L) (POTSCH et al., 2006).

2.6 Procedimentos e protocolo experimental

Os procedimentos e o protocolo experimental foram realizados no LFCV e as avaliações clínica e ecocardiográfica no HU-UFSCar, ambos na Universidade Federal de São Carlos. As salas mantiveram uma temperatura controlada entre 21 e 24°C, e a umidade relativa do ar entre 40 e 60%. Na visita 1 os participantes foram submetidos a anamnese, exame físico e aplicação do instrumento Baecke. Na visita 2, em outro dia, foram submetidos ao ecocardiograma. A visita 3 constou de exames laboratoriais (perfil lipídico, colesterol total e frações, hemoglobina glicada; glicemia de jejum; HOMA-R; proteína C-

reativa ultra-sensível), realizado em laboratório especializado, para avaliar o estado de saúde dos participantes; a avaliação da composição corporal e a realização dos testes autonômicos cardiovasculares. Ressalta-se que, antes de cada teste foi verificado o estado de saúde do participante bem como a familiarização com os equipamentos e manobras. As etapas desses procedimentos e protocolos podem ser visualizadas na figura 1 abaixo:

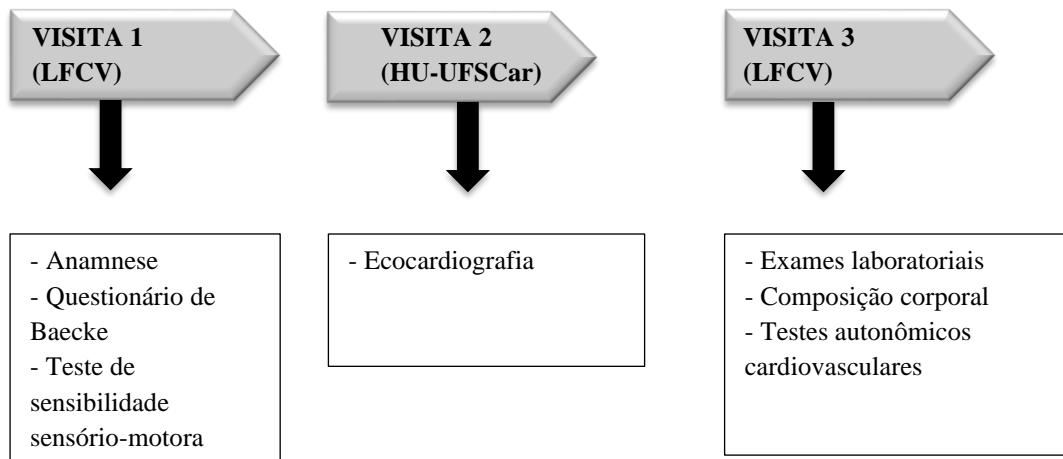


Figura 1: Linha temporal dos procedimentos experimentais

2.6.1 Avaliações durante a Visita 1

Após identificar os indivíduos elegíveis, foram realizadas avaliações clínicas no LFCV. Os participantes foram submetidos a anamnese tendo sido extraídas informações sobre: idade, sexo, peso, estatura, IMC, presença de comorbidades e medicações em uso. Além disso, foi aplicado um questionário para avaliar o nível de atividade física, foram avaliadas a sensibilidade sensório-motora, a composição corporal e coletado exames laboratoriais.

Parte dos dados dos testes autonômicos cardiovasculares e dados ecocardiográficos foram extraídos de protocolos experimentais que compõem um projeto maior do nosso grupo de pesquisa (subprojeto de doutorado). Assim, parte dos dados foi coletada no LFCV e os ecocardiogramas no HU-UFSCar. Todas as avaliações realizadas e utilizadas nesta pesquisa serão descritas a seguir.

2.6.1.1 Questionário de Baecke

Para avaliar o nível de atividade física dos participantes, foram extraídas as informações referentes a aplicação do questionário de Baecke (FLORINDO; LATORRE, 2003) (ANEXO I) Este é

um instrumento que se remete aos últimos 12 meses, utilizando uma escala qualiquantitativa que aborda as seguintes magnitudes: atividade física ocupacional, a prática de esportes além de, exercícios físicos durante o período de lazer; tempo gasto assistindo televisão e a frequência de deslocamento diário sem o uso de meios de transportes (FLORINDO; LATORRE, 2003)

2.6.1.2 Teste de sensibilidade sensório-motora

Foi realizado o teste de sensibilidade para identificar a presença de neuropatia sensório-motora. Inicialmente tem-se contato com o monofilamento de Semmes-Weinstein de 10g (SORRI-BAURU, Bauru, Brasil) para conscientização do que sentirá durante o teste. Posteriormente, o monofilamento é aplicado perpendicular à superfície da pele dos pés e das mãos com uma força suficiente para encurvar o monofilamento por 2 segundos. Durante a aplicação o voluntário não pode visualizar a área e é dado um feedback se está sentindo e o local correspondente (IWGDF, 2019). É aplicado três vezes no mesmo ponto caso não sinta o monofilamento, e a não percepção em 5 ou mais pontos (5/10) é considerado como neuropatia sensório-motora (KUMAR et al., 1991). (ANEXO II)

2.6.2 Avaliação durante a Visita 2

2.6.2.1 Ecocardiografia

Foram extraídas as informações referentes a função cardíaca global dos participantes, realizadas por meio do exame de ecocardiograma. O exame foi realizado por uma médica cardiologista especialista, treinada, habilitada e cegada no estudo. Foi utilizado o ultrassom Philips AFFINITI 50, que dispõe de um transdutor de frequência de 2.5 - 5.0 MHz. Foram consideradas as padronizações e as técnicas recomendadas pela *American Society of Echocardiography* (LANG et al., 2015).



Figura 2: Ilustração do exame de ecocardiograma de um voluntário do estudo e o equipamento utilizado. Foto da sala de ecocardiografia do Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos-SP (HU-UFSCar), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), retirada com o consentimento do voluntário.

Foram avaliadas as variáveis da função sistólica de ventrículo esquerdo (fração de ejeção ventricular esquerda obtida pelo método Teicholz e o *strain* global do ventrículo esquerdo), e variáveis da função diastólica de ventrículo esquerdo [(E/A mitral: razão da velocidade do fluxo mitral de enchimento rápido pela velocidade do fluxo mitral durante a contração atrial); E/E' mitral: razão da velocidade de fluxo mitral de enchimento rápido pela velocidade de deslocamento do anel mitral na fase de enchimento rápido; E/A tricúspide e E/E' tricúspide e o volume indexado de átrio esquerdo] (LANG et al., 2015).

As medidas do AO, AE, DDVE, DSVE e a espessura diastólica da PP do ventrículo esquerdo (EDPP) em centímetros, foram realizadas pelo cursor do equipamento. Posteriormente, foram realizadas mensurações de três a cinco ciclos sendo calculada a média aritmética das medidas. O diâmetro da aorta ascendente foi obtido na janela paraesternal, no modo bidimensional. O fluxo diastólico transmitral e o fluxo sistólico transvalvar aórtico foram mensurados nas posições apicais quatro e cinco câmaras e obtida as medidas da onda E (cm/s) e onda A (cm/s). A imagem do Doppler tecidual foi obtida na janela apical de quatro câmaras. A amostra de volume foi colocada no ânulo mitral, septo interventricular e ânulo tricúspide. O ângulo de incidência entre o feixe de ultrassom e o septo ou a parede ventricular foi inferior a 30°. As velocidades de pico anular foram obtidas na diástole precoce (E'), contração atrial (A') e na sístole (S').

As medidas referentes aos fluxos também foram realizadas diretamente no monitor do ecocardiógrafo, seguindo as mesmas padronizações. O volume do átrio esquerdo foi obtido a partir da planimetria na janela apical de 4 câmaras. A fração de ejeção foi obtida pelo método de Teicholz devido a boa acurácia e reprodutibilidade.

A massa do ventrículo esquerdo (MVE) foi calculada pela seguinte fórmula:

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 1. Variáveis coletadas do exame de ecocardiograma nos sujeitos estudados.

Variáveis morfológicas¹	
Abreviação	Descrição
AO (mm)	Diâmetro da aorta
AE (mm)	Diâmetro do átrio esquerdo
DDVE (mm)	Diâmetro diastólico de VE
DSVE (mm)	Diâmetro sistólico de VE
SIV (mm)	Espessura do septo intraventricular
PP (mm)	Espessura da parede posterior
ERP (mm)	Espessura relativa da parede
IMVE (g/m ²)	Índice de massa indexada de VE pela superfície corporal
TAPSE (mm)	Função longitudinal do VD
VAEI (mL/m ²)	Volume do átrio esquerdo indexado
VADI (mL/m ²)	Volume do átrio direito indexado
Variáveis da função sistólica¹	
FEVE (%)	Fração de ejeção do VE
S' mitral septal (cm/s)	Velocidade de deslocamento longitudinal do anel mitral
Strain global longitudinal (%)	Deformação miocárdica calculada como o comprimento do miocárdio (VE) no final da sístole menos o comprimento no final da diástole e dividido pelo comprimento no final da diástole
Variáveis de função diastólica (Doppler tecidual)¹	
E mitral (cm/s)	Velocidade do fluxo no anel mitral na fase de enchimento rápido
A mitral (cm/s)	Velocidade do fluxo no anel mitral durante a sístole atrial
E/A mitral	Razão entre a velocidade do fluxo mitral de enchimento rápido pela velocidade do fluxo mitral durante a contração atrial
E/E' mitral	Razão da velocidade do fluxo mitral de enchimento rápido pela velocidade de deslocamento do anel mitral ou na fase de enchimento rápido
E' mitral septal (cm/s)	Velocidade de deslocamento do anel mitral
A tricúspide (cm/s)	Velocidade do fluxo do anel tricúspide durante a sístole atrial
E tricúspide	Velocidade do fluxo do anel tricúspide na fase de enchimento rápido
E/A tricúspide	Razão entre a velocidade do fluxo tricúspide de enchimento rápido pela velocidade do fluxo tricúspide durante a contração atrial
E' tricúspide (cm/s)	Velocidade diastólica inicial
E/E' tricúspide	Razão da velocidade de enchimento inicial da tricúspide pela velocidade diastólica inicial

¹ Variáveis retiradas de LANG, R. M. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography, v. 28, n. 1, p. 1-39.e14, 2015.

2.6.3 Avaliações durante a Visita 3

2.6.3.1 Exames laboratoriais

Os indivíduos foram submetidos a exames laboratoriais de sangue para coleta de hemograma (série branca e vermelha); marcadores glicêmicos (hemoglobina glicada; glicemia de jejum); HOMA-R; proteína C-reativa ultra-sensível; colesterol total; lipoproteínas de alta densidade (HDL, do inglês: *high density lipoproteins*); de baixa densidade (LDL, do inglês *low density lipoproteins*) e triglicerídeos, após jejum de 12 horas, em laboratório especializado, previamente a realização dos testes autonômicos cardiovasculares no LFCV.

2.6.3.2 Composição Corporal

Também foi realizada a avaliação da composição corporal, com uma balança digital, por meio de espectroscopia de bioimpedância tetrapolar InBody 700 (Biospace, Seoul, Korea) por meio de 8 eletrodos, 16 (BIS) analisadores, a qual fornece análises segmentadas da composição corporal. O IMC também foi quantificado para auxiliar a inclusão dos voluntários na pesquisa.

2.6.3.3 Testes autonômicos cardiovasculares

Os testes autonômicos cardiovasculares são o padrão-ouro para o diagnóstico de NAC (Vinik et al, 2005). São simples, específicos, sensíveis e reprodutíveis. Por meio de manobras fisiológicas são avaliadas alterações da FC e da PAS (Boer et al., 1998). Os critérios de diagnóstico e estadiamento da NAC são: um único resultado anormal dos testes autonômicos cardiovasculares é o suficiente para diagnóstico de NAC precoce, dois ou mais testes entre os sete índices autonômicos cardiovasculares (cinco testes autonômicos cardiovasculares e análise da VFC no domínio do tempo e da frequência) são necessários para o diagnóstico da NAC definitiva e a presença de hipotensão ortostática além dos critérios anteriores representa NAC grave (DIMITROPOULOS; TAHRANI; STEVENS, 2014)

Os equipamentos utilizados durante a coleta dos sinais biológicos utilizados estão ilustrados na figura 3.

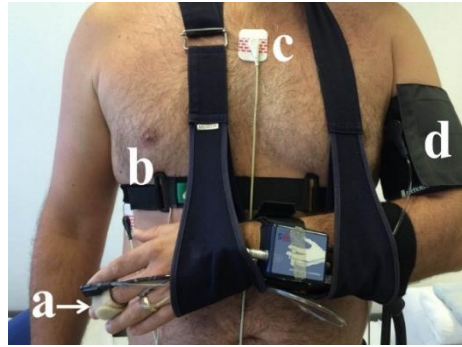


Figura 3. Posicionamento para o protocolo experimental. A imagem mostra o posicionamento dos equipamentos utilizados durante testes de avaliação autonômica cardiovascular de um voluntário estudado, realizada no LFCV-NUPEF/UFSCar. a) cuff para captação das ondas de pressão pulso arterial; b) cinta respiratória para captação dos movimentos respiratórios; c) eletrodos para captação do ECG, derivação CM5; d) manguito de pressão no braço esquerdo para a autocalibração da pressão. Figura adaptada de Moura-Tonello, SCG, Tese de Doutorado do PPG em Fisioterapia, UFSCar, 2016

As avaliações realizadas durante os testes autonômicos foram:

1) Avaliação da resposta da FC a mudança postural ativa - MPA (relação 30:15): é calculada por meio da razão do 30° pelo 15° intervalo RR. Geralmente, uma taquicardia é seguida por bradicardia reflexa, assim é feita a razão do 30° pelo 15° intervalo RR, é considerada anormal uma razão <1.0 (VINIK; MEHRABYAN, 2004).

2) Avaliação da resposta da PAS a MPA: é medida na posição supina e após 2 minutos na posição ortostática. Uma redução maior que 30 mmHg é considerada anormal (EWING et al., 1985).

3) Avaliação da resposta da FC a manobra de arritmia sinusal respiratória: o indivíduo é monitorado pelo ECG, respirando de forma profunda e lenta, realizando 5 segundos de inspiração e 5 segundos de expiração a cada minuto, totalizando 5 a 6 ciclos respiratórios/min. Esta manobra foi realizada durante 4 minutos (Melo et al., 2005). Uma diferença < de 10 bpm é considerada anormal (VINIK; MEHRABYAN, 2004).

4) Avaliação da resposta da FC a MV: o voluntário realiza uma inspiração profunda seguida de um esforço expiratório equivalente a 40 mmHg mantido por 15 segundos (LOOGA, 2005). A manobra foi executada 3 vezes com intervalos de 5 minutos entre as repetições. Foi analisado a proporção entre o intervalo RR mais longo e o RR mais curto. O valor <1.2 é considerado anormal (BOER; MOCELIN; MATSUO, 1998).

A execução dos testes autonômicos cardiovasculares foi no período da manhã, em uma sala silenciosa com temperatura (22–23°C) e umidade relativa do ar (40–60%) (CATAI et al., 2020), controladas artificialmente. Anteriormente ao dia da execução dos testes e no dia do teste, os indivíduos foram orientados a não ingerirem bebidas estimulantes como café, chá, achocolatado, refrigerante; a

terem uma noite regular de sono e não realizarem exercício físico 24 horas antes. No dia das avaliações todos os indivíduos passaram por familiarização com os equipamentos e materiais utilizados e, após a análise de composição corporal e antes do início do protocolo experimental receberam um lanche leve e também foi medida a glicemia capilar pré-testes.

2.7.1 Captação dos sinais

Inicialmente os voluntários foram monitorizados por meio do eletrocardiograma (ECG) captado na derivação eletrocardiográfica MC5 (BioAmp FE132, ADInstruments, Austrália), e os eletrodos colocados no quinto espaço intercostal na linha axilar anterior esquerda (polo positivo), no manúbrio esternal (polo negativo), e na região do quinto espaço intercostal na linha axilar anterior direita (terra). Além disso, é acoplada ao paciente uma cinta torácica (Marazza, Monza, Itália) que capta os movimentos do tórax para monitorizar os movimentos respiratórios. O *cuff* do Finometer Pro® (Finapres Medical System, Holanda) é posicionado na falange média da mão esquerda e pela técnica de fotopletismografia contínua capta as ondas de pressão de pulso arterial batimento a batimento. Simultaneamente, é colocado um manguito no braço esquerdo do voluntário ligado ao Finometer Pro® que realiza a calibração da pressão arterial. Todos os sinais foram integrados em um hardware (Power Laboratory 8/35, ADInstruments, New South Wales, Austrália) e foram processados por um software (LabChart, versão 7.3.8, ADInstruments, New South Wales, Austrália) (FIGURA 4).



Figura 4. (a) Ilustração da coleta simultânea dos sinais iRR; (b) pressão de pulso batimento a batimento; (c) sinal respiratório. Dados de uma voluntária DM2 obtidos por meio do software LabChart 8 Pro, versão 8.1.13 (ADInstruments, Austrália). Figura do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV) da UFSCar.

Após os equipamentos serem acoplados, os voluntários permanecem por 10 minutos em posição supina em uma maca, a fim de estabilizar todos os sinais. Após estabilização, os voluntários continuam na posição supina por 15 minutos, respirando espontaneamente, evitando movimentar qualquer parte do corpo, dormir e/ou falar (CATAI et al., 2020). Ao final dos 15 minutos em supino, a frequência cardíaca e a PAS são mensuradas.

Após 15 minutos na posição supina, os indivíduos recebem um comando verbal para adotarem a posição ortostática o mais rápido possível. Após a mudança postural ativa, o 15° e o 30° intervalo RR são medidos por meio do ECG. Geralmente, uma taquicardia é seguida por bradicardia reflexa, assim é feita a razão do 30° pelo 15° intervalo RR (VINIK; MEHRABYAN, 2004).

Ao adotarem a posição ortostática, a PAS também é mensurada após 2 minutos da transição ortostática. A resposta normal esperada é uma queda da PAS de até 10 mmHg (VINIK; MEHRABYAN, 2004).

Ao final dos 15 minutos na posição ortostática, o indivíduo retorna à posição supina para realizar a manobra de arritmia sinusal respiratória. O teste consiste na avaliação da resposta da FC à inspiração. O voluntário permanece na posição supina enquanto a FC é monitorada pelo ECG e é orientado a respirar de maneira lenta e profunda, realizando 5 segundos de inspiração controlada e 5 segundos de expiração controlada, totalizando 5 a 6 ciclos respiratórios por minuto durante 4 minutos (MELO et al., 2005).

Após a finalização da manobra de arritmia sinusal respiratória é realizada a manobra de Valsalva (MV) em supino. A MV é realizada utilizando um manômetro analógico (Dyasist, São Paulo, Brasil) e um manovacuômetro digital (MVD 300, Globalmed, Brasil). O manômetro é conectado ao manovacuômetro digital e ambos estão conectados a um tubo semirrígido com orifício (para garantir a abertura da glote) (LOOGA, 2005) e conectado à peça bucal. Um clipe nasal é colocado para oclusão das narinas. A partir do comando verbal do avaliador, o voluntário realiza uma inspiração profunda seguida de um esforço expiratório equivalente a 40 mmHg mantido por 15 segundos (FREEMAN, 2006; LOOGA, 2005). O teste é executado três vezes, com um intervalo de cinco minutos entre as repetições, para que os valores basais de FC e PAS sejam retomados (MINATEL et al., 2012). Para uma correta execução da MV, são observados: rubor facial, a manutenção da pressão no manômetro, movimentos da caixa torácica, estase jugular no pescoço e a elevação rápida da FC seguida de bradicardia (MINATEL et al., 2012). A ilustração do protocolo experimental pode ser vista por meio da figura 5.

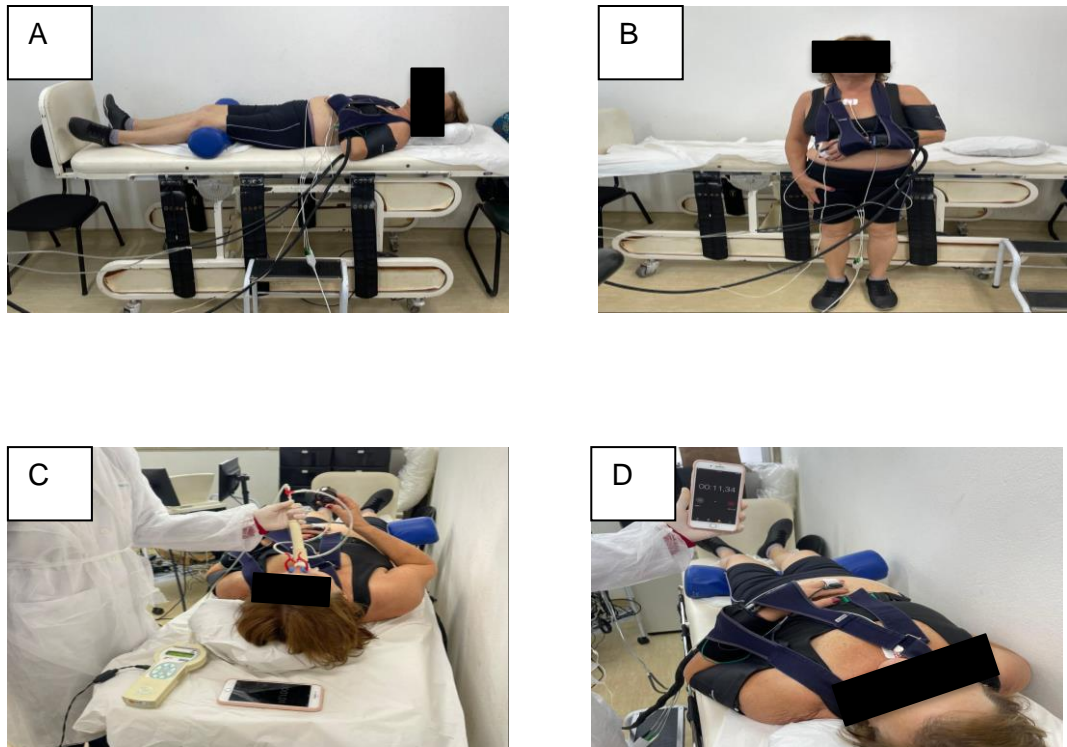


Figura 5. Representação do protocolo experimental. A: posição supina mantida por 15 minutos; B: posição ortostática mantida por 15 minutos; C: manobra de arritmia sinusal respiratória; D: execução da manobra de Valsalva. Foto no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, retirada com consentimento da voluntária.

2.8 Análise estatística

Foram utilizados os testes de Shapiro-Wilk e Levene para verificar a normalidade da distribuição dos dados e a homogeneidade da amostra, respectivamente. Quando as variáveis não atingiam os pressupostos, foram realizadas transformações dos dados em logaritmo natural (LN_x), inverso ($1/x$), quadrática (x^2), raiz quadrada ($\sqrt{2} x$) ou raiz cúbica ($\sqrt{3} x$), mas todos os dados foram apresentados em seus valores normais para melhor interpretação. As relações entre a função cardíaca, os testes autonômicos cardiovasculares e marcadores de glicemia foram avaliados pelos testes de correlação de Spearman e Pearson, e as magnitudes foram baseadas na classificação de Munro: pouca ou nenhuma correlação: 0,00 a 0,25; baixa: 0,26 a 0,49; moderada: 0,50 a 0,69; alta: 0,70 a 0,89; muito alta: 0,90 a 1,00 (MUNRO, 2001). Os valores dos indivíduos que tiveram >3 desvio padrão com base nos valores do escore Z, foram considerados outliers.

Para comparar as variáveis antropométricas e laboratoriais entre os grupos, foi realizada uma ANOVA *one way*, quando atendiam os pressupostos de normalidade da distribuição dos dados e homogeneidade. Quando as variáveis eram categóricas, foi realizado o teste de Qui-quadrado com *post-hoc* de Bonferroni.

Para comparar as variáveis de função cardíaca e dos testes autonômicos cardiovasculares que

atendiam os pressupostos de normalidade e homogeneidade foi realizada uma ANOVA two way, para analisar a influência dos fatores e sua interação nas variáveis estudadas, e quando não atendiam os pressupostos, mesmo após as transformações, foram analisadas utilizando o teste de Mann-Whitney (para os fatores NAC e CG) e Kruskal-Wallis com comparações múltiplas para comparação entre cada grupo. Neste caso, foi realizado a correção de Sidak sobre os p-valores devido aos múltiplos testes.

Todas as figuras e as análises descritas acima foram realizadas utilizando o software SPSS 25.0 (Chicago, Illinois, USA) e o $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

O tamanho da amostra foi calculado *a priori* por testes pilotos. O tamanho do efeito foi calculado para as variáveis de desfecho dos testes autonômicos cardiovasculares (Δ PAS, razão 30:15, índice E/I e índice de Valsalva) considerando a correlação entre os índices dos testes autonômicos e as variáveis de função diastólica (E/E' mitral, E/A, E/E' mitral, volume indexado de átrio esquerdo e) e as variáveis de função sistólica (fração de ejeção do VE, diâmetro diastólico e sistólico de VE e Strain de VE) entre os grupos [(grupo DM2 sem NAC (n=5) e grupo DM2 com NAC (n=5)]. O menor tamanho de efeito obtido foi para a variável de Δ PAS (tamanho de efeito de 0.557). Foram definidos valores de 5% para o erro de probabilidade do tipo I (α), e de 80% para o erro de probabilidade do tipo II (β), resultando em um mínimo de 54 indivíduos para cada grupo. Considerando o *dropout* de 15%, totaliza-se 124 indivíduos para o estudo.

Devido à dificuldade no recrutamento de indivíduos que se encaixassem nos critérios de inclusão, o tamanho da amostra não foi atingido, sendo apresentados resultados de apenas metade do número previsto anteriormente.

3. RESULTADOS

3.1 Fluxograma do estudo

Para esse estudo foram recrutados 344 indivíduos, entretanto 269 não atenderam aos critérios de inclusão. Dos 75 incluídos, sete desistiram do estudo, quatro tiveram dados inconsistentes para análise e dois não realizaram todos os testes. Dessa forma, a amostra final foi de 62 indivíduos. O fluxograma do estudo é representado na figura 6.

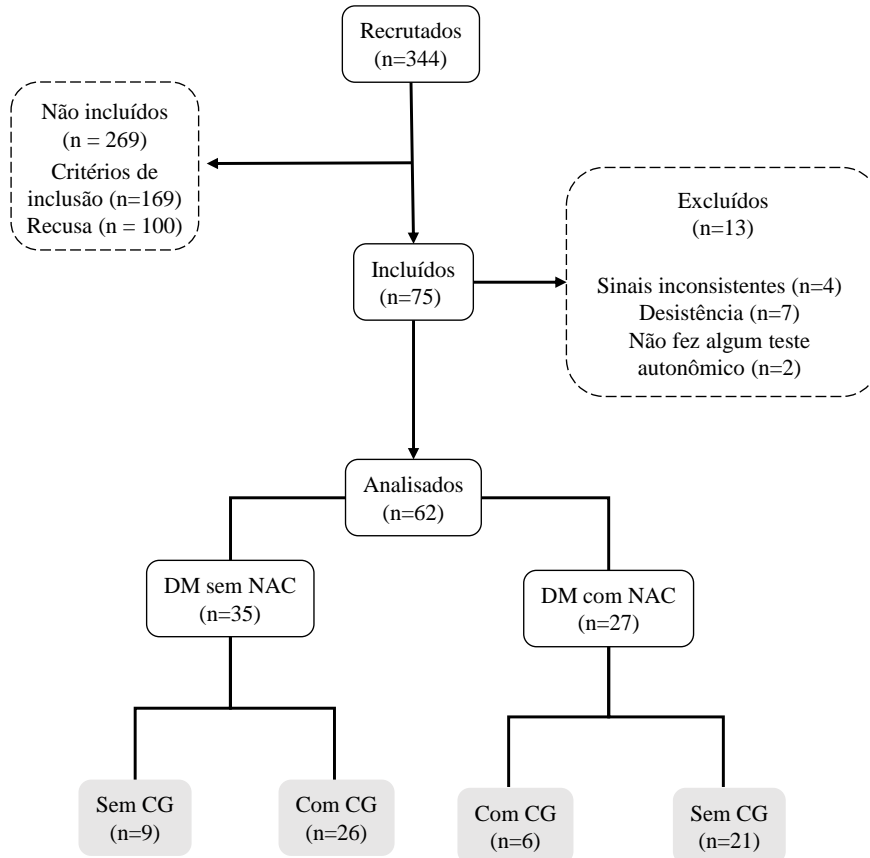


Figura 6. Fluxograma da inclusão dos sujeitos no estudo. iRR: intervalo R-R do eletrocardiograma. PA: pressão arterial; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; NAC: Neuropatia autonômica cardiovascular; CG: controle glicêmico; SCG: sem controle glicêmico.

3.2 Características da amostra

São apresentados na tabela 2 dados demográficos da amostra, o teste de qui-quadrado mostrou não haver diferença entre os grupos para as variáveis: sexo ($p = 0,802$), hipertensão arterial sistêmica (HAS) ($p = 0,669$) e IMC ($p = 0,919$), o que permitiu excluir a influência dessas variáveis sobre os resultados obtidos. Em contrapartida, a duração da DM foi maior no grupo NAC SCG ($p < 0,001$) em comparação aos demais grupos, dessa forma, essa variável foi utilizada como covariável para os demais testes. Os medicamentos utilizados estão apresentados na tabela 3 Não houve diferença entre os grupos para o uso de anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e estatinas ao realizar o teste de qui-quadrado, entretando foi observado diferença para o uso de insulina no grupo NAC SCG, sendo observado uma quantidade maior de indivíduos usuários desse hormônio nesse grupo. Ademais o grupo NAC SCG demonstrou uma diferença significativa para o uso de insulina em relação ao grupo sem NAC ($p = 0,004$).

Tabela 2. Caracterização da amostra e medicações em uso.

Variáveis	DM sem NAC (n=35)		DM com NAC (n=27)		p-valor
	CG (n=9)	SCG (n=26)	CG (n=6)	SCG (n=21)	
Idade (anos)	55,33±6,36	54,77±7,27	54,83±8,79	58,14±5,31	0,123
IMC (Kg/m ²)	32,39±2,15	29,20±3,61	26,98±5,50	29,65±4,40	0,919
Altura (m)	165±70,73	166±9,76	171±9,908	168±9,81	0,712
Número de homens*	4 (5,2)	15 (15,1)	4 (3,5)	13 (12,2)	0,802
HAS [†]	7 (5,4)	15 (15,5)	3 (3,6)	12 (12,5)	0,669
Duração da DM (anos)	10,22±5,80	9,15±4,63	7,50±6,09	16,62±6,83 ^{ABC}	<0,001*
Anti-hipertensivos*	7 (5,7)	18 (16,4)	3 (3,8)	11 (13,2)	0,436
Hipoglicemiantes*	7 (7,7)	22 (22,2)	5 (5,1)	19 (18,0)	0,828
Insulina*	1 (2,6)	5 (7,5)	0 (1,7)	12 (6,1) ^B	0,004
Estatinas*	2 (2,6)	8 (7,5)	2 (1,7)	6 (6,1)	0,961

*: teste de qui-quadrado com post-hoc de Bonferroni (dados apresentados em valor observado e valor esperado – dentro dos parênteses). As variáveis quantitativas foram mostradas em média e desvio padrão. IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica. A: diferença em relação ao grupo DM sem NAC CG; B: diferença em relação ao grupo sem NAC SCG; C: diferença em relação ao grupo NAC CG. *P valor = <0,005.

3.3. Características clínicas (exames laboratoriais, testes autonômicos e ecocardiografia)

A comparação entre os grupos para os fatores NAC e CG foi realizada pelos testes de ANOVA *two-way* e *Mann-Whitney* e para a comparar as variáveis de função cardíaca, exames bioquímicos do sangue e índices dos testes autonômicos cardiovasculares entre os quatro grupos foi realizado o teste de *Kruskal-Wallis*. Os resultados são apresentados nas tabelas 4, 5 e 6

Tabela 3. Comparação entre os grupos para variáveis de função cardíaca

Ecocardiografia	DM sem NAC (n=35)		DM com NAC (n=27)		p- valores		
	CG (n=9)	SCG (n=26)	CG (n=6)	SCG (n=21)	NAC	CG	Interação
E' mitral lateral	10,8 ± 1,69	10,96 ± 2,28	8,80 ± 1,60	9,71 ± 2,9	0,039	0,386	0,417
DDVE	45,11 ± 2,93	44,15 ± 3,30	44,00 ± 5,65	45,00 ± 2,79	0,877	0,841	0,260
Espessura relativa da parede do VE	8,88 ± 1,90	8,96 ± 1,24	9,83 ± 1,94	9,80 ± 1,07	0,208	0,861	0,136
E/A	0,93 ± 0,16	0,96 ± 0,31	1,12 ± 0,18	0,85 ± 0,31 ^C	0,851	0,090	0,039
Fração de ejeção	72,44 ± 5,45	69,27 ± 8,80	71,17 ± 7,08	71,57 ± 6,80	0,802	0,607	0,432
E' mitral lateral	10,80 ± 1,69	10,96 ± 2,28	8,80 ± 1,60	9,71 ± 2,91	0,034	0,393	0,429
Massa indexada do VE	67,77 ± 22,51	72,23 ± 17,25	77,33 ± 38,06	79,38 ± 13,69	0,365	0,177	0,767
Espessura relativa da parede*	8,00 (8,00 – 11,00)	9,00 (8,00 – 10,00)	9,50 (8,25 – 10,75)	10,00 (9,00 – 10,00)	0,484	0,854	0,231
DSVE*	27,00 (24,00 – 28,00)	27,00 (24,25 – 28,75)	26,00 (22,50 – 31,00)	26,00 (24,00 – 28,00)	0,997	1,000	1,000
SIV*	8,00 (8,00 – 10,00)	10,00 (9,00 – 11,00)	8,50 (8,00 0- 9,00)	10,00 (9,00 – 12,00)	0,777	0,062	0,302
Strain global longitudinal*	-18,00 (-17,00 – -18,00)	-17,00 (-16,52 – -18,37)	-18,00 (-17,25 – -18,00)	-18,00 (-15,00 – -19,00)	0,894	0,992	0,999

*Testes não paramétricos (*Mann-Whitney* para comparação entre grupos nos fatores NAC e CG e *Kruskal-Wallis* para comparação entre os 4 grupos) com correção de Sidak nos p-valores. Dados apresentados em média e desvio padrão e mediana e intervalo interquartil para dados paramétricos e não paramétricos, respectivamente. Transformações foram utilizadas na análise estatística para a variável massa do indexada do VE (1/x), entretanto, essa variável foi apresentada com valores originais para melhor interpretação. A: diferença em relação ao grupo DM sem NAC CG; B: diferença em relação ao grupo sem NAC SCG; C: diferença em relação ao grupo NAC CG. VE: Ventrículo Esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; SIV: espessura diastólica do septo interventricular; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; E/A: razão da velocidade do fluxo mitral na fase de enchimento rápido pela velocidade de fluxo mitral na fase de contração atrial. A: diferença em relação ao grupo DM sem NAC CG; B: diferença em relação ao grupo sem NAC SCG. C: diferença em relação ao grupo NAC CG. ANOVA *two way* com valor de $p < 0,05$. Software: SPSS 25.0. Em negrito estão destacados os valores significativos.

Tabela 4. Comparação entre os grupos para variáveis de bioquímicas.

Exames laboratoriais	DM sem NAC (n=35)		DM com NAC (n=27)		p- valores		
	CG (n=9)	SCG (n=26)	CG (n=6)	SCG (n=21)	NAC	CG	Interação
Glicemia de jejum	121,22 ± 27,15	181,81 ± 66,89	142,17 ± 31,25	205,19 ± 85,17	1,119	0,001	0,631
Insulina basal	18,03 ± 8,65	12,47 ± 9,04	13,33 ± 7,81	20,25 ± 20,38	0,777	0,506	0,217
HOMA-R	5,63 ± 3,72	5,07 ± 3,09	4,61 ± 2,72	9,19 ± 7,95	0,627	0,265	0,140
HbA1c	6,25 ± 0,52	8,81 ± 1,43	6,25 ± 0,84	9,80 ± 2,06	0,314	^{<} 0,001	0,113
PCR	5,85 ± 7,13	2,28 ± 7,64	2,36 ± 2,57	2,81 ± 2,57	0,195	0,569	0,062
Colesterol total	204,44 ± 58,65	174,38 ± 39,72	180,00 ± 11,34	186,11 ± 41,55	0,902	0,762	0,048
HDL*	44,00 (44,00 – 46,00)	47,00 (39,25 – 51,75)	40,50 (34,25 – 49,00)	44,00 (38,00 – 46,00)	0,153	1,000	0,636
LDL	126,22 ± 45,84	100,96 ± 35,66	114,66 ± 7,86	116,09 ± 42,24	0,431	0,467	0,174
VLDL	30,77 ± 19,01	29,30 ± 13,97	23,16 ± 6,24	27,95 ± 16,38	0,568	0,260	0,394
Triglicérides	183,55 ± 149,79	171,15 ± 100,53	126,16 ± 50,34	168,28 ± 143,82	0,459	0,185	0,456

*Testes não paramétricos (*Mann-Whitney* para comparação entre grupos nos fatores NAC e CG e *Kruskal-Wallis* para comparação entre os 4 grupos) com correção de Sidak nos p-valores. Dados apresentados em média e desvio padrão e mediana e intervalo interquartil para dados paramétricos e não paramétricos, respectivamente. Transformações foram utilizadas na análise estatística para as variáveis Glicemia de jejum, HOMA-R, insulina, PCR e LDL (Ln), HbA1c, VLDL, triglicérides (1/x), entretanto, essas variáveis foram apresentadas com valores originais para melhor interpretação. A: diferença em relação ao grupo DM sem NAC CG; B: diferença em relação ao grupo sem NAC SCG; C: diferença em relação ao grupo NAC CG. HDL: lipoproteína de alta densidade; HbA1c: hemoglobina glicada; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; PCR: proteína C-reativa. A: diferença em relação ao grupo DM sem NAC CG; B: diferença em relação ao grupo sem NAC SCG. C: diferença em relação ao grupo NAC CG. ANOVA *two way* com valor de $p < 0,05$. Software: SPSS 25.0. Em negrito estão destacados os valores significativos.

Tabela 5. Comparação entre os grupos para variáveis de índices dos testes autonômicos cardiovasculares.

Testes autonômicos cardiovasculares	DM sem NAC (n=35)		DM com NAC (n=27)		p- valores		
	CG (n=9)	SCG (n=26)	CG (n=6)	SCG (n=21)	NAC	CG	Interação
Resposta da FC à Manobra de Valsalva (MV)	1,51 ± 0,15	1,51 ± 0,25	1,58 ± 0,30	1,35 ± 0,14 ^{BC}	0,223	0,024	0,032
Resposta da PAS ao ortostatismo (ΔPAS) *	-3,00 (-18,00 – 10,00)	3,00 (-10,25 – 13,00)	19,00 (1,25 – 13,00)	7,00 (-9,00 – 24,00)	0,172	0,985	0,390
Resposta da FC ao ortostatismo (30:15) *	1,11 (1,08 – 1,25)	1,12 (1,04 – 1,17)	1,02 (0,97 – 1,05) ^A	1,07 (1,03 – 1,10)	0,012	0,996	0,047
Resposta da FC à MASR (E/I) *	1,22 (1,16 – 1,29)	1,20 (1,16 – 1,29)	1,14 (1,10 – 1,15)	1,07 (1,05 – 1,09) ^{AB}	< 0,001	0,366	0,002

*Testes não paramétricos (*Mann-Whitney* para comparação entre grupos nos fatores NAC e CG e *Kruskal-Wallis* para comparação entre os 4 grupos) com correção de Sidak nos p-valores. Dados apresentados em média e desvio padrão e mediana e intervalo interquartil para dados paramétricos e não paramétricos, respectivamente. Transformações foram utilizadas na análise estatística para a variável manobra de Valsalva (1/x), entretanto, essa variável foi apresentada com valores originais para melhor interpretação. A: diferença em relação ao grupo DM sem NAC CG; B: diferença em relação ao grupo sem NAC SCG; C: diferença em relação ao grupo NAC CG. PAS: pressão arterial sistólica; Δpas: delta da pressão arterial sistólica; MASR: manobra de arritmia sinusal respiratória; FC: frequência cardíaca. A: diferença em relação ao grupo DM sem NAC CG; B: diferença em relação ao grupo sem NAC SCG. C: diferença em relação ao grupo NAC CG. ANOVA *two way* com valor de $p < 0,05$. Software: SPSS 25.0. Em negrito estão destacados os valores significativos.

3.3.1. Exames laboratoriais

Não houve diferença significativa no teste ANOVA two-way, em nenhum fator para as seguintes variáveis: insulina basal (NAC: $p = 0,777$; CG: $p = 0,506$ e Interação: $p = 0,217$), HOMA-R (NAC: $p = 0,627$; CG: $p = 0,265$ e Interação: $p = 140$), PCR (NAC: $p = 0,195$; CG: $p = 0,569$ e Interação: $p = 0,062$), LDL (NAC: $p = 0,431$; CG: $p = 0,467$ e Interação: $p = 0,217$), VLDL (NAC: $p = 0,568$; CG: $p = 0,260$; Interação: $p = 0,394$), HDL (Kruskal-Wallis - $p = 0,286$) e triglicérides (NAC: $p = 0,459$; CG: $p = 0,185$; Interação: $p = 0,456$). Entretanto, a variável glicemia de jejum, após a correção pela covariável duração da DM ($p = 0,038$), apresentou uma diferença estatisticamente significativa somente para o grupo CG ($p = 0,001$). Além disso, embora o colesterol total tenha evidenciado uma interação entre grupo NAC x CG ($p = 0,048$), não foram observadas diferenças entre os grupos no post-hoc de Sidak.

3.3.2 Função cardíaca

Foi realizado o teste ANOVA two-way e não foram encontradas diferenças em nenhum fator entre os grupos para as variáveis diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) (NAC: $p = 0,260$; CG: $p = 0,841$ e Interação: $p = 0,260$), espessura relativa da parede (NAC: $p = 0,432$; CG: $p = 0,861$ e Interação: $p = 0,136$), fração de ejeção (NAC: $p = 0,432$; CG: $p = 0,607$ e Interação: $p = 0,432$) e massa indexada do VE (NAC: $p = 0,767$; CG: $p = 0,177$ e Interação: $p = 0,767$). No entanto, para a variável E' mitral lateral foi identificada diferença entre os grupos com e sem NAC ($p = 0,039$) e E/A foi encontrada interação para o grupo com NAC CG e SCG ($p = 0,039$). Para os dados que não atingiram os pressupostos foi realizado o teste de Kruskal-Wallis, e não foi encontrada nenhuma diferença estatística entre os grupos para as variáveis de espessura relativa da parede posterior do VE ($p = 0,084$), DSVE ($p = 0,998$), SIV ($p = 0,113$) e Strain global longitudinal ($p = 0,901$).

3.3.3 Testes autonômicos cardiovasculares

Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas para a resposta da PAS à MPA (Δ PAS) ($p = 0,152$). Já para a resposta da FC ao ortostatismo (intervalo 30:15) o grupo com NAC com CG apresentou diferença significativa para o grupo sem NAC com CG ($p = 0,016$), e o grupo com NAC SCG apresentou diferença para os grupos sem NAC CG e SCG para a variável de resposta da FC à MASR (E/I) ($p < 0,001$). A resposta da FC à manobra de Valsalva apresentou diferenças significativas para o grupo CG ($p = 0,029$) e após post hoc de Sidak, entre o grupo NAC CG e SCG,

foi identificada uma interação entre NAC x CG ($p=0,037$), sugerindo que, talvez, a resposta da FC à MV sofra mais interferência da presença da NAC, independente do controle glicêmico.

3.3 Correlações

Os coeficientes de correlação para cada grupo que tiveram um $p < 0,05$ estão apresentados na tabela 6.

Tabela 6. coeficientes de correlação encontrados para cada grupo

Variáveis	Duração DM	GJ	Insulina	HbA1c	PCR	delta PAS	30:15	MASR	MV
Grupo sem NAC com CG									
SIV	0,674	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Esp. Rel. da PP do VE*	0,691	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
DDVE	NS	NS	0,688	-0,727	NS	NS	NS	NS	NS
DSVE*	NS	NS	NS	NS	0,734	NS	NS	NS	NS
FE	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ERP	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
massa do VE	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
E' mitral lateral	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Strain	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
E/A	0,702	NS	NS	NS	NS	NS	0,475	NS	NS
Grupo sem NAC SCG									
SIV	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Esp. Rel. da PP do VE*	NS	NS	NS	NS	-0,460	NS	NS	NS	NS
DDVE	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
DSVE*	NS	NS	NS	0,418	NS	NS	NS	NS	-0,393
FE*	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,462	NS	0,427
ERP	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
massa do VE	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
E' mitral lateral	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Strain*	NS	NS	NS	NS	0,490	NS	NS	NS	NS
E/A*	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,425	NS	NS
Grupo com NAC com CG									
SIV*	NS	0,926	NS	0,892	NS	NS	NS	NS	NS
Esp. Rel. da PP do VE	NS	0,944	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
DDVE	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
DSVE	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
FE	NS	NS	0,828	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ERP	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
massa do VE	NS	0,921	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
E' mitral lateral	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Strain	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
E/A*	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,848	NS	NS
Grupo com NAC SCG									
SIV*	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Esp. Rel. da PP do VE	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
DDVE	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
DSVE	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,448
FE	NS	NS	NS	NS	-0,466	NS	0,499	NS	0,332
ERP	0,449	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,434
massa do VE	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
E' mitral lateral	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Strain	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
E/A*	NS	NS	NS	NS	-0,556	NS	NS	NS	NS

*Correlação de Spearman. DM: Diabetes Mellitus; GJ: Glicemia em jejum; HbA1c: Hemoglobina glicada; PCR: proteína C-reativa; MASR: manobra de arritmia sinusal respiratória. MV: manobra de Valvsalva; SIV: Septo interventricular; PP: parede posterior; VE: ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FE: fração de ejeção; ERP: espessura relativa da parede; E/A: razão da velocidade do fluxo mitral na fase de enchimento rápido pela velocidade do fluxo mitral na fase de contração atrial. Os valores significativos estão em destaque.

Foi observada uma relação negativa entre a HbA1c e o diâmetro diastólico do VE (DDVE) no grupo sem NAC com CG ($p = 0,026$; $r = -0,727$). Também foi observado relação positiva entre a glicemia de jejum e a resposta da PAS ao ortostatismo (Δ PAS) nesse mesmo grupo ($p = 0,016$; $r = 0,767$), sugerindo que maiores valores de glicemia de jejum estão relacionados a piores respostas dos indivíduos aos testes autonômicos, então, valores de glicemia devidamente controlados estão relacionados ao bom funcionamento do coração.

No grupo NAC foi observado relação negativa entre a resposta da FC à MASR e a HbA1c, em ambos os subgrupos, CG ($p = 0,016$; $r = -0,532$) e SCG ($p = 0,005$; $r = -0,939$), indicando que valores maiores de HbA1c estão relacionados e respostas menores da MASR.

Foi observado no grupo SEM NAC CG e NAC SCG, uma correlação positiva entre a resposta da FC ao ortostatismo (relação 30:15) e E/A (razão da velocidade de fluxo mitral de enchimento rápido pela velocidade de fluxo mitral na fase de contração atrial), entretanto a correlação encontrada não mostrou significância estatística em ambos os grupos ($p = 0,084$; $r = 0,352$; $p = 0,704$; $r = 0,091$, respectivamente), com isso, não foi possível afirmar a existência de uma relação entre essas variáveis.

4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O presente estudo teve como objetivo avaliar se os testes autonômicos cardiovasculares poderiam auxiliar como marcadores de disfunção tanto diastólica quanto sistólica de pacientes com DM2 com e sem NAC, e além disso, analisar a possível influência do controle glicêmico desses indivíduos nessas respostas. Os principais achados foram: a) correlações positivas entre DDVE e HbA1c para o grupo sem NAC com CG; b) correlação negativa entre o índice da MASR e HbA1c para os grupos NAC CG e SCG, c) correlação positiva entre a resposta da FC a MPA (30:15) e a razão E/A do ecocardiograma;

O grupo NAC SCG apresentou maior duração da DM quando comparado aos demais grupos, o que também foi evidenciado por Rolim et al. 2008, que mostrou uma relação entre a duração da DM e o mau controle glicêmico com a prevalência da NAC. (ROLIM et al., 2008)

Em estudo recente, Achmad et al. 2023 encontraram correlação positiva entre os testes autonômicos e HbA1c, demonstrando a importância do controle glicêmico a longo prazo para prevenir complicações cardiovasculares em pacientes com DM2 (ACHMAD et al., 2023a), no presente estudo foi observado que indivíduos com NAC SCG tiveram menores valores na resposta a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (MASR) quando comparado a indivíduos sem NAC ou com NAC e com CG, sugerindo novamente uma influência do controle glicêmico nas respostas de alguns testes autonômicos cardiovasculares. Yu et al. 2020 concluíram que o mecanismo fisiopatológico

subjacente do desequilíbrio entre a ação dos nervos simpático e vagal nos indivíduos com DM envolvem fatores como: resistência à insulina, metabolismo glicêmico anormal, entre outros, e ainda que esse conjunto de fatores pode prejudicar o estado funcional do sistema nervoso autônomo (YU et al., 2020).

O grupo sem NAC com e sem CG obteve respostas diferentes da FC durante a MV e a manobra postural ativa (MPA) quando comparado ao grupo NAC com e sem CG, sendo que o grupo NAC SCG teve uma resposta ainda mais prejudicada da FC durante a MPA quando comparado ao grupo NAC CG, o que sugere que o controle glicêmico pode interferir na resposta da FC a MPA quando o indivíduo já é diagnosticado com NAC.

Os mecanismos que envolvem as disfunções cardíacas e a presença de NAC ainda não são bem esclarecidos, porém sabe-se que a disfunção diastólica do VE é recorrente em indivíduos diabéticos (POIRIER et al., 2001).

A NAC é um fator independente para o desenvolvimento de disfunção diastólica do VE, tendo uma relação estreita com a mesma (JIN et al., 2017), nesses casos, o comprometimento vagal observado na NAC pode desencadear um aumento na atividade simpática estimulando alterações no volume sistólico e resistência vascular periférica colaborando com o desenvolvimento da disfunção do VE (VINIK; ZIEGLER, 2007), que é caracterizada por um comprometimento do enchimento passivo e do relaxamento do VE (POP-BUSUI et al., 2017). Estudos anteriores (JIN et al., 2017; LEE et al., 2020), mostraram uma relação positiva entre os valores de índices de função diastólica e os índices dos testes autonômicos cardiovasculares, constatando que indivíduos com NAC tiveram uma maior disfunção diastólica em comparação aos indivíduos sem NAC.

Concordando com os estudos citados, os achados do presente estudo mostraram uma relação positiva entre a razão E/A do ecocardiograma e a resposta da FC à mudança postural, i.é, a razão 30:15 do teste de Ewing para os grupos sem NAC SCG, com NAC SCG e NAC CG, entretanto a relação entre as variáveis foi estatisticamente significativa apenas no grupo NAC CG. Uma hipótese é que este foi o único grupo onde nenhum dos indivíduos usavam insulina, estudos mostram que a administração de insulina pode gerar maior utilização de substratos (como por exemplo os ácidos graxos livres – AGL) pelos cardiomiócitos, e como consequência maior eficiência das células do miocárdio, podendo apresentar também um aumento no fluxo sanguíneo miocárdico (KLEIN; VISSER, 2010; SCHAAN; RABELO; IRIGOYEN, 2004). Entretanto esses dados devem ser interpretados com cautela devido ao n amostral deste grupo ser baixo.

Em um estudo de 2015, Okoshi et al. 2015, evidenciou a relação entre a hiperglicemia e alterações subcelulares (aumento da oxidação da glicose, geração mitocondrial de superóxido, aumento na formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), entre outras), e foi verificado que os valores séricos de HbA1c se correlaciona diretamente com a gravidade da disfunção diastólica do VE em diabéticos (OKOSHI et al., 2007). Ademais, esses indivíduos apresentaram menor velocidade de relaxamento diastólico precoce do anel mitral e maior espessura da parede do VE (SHAH et al., 2011), o que foi igualmente evidenciado no nosso estudo, onde indivíduos com NAC, independente do controle glicêmico, apresentaram maiores valores de espessura relativa da parede do VE e da espessura relativa da parede posterior do VE (ERP).

Apesar dos valores encontrados para o DDVE não terem apresentado diferenças significativas entre os grupos, e apresentarem valores esperados, no grupo sem NAC CG foi encontrada uma correlação negativa e forte entre os valores de HbA1c e DDVE, indicando que quanto menor o controle glicêmico, menor os valores do DDVE, sugerindo que esses pacientes possam desenvolver uma hipertrofia concêntrica do VE, o que é clinicamente importante pois está diretamente associada ao aumento da incidência de insuficiência cardíaca (CUNHA, 2021), principalmente com função sistólica do VE preservada que também está relacionado a altas taxas de morbidade e mortalidade (VINIK; ZIEGLER, 2007).

Além do mais, os grupos com NAC CG e SCG (com e sem controle glicêmico) apresentaram diferenças para os grupos sem NAC CG e SCG, e ainda relações negativas entre o índice da MASR e os valores de HbA1c, sugerindo que a NAC instalada impactou mais na resposta desses indivíduos do que o recente controle glicêmico adequado, porém, como o grupo NAC CG apresentou valores menores de duração da DM em comparação aos outros grupos, uma hipótese é que o diagnóstico de DM2 deste grupo pode ter acontecido mais tardiamente, mesmo com a recomendação da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) do rastreamento precoce da DM de indivíduos com ≥ 45 anos, mesmo sem fatores de risco (COBAS et al., 2022). No entanto, o grupo com NAC SCG apresentou uma maior duração da DM em comparação aos outros grupos, sugerindo que o não controle glicêmico a longo prazo tem uma relação mais forte com a NAC (ACHMAD et al., 2023b), pois a condição hiperglicêmica demonstrada pela HbA1c elevada, aumentaria o estresse oxidativo através do aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROS), e altos EROS induzem lesões celulares, levando ao aumento de citocinas pró inflamatórias e lesão mitocondrial, gerando uma lesão nervosa (MEMON et al., 2018).

Por fim, devemos destacar potenciais limitações do nosso trabalho. A primeira delas é a respeito

da amostra pequena, principalmente quando consideramos o grupo NAC controle glicêmico. Além disso, também consideramos como limitação o fato de que não foi possível dividir os grupos por estadiamento da NAC – precoce, definida e grave. Por fim, acreditamos que estudos futuros com um número maior de sujeitos são necessários para avaliar mais detalhadamente a relação entre os índices do ecocardiograma e dos testes autonômicos cardiovasculares de indivíduos com e sem NAC, e ainda correlacionar os resultados com a necessidade do controle glicêmico nesta população.

5. CONCLUSÕES

A partir dos resultados do presente estudo podemos concluir que: indivíduos DM com NAC apresentaram menores valores dos índices dos testes autonômicos cardiovasculares, sendo o descontrole glicêmico um fator que contribui para piores resultados, evidenciando que valores de glicemia devidamente controlados estão relacionados ao bom funcionamento do coração. Em contrapartida, como esperado os indivíduos DM sem NAC apresentaram melhores índices nos testes autonômicos cardiovasculares, independente do controle glicêmico. A relação entre os índices da razão E/A e o da resposta da FC a mudança postural no grupo com NAC CG sugere uma relação entre achado ecocardiográfico e as respostas a esse teste autonômico.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente estudo trouxeram evidências de relevância clínica relacionada ao impacto da neuropatia autonômica cardíaca nas respostas de pacientes DM durante diferentes testes autonômicos cardíacos e também na função diastólica ventricular, e que o controle glicêmico parece impactar nessas respostas. Ainda, o índice da razão E/A do ecocardiograma e o índice 30:15 da resposta da FC (a mudança postural) no grupo com NAC parecem apresentar relação no entanto, dado o n amostral do presente sugere-se que mais estudos são necessários para que seja possível definir esse achado como marcador de disfunção diastólica do VE.

REFERÊNCIAS

- ACHMAD, C. et al. Relation Between Glycemic Control and Cardiac Autonomic Neuropathy in Patients With Diabetes Mellitus Type 2. **Current Problems in Cardiology**, v. 48, n. 7, p. 101135, jul. 2023a.
- ACHMAD, C. et al. Relation Between Glycemic Control and Cardiac Autonomic Neuropathy in Patients With Diabetes Mellitus Type 2. **Current Problems in Cardiology**, v. 48, n. 7, p. 101135, jul. 2023b.
- ALVES, R. L. et al. Autonomic modulation and functional capacity in diabetes mellitus type 1 and 2 subjects. **Journal of Human Growth and Development**, v. 22, n. 3, p. 321–327, 2012.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. **Diabetes Care**, v. 45, n. Suppl 1, p. S1–S2, 1 jan. 2022.
- BANDOROWICZ-PIKUŁA, J. The roles of annexins in vascular endothelium dysfunction accompanying diabetes mellitus type 2. **Postepy Biochemii**, v. 63, n. 2, p. 119–124, 2017.
- BOER, C. A. D. A.; MOCELIN, A. J.; MATSUO, T. Validação dos testes de Ewing para avaliação de disfunção autonômica. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 56, n. 2, p. 250–254, jun. 1998.
- CASTRO, C.; NOBREGA, A.; ARAUJO, C. G. Testes autonômicos cardiovasculares. Uma revisão crítica. Parte I. **Arq Bras Cardiol**, v. 59, p. 151–8, 1 jan. 1992.
- 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.
- CIOFFI, G. et al. Combined circumferential and longitudinal left ventricular systolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without myocardial ischemia. **Experimental & Clinical Cardiology**, v. 18, n. 1, p. e26–e31, 2013.
- COBAS, R. et al. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. Em: BERTOLUCI, M. C. et al. (Eds.). **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2022. ed. [s.l.] Conectando Pessoas, 2022.
- CUNHA, C. L. P. DA. Diagnóstico Eletrocardiográfico da Hipertrofia Ventricular Esquerda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, n. 5, p. 932–933, 1 nov. 2021.
- 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.
- 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.
- EWING, D. J. et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. **Diabetes Care**, v. 8, n. 5, p. 491–498, 1985.

FLORINDO, A. A.; LATORRE, M. DO R. D. DE O. Validation and reliability of the Baecke questionnaire for the evaluation of habitual physical activity in adult men. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 9, p. 129–135, jun. 2003.

FREEMAN, R. Assessment of cardiovascular autonomic function. **Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 117, n. 4, p. 716–730, abr. 2006.

GALDINO, G. A. M. et al. Intracranial compliance in type 2 diabetes mellitus and its relationship with the cardiovascular autonomic nervous control. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 55, p. e12150, 2022.

GOLDBERGER, J. J. et al. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 10, p. 1189–1206, 19 mar. 2019.

GOLDSTEIN, D. S.; CHESHIRE, W. P. Beat-to-beat blood pressure and heart rate responses to the Valsalva maneuver. **Clinical Autonomic Research**, v. 27, n. 6, p. 361–367, dez. 2017.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas**. , 2021. Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>>. Acesso em: 29 jan. 2024

JIN, J. et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy Is an Independent Risk Factor for Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 3270617, 2017.

KLEIN, L. J.; VISSER, F. C. The effect of insulin on the heart. **Netherlands Heart Journal**, v. 18, n. 4, p. 197–201, abr. 2010.

KUMAR, S. et al. Semmes-Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 13, n. 1–2, p. 63–67, ago. 1991.

LA ROVERE, M. T.; PORTA, A.; SCHWARTZ, P. J. Autonomic Control of the Heart and Its Clinical Impact. A Personal Perspective. **Frontiers in Physiology**, v. 11, p. 582, 12 jun. 2020.

LANG, R. M. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **European Heart Journal – Cardiovascular Imaging**, v. 16, n. 3, p. 233–271, mar. 2015.

LEE, K. A. et al. The association between cardiac autonomic neuropathy and heart function in type 2 diabetic patients. **Somatosensory & Motor Research**, v. 37, n. 3, p. 149–156, 2 jul. 2020.

LOOGA, R. The Valsalva manoeuvre--cardiovascular effects and performance technique: a critical review. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 147, n. 1, p. 39–49, 12 maio 2005.

MALIK, M. Heart Rate Variability. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 1, n. 2, p. 151–181, 1996.

MELO, R. C. et al. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, n. 9, p. 1331–1338, set. 2005.

MEMON, F. et al. Prevalence Of Partial Edentulism, Complete Edentulism And Single Complete Opposing Partial Edentulism In Relation To The Age Groups And Gender In The Local Population Of Hyderabad. **Journal of Bahria University Medical and Dental College**, v. 8, n. 1, p. 26–30, 5 mar. 2018.

MINATEL, V. et al. Avaliação da frequência cardíaca à medida de pressão expiratória máxima estática e à manobra de Valsalva em jovens saudáveis. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 16, n. 5, p. 406–413, out. 2012.

MUNRO, B. H. **Statistical Methods for Health Care Research**. [s.l.] Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

OKOSHI, K. et al. Miocardiopatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, p. 160–167, mar. 2007.

PERSEGUINI, N. M. et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiac autonomic modulation. **Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society**, v. 24, n. 2, p. 63–70, abr. 2014.

PETROFSKY, J.; BERK, L.; AL-NAKHLI, H. The Influence of Autonomic Dysfunction Associated with Aging and Type 2 Diabetes on Daily Life Activities. **Experimental Diabetes Research**, v. 2012, p. 657103, 2012.

POIRIER, P. et al. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: Importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. **Diabetes Care**, v. 24, n. 1, p. 5–10, 2001.

POP-BUSUI, R. et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 40, n. 1, p. 136–154, jan. 2017.

POTSCH, A. A. et al. C-reactive protein diagnostic and prognostic value in patients presenting at the emergency room with chest pain. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, v. 87, n. 3, p. 275–280, set. 2006.

REIS DE MATOS, M. et al. Distal Symmetric and Cardiovascular Autonomic Neuropathies in Brazilian Individuals with Type 2 Diabetes Followed in a Primary Health Care Unit: A Cross-Sectional Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 9, p. 3232, 6 maio 2020.

ROLIM, L. C. D. S. P. et al. Neuropatia autonômica cardiovascular diabética: fatores de risco, impacto clínico e diagnóstico precoce. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 90, n. 4, abr. 2008.

SCHAAN, B. D.; RABELO, E. R.; IRIGOYEN, M. C. Insulina: efeitos cardiovasculares e aplicações terapêuticas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, n. 6, p. 793–802, dez. 2004.

SHAH, A. M. et al. Cardiac structure and function, remodeling, and clinical outcomes among patients with diabetes after myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both. **American Heart Journal**, v. 162, n. 4, p. 685–691, 1 out. 2011.

SOARES FELÍCIO, J. et al. Present Insights on Cardiomyopathy in Diabetic Patients. **Current Diabetes Reviews**, v. 12, n. 4, p. 384–395, 26 out. 2016.

SPALLONE, V. et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD**, v. 21, n. 1, p. 69–78, jan. 2011.

SUKLA, P. et al. Assessment of the cardiac autonomic neuropathy among the known diabetics and age-matched controls using noninvasive cardiovascular reflex tests in a South-Indian population: A case–control study. **Avicenna Journal of Medicine**, v. 6, n. 3, p. 81–85, 2016.

TAN, Y. et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. **Nature Reviews Cardiology**, v. 17, n. 9, p. 585–607, set. 2020.

VINIK, A. I. et al. Diabetic Autonomic Neuropathy. **DIABETES CARE**, v. 26, n. 5, 2003.

VINIK, A. I.; MEHRABYAN, A. Diabetic neuropathies. **The Medical Clinics of North America**, v. 88, n. 4, p. 947–999, xi, jul. 2004.

VINIK, A. I.; ZIEGLER, D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Circulation**, v. 115, n. 3, p. 387–397, 23 jan. 2007.

YU, Y. et al. Impact of blood glucose control on sympathetic and vagus nerve functional status in patients with type 2 diabetes mellitus. **Acta Diabetologica**, v. 57, n. 2, p. 141–150, 2020.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Comprovantes de submissão de Manuscrito ao jornal “Arquivos Brasileiros de Cardiologia”

Arquivos Brasileiros de Cardiologia



ABC Cardiol Journal

Relação entre controle glicêmico, testes autonômicos e função cardíaca no diabetes tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular

Journal:	Arquivos Brasileiros de Cardiologia
Manuscript ID:	ABC-2024-0264
Manuscript Type:	Original Article
Subject/Field of study:	Echocardiography - Adults
Type of Study:	Single-center Study
Keywords - Please find your keywords from the following lists http://decs.bvs.br/ and http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh.:	controle glicêmico, diabetes mellitus tipo 2, Neuropatias Diabéticas, Sistema Nervoso Autônomo

SCHOLARONE™
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/abc-scielo>

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Prezado(a) Dr(a). Catai:

Seu manuscrito intitulado "Relação entre controle glicêmico, testes autonômicos e função cardíaca no diabetes tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular" foi submetido online com sucesso e está sendo considerado para publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Seu ID do Manuscrito é ABC-2024-0264.

Por favor, mencione o ID do Manuscrito acima em toda futura correspondência ou chamada telefônica para questionamento. Se houver alguma alteração em seu endereço ou e-mail, por favor faça login em Manuscritos ScholarOne em <https://mc04.manuscriptcentral.com/abc-scielo> e altere sua informação de usuário de acordo.

Você também pode verificar o status de seu manuscrito a qualquer momento na Central do Autor logando em <https://mc04.manuscriptcentral.com/abc-scielo>.

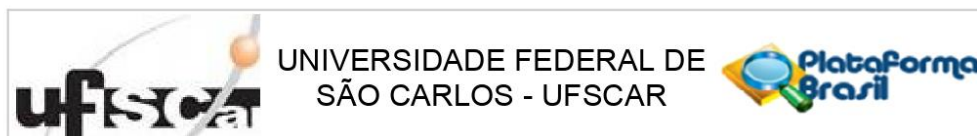
É importante destacar que, a partir de 1º de abril de 2024, passam a vigorar novas normas para publicação no periódico. Caso seu artigo seja aprovado, e o primeiro autor não seja sócio da SBC ou estiver inadimplente, haverá a cobrança de uma taxa de publicação. Acesse as normas de publicação para mais detalhes: <https://abccardiol.org/taxa-de-publicacao/>

A submissão do artigo continuará sendo gratuita. A taxa aplicada será cobrada apenas após aprovação. Associados adimplentes da SBC estão isentos de qualquer tipo de cobrança.

Obrigado por submeter seu manuscrito para os Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Atenciosamente,
Secretaria Editorial
Arquivos Brasileiros de Cardiologia

APÊNDICE B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de testes autonômicos cardiovasculares e dados ecocardiográficos no diabetes tipo 2

Pesquisador: Aparecida Maria Catai

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 67980923.0.0000.5504

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Carlos/UFSCar

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.207.950

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e Avaliação dos Riscos e Benefícios foram extraídas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2091332, de 13/07/2023): RESUMO, HIPÓTESE (se houver), METODOLOGIA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, transversal, com realização de coleta de dados pessoais, realização de exames laboratoriais, bioimpedância e ecocardiograma.

Resumo

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) pode ser definido como uma doença metabólica de origem múltipla, tendo como principal causa a hiperglicemia crônica. A hiperglicemia pode levar a complicações micro e macrovasculares que envolvem alterações no sistema nervoso autonômico (SNA). No caso de acometimento do sistema cardiovascular, pode ocorrer a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC). Para diagnóstico de NAC, os testes autonômicos cardiovasculares são considerados padrão-ouro, pois captam por meio de manobras fisiológicas específicas alterações de variáveis como a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial sistólica (PAS), avaliando as respostas dos eferentes simpático e parassimpático do SNA. Indivíduos com DM2 podem também apresentar disfunção diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo (DDVE e DSVE). Estas, podem

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

UF: SP

Município: SAO CARLOS

CEP: 13.565-905

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 6.207.950

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_MESTRADO.pdf	24/02/2023 16:54:45	Aparecida Maria Catai	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO_LETICIA.pdf	24/02/2023 16:51:16	Aparecida Maria Catai	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 30 de Julho de 2023

Assinado por:
Sonia Regina Zerbetto
(Coordenador(a))

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
Bairro: JARDIM GUANABARA **CEP:** 13.565-905
UF: SP **Município:** SAO CARLOS
Telefone: (16)3351-9685 **E-mail:** cephumanos@ufscar.br

APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA / PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM FISIOTERAPIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Resolução 466/2012 do CNS)

**RELAÇÃO ENTRE TESTES AUTONÔMICOS CARDIOVASCULARES E ACHADOS
ECOCARDIOGRÁFICOS NO DIABETES MELLITUS TIPO 2**

O (a) Senhor (a) está sendo convidado para participar da pesquisa “Relação entre testes autonômicos cardiovasculares e achados ecocardiográficos no diabetes mellitus tipo 2” da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

O motivo deste estudo é avaliar se há relação entre os testes autonômicos cardiovasculares e os dados encontrados do ecocardiograma, a fim de detectarmos de maneira precoce, principalmente em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, possíveis complicações cardiovasculares. O objetivo deste estudo é caracterizar a função ventricular sistólica e diastólica de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular, correlacionar os testes autonômicos cardiovasculares com a função ventricular sistólica e diastólica e caracterizar testes autonômicos cardiovasculares de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular (NAC). O (a) senhor (a) foi selecionado por ter idade igual ou superior a 40 até 65 anos e por ter diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Sua participação é voluntária, isto é, a qualquer momento o senhor pode desistir de participar e retirar seu consentimento. A sua recusa não trará nenhum prejuízo na sua relação com o pesquisador ou com a instituição que forneceu os dados.

Inicialmente, serão coletadas informações para sua identificação, além de alguns dados clínicos, aplicação de um questionário para avaliação do nível de atividade física, será avaliado a sensibilidade sensorio-motora e a composição corporal do (a) senhor (a) no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV) da UFSCar. O (a) senhor (a) receberá todas as orientações necessárias. Será feita avaliação da função do coração por meio de um exame chamado ecocardiograma, no Hospital Universitário Prof. Dr. Horácio Carlos Panepucci da UFSCar (HU UFSCar), agendada previamente pela pesquisadora de acordo com horários disponibilizados pela médica cardiologista. Posteriormente, será feita coleta de sangue por uma equipe especializada para avaliar as células do sangue (hemograma), como estão os níveis de colesterol, a quantidade de glicose no sangue e a concentração da proteína C-reativa (que é uma substância liberada pelo organismo quando há uma reação inflamatória), no Laboratório de Análises Clínicas da UNIMED (UNILAB). O (a) senhor (a) deverá realizar jejum conforme orientação do laboratório e será agendado pela

pesquisadora de acordo com sua disponibilidade. Ainda, será avaliada a composição corporal para medir a quantidade de gordura e de músculo corporal por meio do equipamento de bioimpedância na UFSCar. Por fim, serão feitos testes cardiovasculares não invasivos para detectar a presença ou não de NAC. O (a) senhor (a) será avaliado na posição deitado em repouso e durante mudança de posição de deitado para em pé, no LFCV. O (a) senhor (a) deverá evitar ingerir bebidas estimulantes como café, achocolatado, refrigerante, não realizar exercício físico 24 horas antes do teste e ter uma noite regular de sono. O (a) senhor (a) será requisitado quatro vezes para completar a pesquisa. O tempo utilizado para coleta dos dados será de aproximadamente cinquenta minutos diários.

Suas respostas serão tratadas de forma anônima e confidencial, ou seja, em nenhum momento será divulgado seu nome em qualquer fase do estudo, assegurando sua privacidade. Os dados coletados poderão ter seus resultados divulgados em eventos, revistas e/ou trabalhos científicos.

Durante os testes cardiovasculares não invasivos para detectar NAC (manobra de Valsalva, teste de respiração profunda e lenta e mudança postural) há risco mínimo de tontura, escurecimento da visão, enjoo e alterações do ritmo do coração. Durante a realização dos testes o pesquisador fará observação contínua do (a) senhor (a), monitorização do eletrocardiograma, controle da pressão arterial, frequência cardíaca, sinais e sintomas, e estará apto a reconhecer qualquer alteração que possa sugerir a interrupção dos procedimentos. Mesmo assim, caso isto ocorra, o (a) senhor (a) será assistido imediatamente pelo pesquisador responsável pelo tempo necessário.

O (a) senhor (a) não terá nenhum custo ou compensação financeira ao participar do estudo. Entretanto, todas as despesas com o transporte e a alimentação decorrentes da sua participação na pesquisa e de seus acompanhantes, quando for o caso, serão ressarcidas no dia da coleta. Você terá direito a indenização por qualquer tipo de dano resultante da sua participação na pesquisa.

Também o (a) senhor (a) terá o benefício direto de saber como está o funcionamento do seu coração e exames laboratoriais para saber da sua saúde como um todo. Ainda, este trabalho poderá contribuir de forma indireta na ampliação do conhecimento sobre: conhecer detalhadamente como está funcionando o seu coração; como está o nível do seu colesterol, gordura corporal, a quantidade de açúcar no sangue, como estão as células do sangue, como está sua função cardiovascular. Além disso, os resultados podem contribuir para o melhor controle da diabetes na sua vida e melhor cuidado com o coração, e poderá beneficiar pessoas com diabetes evitando precocemente o surgimento de complicações como o acidente vascular encefálico (AVE).

O (a) senhor (a) receberá uma via deste termo, rubricada em todas as páginas por você e pelo pesquisador, onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal. Você poderá tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação agora ou a qualquer momento.

Este projeto de pesquisa foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) que é um órgão que protege o bem-estar dos participantes de pesquisas. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento

dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando garantir a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisas. Caso você tenha dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo, entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP)** da UFSCar que está vinculado à Pró-Reitoria de Pesquisa da universidade, localizado no prédio da reitoria (área sul do campus São Carlos). Endereço: Rodovia Washington Luís km 235 - CEP: 13.565-905 - São Carlos-SP. Telefone: (16) 3351-9685. E-mail: cephumanos@ufscar.br. Horário de atendimento: das 08:30 às 11:30.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

São Carlos, _____ de _____.

Assinatura do voluntário: _____

Responsáveis:

Prof^a Dr^a Aparecida Maria Catai

Chefe do Núcleo de Pesquisa em Exercício

Físico e do Lab. De Fisioterapia

Cardiovascular/UfSCar

Telefone do Laboratório: (16) 3351-8705

Leticia de Souza Sant'Anna

Mestranda do Programa de Pós-graduação

em Fisioterapia da UFSCar

CREFITO-3/324829-F

E-MAILS PARA CONTATOS:

Prof.^a Dr.^a Aparecida Maria Catai: mcatai@ufscar.br

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

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

ANEXOS

ANEXO I – Questionário de Baecke

Por favor, circule a resposta apropriada para cada questão:

Nos últimos 12 meses:

A) OCUPAÇÃO

1) Qual sua principal ocupação:

Trabalho em escritório, motorista, vendas, lecionando, estudando, em casa, médico/paramédico, outra de nível universitário, segurança.	1
Trabalho fabril, encanador, carpinteiro, serralheiro, mecânica.	3
Construção civil, pedreiro, merceneiro, carregador.	5

2) No trabalho, o Sr(a) senta-se:

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
1	2	3	4	5

3) No trabalho, o Sr(a) fica de pé:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4) No trabalho, o Sr(a) anda:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

5) No trabalho, o Sr(a) carrega objetos pesados

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Muito Frequentemente
1	2	3	4	5

6) Depois do trabalho, o Sr(a) fica fisicamente cansado

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7) No trabalho, o Sr(a) sua:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Muito mais leve	Mais leve	Mesma intensidade	Mais intenso	Muito mais intenso
-----------------	-----------	-------------------	--------------	--------------------

8) Em comparação com outras pessoas de seus convívio e com a mesma idade, o Sr(a) acha que seu trabalho é fisicamente:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

• **Índice Ocupacional**

$[P1 + (6 \cdot P2) + P3 + P4 + P5 + P6 + P7 + P8] / 8 =$ _____

B) ESPORTES

9 a) O Sr(a) pratica algum esporte: () Sim () Não

Qual esporte ou exercício físico você pratica ou praticou mais frequentemente? _____

Intensidade

Bilhar, boliche, vela, outro esporte sem deslocamento corporal ativo	0,76
Ciclismo, dança, natação, tênis, vôlei, caminhada	1,26
Basquete, boxe, futebol, canoagem, ginástica, corrida, musculação	1,76

Tempo

- Quantas horas por semana:

< 1 h	1-2 h	2-3 h	3-4 h	>4 h
0,5	1,5	2,5	3,5	4,5

Proporção

- Quantos meses por ano:

< 1 mês	1-3 meses	4-6 meses	7-9 meses	>9 meses
0,04	0,17	0,42	0,6	0,92

9 b) O Sr(a) pratica um segundo esporte: () Sim () Não

Qual esporte ou exercício físico você pratica ou praticou mais frequentemente? _____

Intensidade

Bilhar, boliche, vela, outro esporte sem deslocamento corporal ativo	0,76
Ciclismo, dança, natação, tênis, vôlei, caminhada	1,26
Basquete, boxe, futebol, canoagem, ginástica, corrida, musculação	1,76

Tempo

- Quantas horas por semana:

< 1 h	1-2 h	2-3 h	3-4 h	>4 h
0,5	1,5	2,5	3,5	4,5

Proporção

- Quantos meses por ano:

< 1 mês	1-3 meses	4-6 meses	7-9 meses	>9 meses
0,04	0,17	0,42	0,6	0,92

- Para o cálculo desta questão, os valores devem ser multiplicados e somados:

$$P9 = [P9 a(\text{Intensidade} \times \text{Tempo} \times \text{Proporção}) + P9 b(\text{Intensidade} \times \text{Tempo} \times \text{Proporção})]$$

$$P9 = \underline{\hspace{10em}}$$

- Após o resultado deste cálculo, para o valor final da questão 9, deverá ser estipulado um escore de 0 a 5 de acordo com os critérios especificados abaixo:

0(sem exercício físico)	Entre 0,01 até <4	Entre 4 até <8	Entre 8 até <12	>12
1	2	3	4	5

10) Em comparação com outras pessoas de seus convívio e com a mesma idade, o Sr(a) acha que sua atividade de lazer é:

Muito mais leve	Mais leve	Mesma intensidade	Mais intenso	Muito mais intenso
1	2	3	4	5

11) Durante seu lazer o Sr(a) sua

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Muito Frequentemente
1	2	3	4	5

12) Durante seu lazer o Sr(a) pratica esportes:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

- Índice de Atividade Esportiva

$$[P9 + P10 + P11 + P12] / 4 = \underline{\hspace{10em}}$$

C) LAZER

Nunca	Raramente	Algumas	Frequentemente	Muito Frequentemente
-------	-----------	---------	----------------	----------------------

		vezes			
13) Durante seu lazer o Sr(a) assiste TV:	1	2	3	4	5
14) Durante seu lazer o Sr(a) anda a pé:	1	2	3	4	5
15) Durante seu lazer o Sr(a) anda de bicicleta:	1	2	3	4	5

	< 5 min	5-15 min	15-30 min	30-45 min	>45 min
16) Quantos minutos habitualmente o Sr(a) anda a pé ou de bicicleta por dia, indo e voltando do trabalho, escola ou compras:	1	2	3	4	5

• *Índice de Atividade no Lazer*

$$[(8-P13) + P14 + P15 + P16] / 4 = \underline{\hspace{2cm}}$$

Bascke et al. Am J Clin Nutr. 1982;36:936-42.
Florindo et al. Rev Bras Med Esporte. 2003; 9(3):121-128

SUMÁRIO

INDICE	VALOR
A) OCUPACIONAL	
B) ATIVIDADE ESPORTIVA	
C) ATIVIDADE NO LASER	
TOTAL ABSOLUTO (A+B+C)	
TOTAL MÉDIO (A+B+C/3)	

ANEXO II – Teste de sensibilidade sensório-motora com filamento de Semmes-Westein

AVALIAÇÕES ESPECÍFICAS DIABETES MELLITUS

Nome: _____ Data: ____/____/____
 Avaliador: _____

1. Quanto tempo foi diagnosticado o diabetes mellitus? _____

2. Perguntas sobre o sono:

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

3. Fatores de risco e outras disfunções:

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

4. Exame físico:

Horário: _____

Estesiometria

