



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

SÍLVIA CRISTINA GARCIA DE MOURA TONELLO

**AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA
CARDIOVASCULAR DE REPOUSO E LIMITAÇÃO
VENTILATÓRIA AO EXERCÍCIO FÍSICO EM
INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2.**

ESTUDO I

Análise da variabilidade cardiovascular e da estimação da sensibilidade barorreflexa em pacientes com diabetes tipo 2 na ausência de neuropatia manifesta

Cardiovascular variability analysis and baroreflex estimation in patients with type 2 diabetes in absence of any manifest neuropathy.

ESTUDO II

Limitação ao fluxo expiratório é responsável pela redução da capacidade aeróbica em homens com diabetes mellitus tipo 2 ?

Expiratory flow limitation is responsible by reduction in the aerobic capacity of men with type 2 diabetes?

São Carlos - SP

2016

SÍLVIA CRISTINA GARCIA DE MOURA TONELLO

**AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA
CARDIOVASCULAR DE REPOUSO E LIMITAÇÃO
VENTILATÓRIA AO EXERCÍCIO FÍSICO EM
INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2.**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Fisioterapia.

Área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

Orientadora: Profa. Dra. Aparecida Maria Catai.

São Carlos
2016

Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da Biblioteca Comunitária UFSCar
Processamento Técnico
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

T664a Tonello, Sílvia Cristina Garcia de Moura
Avaliação da modulação autonômica cardiovascular de repouso e limitação ventilatória ao exercício físico em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 / Sílvia Cristina Garcia de Moura Tonello. -- São Carlos : UFSCar, 2016.
132 p.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2016.

1. Controle cardiovascular. 2. Sistema nervoso autonômico. 3. Barorreflexo. 4. Função ventilatória. 5. Teste cardiopulmonar. I. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado da candidata Sílvia Cristina Garcia de Moura Tonello, realizada em 29/02/2016:

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai
UFSCar

Profa. Dra. Katia de Angelis Lobo d Avila
UNINOVE

Profa. Dra. Mara Patricia Traina Chacon-Mikahil
UNICAMP

Prof. Dr. Michel Silva Reis
UFRJ

Profa. Dra. Meliza Goi Roscani
UFSCar

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular/ Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos em colaboração com o *Laboratorio di Modellistica di Sistemi Complessi, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute e IRCCS Policlinico San Donato, Università degli Studi di Milano*, Milão, Itália.

Projeto desenvolvido com apoio financeiro da CAPES (bolsa de doutorado), CAPES-PVE (bolsa de doutorado sanduíche no exterior - Processo 99999.007781/2014-08), CAPES-AUXPE-CSF-PVE (Processo 23038.007721/2013-4) e FAPESP (Processos 2010/52070-4 e 2013/07953-3).

Dedicatória

Dedico essa tese

À Deus pelo dom da vida, pelo cuidado de cada dia e por ser o sentido da minha vida.

Ao meu marido Rodrigo Tonello Rodrigues, pelo amor incondicional, pelo apoio, companheirismo e dedicação a nossa família sempre, amo muito você!

Ao meu filho querido Enrico Moura Tonello, apesar de estar ainda no meu ventre é motivo de imensa alegria, e saber que você está chegando me encoraja e me traz mais determinação para alcançar os meus sonhos.

Aos meus amados pais Wilson Garcia de Moura e Maria Madalena Tosta de Moura por tudo o que sou hoje devo a vocês que não mediram esforços por mim.

Sem vocês não conseguiria chegar até aqui! Sou grata eternamente por estarem comigo em mais essa conquista da minha vida. Amo vocês!

Agradecimentos

À Deus por seu amor incondicional, por ser minha fortaleza, por me sustentar em todos os momentos e por me mostrar a cada dia Sua presença maravilhosa, e por ter colocado as pessoas certas na minha vida, que de alguma forma me ajudaram em mais essa conquista.

Ao meu marido Rodrigo pelo amor, apoio e companheirismo incondicionais. Obrigada por “largar tudo” para estar comigo em Milão durante os 6 meses que fiz o meu doutorado sanduíche, sua presença naquele lugar foi fundamental! Obrigada por me acordar a cada dia com o café-da-manhã posto a mesa, por se preocupar tanto com minha saúde física, mental e espiritual. Obrigada pela compreensão durante os momentos difíceis, pelo ânimo nos momentos de fraqueza e pelos risos nos momentos alegres. Obrigada por me ensinar tanto das “coisas” da vida e de Jesus Cristo. Agradeço a Deus todos os dias por Ele ter escolhido você como meu marido. Amo muito você!

Ao meu querido filhinho Enrico, que desde já tem sido um dos maiores motivos de alegria. Quando muitos disseram que seria tão difícil eu engravidar, você apareceu de surpresa, nem esperávamos essa benção. Agora a cada “chute” que você dá dentro de mim, traz um sorriso ao meu rosto e uma sensação tão boa de saber que você está bem, apesar de todo o estresse de fim de doutorado. Agradeço a Deus por sua vidinha dentro de mim. Já amo muito você!

Aos meus pais Wilson e Maria Madalena pelo amor incondicional, carinho, amizade, apoio, incentivo, pelo cuidado sempre e por não ter poupado esforços para me dar a melhor educação/formação. As palavras sempre serão poucas para agradecer o amor e por tudo que vocês renunciaram e fizeram por mim. Tenho muito orgulho de ser filha de pessoas tão maravilhosas como vocês. Agradeço a Deus pelos pais maravilhosos que Ele me deu. Sem vocês jamais teria alcançado mais essa conquista. Amo muito vocês!

Aos meus queridos irmãos que eu tanto amo Renata, Patrícia e Wilson Henrique pelo amor, carinho, amizade e apoio sempre. Minha vida tem mais cor porque eu tenho vocês ao meu lado.

Aos meus cunhados Alessandro, Roberto e Cláudia pelo apoio sempre e por fazer a “família Moura” mais feliz e completa.

Aos meus sogros Amilcar e Carmen pelo carinho, compreensão, apoio sempre. Obrigada por me receberam como filha.

A minha cunhada Paula e meu concunhado Ernesto muito obrigada por me receberem como uma irmã, pelo apoio, carinho, pelas palavras de incentivo.

Aos meus queridos sobrinhos Rafael, Júlia, Beatriz, Nina e Isabela pelo orgulho que eu sinto em ter sobrinhos tão especiais, pela alegria enorme que tenho por ser tia de vocês e por vibrar, apesar da distância, com os vídeos e fotos pelo WhatsApp com cada novidade e descoberta do mundo que fazem. Amo vocês muito mais que chocolate!!!

Ao meu avô Lázaro Ferreira de Moura (in memoriam) que com os seus 100 anos e até mesmo em seu velório em 2015, transmitiu os melhores ensinamentos que uma pessoa poderia dar. Obrigada por ter sido tão sábio, tão temente a Deus, e pelos ensinamentos de vida e espirituais. Obrigada por ensinar a todos nós o que é ser uma família unida. Você sempre estará em minhas lembranças. E um dia nos encontraremos no céu novamente como diz a promessa de Deus na Bíblia. Amo você.

Às minhas tias, tios, primos e primas pelo carinho de sempre.

À minha querida amiga Natália V. F. Flauzino, pelas orações, pelo apoio, carinho, por sempre me ouvir nos momentos difíceis, pelos sábios conselhos, pelos momentos que passamos juntas, que sempre são muito agradáveis e que me fazem falta no dia-a-dia, por ser mais que uma amiga, uma irmã. Obrigada por ser simplesmente você. Obrigada por ser tão presente na minha vida apesar da distância física. Amo você!

À minha querida orientadora, Profa. Dra. Aparecida Maria Catai, pela total confiança em mim depositada e por ser uma segunda mãe, me aconselhou nos momentos difíceis da vida e compreendeu minhas falhas, e mesmo assim acreditou no meu trabalho, me ajudou a superar as dificuldades da pesquisa e ainda me deu a oportunidade de fazer doutorado sanduíche. Obrigada pela paciência ao me ensinar, dedicação e carinho durante esses 6 anos juntas e por incentivar o meu crescimento no meio acadêmico. Obrigada pela amizade que construímos. Obrigada pelo excelente exemplo profissional, ético e pessoal, os quais são fontes de inspiração e também me faz ter muito orgulho de ser sua aluna. Obrigada por tudo!

Ao meu co-orientador no exterior prof. Dr. Alberto Porta pelo acolhimento em seu laboratório, pela paciência, pelos ensinamentos sobre as oscilações cardiovasculares, pela ajuda na escrita do primeiro estudo apresentado nessa tese, pelos cafezinhos durante as manhãs, principalmente as manhãs frias que passei em Milão.

À querida amiga Patrícia Rehder dos Santos pela amizade, pela força, pelo companheirismo, pela paciência, pelos ensinamentos e por nunca medir esforços para me ajudar. No último ano de doutorado você foi a “anjinha” sem asas que Deus colocou na minha vida. Sem você essa conquista seria impossível. Serei eternamente grata!

Ao querido amigo Vinícius Minatel pela amizade, pelo apoio, pelo companheirismo, por ser tão solícito sempre, pelos ensinamentos estatísticos, pelos momentos de descontração que são essenciais para um bom ambiente de trabalho. Obrigada por tudo!

À querida amiga Mariana, pela amizade, pelo carinho, pela paciência, por me ensinar a lidar com algumas frustrações com as pessoas de forma diferente, pelos momentos de desabafo, pelos momentos que passamos juntas na Itália, pelas risadas nos metrô milaneses. Obrigada por tudo!

À querida amiga Juliana Milan Mattos pela amizade, pelo companheirismo, pelo apoio, por sempre estar disposta a me ajudar, principalmente durante o meu doutorado sanduíche. Sem a sua ajuda essa conquista seria impossível, obrigada!

Às minhas companheiras de pesquisa com diabetes tipo 2, Alessandra A. Fagundes e Cristina O. Francisco, obrigada por acordar cedo e pelas manhãs preciosas que vocês dedicaram a esse trabalho de pesquisa. Sem a ajuda de vocês essa conquista seria impossível, obrigada!

À minha querida amiga Renata A. Gonçalves, pela amizade, carinho, dedicação e cuidado. Obrigada pelas palavras sábias e serenas nas horas certas. Obrigada pelos bolos de cenoura que eu tanto gosto. Obrigada por me fazer rir todas as manhãs. Obrigada por ser simplesmente você! Serei eternamente grata!

À Dra. Franca Barbic pela amizade, pelo acolhimento com tanto carinho na Itália, pela incansável vontade de me ensinar, pelo amor à pesquisa que é um exemplo e inspiração para mim.

Ao Prof. Dr. Raffaello Furlan por me receber em seu laboratório em Rozzano com tanto carinho e permitir meu crescimento profissional.

Aos meus colegas e amigos de laboratório: Camila Bianca Falasco Pantoni, Rodrigo Polaquini Simões, Viviane Castello Simões, Bruno Araújo Ribeiro, Richard Ducatti, Étore, Anne Caroline, Juliana A. Candido, Profa. Dra. Vandeni Kunz, Natália Maria Perseguini e todos que eu tive o prazer de conviver durante todos esses anos. Obrigada pela amizade, pelos conhecimentos compartilhados e pelos bons momentos descontraídos que me proporcionaram.

Aos meus colegas de laboratório na Itália: Andrea Marchi, Beatrice de Maria, Vlasta Bari, pela paciência, pelos ensinamentos, pelo acolhimento, pela amizade e pelos bons momentos que tivemos juntos. Obrigada por tudo.

À minha querida amiga tia Donância F. V. Frasson pelas orações, pela preocupação como mãe, pelo apoio, carinho e amizade. Muito obrigada por tudo!

Aos meus queridos amigos: Mônica S. Loureiro, Anne M.C.F. Sato, Gabriela M. Guedes, Karina de Souza Siqueira, Adans Paulo França, Thiago D. Flauzino, Maria

Helena Flauzino, Carolliny A. Tscherne, Thalita Leite, Cida e Creso Bortolotti, Francesco e Maria Pinelli, Cecília e Bruno Parisi Meza, Humberto e Bradali A. de Oliveira, pelas orações, pela amizade, carinho, apoio e pelos bons momentos que passamos juntos.

À Profa. Dra. Ester Silva, por disponibilizar a utilização do ergoespirômetro, sem o qual não seria possível a realização de parte do segundo estudo.

À Dra. Isabela A. Verzola Aniceto, cardiologista da Unidade Saúde Escola (USE), pelas avaliações clínicas realizadas.

Aos membros da banca examinadora por gentilmente aceitarem o convite e por ceder parte do seu tempo para participarem da minha banca de defesa de tese de doutorado.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos por compartilharem seus conhecimentos e contribuírem para o meu crescimento acadêmico.

A todos os funcionários da UFSCar que propiciaram um ambiente adequado e estruturado contribuindo para a realização dessa tese.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsa de doutorado no país e no exterior.

À FAPESP que contribuiu em parte para a realização dos experimentos que compõem os estudos dessa tese.

A todos os voluntários, pela disponibilidade, paciência, confiança e por dedicarem seu tempo para participar dessa pesquisa. Sem vocês este estudo não seria possível!

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para realização desse trabalho.

Muito obrigada!

*“Porque eu, o Senhor, teu Deus te tomo
pela mão direita e te digo: Não temas,
que eu te ajudo”*

Isaías 41:13.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ESTUDO I

Figura 1 – Linha do tempo dos procedimentos experimentais.....	44
Figura 2 – Posicionamento para o protocolo experimental.....	46
Figura 3 – Captação dos sinais.....	46
Figura 4 – Manobra de Valsalva.....	49
Figura 5 – Teste de sensibilidade utilizando o monofilamento de Semmes-Weinstein..	50
Figura 6 – Protocolo experimental.....	51
Figura 7 – Cálculo da SBR no domínio da frequência.....	54
Figura 8 – Análise univariada do domínio do tempo e da frequência das séries do HP e da PAS.....	60
Figura 9 – Análise do quadrado da coerência e fase.....	62
Figura 10 – Parâmetros da SBR no domínio do tempo e da frequência.....	63

ESTUDO II

Figura 1 – Teste de força muscular respiratória.....	83
Figura 2 – Teste de exercício cardiopulmonar (TECP).....	86
Figura 3 – Protocolo dos testes de carga constante (TECC).....	88
Figura 4 – Alças fluxo volume corrente.....	89
Figura 5 – Fluxograma de perdas amostral.....	92
Figura 6 – Distribuição do número de indivíduos de acordo com a classificação da LFE.....	98

LISTA DE TABELAS

ESTUDO I

Tabela 1 – Características da população estudada.....	57
Tabela 2 – Medicamentos utilizados pela população estudada.....	58

ESTUDO II

Tabela 1 – Características da população estudada.....	93
Tabela 2 – Variáveis obtidas no repouso, no LAV e no pico do TECP.....	95
Tabela 3 – Variáveis avaliadas pelo teste de força muscular respiratória e de função pulmonar.....	96
Tabela 4 – Variáveis paramétricas durante os TECC em moderada e alta intensidade de exercício.....	97
Tabela 5. Variáveis não paramétricas durante os TECC em moderada e alta intensidade de exercício.....	97
Tabela 6 – Coeficientes de correlação de Spearman entre o VO_2 pico no TECP com a %LFE na moderada e alta intensidade e duração do DM.....	97

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Alta frequência
AF_{HP}	Banda de alta frequência da período cardíaco
AF_{PAS}	Banda de alta frequência da pressão arterial
AFV	Alça fluxo volume
BF	Baixa frequência
BF_{HP}	Banda de baixa frequência do período cardíaco
BF_{PAS}	Banda de baixa frequência da pressão arterial
CI	Capacidade inspiratória
CVF	Capacidade vital forçada
DM	Diabetes mellitus tipo 2
ECG	Eletrocardiograma
FEF máx.	Fluxo expiratório máximo
FIF máx.	Fluxo inspiratório máximo
GC	Grupo controle
GDM	Grupo de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2
HbA1c	Hemoglobina glicada
HP	Período cardíaco
HP-PAS	Associação entre o período cardíaco e a pressão arterial sistólica
K²_{HP-PAS}	Quadrado da coerência entre período cardíaco e pressão arterial sistólica
LA_v	Limiar de anaerobiose pelo método ventilatório
LFE	Limitação ao fluxo expiratório

MAFV	Máxima alça fluxo volume
MBF	Muito baixa frequência
MV	Manobra de Valsalva
NAC	Neuropatia autonômica cardiovascular
O₂	Oxigênio
OUES	Eficiência ventilatória para consumo de oxigênio
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PC	Potência circulatória
PCR	Proteína C-reativa ultrasensível
PhHP-PAS	Fase
PV	Potência ventilatória
SBR	Sensibilidade barorreflexa
TECC	Teste de carga constante
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
VCO₂	Produção de dióxido de carbono
VE/VCO₂ slope	Eficiência ventilatória para produção de dióxido de carbono
VE/VO₂	Equivalente ventilatório do consumo de oxigênio
VE	Ventilação minuto
VEF₁/CVF	Relação entre VEF ₁ e CVF
VEF₁	Volume expiratório forçado no 1º segundo
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VO₂	Consumo de oxigênio
VPA	Variabilidade da pressão arterial
VRE	Volume de reserva expiratória

VVM	Ventilação voluntária máxima
α_{BF}	Índice da SBR na banda de baixa frequência
α_{HF}	Índice da SBR na banda de alta frequência
μ_{HP}	Média do período cardíaco
μ_{PAS}	Média da pressão arterial sistólica
σ^2_{HP}	Variância do período cardíaco
σ^2_{PAS}	Variância da pressão arterial sistólica

Moura-Tonelo SCG. Avaliação da modulação autonômica cardiovascular de repouso e limitação ventilatória ao exercício físico em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 [tese]. São Carlos: Programa de Pós Graduação em Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos; 2016.

RESUMO

Esta tese constou de 2 estudos descritos a seguir. O **Estudo I** teve como objetivo avaliar se os índices da variabilidade do período cardíaco (HP) e da pressão arterial sistólica (PAS) são sensíveis o suficiente para detectar a disfunção autonômica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM) sem neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) e outras neuropatias. Foram avaliados 34 homens com DM sem neuropatia manifesta (GDM) e 34 homens aparentemente saudáveis (GC), com média de idade igual a $54\pm 6,05$ e $54,50\pm 5,96$, respectivamente. Foi realizada a captação da variabilidade do período cardíaco (VFC) e da pressão arterial sistólica (VPA) durante 15 minutos na posição supina e ortostática. A VFC e a VPA foram analisadas pelo método espectral e os índices que estimam a sensibilidade barorreflexa (SBR) por meio do método espectral e da sequência. A banda de alta frequência (AF) do período cardíaco (HP) foi menor na posição supina no GDM do que no GC, enquanto que na posição ortostática não houve diferença entre os grupos. A banda de baixa frequência (BF) da pressão arterial sistólica (PAS) foi semelhante na posição supina, e aumentou na posição ortostática em ambos os grupos. A SBR na banda de AF e os índices do método da sequência apresentaram valores menores na posição supina no GDM do que no GC e houve redução desses índices durante a posição ortostática em ambos os grupos. Assim, conclui-se que o controle simpático vascular e a resposta barorreflexa após mudança postural ativa estão preservados na população estudada, porém o controle vagal da frequência cardíaca e do barorreflexo cardíaco apresentaram-se reduzidos no GDM, mostrando assim que os índices da variabilidade cardiovascular são sensíveis o suficiente para caracterizar sinais peculiares iniciais de disfunção autonômica em DM antes de a NAC tornar-se manifesta. Na sequência, avaliando também indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM) sem neuropatia manifesta, o **Estudo II** teve como objetivo avaliar a LFE pelo método de alça fluxo volume corrente (AFV) durante duas intensidades de exercício, e adicionalmente avaliar se essa limitação está relacionada com a redução da capacidade aeróbica em DM. Foram avaliados 40 homens igualmente divididos em dois grupos pareados pela idade, sendo um grupo constituído por indivíduos com DM (GDM) e o outro constituído por indivíduos sem DM, ou seja,

grupo controle (GC). Inicialmente, os voluntários foram submetidos ao teste de exercício cardiopulmonar (TECP). Posteriormente, eles foram submetidos a dois testes de carga constante (TECC) em moderada e alta intensidade de exercício com o intuito de avaliar e classificar a LFE pelo método de AFV, que consiste em plotar as AFVs dentro da máxima alça fluxo volume (MAFV). Foram aplicados testes estatísticos e foi considerado $p < 0,05$ como significantes. O GDM apresentou redução da capacidade aeróbica quando comparado com o GC, no entanto o GDM apresentou respostas semelhantes ao GC para LFE na moderada intensidade, apesar de apresentar maior número de indivíduos com LFE severa na alta intensidade de exercício. Ainda, não foi encontrada relação entre a LFE e a capacidade aeróbica no GDM, ou seja, a baixa capacidade aeróbica do DM não está relacionada a LFE. Dessa forma, os estudos apresentados na presente tese trouxeram contribuições importantes para o aprimoramento no tratamento de indivíduos com DM devido aos achados relacionados ao comprometimento vagal, bem como o possível comprometimento subclínico pulmonar e dos ajustes circulatórios durante o exercício, propiciando auxílio na prescrição de exercício físico na reabilitação cardiopulmonar para essa população.

Palavras-chave: controle cardiovascular, sistema nervoso autonômico, barorreflexo, função ventilatória, teste cardiopulmonar.

ABSTRACT

This thesis consisted of two studies described below. **Study I** aimed to evaluate whether heart period (HP) and systolic arterial pressure (SAP) variability indexes are sensitive enough to detect the autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes (DM) without cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) and other neuropathies. We evaluated 34 men with DM without neuropathy manifests (GDM) and 34 apparently healthy individuals (GC), with mean of age equal $54 \pm 6,05$ e $54,50 \pm 5,96$, respectively. The protocol consisted of 15 minutes of recording the variability of HP and SAP at rest in the supine position (REST) and after active standing (STAND). HRV and APV were analyzed by spectral method and the indexes that estimate the baroreflex sensitivity (BRS) through the spectral and sequence method. The high frequency band (HF, 0.15 to 0.5 Hz) of the HP was lower in the REST in GDM than in the control group, while in the STAND there was no difference between groups. The band of low frequency (LF, 0.04 to 0.15 Hz) in systolic arterial pressure (SAP) was similar in REST and increased during STAND in both groups. BRS estimated in the HF band and indexes of baroreflex sequence method was lower in GDM than in GC in supine position and they decreased during STAND in both groups. Thus, we concluded that the vascular sympathetic control and baroreflex response after active postural change are preserved in the population studied, but the vagal control of heart rate and cardiac baroreflex presented reduced in GDM, showing that the indexes of cardiovascular variability are sensitive enough to typify the early, peculiar, signs of autonomic dysfunction in type-2 DM patients well before CAN becomes manifest. Following evaluating also individuals with type 2 diabetes mellitus (DM) without neuropathy manifests, the **Study II** aimed to evaluating the EFL using the expiratory flow-volume loop (EFVL) during two intensities of exercise, and additionally assess if it is related to the reduction of aerobic capacity in DM. Forty men were evaluated and equally divided in two groups matched for age, i.e. subjects with DM (GDM) and control group (GC). Initially, the volunteers performed cardiopulmonary exercise testing (CPET). After this, they underwent two constant load tests (CWETs) at moderate and high intensity exercise in order to evaluate and classify the EFL by EFVL method, which consisted of plotting the EFVL within the

maximal volume flow loop (MAFV). Statistical tests were applied and $p < 0.05$ was considered as significant. The GDM presented decreased of aerobic capacity when compared to GC, however GDM showed similar responses to GC for the LFE in moderate intensity, despite a greater number of individuals with severe LFE in high intensity of exercise. In addition, it was not found the relationship between the LFE and aerobic capacity of GDM, that is, the low aerobic capacity of GDM is not related LFE. Thus, the studies presented in this thesis brought important contributions to the improvement in the treatment of individuals with DM due to findings related to vagal commitment and possible pulmonary subclinical impairment and circulatory adjustments during the exercise, providing assistance in exercise prescription in the cardiopulmonary rehabilitation for this population.

Keywords: cardiovascular control, autonomic nervous system, baroreflex, ventilatory function, cardiopulmonary exercise testing.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	ii
AGRADECIMENTOS	iii
EPIÍGRAFE	viii
LISTAS	
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	ix
LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE ABREVIACES E SIGLAS.....	xi
RESUMO	xiv
ABSTRACT	xvi
SUMÁRIO	xviii
1. CONTEXTUALIZAO	20
1.1. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
2. ESTUDO I – “Análise da variabilidade cardiovascular e da estimaco da sensibilidade barorreflexa em pacientes com diabetes tipo 2 na ausncia de neuropatia manifesta”	39
2.1. INTRODUO.....	41
2.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	42
2.2.1. Sujeitos e aspectos éticos.....	42
2.2.2. Procedimentos experimentais.....	44
2.2.2.1. Testes autonmicos convencionais.....	47
2.2.2.1.1. Frequncia cardíaca de repouso.....	47
2.2.2.1.2. Teste de respirao profunda e lenta.....	47
2.2.2.1.3. Resposta da PAS a mudana postural ativa.....	47
2.2.2.1.4. Resposta da FC a mudana postural ativa (relao 30:15).....	48
2.2.2.1.5. Manobra de Valsalva.....	48
2.2.2.1.6. Teste de sensibilidade utilizando o monofilamento de Semmes-Weinstein.....	49
2.2.2.2. Protocolo experimental.....	50
2.2.3. Extrao das srias da variabilidade batimento a batimento.....	51
2.2.4. Análise espectral.....	52
2.2.5. Avaliaco da SBR no domnio da frequncia.....	53
2.2.6. Avaliaco da SBR no domnio do tempo.....	55
2.2.7. Análise estatística.....	56
2.3. RESULTADOS.....	56
2.3.1. Parâmetros do HP e da PAS no domnio do tempo e da frequncia.....	58
2.3.2. Análise da coerncia ao quadrado e fase.....	61
2.3.3. Avaliaco da SBR.....	62
2.4. DISCUSSO.....	64

2.4.1. Novidade do GDM estudado e do desenho experimental.....	64
2.4.2. Parâmetros no domínio do tempo e da frequência no GDM.....	66
2.4.3. Controle barorreflexo da FC no GDM.....	67
2.4.4. As limitações do estudo e desdobramentos futuros.....	68
2.5. CONCLUSÃO.....	68
2.6. REFERÊNCIAS.....	70
3. ESTUDO II – “Expiratory flow limitation is responsible by reduction in the aerobic capacity of men with type 2 diabetes?”.....	78
3.1. INTRODUÇÃO.....	80
3.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	81
3.2.1. Sujeitos e aspectos éticos.....	81
3.2.2. Procedimentos experimentais.....	82
3.2.2.1. Teste de exercício cardiopulmonary (TECP).....	84
3.2.2.2. Teste de função pulmonar.....	86
3.2.2.3. Testes de carga constante (TECC) e limitação ao fluxo expiratório (LFE).....	87
3.2.3. Análise estatística.....	90
3.3. RESULTADOS.....	91
3.3.1. Sujeitos.....	91
3.3.2. TECP.....	94
3.3.3. Teste de força muscular respiratória e de função pulmonar.....	94
3.3.4. TECC e LFE.....	96
3.4. DISCUSSÃO.....	99
3.4.1. Novidade do estudo.....	99
3.4.2. Características da população estudada.....	100
3.4.3. TECP.....	100
3.4.4. Teste de força muscular respiratória e teste de função pulmonar.....	102
3.4.5. TECC e LFE.....	102
3.4.6. Limitação do estudo.....	105
3.5. CONCLUSÃO.....	105
3.6. REFERÊNCIA.....	107
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS.....	115
5. APÊNDICE.....	116
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	117
6. ANEXOS.....	121
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos.....	122
ANEXO B – Comprovante de submissão do Estudo I à PlosOne e aprovação.....	126
ANEXO C - Comprovante de submissão do Estudo II ao <i>International Journal of Sports Medicine</i>	129

1.CONTEXTUALIZAÇÃO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

Diabetes mellitus tipo 2 (DM) é uma doença metabólica de etiologia múltipla caracterizada por hiperglicemia crônica devido a disfunção na secreção de insulina e ou na ação da mesma (ADA, 2015). É o tipo de diabetes mais comum e apresenta alta prevalência, a qual vem crescendo rapidamente em todo mundo devido ao envelhecimento populacional, ao desenvolvimento econômico, a crescente urbanização, regimes alimentares menos saudáveis e atividade física reduzida ou sedentarismo (IDF, 2015). No Brasil, por meio da Pesquisa Nacional de Saúde (2013) foi estimado que 6,2% da população com 18 anos ou mais de idade referia ter diabetes, o equivalente a 9,1 milhões de pessoas (PNS, 2013). No período de janeiro de 2010 a janeiro de 2016 o número de usuários com diabetes cadastrados no HIPERDIA (Sistema de cadastro nacional e de acompanhamento de hipertensos e diabéticos) foi 90.827 pessoas (73% dos diabéticos entre tipo 1 e tipo 2) (DATASUS, 2016). Além disso, a DM atinge várias faixas etárias, altera qualidade e expectativa de vida, e ainda gera grande impacto econômico devido aos elevados custos no controle, tratamento e redução da produtividade. Isso faz com que a DM seja considerada um problema de saúde pública (PEREIRA et al, 2008).

Em 2011, a diabetes foi responsável por 5,3% dos óbitos no Brasil (BRASIL, 2015). As principais causas de morbidade e mortalidade dos pacientes com DM estão relacionadas às complicações crônicas que acometem vários sistemas, entre eles, o cardiovascular (ADA, 2015). Um dos comprometimentos relacionado a esse sistema é a disfunção autonômica cardíaca, a qual pode ser avaliada por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (VINIK et al, 2003).

A VFC reflete as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, ou seja, oscilações do período cardíaco (HP), bem como, as oscilações entre as frequências cardíacas instantâneas e consecutivas (TASK FORCE, 1996). Vários métodos podem ser utilizados para análise da VFC em indivíduos com diabetes, como por exemplo, método linear no domínio da frequência, utilizando a análise espectral (HOWORKA et al., 2010; POANTA et al., 2011; SUCHARITA et al., 2011) assim como métodos não-lineares utilizando a análise simbólica e entropia de Shannon (MOURA-TONELLO et al, 2014).

A análise linear no domínio da frequência decompõe a série temporal em componentes oscilatórios, por meio da análise espectral, sendo que os principais são: muito baixa frequência (MBF), baixa frequência (BF) e alta frequência (AF). O componente MBF, que varia de 0 a 0,04Hz, ainda não apresenta interpretação fisiológica completamente elucidada, mas a literatura sugere que o mesmo possa refletir o sistema renina-angiotensina-aldosterona, termoregulação e tônus vasomotor periférico (AKSELROD et al, 1981; TASK FORCE, 1996). O componente BF, com variação entre 0,04 a 0,15Hz, como mostrado em estudos prévios, reflete tanto modulação simpática como vagal (AKSELROD et al, 1981; TASK FORCE, 1996). Complementando esse conceito, recente revisão da literatura mostrou que BF é proveniente de uma mistura complexa entre a modulação simpática, parassimpática e outros fatores não identificados (BILLMAN et al, 2013). No entanto, BF em unidades normalizadas, entende-se que reflete predominantemente modulação simpática, sendo considerado um marcador da modulação simpática cardíaca. Já o componente AF, que varia de 0,15 a 0,40Hz, reflete modulação vagal cardíaca e influência respiratória, com predominância da modulação parassimpática (BILLMAN et al, 2013; TASK FORCE, 1996).

Apesar de ser uma análise muito aceita e bem descrita na literatura, a análise espectral apresenta limitações metodológicas (PORTA et al, 2007a). Primeiramente por ser uma análise linear, não leva em consideração a dinâmica não linear fisiológica do corpo humano (PORTA et al., 2000; PORTA et al., 2007b). Além disso, a análise espectral apresenta limites, superior e inferior, impostos às bandas de oscilações, os quais foram definidos por convenção e prática (TASK FORCE, 1996). Outra limitação importante é que todos os índices da análise espectral são úteis apenas em condições caracterizadas por alterações recíprocas da modulação simpática e parassimpática, uma vez que essa análise foi proposta sob a hipótese que o aumento da modulação simpática corresponde a simultânea redução da modulação vagal, ambas em unidades normalizadas (PORTA et al., 2007a).

Assim métodos não lineares, para análise de séries temporais de curta duração, como a análise simbólica e a entropia de Shannon, foram desenvolvidos para complementar a análise linear (GUZZETTI et al, 2005; PORTA, 1998). Para essas análises, inicialmente a série dos iRR é quantizada em 6 níveis, de 0 a 5, sendo transformada em uma sequência de símbolos numéricos, os quais são organizados em padrões de 3 sequências de batimentos, por exemplo 2,3,3 ou 3,4,2 (GUZZETTI et al, 2005). A entropia de Shannon é resultante do cálculo da distribuição desses padrões (PORTA et al., 2001). A análise simbólica é realizada quando esses padrões são classificados em 4 famílias: 0V (quando todos os símbolos são iguais), 1V (quando apenas um símbolo é diferente), 2LV (quando os símbolos formam uma rampa ascendente ou descendente) e 2UV (quando os símbolos formam um pico ou vale), sendo que os índices da análise simbólica são a taxa de ocorrência dessas famílias: 0V%, 1V%, 2LV% e 2UV% (GUZZETTI et al., 2005) . Tem sido observado que 0V% e 2UV% podem funcionar como marcadores de modulação simpática e vagal cardíaca,

respectivamente (GUZZETTI et al., 2005; PORTA et al., 2007c). Em um estudo prévio do nosso grupo (MOURA-TONELLO et al, 2014), foi observado que indivíduos com DM sem neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) apresentavam disfunção autonômica cardíaca com maior modulação simpática avaliada pelo índice 0V% da análise simbólica tanto na posição supina quanto na ortostática.

Além da VFC, a disfunção autonômica do sistema vascular pode ser avaliada pela variabilidade da pressão arterial sistólica (VPA), que reflete as oscilações entre os picos consecutivos da pressão arterial sistólica (PAS). A literatura mostrou que indivíduos com DM com NAC apresentaram redução da banda de BF da VPA (DUCHER et al, 1999).

Com base nas oscilações cardiovasculares, a sensibilidade barorreflexa (SBR) é outra ferramenta de análise da modulação autonômica cardiovascular, uma vez que o mecanismo de *feedback* do arco barorreflexo arterial é um sistema neural regulador da pressão arterial (PA). Esse mecanismo ocorre inicialmente nos barorreceptores que são terminações nervosas livres sensíveis ao estiramento produzido pela onda de pressão de pulso nas artérias onde estão localizados (camada adventícia do arco aórtico e seio carotídeo) (GUYTON & HALL, 2002). O impulso aferente é conduzido pelo nervo Hering, seguido do nervo glossofaríngeo (fibras carótidas) e do nervo vago (fibras aórticas), posteriormente chegando ao sistema nervoso central no núcleo do trato solitário. A partir do núcleo do trato solitário, dependendo do estímulo, o impulso pode ter dois caminhos: 1) pode ser projetado aos neurônios inibitórios da área ventrolateral caudal do bulbo seguindo para os neurônios pré-motores do sistema nervoso simpático (SNS) (área ventrolateral rostral do bulbo), os quais envia impulso eferente para o coração e vasos sanguíneos, aumentando a contratilidade cardíaca e a resistência vascular periférica; 2) pode ser projetado para os corpos celulares dos neurônios pré-

ganglionares do sistema nervoso parassimpático localizados no núcleo ambíguo e núcleo dorsal motor do nervo vago, os quais envia impulso eferente para o coração reduzindo a contratilidade cardíaca (IRIGOYEN et al, 2005). Assim, a SBR é estimada medindo a variação da distância temporal entre dois complexos QRS consecutivos, considerado como HP, por unidade de mudança de PAS (SMYTH et al, 1969). A SBR é considerada um marcador de NAC e sua redução é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (SVACINOVA, 2013). Assim, devido a relevância das análises das oscilações cardiovasculares em diabéticos surgiu a seguinte questão: *a DM pode levar a alterações no controle autonômico cardiovascular em indivíduos que não apresentam neuropatia, como um efeito primário da doença antes mesmo de instalar essas complicações?* Para responder a esse questionamento, surgiu o primeiro estudo em que avaliamos as oscilações cardiovasculares de indivíduos com DM sem NAC e assintomáticos para outros tipos de neuropatia, em condições de repouso e após mudança postural ativa.

A mudança postural ativa foi a manobra escolhida por ser um estímulo para o sistema nervoso autonômico (SNA) cardiovascular, pois a mesma tem como consequência a redução do retorno venoso, que leva a redução da pressão arterial sistólica e por conseguinte a pressão nos barorreceptores, resultando em um reflexo imediato com a inibição parassimpática cardíaca e o aumento da modulação simpática cardiovascular, que gera vasoconstrição periférica e consequentemente o aumento da resistência vascular periférica, e ainda o aumento da frequência e força de contração cardíaca (GUYTON & HALL, 2002; LINDQVIST, 1990; MATSUSHIMA et al, 2004; PERSEGUINI et al, 2011). Além de ser uma avaliação mais simples e funcional se comparada com o *tilt test* (manobra postural passiva), é ainda um método de baixo custo e que pode ser realizado na beira do leito (MATSUSHIMA et al., 2004; PERSEGUINI

et al., 2011). Dessa forma foi desenvolvido o estudo intitulado: “*Análise da variabilidade cardiovascular e da estimacão da sensibilidade barorreflexa em pacientes com diabetes tipo 2 na ausência de neuropatia manifesta*”.

Ainda, com relacão às complicacões cardiovasculares, um dos pilares para prevençã dessas complicacões, bem como, tratamento do DM é o exercício físico programado. Durante a realizacão do exercício físico ocorre a interaçã de vários sistemas do organismo, dentre eles os sistemas respiratório, cardiovascular e muscular devido ao aumento da demanda energética imposta pelos músculos envolvidos no exercício físico. O aumento da demanda de oxigênio (O₂) pelas células musculares leva a ajustes cardiovasculares como a dilataçã do leito vascular que irriga a musculatura que está realizando o exercício, e também há aumento da frequêcia cardíaca, do volume sistólico, do débito cardíaco, da pressã arterial, etc. Há dilataçã dos vasos sanguíneos pulmonares e aumento do seu fluxo sanguíneo. E ainda, há ajustes do sistema respiratório com o aumento da ventilaçã pulmonar para possibilitar maior captacão de O₂ e compensaçã respiratória quanto a acidose metabólica gerada pelo exercício físico (WASSERMAN et al, 1999).

A literatura mostrou que indivíduos com DM apresentam reduçã do consumo de oxigênio máximo ou de pico (VO_{2 máx/pico}) durante a realizacão do exercício físico, ou seja, apresentam uma menor capacidade e potêcia aeróbica (REGENSTEINER et al, 2004). O VO₂ é calculado pela equaçã de Fick, que é o produto do débito cardíaco (que por sua vez é o produto da frequêcia cardíaca e volume sistólico) e da diferença arteriovenosa de O₂:

$$VO_{2 \text{ máx/pico}} = (FC \times VS) \times [C(a - v)O_2],$$

Onde FC é a frequêcia cardíaca, VS é volume sistólico e [C(a - v)O₂] é a diferença arteriovenosa de O₂ (BALADY et al, 2010).

Portanto, a redução do $VO_{2\text{máx/pico}}$ é determinada por alterações dos sistemas cardiovascular, pulmonar e muscular. Estudos prévios mostraram que indivíduos com DM tiveram menor capacidade em aumentar o desempenho cardíaco durante o exercício (PINTO et al, 2014; BALDI et al, 2003), uma vez que apresentaram diminuição do volume diastólico e sistólico final, conseqüentemente não conseguiram realizar o aumento normal do volume sistólico induzido pelo exercício quando comparado tanto com sujeitos controle como com obesos não diabéticos (PINTO et al, 2014). Essa redução da complacência ventricular pode estar relacionada à deposição de glicoproteína no miocárdio extravascular encontrado em biópsias do ventrículo esquerdo por meio do procedimento de cateterismo cardíaco de diabéticos (REGAN et al, 1977).

Ainda, indivíduos com DM apresentaram alteração na diferença arteriovenosa de O_2 , sendo que esse prejuízo na extração periférica de O_2 foi correlacionado com a redução do VO_2 (BALDI et al, 2003). O prejuízo da diferença arteriovenosa de O_2 pode estar relacionado com a hiperglicemia e glicosilação de proteínas presentes em DM que leva a disfunção vascular e endotelial (FANG et al, 2005). Isso prejudica o transporte e utilização do O_2 pelas células (BRASSARD et al, 2006). Além disso, pacientes com diabetes tem disfunção da função vascular induzida pela alteração da liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais (MOLINA et al, 2016), que pode resultar em um fluxo sanguíneo muscular prejudicado durante o exercício.

Com relação ao prejuízo do sistema respiratório interferindo na capacidade aeróbica dos indivíduos com DM, estudo prévio mostrou espessamento do epitélio alveolar e capilar pulmonar, e microangiopatia (BENBASSAT et al, 2001) que podem afetar a troca gasosa (GUVENER et al, 2003). Em relação a função pulmonar de diabéticos, há controvérsias na literatura, pois alguns estudos mostraram redução dos

volumes pulmonares (APARNA, 2013; BRASSARD et al, 2006; DAVIS et al, 2004; DAVIS et al, 2000), enquanto outros encontraram valores normais (BENBASSAT et al, 2001; FRANCISCO et al, 2014). Estudo recente do nosso grupo mostrou redução da capacidade aeróbica avaliada durante exercício físico em indivíduos com DM, porém com valores normais na espirometria de repouso. Ressalta-se que, nesse estudo não foram incluídos indivíduos com histórico de tabagismo ou tabagistas, evitando assim o viés das possíveis alterações propiciadas pelo tabaco na função pulmonar (FRANCISCO et al, 2014).

A partir desse estudo surgiu o interesse em investigar se indivíduos com DM apresentam prejuízo da eficiência pulmonar durante o exercício físico, uma vez que a função pulmonar em repouso apresenta-se normal, ou seja, as possíveis alterações pulmonares decorrentes da doença ainda são subclínicas. Assim, o nosso questionamento surgiu primeiramente pensando em uma condição diferente do repouso, no caso o exercício físico e se alterações pulmonares passariam a ser observadas clinicamente, mais precisamente sobre a possibilidade desses sujeitos apresentarem limitação ao fluxo expiratório (LFE) pelo método de alça fluxo-volume corrente (AFV) e também se essas alterações influenciariam a capacidade aeróbica. Isso também foi motivado pelo fato de nosso grupo ter iniciado há alguns anos estudos utilizando-se de metodologia de plotar a AFV dentro da máxima alça fluxo-volume (MAFV) durante teste de exercício cardiopulmonar, tanto em sujeitos saudáveis quando doentes. Com essa metodologia o grau de LFE é calculado quando a AFV ultrapassa mais que 5% do volume pulmonar expiratório final da MAFV (JOHNSON et al, 1999). Em um dos trabalhos do nosso grupo, foi observado LFE, durante moderada e alta intensidade de exercício, em pacientes com infarto do miocárdio recente com preservadas fração de ejeção do ventrículo esquerdo, função pulmonar e força muscular respiratória

(KARSTEN et al, 2012). Além disso, não é do nosso conhecimento estudos que avaliaram a LFE pelo método de AFV em indivíduos com DM. Dessa forma, diante dos estudos do nosso grupo e também a lacuna que há na literatura surgiu a seguinte questão: *a redução da capacidade aeróbica nos indivíduos com DM pode ser causada pela presença de LFE durante moderada e/ou alta intensidade de exercício físico?* Assim, com o intuito de responder esse questionamento surgiu o segundo estudo intitulado: *“Limitação ao fluxo expiratório é responsável pela redução da capacidade aeróbica em homens com diabetes tipo 2?”*

É importante ressaltar que a LFE tem sido estudada em diversas populações como em homens e mulheres saudáveis (DOMINELLI et al, 2011; GUENETTE et al, 2007), adolescentes obesos e sobrepeso (SBC, 2006; THOMPSON et al, 2003), em pacientes após infarto do miocárdio recente (KARSTEN et al, 2012), entre outras. A importância de avaliar a LFE em indivíduos com DM, é melhorar a compreensão das limitações à realização do exercício físico, que é considerada uma importante estratégia terapêutica para essa população (REGENSTEINER et al, 2004), bem como para aprimorar a prescrição de treinamento físico a fim de reduzir a limitação ventilatória, uma vez que a mesma pode gerar aumento de volumes pulmonares que resulta em maior trabalho mecânico, conseqüentemente maior demanda de O₂ (WHO, 2007; WHO, 2009).

Portanto, o intuito dessa tese de doutorado foi compreender melhor o efeito da DM (na ausência de neuropatia) na modulação autonômica cardiovascular de repouso, bem como avaliar se o DM contribui para presença de limitação ao fluxo expiratório durante exercício físico como fator limitante para capacidade aeróbica.

A tese consta de dois estudos sendo o primeiro intitulado: *“Análise da variabilidade cardiovascular e da estimativa da sensibilidade barorreflexa em*

pacientes com diabetes tipo 2 na ausência de neuropatia manifesta” submetido à PlosOne e recentemente aprovado. O segundo estudo intitula-se: “Limitação ao fluxo expiratório é responsável pela redução da capacidade aeróbica em homens com diabetes tipo 2?” e está submetido ao International Journal of Sports Medicine. Ambos estudos estão apresentados em detalhes nos tópicos subsequentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (item Contextualização) *

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, supl 1, p.S1-S94, 2015.
2. AKSELROD S, GORDON D, UBEL FA, SHANNON DC, BERGER AC, COHEN RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of bat-to-beat cardiovascular control. *Science*, v. 213, n. 4504, p. 220-2, 1981.
3. APARNA A. Pulmonary function tests in type 2 diabetics and non-diabetic people – A comparative study. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 7, n.8, p. 1606-1608, 2013.
4. BALADY, G.J.; ARENA, R.; SIETSEMA, K.; MYERS, J.; COKE, L.; FLETCHER, G.F.; FORMAN, D.; FRANKLIN, B.; GUAZZI, M.; GULATI, M.; KETHEYIAN, S.J.; LAVIE, C.J.; MACKO, R.; MANCINI, D.; MILANI, R.V. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 122, p. 191-225, 2010.
5. BALDI, J.C.; AOINA, J.L.; OXENHAM, H.C.; BAGG, W.; DOUGHTY, R.N. Reduced exercise arteriovenous O₂ difference in Type 2 diabetes. **J Appl Physiol**, v. 94, p. 1033-1038, 2003.
6. BENBASSAT, C.A.; STERN, E.; KRAMER, M.; LEBZELTER, J.; BLUM, I.; FINK, G. Pulmonary function in patients with diabetes mellitus. **Am J Med Sci** 2001, v. 322, p. 127-132.
7. BILLMAN, G.E. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. **Frontiers in Physiology**, v.4, n. 26, p. 1-5, 2013.

-
8. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS E AGRAVOS NÃO TRANSMISSÍVEIS E PROMOÇÃO DA SAÚDE. Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico – **Brasília: Ministério da Saúde**, 2015.
 9. BRASSARD, P.; FERLAND, A.; BOGATY, P.; DESMEULES, M.; JOBIN, J.; POIRIER, P. Influence of glycemc control on pulmonary function and heart rate in response to exercise in subjects with type 2 diabetes mellitus. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 55, p. 1532-1537, 2006.
 10. DATASUS. Número de Diabéticos, Hipertensos e Diabéticos com Hipertensão por sexo, tipo e risco. Disponível em: <<http://hiperdia.datasus.gov.br/hiperelhiperrisco.asp>>
 11. DAVIS, T.M.E.; KNUIMAN, M.; KENDALL, P.; VU, H.; DAVIS, W.A. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. **Diabetes Res Clin Pract.**, v.5, p.153–159, 2000.
 12. DAVIS, W.A.; KNUIMAN, M.; KENDALL, P.; GRANGE, V.; DAVIS, T.M. Glycemc exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study, v.27, n.3, p. 752-7, 2004.
 13. DOMINELLI, P.B.; GUENETTE, J.A.; WILKIE, S.S.; FOSTER, G.E; SHEEL, A.W. Determinants of expiratory flow limitation in healthy women during exercise. **Med Sci Sports Exerc.**, v.43, n.9, p.1666-74, 2011.
 14. DUCHER, M.; CERUTTI, C.; GUSTIN, M.P.; ABOU-AMARA, S.; THIVOLET, C.; LAVILLE, M.; PAUTRE, C.Z.; FAUVEL, J.P. Noninvasive exploring of cardiac autonomic neuropathy. **Diabetes Care**, v.22, p.388-393, 1999.

-
15. FANG, Z.Y.; SHARMAN, J.; PRINS, J.B.; MARWICK, T.H. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v.28, p.1643–1648, 2005.
 16. FRANCISCO, C.O.; CATAI, A.M.; MOURA-TONELLO, S.C.G.; LOPES, S.L.B.; BENZE, B.G.; DEL VALE, A.M.; LEAL, A.M.O. Cardiorespiratory fitness, pulmonary function and C-reactive protein levels in nonsmoking individuals with diabetes. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.47, n.5, p. 426-431, 2014.
 17. GUENETTE, J.A.; WITT, J.D.; MCKENZIE, D.C.; ROAD, J.D.; SHEEL, A.W. Respiratory mechanics during exercise in endurance trained men and women. **J Physiol.**, v.581, (Pt 3), p.1309-22, 2007.
 18. GUVENER, N.; TUTUNCU, N.B.; AKCAY, S.; EYUBOGLU, F.; GOKCEL, A. Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus. **Endocr J.**, v.50, p.663-667, 2003.
 19. GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado De Fisiologia Médica**. 10ª Edição, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002.
 20. GUZZETTI, S.; BORRONI, E.; GARBELLI, P.E.; CERIANI, E.; DELLA BELLA, P.; MONTANO, N.; COGLIATI, C.; SOMERS, V.K.; MALLIANI, A.; PORTA, A. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. **Circulation**, v.112, p.465-470, 2005.
 21. HOWORKA, K.; PUMPRLA, J.; JIRKOVSKA, A.; LACIGOVA, S.; NOLAN, J. Modified orthostatic load for spectral analysis of short-term heart rate variability improves the sensitivity of autonomic dysfunction assessment. **J Diabetes Complications**, v.24, p.48-54, 2010.
 22. International Diabetes Federation. **IDF Diabetes Atlas**. Seventh Edition, 2015.

-
-
23. IRIGOYEN, M. C.; KRIEGER, E.M.; COMSOLIN-COLOMBO, F.M. Controle fisiológico da pressão arterial pelo sistema nervoso. *Rev. Bras. Hipertens.*, v.8, n.1, p.6-10, 2005.
 24. JOHNSON, B.D.; WEISMAN, I.M.; ZABALLOS, R.J.; BECK, K.C. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. **Chest**. v. 166, n. 2, p. 488–503, 1999.
 25. KARSTEN, M.; NEVES, L.M; NEVES, V.R; BELTRAME, T.; BORGHI-SILVA, A.; AGOSTONI, P. et al. Recent myocardial infarction patients present ventilatory limitation during aerobic exercise. **Int J Cardiol.**; v.161, n.3, p.180-1, 2012.
 26. LINDQVIST, A. Noninvasive methods to study autonomic nervous control of circulation. **Acta Physiol Scand Suppl**, v.588, p.1-107, 1990.
 27. MOLINA, M.N.; FERDER, L.; MANUCHA, W. Emerging Role of Nitric Oxide and Heat Shock Proteins in Insulin Resistance. **Curr Hypertens Rep.**, v.18, p.1, 2016.
 28. MATSUSHIMA, R.; TANAKA, H.; TAMAI, H. Comparasion of the active standing test and head-up tilt test for diagnosis of syncope in childhood and adolescence. **Clin Auton Res**, v.14, p.376-384, 2004.
 29. MOURA-TONELLO SC, TAKAHASHI AC, FRANCISCO CO, LOPES SL, DEL VALE AM, BORGHI-SILVA A, LEAL AM, MONTANO N, PORTA A, CATAI AM. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. **Diabet Metab Syndrome**, v.6, p.13, 2014.
 30. PEREIRA, J.G.; FANHANI, H. R.; MARTINS, S. R.; HUSLMEYER, A. P. C. R.; TASCA, R. S.; SEIXAS, F. A. V. Estudo comparativo da assistência ao pacientes portador de *diabetes mellitus* na rede pública de saúde, entre

-
- municípios do estado do Paraná – Brasil, nos anos de 2004 e 2005, **Revista Espaço para a Saúde**, v.10, n.1, p 07-15, dez. 2008.
31. PERSEGUINI, N.M.; TAKAHASHI, A.C.; REBELATTO, J.R.; SILVA, E.; BORGHI-SILVA, A.; PORTA, A.; MONTANO, N.; CATAI, A.M. Spectral and symbolic analysis of the effect of gender and postural change on cardiac autonomic modulation in healthy elderly subjects. **Braz J Med Biol Res**, v.44, p.29-37, 2011.
32. PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE, 2013. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, grandes regiões e unidades da Federação. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 2014.
33. PINTO, T.E.; GUSSO, S.; HOFMAN, P.; DERRAIK, J.G.B.; HORNUNG, T.S.; CUTFIELD, W.S.; BALDI, J.C. Systolic and diastolic abnormalities reduced the cardiac response to exercise in adolescents with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v.37, p.1439-1446.
34. POANTA, L.; POROJAN, M.; DUMITRASCU, D.L. Heart rate variability and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. **Acta Diabetol**, v.48, p.191-196, 2011.
35. PORTA, Alberto. (1998). **Multivariate method based on conditional entropy estimate for measuring regularity, synchronisation and co-ordination in cardiovascular variability signals**. Tese de doutorado, Departamento de Bioengenharia, Politécnico de Milão, Universidade de Milão, Milão, Itália.
36. PORTA, A.; FAES, L.; MASE, M.; D'ADDIO, G.; PINNA, G.D.; MAESTRI, R.; MONTANO, N.; FURLAN, R.; GUZZETTI, S.; NOLLO, G.; MALLIANI, A. An integrated approach based on uniform quantization for the evaluation of

-
- complexity of short-term heart period variability: Application to 24 h Holter recordings in healthy and heart failure humans. **Chaos**, v.17, p.015117, 2007a.
37. PORTA A; GUZZETTI, S.; MONTANO, N.; PAGANI, M.; SOMERS, V.; MALLIANI, A.; BASELLI, G.; CERUTTI, S. Information domain analysis of cardiovascular variability signals: evaluation of regularity, synchronization and co-ordination. **Med. Biol. Eng. Comput.**, v.38, p.180-188, 2000.
38. PORTA, A.; GUZZETTI, S.; FURLAN, R.; GNECCHI-RUSCONE, T; MONTANO, N.; MALLIANI, A. Complexity and non linearity in short-term heart period variability: comparison of methods based on local non linear prediction. **IEEE Trans Biomed Eng**, v.54, p.94-106, 2007b.
39. PORTA, A.; GUZZETTI, S.; MONTANO, N.; FURLAN, R.; PAGANI, M.; MALLIANI, A.; CERUTTI, S. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. **IEEE Trans Biomed Eng**, v.48, p.1282-1291, 2001.
40. PORTA, A.; TOBALDINI, E.; GUZZETTI, S.; FURLAN, R.; MONTANO, N.; GNECCHI-RUSCONE, T. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.293, p.H702-708, 2007c.
41. REGAN, T.J.; LYONS, M.M.; AHMED, S.S.; LEVINSON, G.E.; OLDEWURTEL HA, AHMAD MR, HAIDER B. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. **J Clin Investigation**, v.60, p.885–899, 1977.
42. REGENSTEINER JG. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular exercise performance. **Rev Endocr Metab Disord**, v.5, p.269-276, 2004.

-
-
43. SBC. Guideline for cardiopulmonary and metabolic rehabilitation: practical aspects. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol.**, v.86, n.1, p.74-82, 2006.
44. SMYTH, H.S.; SLEIGHT, P.; PICKERING, G.W.; Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circulation Research*, v.24, p. 109-121, 1969.
45. SUCHARITA, S.; BANTWAL, G.; IDICULLA, J.; AYYAR, V.; VAZ, M. Autonomic nervous system function in type 2 diabetes using conventional clinical autonomic tests, heart rate and blood pressure variability measures. **Indian J Endocrinol Metab**, v.15, p.198-203, 2011.
46. SVACINOVÁ, J.; HONZIKOVÁ, N.; KRTICKA, A.; TONHAJZEROVÁ, I.; JAVORKA, K.; JAVORKA, M. Diagnostic significance of a mild decrease of baroreflex sensitivity with respect of heart rate in type 1 diabetes mellitus. **Physiol Res**, v.63, p.605-613, 2013.
47. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**, v.93, p.1043-1065, 1996.
48. THOMPSON, P.D.; BUCHNER, D.; PINA, I.L.; BALADY, G.J.; WILLIAMS, M.A.; MARCUS, B.H.; et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). **Circulation**, v.107, n.24, p.3109-16, 2003.

-
-
49. VINIK, A.I.; MASER, R.E.; MITCHELL, B.D.; FREEMAN, R. Diabetic autonomic neuropathy. **Diabetes Care**, v.26, p.1553-1579, 2003.
 50. WASSERMAN, K.; HANSEN, J.E.; SUE, D.Y.; WHIPP, D.J.; CASABURI, R. **Principles of Exercise Testing and Interpretation**. Philadelphia: Lea & Febiger. 1999.
 51. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks**. Geneva, WHO, 2009.
 52. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Prevention of cardiovascular disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk**. Geneva, WHO, 2007.

* Essa tese foi escrita baseada na norma NBR 6023, de 2002, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

2. ESTUDO I

(Versão em português com inclusão de ilustrações e metodologia mais detalhada)

Título: “Análise da variabilidade cardiovascular e da estimação da sensibilidade barorreflexa em pacientes com diabetes tipo 2 na ausência de neuropatia manifesta”

Periódico: Submetido à **PlosOne** e aprovado.

RESUMO

Introdução: Os índices derivados das oscilações espontâneas do período cardíaco (HP) e da pressão arterial sistólica (PAS) podem detectar disfunção autonômica em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM) associada a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) ou outras neuropatias. No entanto, não se tem conhecimento se índices da variabilidade do HP e da PAS são sensíveis o suficiente para detectar disfunção autonômica em pacientes com DM sem NAC e/ou outras neuropatias. Portanto o objetivo do estudo foi verificar se os índices da variabilidade do HP e da PAS são sensíveis para detectar disfunção autonômica em indivíduos com DM sem neuropatia. **Métodos:** Foram avaliados 68 homens com idades entre 40 a 65 anos. Os grupos foram compostos por indivíduos com DM sem neuropatia manifesta (GDM; n = 34) e indivíduos aparentemente saudáveis (GC; n = 34). O protocolo consistiu de 15 minutos de captação da variabilidade do HP e da PAS em repouso na posição supina e após manobra postural ativa (posição ortostática). Foram analisadas a banda de alta frequência do HP (AF, de 0,15 à 0,4 Hz), banda de baixa frequência da PAS (BF, de 0,04 à 0,15 Hz) e índices que estimam a sensibilidade barorreflexa (SBR) por meio dos métodos espectral e da sequência. **Resultados:** A banda de AF do HP foi menor na posição supina nos pacientes do GDM do que nos indivíduos aparentemente saudáveis, enquanto ambos os grupos apresentaram valores similares na posição ortostática. A banda de BF da PAS foi semelhante na posição supina, e aumentou na posição ortostática em ambos os grupos. A SBR na banda de AF e através do método sequência apresentaram valores menores no GDM do que no GC e diminuíram ainda mais durante a posição ortostática em ambos os grupos. **Conclusões:** Os resultados sugerem que o controle vagal da frequência cardíaca e controle barorreflexo cardíaco apresentaram-se reduzidos no GDM, enquanto que o controle simpático vascular e a resposta barorreflexa após mudança postural ativa estão preservados. Índices da variabilidade cardiovasculares são sensíveis o suficiente para caracterizar sinais precoces e peculiares de disfunção autonômica no GDM bem antes de a NAC tornar-se manifesta.

Palavras-chave: variabilidade da frequência cardíaca, pressão arterial, manobra postural ativa, controle cardiovascular, sistema nervoso autônomo, neuropatia.

2.1 INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus tipo 2 (DM) tem aumentado sua prevalência em todo o mundo e tem sido considerada como um problema de saúde pública devido ao seu enorme impacto sobre a qualidade e expectativa de vida, e pelos elevados custos no controle, tratamento e redução da produtividade (PEREIRA et al, 2008; VINIK et al, 2001). Quando a DM está associada à neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), é esperada a presença de uma disfunção autonômica e que geralmente é detectada (DUCHER et al, 1999; FRATTOLA et al, 1997; KAMINSKA et al, 2008; RUIZ et al, 2005; SANYA et al, 2003; ZIEGLER et al, 2001). No entanto, não se tem conhecimento se a disfunção autonômica deve ser considerada uma consequência da manifestação da neuropatia ou um efeito primário da DM, e se uma disfunção autonômica pode ser exclusivamente ligada ao DM, e ela pode ser detectada por meio da análise das oscilações espontâneas do período cardíaco (HP) e da pressão arterial sistólica (PAS) (TASK FORCE, 1996).

O diagnóstico precoce da disfunção autonômica é muito importante e deve ser feito preferencialmente antes da NAC tornar-se manifesta. Isso permite a prevenção e o tratamento extemporâneo de sérias consequências incluindo o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular (SVACINOVÁ et al, 2013). Alguns estudos mostraram que os índices derivados de oscilações espontâneas do HP e da PAS, incluindo marcadores univariados e bivariados, tiveram uma maior sensibilidade e especificidade do que testes convencionais de função autonômica para detecção da disfunção autonômica em pacientes com DM (FRATTOLA et al, 1997; KAMINSKA et al, 2008; ZIEGLER et al, 2001). De fato, indivíduos com DM apresentaram índices espectrais do HP, da PAS e a

SBR significativamente alterados (FRATTOLA et al, 1997; DUCHER et al, 1999; RUIZ et al, 2005; SANYA et al, 2003).

Neste contexto, estudos que avaliam a função autonômica em indivíduos com DM sem NAC e assintomáticos para qualquer outro tipo de neuropatia pode ser importante para esclarecer o efeito primário do DM no controle cardiovascular e facilitar o tratamento precoce desta patologia. Portanto, nós hipotetizamos que os índices autonômicos derivados das oscilações espontâneas do HP e da PAS em indivíduos com DM sem NAC e assintomáticos para qualquer outro tipo de neuropatia podem indicar um comprometimento precoce do controle cardíaco.

De acordo com a hipótese avaliamos os índices espectrais da variabilidade do HP e da PAS e índices da sensibilidade barorreflexa (SBR) (BERTINIERI et al, 1985; PAGANI et al, 1986; PAGANI et al, 1988) em indivíduos com DM sem NAC e assintomáticos para qualquer outro tipo de neuropatia em repouso na posição supina e após manobra postural ativa (posição ortostática). A mudança postural ativa foi realizada com o intuito de investigar a capacidade do controle cardiovascular em se ajustar a um típico estímulo estressor do sistema cardiovascular (ou seja, a redução do retorno venoso em reação à modificação de postura) por meio de uma inibição vagal e uma ativação simpática (FURLAN et al, 2000; MATSUSHIMA et al, 2004; PERSEGUINI et al, 2011; PORTA et al, 2011).

2.2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.2.1 Sujeitos e aspectos éticos

Foram avaliados 68 homens com idade entre 40 a 65 anos (Tabela 1). A Tabela 2 mostra os medicamentos utilizados pela população estudada. A amostra foi dividida em dois grupos: um composto por pacientes com DM sem neuropatia (GDM; n = 34) e

outro com indivíduos aparentemente saudáveis (GC; n = 34). Todos os participantes não eram tabagistas e não consumiam bebidas alcóolicas habitualmente. Os critérios de exclusão foram os seguintes: eletrocardiograma (ECG) com alterações patológicas que poderiam interferir nas variáveis estudadas, isquemia miocárdica (sem angina), patologias cardiovasculares, alterações dos sistemas respiratório, neurológico e osteomioarticular, uso de drogas ilícitas ou quaisquer medicamentos conhecidos por interferir com o controle cardiovascular e ter o diagnóstico de qualquer tipo de neuropatia. Foram utilizados os seguintes testes autonômicos convencionais para excluir os pacientes DM com NAC: frequência cardíaca (FC) de repouso maior que 100 batimentos por minuto, valor anormal do teste autonômico de respiração profunda e lenta, valor anormal da FC em resposta a mudança postural ativa (relação 30:15), resposta anormal da FC à manobra de Valsalva (ou seja, a relação do HP mais longo para o mais curto menor do que 1,2), hipotensão ortostática em reação a manobra postural ativa (a resposta normal é uma queda da PAS menor que 10 mmHg) (BOULTON et al, 2005; ROWAIYE et al, 2013; VINIK et al, 2004). A ausência de neuropatia periférica e outros tipos de neuropatias foram verificadas por meio da avaliação da sensibilidade utilizando o monofilamento de Semmes-Weinstein de 10,0 g e por anamnese clínica (VINIK et al, 2013).

A presente investigação é um estudo observacional, transversal e comparativo e foi realizado de acordo com a Declaração de Helsink para pesquisas com seres humanos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, Brasil (n. 35068814.2.0000.5504) (**ANEXO A**). Todos os sujeitos foram informados sobre os procedimentos experimentais, e após leram e assinaram um termo de consentimento (**APÊNDICE A**).

2.2.2 Procedimentos experimentais



Figura 1. Linha de tempo dos procedimentos experimentais.

Os voluntários foram orientados evitar o consumo de alimentos e/ou bebidas estimulantes ou alcoólicas, bem como a prática de exercícios moderados ou pesados dentro de 24 horas antes da avaliação. Todos os procedimentos experimentais foram realizados no período da manhã com temperatura (22-23° C) e umidade relativa do ar (50-60%) controladas, no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular do Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico da Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, Brasil. Apenas a coleta de sangue foi realizada em Laboratório de Análises Clínicas local. Primeiramente, os indivíduos foram entrevistados e examinados para verificar se eles tiveram uma noite de sono regular e se eles estavam em bom estado de saúde. Em seguida, foi realizada a coleta de sangue venoso antes do início do protocolo experimental. Houve um intervalo de 30 minutos entre a coleta de sangue e o início do protocolo. Durante este período, foi oferecido aos voluntários um café-da-manhã leve (biscoito integral de 26g, iogurte natural, suco de laranja ou suco de uva e barra de cereal integral), sendo que cada indivíduo escolheu o que ingerir de acordo com seus hábitos diários. Antes de iniciar os procedimentos experimentais, todos os voluntários foram familiarizados com equipamentos e instalações do laboratório.

Durante todos os procedimentos experimentais o ECG foi captado na derivação eletrocardiográfica MC5 (BioAmp FE132, ADInstruments, Austrália), sendo que os eletrodos foram posicionados no manúbrio esternal (polo negativo), na região do quinto espaço intercostal na linha axilar anterior esquerda (polo positivo) e na região do quinto espaço intercostal na linha axilar anterior direita (o terra). Simultaneamente foram captadas as ondas de pressão de pulso arterial batimento a batimento, pela técnica de fotopletismografia contínua utilizando o *cuff* do *Finometer Pro*® (Finapres Sistema Medical, Holanda) posicionado no dedo médio da mão esquerda, e os movimentos respiratórios foram captados por meio de uma cinta torácica (Marazza, Monza, Itália). Todos os equipamentos foram acoplados a uma placa de aquisição e análise de sinais biológicos *PowerLab 8/35* (ADInstruments, Austrália) que constitui em uma interface com um microcomputador. Todos os sinais foram simultaneamente digitalizados com uma taxa de amostragem de 1 kHz (Poder Lab, ADInstruments, Austrália). O sinal de pressão arterial foi autocalibrado por meio da calibração fisiológica (*physiocal*) e correção dos valores de pressão (*FinAP - cuff* no dedo) pelos valores de pressão arterial braquial (reBAP) usando uma medida realizada por um manguito no braço esquerdo acoplado ao equipamento (*Finometer PRO*®). A autocalibração foi realizada em repouso na posição supina, após ter estabilizado as variáveis cardiovasculares e foi desligada após a primeira calibração automática no início da sessão.

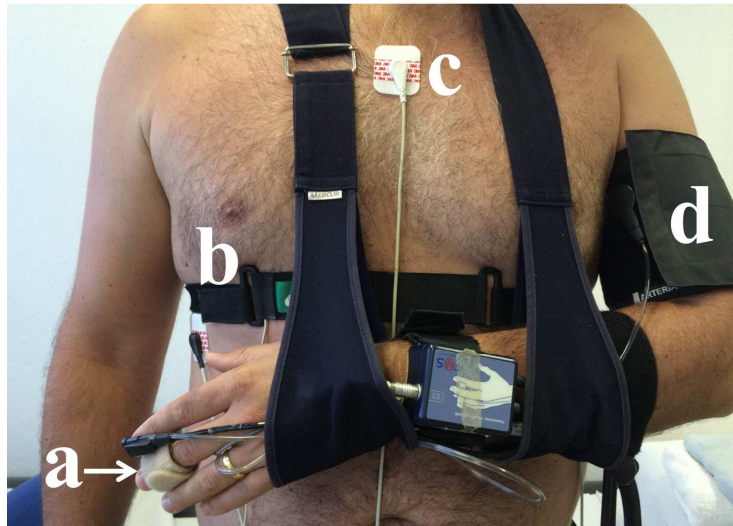


Figura 2. Posicionamento para o protocolo experimental. A imagem mostra o posicionamento do *cuff* no dedo médio para captação das ondas de pressão pulso arterial (Figura 1a), da cinta respiratória para captação dos movimentos respiratórios (Figura 1b), dos eletrodos para captação do ECG (Figura 1c) e do manguito de pressão no braço esquerdo para a autocalibração da pressão (Figura 1d).

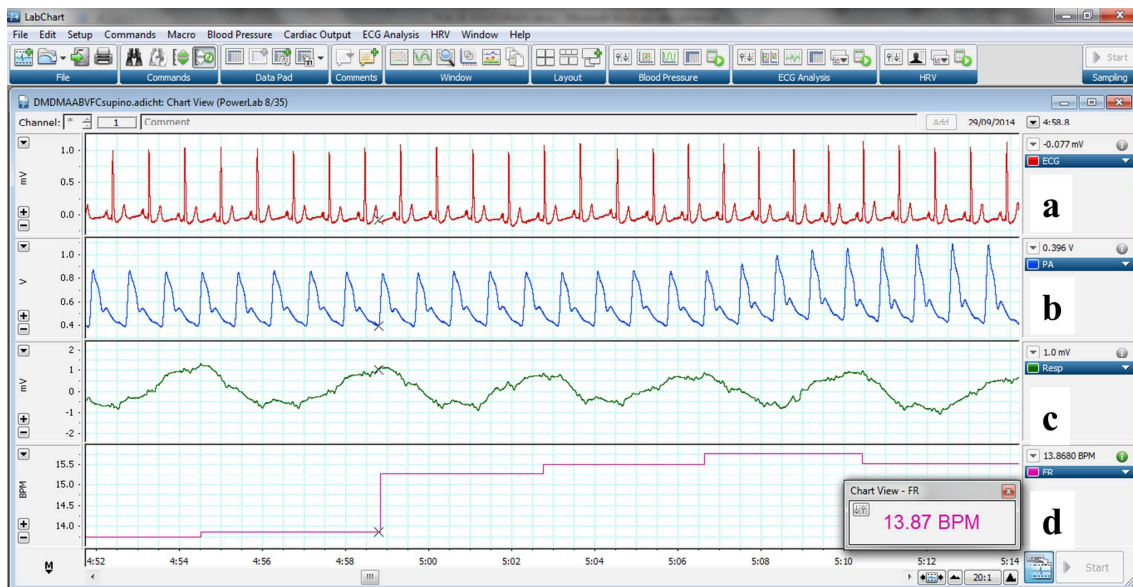


Figura 2. Captação dos Sinais. Ilustração da tela de captação dos sinais eletrocardiográficos (Figura 2a), das ondas de pressão arterial (pressão de pulso) (Figura 2b), dos movimentos respiratórios (Figura 2c) e da frequência respiratória (derivada do sinal dos movimentos respiratórios) (Figura 2d) de um dos participantes do estudo, obtidos por meio do *software LabChart 7 Pro*, versão 7.2.1 (ADInstruments, Austrália).

2.2.2.1 Testes autonômicos convencionais:

a. Frequência cardíaca de repouso:

Para análise da FC de repouso, os voluntários foram orientados a deitar na posição supina durante 10 minutos e não se movimentar e/ou falar para estabilizar as variáveis cardiovasculares. Após esse período o valor da FC foi registrado, sendo que valor considerado anormal é maior que 100 batimentos por minuto (VINIK et al, 2004).

b. Teste de respiração profunda e lenta:

Após a captação da FC de repouso, o voluntário ainda na posição supina foi orientado a respirar de maneira lenta e calma, de modo a variar o volume pulmonar desde a capacidade pulmonar total (inspiração máxima) até o volume residual (expiração máxima). Cada ciclo respiratório executado teve duração de 10s, sendo 5s de inspiração e 5s de expiração, totalizando 6 ciclos respiratórios por minuto, numa faixa de frequência de 0,08 a 0,10 Hz, durante 4 min (MELO et al, 2005; SANTOS et al, 2003). O valor para a relação expiração-inspiração do intervalo R-R reduz com a idade, com isso foram utilizados os valores de referência de acordo com a faixa etária de cada indivíduo (VINIK et al, 2004).

c. Resposta da PAS a mudança postural ativa:

Primeiramente a PAS foi medida na posição supina. Depois o voluntário foi orientado a realizar a mudança postural de supino para ortostático. Após 2 minutos na posição ortostática a PAS foi medida novamente. A resposta normal da diferença entre essas medidas é uma queda da PAS de até 10mmHg (VINIK et al, 2004).

d. Resposta da FC a mudança postural ativa (relação 30:15):

Com a captação contínua do ECG, após a mudança postural ativa o 15° e o 30° intervalo R-R são medidos. Normalmente, uma taquicardia é seguida por bradicardia reflexa. Assim é feita a razão do 30° pelo 15° intervalo R-R. A razão 30:15 deve ser maior que 1,03 (VINIK et al, 2004).

e. Manobra de Valsalva

Para a realização da manobra de Valsalva (MV) foi utilizado um manômetro analógico (Dyasist, São Paulo, Brasil) conectado à peça bucal por meio de um tubo semirrígido. As narinas do voluntário foram ocluídas com clipe nasal e o voluntário foi orientado a acoplar a peça bucal firmemente na boca, com o intuito de impedir o escape de ar. A partir do comando verbal do avaliador, o voluntário realizou uma inspiração profunda seguida de um esforço expiratório equivalente a 40mmHg durante 15 segundos (HOHNLOSER, KLINGENHBEN, 1998; LOOGA, 2005; FREEMAN, 2006). A MV foi repetida três vezes, com um intervalo de cinco minutos entre elas, para que os valores basais de FC e pressão arterial sistêmica fossem retomados (MINATEL et al, 2012). Para executar a MV corretamente foram observados: a manutenção da pressão no manômetro, o rubor facial, a estase jugular no pescoço, os movimentos da caixa torácica e a elevação rápida da FC seguida de bradicardia (LOOGA, 2001; MARÃES et al, 2004). Utilizou-se peça bucal com orifício com o intuito de garantir a abertura da glote durante a realização da manobra (LOOGA, 2005).

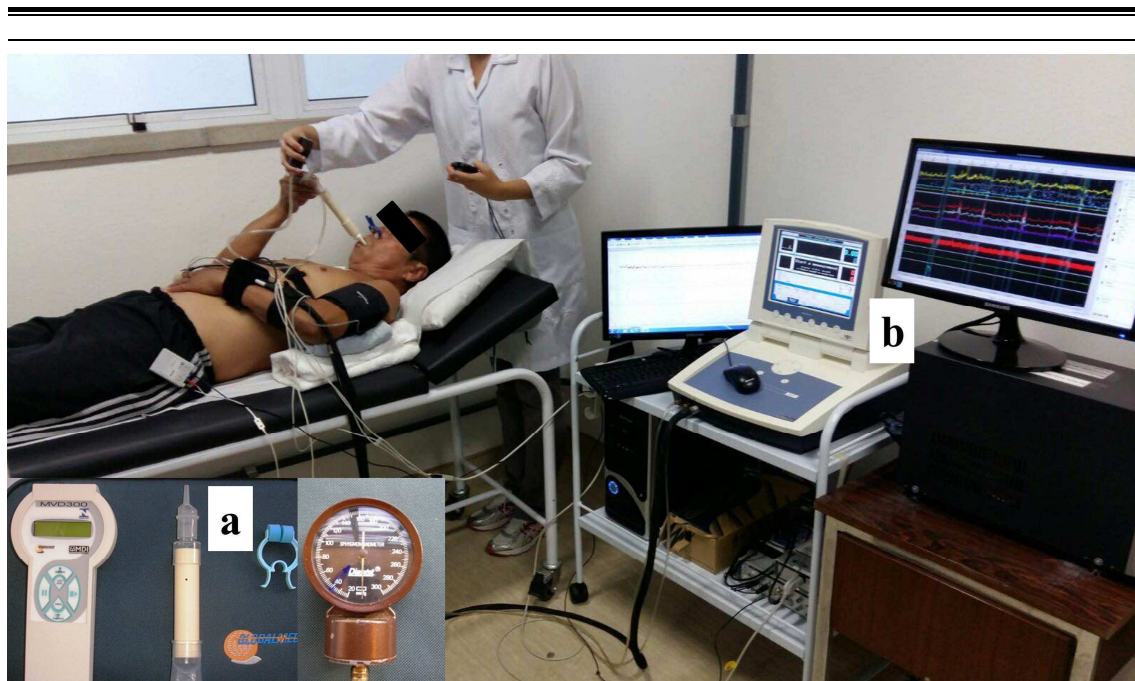


Figura 4. Manobra de Valsalva. A imagem ilustra a execução da manobra de Valsalva utilizando o manômetro analógico conectado à peça bucal por meio de um tubo semirrígido (Figura 3a). Durante toda a manobra foram captados os sinais das ondas de pressão arterial (pressão de pulso - *Finometer Pro*®), do ECG e os movimentos respiratórios acoplados a uma placa de aquisição e análise de sinais biológicos *PowerLab 8/35* (Figura 3b).

f. Teste de sensibilidade utilizando o monofilamento de Semmes-Weinstein de 10g:

A neuropatia periférica pode ser detectada por meio do exame de sensibilidade dos pés utilizando um monofilamento de Semmes-Weinstein de 10g. Primeiramente o voluntário tem contato com o monofilamento para ter consciência do que ele poderá sentir quando for examinado. Após, o monofilamento é aplicado perpendicular à superfície da pele com uma força suficiente para encurvar o monofilamento durante 2 segundos (Figura 4). Durante a aplicação o voluntário não pode visualizar a área que está sendo aplicado e deve dizer se está sentindo e em que local (IWGDF, 1999). Esse teste foi aplicado nos voluntários sempre pelo mesmo avaliador.

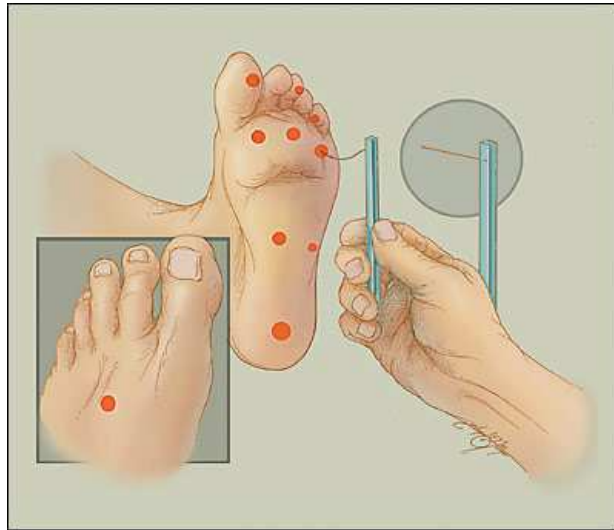


Figura 5. Teste de sensibilidade utilizando o monofilamento de Semmes-Weinstein. A figura mostra os pontos e a pressão que deve ser realizada com o monofilamento de 10g para realizar o teste de sensibilidade. Figura disponível em: <[http:// torinomedica.com/link_ artigo_farmac.asp?id=1918](http://torinomedica.com/link_articulo_farmac.asp?id=1918)>. Acesso em: 29 de janeiro de 2015.

2.2.2.2 Protocolo experimental

Para o protocolo experimental os indivíduos foram instruídos a realizar decúbito dorsal (posição supina) em uma maca, a respirar espontaneamente, e evitar movimentar qualquer parte do corpo e/ou falar durante o experimento. O protocolo experimental constituiu de repouso na posição supina durante 15 minutos para estabilizar os parâmetros cardiovasculares antes de iniciar a gravação. A captação das variáveis na posição supina foi realizada durante 15 minutos. Depois disso, os voluntários foram orientados a realizar a manobra postural ativa (posição ortostática) e permaneceram nesta posição durante 15 minutos de coleta das variáveis.

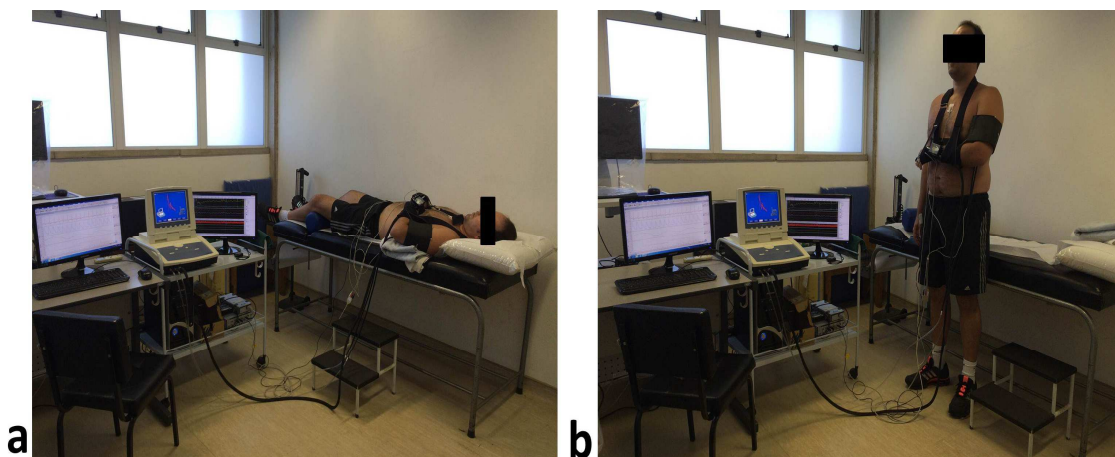


Figura 6. Protocolo experimental. As imagens mostram um voluntário do presente estudo na posição supina (Figura 5a) e na posição ortostática (Figura 5b) durante a captação simultânea dos sinais do eletrocardiograma, da pressão de pulso e dos movimentos respiratórios.

2.2.3 Extração das séries da variabilidade batimento a batimento

Após detectar o pico da onda R no ECG, os ápices das ondas R subsequentes foram localizados usando uma interpolação parabólica. A distância temporal entre dois ápices consecutivos das ondas R foi calculada e utilizada como uma aproximação do HP (PORTA et al, 1998). A máxima pressão arterial dentro do HP foi definida como PAS, e a PAS i -th [isto é, a $PAS(i)$] foi tomada dentro do i -th HP [isto é, a $HP(i)$], onde i é o número de batimentos cardíacos.

As ocorrências dos picos da onda R e da PAS foram cuidadosamente verificados para evitar detecções errôneas ou perder batimentos cardíacos. Quando surgiram nas séries temporais batimentos ectópicos isolados que afetavam os valores do HP e da PAS, seus valores foram interpolados linearmente utilizando os valores dos batimentos mais próximos que não foram afetados pelos mesmos. HP e PAS foram extraídos batimento a batimento,

$$HP = \{HP(i), i = 1, \dots, N\} \text{ e}$$

$$PAS = \{PAS(i), i = 1, \dots, N\}$$

onde N é o comprimento da série. Sequências sincrônicas de $N = 256$ valores consecutivos do HP e da PAS foram selecionadas aleatoriamente dentro da série temporal para cada posição, supina e ortostática. O comprimento da série foi escolhido para cumprir os requisitos da análise da variabilidade cardiovascular de curta duração (TASK FORCE, 1996) e para realizar a construção de um conjunto de séries equivalentes para testar a significância da associação entre o HP e a PAS (HP-PAS) por meio da transformada rápida de Fourier. As séries foram linearmente retificadas. Se há evidente não estacionariedade, tais como oscilações muito lentas ou mudanças bruscas da variância, de forma visível apesar da retificação linear, a seleção da sequência ($N=256$) foi realizada novamente. A estacionariedade da média e da variância das sequências selecionadas foram finalmente testadas de acordo com Magagnin et al (2011). As análises durante a posição ortostática foram realizadas após cinco minutos a partir do início da manobra postural ativa para facilitar a detecção de sequências estacionárias. Foram calculadas a média do HP e da PAS (μ_{HP} e μ_{PAS} , expressos em ms e mmHg, respectivamente) e a variância do HP e da PAS (σ^2_{HP} e σ^2_{PAS} , expressos em ms^2 e $mmHg^2$, respectivamente).

2.2.4 Análise espectral

O espectro de potência foi estimado utilizando abordagem paramétrica univariada de acordo com um modelo autoregressivo (PORTA et al, 1998). A densidade espectral autorregressiva foi dividida em componentes, cada um deles caracterizados por uma frequência central. Os componentes espectrais foram classificados como baixa frequência (BF, de 0,04 a 0,15 Hz) ou alta frequência (AF, de 0,15 a 0,4 Hz) se sua

frequência central pertencesse a banda de BF ou AF. A potência da BF e da AF foi definida como a soma das potências de todos os componentes espectrais BF e AF, respectivamente (TASK FORCE, 1996). A potência da AF das séries do HP foi expressa em unidades absolutas (ms^2), indicada como AF_{HP} . A AF_{HP} reflete a modulação vagal direcionada ao coração (AKSELROD et al, 1981), enquanto que a potência da BF das séries da PAS foi expressa em unidades absolutas (mmHg^2) e indicada como BF_{PAS} , reflete modulação simpática eferente direcionada aos vasos sanguíneos (PAGANI et al, 1986). As bandas BF e AF das séries do HP e da PAS foram computadas e utilizadas no cálculo da SBR no domínio da frequência.

2.2.5 Avaliação da SBR no domínio da frequência

O cálculo da SBR no domínio da frequência foi baseado no método espectral (PAGANI et al, 1988). A SBR foi calculada como a raiz quadrada da relação de BF_{HP} com BF_{PAS} , denominado α_{BF} , e como a raiz quadrada da relação de AF_{HP} com AF_{PAS} , denominado α_{AF} (PORTA et al, 2013).

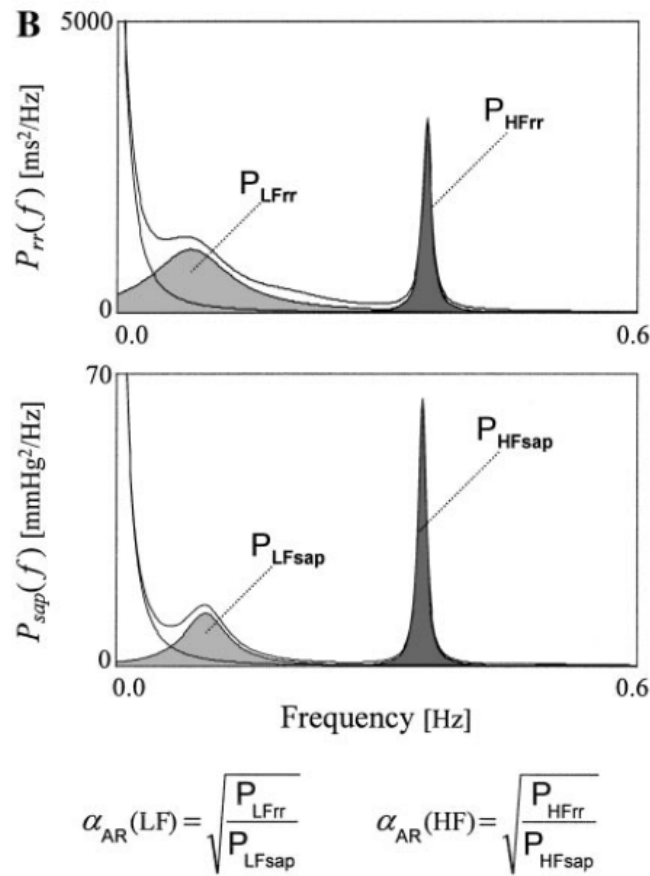


Figura 6. Cálculo da SBR no domínio da frequência. Exemplo do espectro de potência de uma série do HP [$P_{rr}(f)$] e da PAS [$P_{sap}(f)$], bem como as fórmulas dos índices da SBR no domínio da frequência, sendo que $\alpha_{AR}(LF)$ é o mesmo índice denominado na presente tese como α_{BF} (P_{LFrr} é o mesmo que BF_{HP} e P_{LFsap} é o BF_{PAS}), enquanto que $\alpha_{AR}(HF)$ é o mesmo que α_{AF} (P_{LFrr} é o mesmo que BF_{HP} e P_{LFsap} é o BF_{PAS}). Figura adaptada do estudo NOLLO et al (2001).

Os índices da SBR foram expressos em ms/mmHg. Para que o α_{BF} e α_{AF} da variabilidade do HP e da PAS sejam estimados de forma confiável, eles devem estar significativamente associadas com atraso das flutuações do HP em relação as variações da PAS (DE BOER et al, 1985; PORTA et al, 2000). E o cumprimento desta condição foi testado de acordo com o cálculo da coerência ao quadrado (K^2_{HP-PAS}) e do espectro da fase (Ph_{HP-PAS}). A K^2_{HP-PAS} foi calculada como a razão entre o quadrado do módulo da análise espectral cruzada da HP-PAS dividido pelo produto do espectro de potência

das séries do HP e da PAS, enquanto Ph_{HP-PAS} foi a fase da análise espectral cruzada da HP-PAS (PORTA et al, 2002). A fórmula da K^2_{HP-PAS} está descrita abaixo (retirada do estudo Nollo et al, 2005):

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

Onde “ $\gamma_{sap,rr}^2(f)$ ” é o mesmo índice denominado na presente tese como K^2_{HP-PAS} , “ $|P_{rr,sap}(f)|^2$ ” é o quadrado do módulo da análise espectral da associação entre o HP e PAS e “ $P_{rr}(f)$ ” e “ $P_{sap}(f)$ ” são os espectros de potência das séries do HP e da PAS, respectivamente.

A K^2_{HP-PAS} , expressa em unidades adimensionais, variou de 0 a 1, indicando que não há correlação e uma total correlação entre as séries, respectivamente. A Ph_{HP-PAS} , expressa em radianos, variou entre $+\pi$ e $-\pi$ radianos, indicando que ambas são fases opostas. A K^2_{HP-PAS} e a Ph_{HP-PAS} foram amostrados pelos equivalentes da potência média das frequências centrais dos componentes de BF e AF encontrados na série da PAS, sendo indicados como $K^2_{HP-PAS}(BF)$, $K^2_{HP-PAS}(AF)$, $Ph_{HP-PAS}(BF)$ e $Ph_{HP-PAS}(AF)$, respectivamente. Foi verificado que a frequência de interesse da K^2_{HP-PAS} foi maior do que o limite calculado de acordo com um conjunto de 100 séries equivalentes de PAS e HP não acoplados, de mesmo espectro e distribuição (PORTA et al, 2002) e Ph_{HP-PAS} negativa, assim assegurando que as séries do HP e da PAS foram significativamente acopladas e as oscilações do HP ficaram com um atraso em relação as oscilações da PAS.

2.2.6 Avaliação da SBR no domínio do tempo

A SBR no domínio do tempo foi analisada pelo método da sequência (BERTINIERI et al, 1985), como descrito por Porta et al (2013). O método da

sequência do barorreflexo busca sequências com comprimento de quatro batimentos consecutivos caracterizados pelo contemporâneo aumento ou redução do HP e da PAS, sendo referidas como sequências barorreflexas. Apenas sequências com as seguintes características foram rotuladas como sequências barorreflexas: 1) quando a variação total do HP foi maior que 5 ms; 2) quando a variação total da PAS foi maior que 1 mmHg; e 3) quando o coeficiente de correlação entre as séries $[PAS(i), HP(i)]$ foi maior que 0,85. A inclinação da linha de regressão entre as séries $[PAS(i), HP(i)]$ foi calculada e a média de todas as sequências foi denominada como α_{SEQ} . A SBR também foi calculada separando as sequências caracterizadas por aumento do HP e da PAS daquelas caracterizadas pela redução consecutiva e contemporânea do HP e da PAS.

2.2.7 Análise estatística

A normalidade da distribuição dos dados foi verificada pelo teste Kolmogorov-Smirnov. Teste-t não pareado ou Mann-Whitney foram utilizados para comparar as características da população estudada e os resultados dos exames laboratoriais. ANOVA de duas vias com um fator de repetição foi utilizada para comparar índices univariados e bivariados do domínio do tempo e da frequência entre os grupos dentro da mesma condição experimental e entre as condições experimentais dentro do mesmo grupo (com *post-hoc* de Holm-Sidak). Os dados foram analisados usando um programa de estatística comercial (SigmaPlot, ver.11.0, Systat Software, San Jose, CA, EUA). O $p < 0,05$ foi o nível de significância considerado.

2.3 RESULTADOS

A Tabela 1 mostra idade, características antropométricas, frequência cardíaca (FC), PAS e pressão arterial diastólica (PAD), resultados dos exames laboratoriais e

fator de risco. Tabela 2 mostra os medicamentos utilizados pela população estudada. Os grupos foram diferentes em relação à hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia de jejum, insulina e triglicerídeos. A FC, PAS e PAD foram maiores em pacientes do GDM do que em indivíduos do GC.

Tabela 1. Características da população estudada

Características	GC	GDM
Idade (anos)	54,50 ± 5,96	54,0 ± 6,05
Massa corporal (Kg)	78,97 ± 12,35	82,08 ± 13,29
Estatura (m)	1,72 ± 0,07	1,72 ± 0,08
IMC (Kg/m ²)	26,74 ± 3,49	27,92 ± 3,93
Duração do DM (anos)	-	10,99 ± 7,65
FC (bpm)	65 ± 10	70 ± 9*
PAS (mmHg)	120,5 (111-126)	131,5 (125-146)*
PAD (mmHg)	68,74 ± 6,37	74,15 ± 8,83*
<i>Exames laboratoriais</i>		
PCR (mg/dL)	0,84 (0,54-1,96)	1,08 (0,41-2,48)
HbA1c (%)	5,5 (5,3-5,7)	7,7 (6,8-8,7)*
Glicemia de jejum (mg/dL)	112,6 (96,9-145,5)	174,2 (119,7-343)*
Insulina	5,85 (4,25-7,55)	10,75 (6,40-14,40)*
Colesterol total (mg/dL)	204 ± 37,46	209 ± 43,09
Colesterol HDL (mg/dL)	48,0 (39,0-52,5)	42,0 (36,0-48,0)
Colesterol LDL (mg/dL)	128,16 ± 32,29	127,39 ± 41,83
Colesterol VLDL (mg/dL)	23,0 (18,25-31,75)	36,0 (23,75-43,00)
Triglicérides (mg/dL)	119 (92,5-166,5)	184 (119,0-216,0)*
<i>Fator de risco</i>		
Hipertensão arterial	-	15 (44,12%)

GC= grupo de indivíduos aparentemente saudáveis - grupo controle; GDM = grupo de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 sem neuropatia; IMC = índice de massa corpórea; PCR = proteína C-reativa protein; HbA1c = hemoglobina glicada; FC = frequência cardíaca em repouso, na posição supina; PAS = pressão arterial sistólica em repouso na posição supina; PAD = pressão arterial diastólica em repouso na posição supina. Os dados são apresentados em média ± desvio padrão ou mediana e primeiro-terceiro quartil entre parênteses. O símbolo * indica $p < 0.05$ (GC vs GDM).

Tabela 2. Medicamentos utilizados pela população estudada.

Medicamentos	GC	GDM
<i>Hipoglicemiantes</i>	-	34 (100%)
Metformina	-	11 (32.35%)
Inibidor de DPP-4	-	1 (2.94%)
Insulina	-	3 (8.82%)
Metformina + Sulfonilurías	-	10 (29.41%)
Metformina + Inibidor de DPP-4	-	2 (5.88%)
Metformina + Sulfonilurías + Inibidor de DPP-4	-	1 (2.94%)
Metformina + Insulin	-	6 (17.65%)
<i>Antihipertensivos</i>	-	15 (44.12%)
Inibidor de ECA	-	3 (8.82%)
Bloqueador de canal de (amlodipina)	-	1 (2.94%)
Antagonista do receptor de angiotensina II	-	6 (17.65%)
Hidroclorotiazida	-	1 (2.94%)
Hidroclorotiazida + Inibidor de ECA	-	2 (5.88%)
Hidroclorotiazida + Antagonista do receptor de angiotensina II	-	2 (5.88%)
<i>Hipolipemiante</i>	-	9 (14.71%)

GC= grupo de indivíduos aparentemente saudáveis - grupo controle; GDM = grupo de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 sem neuropatia; ECA = enzima conversora de angiotensina; DPP-4 = Dipeptidyl peptidase-4. Os dados são apresentados como número de indivíduos e porcentagem entre parênteses.

2.3.1 Parâmetros do HP e da PAS no domínio do tempo e da frequência

A figura 7 mostra os resultados das análises das séries do HP e PAS no domínio do tempo e da frequência na posição supina (barras preta) e durante a posição ortostática (barras branca). Os valores são apresentados como a média mais o desvio padrão. A μ_{HP}

diminuiu significativamente durante a posição ortostática em ambos os grupos. Pacientes com DM do presente estudo tiveram menor μ_{HP} do que os indivíduos do GC na posição supina, mas os dois grupos foram indistinguíveis durante a posição ortostática (Figura 7a). A μ_{PAS} foi significativamente maior no GDM do que no GC tanto na posição supina quanto na ortostática, mas o ortostatismo afetou apenas o GDM (Figura 7b). A σ^2_{HP} foi significativamente menor no GDM tanto na posição supina quanto durante a ortostática, mas o efeito do ortostatismo foi visível apenas no GC (Figura 7c). A σ^2_{PAS} não apresentou diferença entre os grupos (Figura 7d). No entanto, o GDM apresentou aumento da σ^2_{PAS} na posição ortostática, enquanto que o GC não foi influenciado pela mudança postural (Figura 7d). A AF_{HP} foi significativamente menor em pacientes com DM (GDM) do que em indivíduos do GC na posição supina, enquanto que na posição ortostática os valores foram semelhantes em ambos os grupos (Figura 7e). A diminuição da AF_{HP} durante a posição ortostática foi notável nos indivíduos do GC, enquanto que para os pacientes com DM (GDM) foi insignificante (Figura 7e). Não houve diferença entre os grupos para BF_{PAS} , mas o efeito da mudança postural com o aumento da BF_{PAS} foi visível em ambos os grupos (Figura 7f).

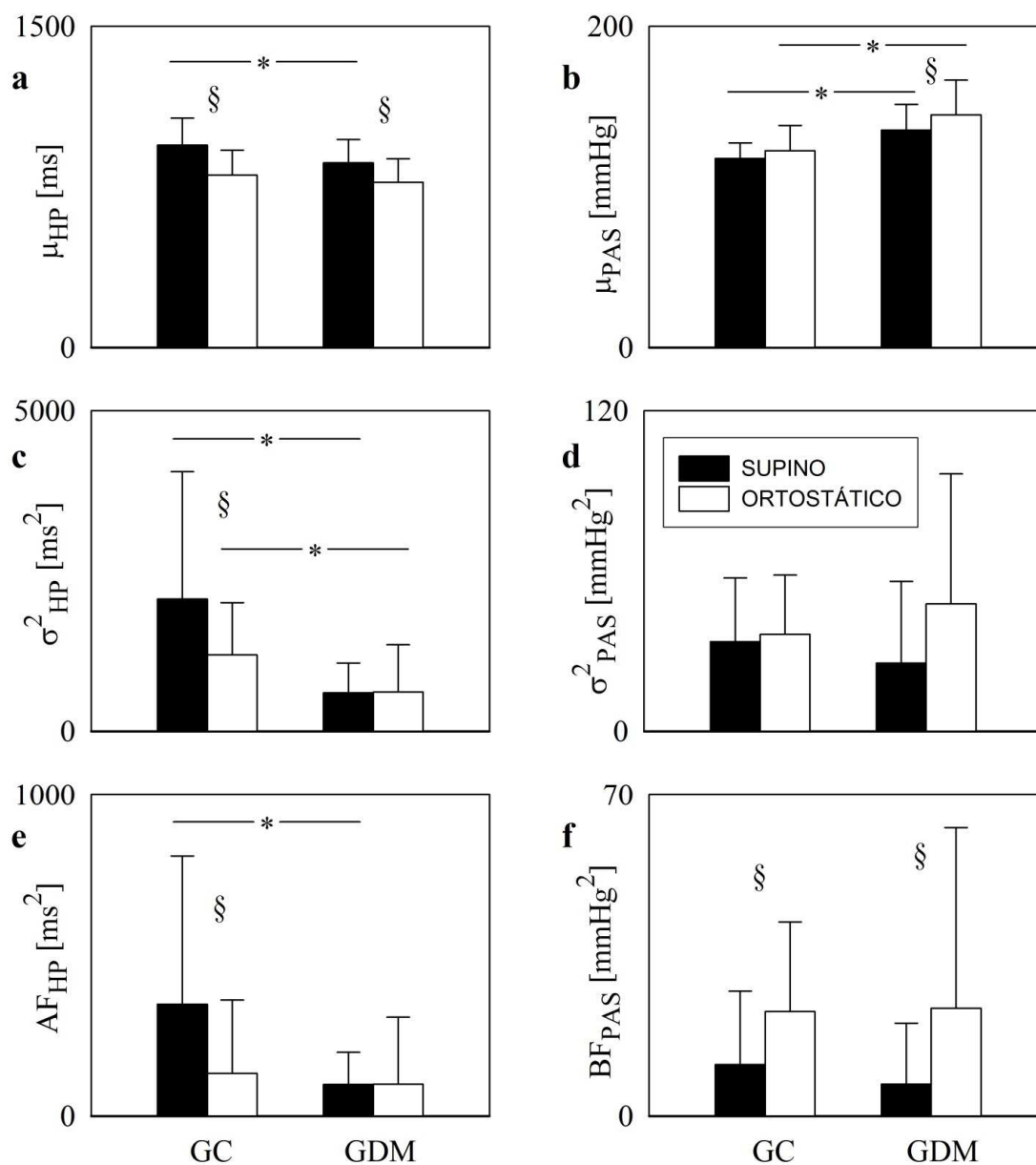


Figura 8. Análise univariada do domínio do tempo e da frequência das séries do HP e da PAS. A figura mostra os resultados da análise no domínio do tempo e da frequência das séries do HP e da PAS do grupo controle (GC) e de indivíduos com diabetes tipo 2 (GDM) na posição supina (barras preta) e na posição ortostática (barras branca). Os valores são apresentados em média mais desvio padrão. O símbolo * indica diferença entre os grupos com $p < 0,05$, enquanto que o símbolo § indica diferença entre as condições experimentais (posições supina e ortostática) com $p < 0,05$.

2.3.2 Análise da coerência ao quadrado e fase

A figura 8 mostra os resultados da fase (Figura 8a, b) e a coerência ao quadrado (figura 8c, d) das análises entre as séries do HP e da PAS na posição supina (barras preta) e durante a posição ortostática (barras branca). Os valores são apresentados como a média mais o desvio padrão. Enquanto a $Ph_{HP-PAS}(BF)$ é significativamente menor do que 0, independentemente da condição experimental (isto é, posição supina ou ortostática) e grupo (ou seja, GDM ou GC) (Figura 8a), a $Ph_{HP-PAS}(AF)$ apresentou valores positivos e negativos (Figuras 8b). Não houve diferença entre os grupos ou entre as posições para $Ph_{HP-PAS}(BF)$ e $Ph_{HP-PAS}(AF)$ (Figuras 8a, b). Enquanto que a $K^2_{HP-PAS}(AF)$ não foi influenciada pela posição ou grupo (Figura 8d), a $K^2_{HP-PAS}(BF)$ aumentou durante a posição ortostática em relação a posição supina no GC e foi significativamente menor no GDM do que no GC durante a posição ortostática (Figura 8c). O pré-requisito para um valor significante de K^2_{HP-PAS} (isto é, maior do que o limite observado na análise da série equivalente) e Ph_{HP-PAS} menor do que zero foi cumprido na banda de BF em mais do que 90% dos indivíduos, independentemente do grupo e da condição experimental. A mesma condição foi cumprida na banda AF em 73,53% dos indivíduos do GC e 67,65% dos pacientes do GDM na posição supina, e em 58,82% dos indivíduos do GC e 55,88% em pacientes do GDM durante a posição ortostática.

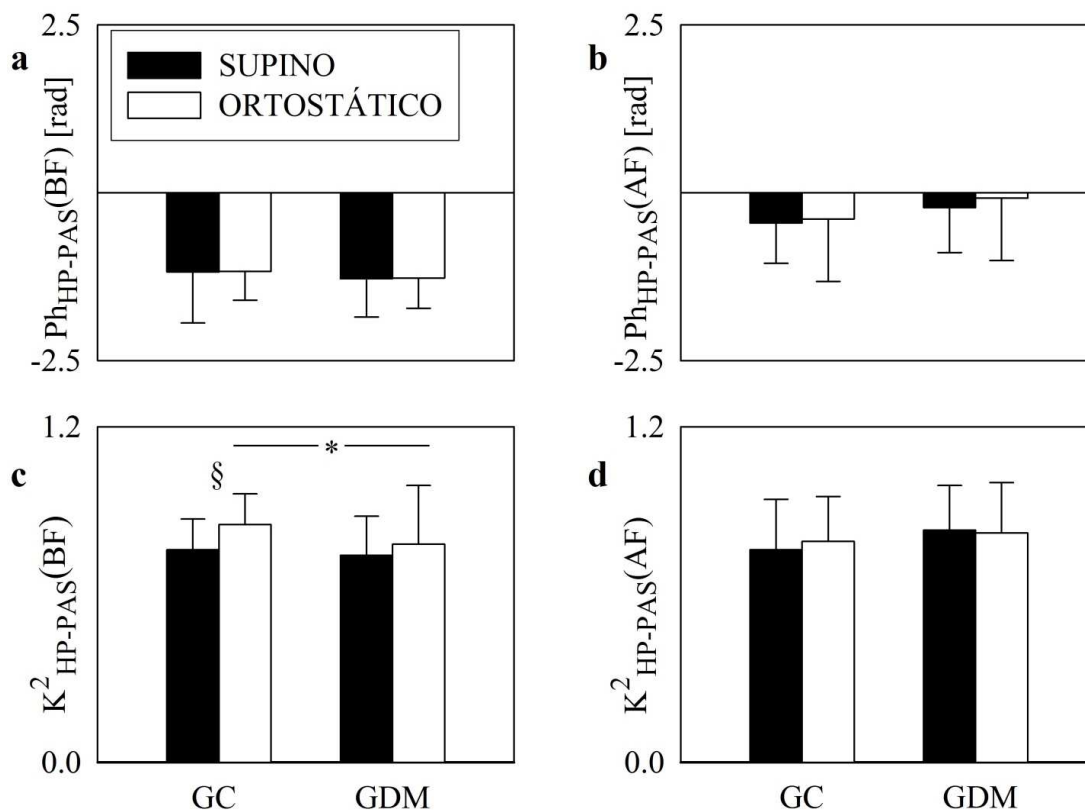


Figura 9. Análise da coerência ao quadrado e fase. A figura mostra os resultados da fase, Ph_{HP-PAS} , e coerência ao quadrado, K^2_{HP-PAS} , da análise entre as séries da PAS do HP do grupo controle (GC) e do grupo de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (GDM) na posição supina (barras pretas) e durante a posição ortostática (barras brancas). Os valores são apresentados em média mais o desvio padrão. O símbolo * indica diferenças entre os grupos (isto é, GC vs GDM) com $p < 0,05$, enquanto o símbolo § indica diferenças entre as condições experimentais (ou seja, posição supina vs ortostática) com $p < 0,05$.

2.3.3 Avaliação da SBR

A Figura 9 mostra a estimação SBR (Figura 9 a, b, d) em função do grupo (isto é, GC vs GDM) na posição supina (barras preta) e durante o ortostatismo (barras branca). A porcentagem das sequências barorreflexas foi indicada como %SEQ (Figura 9c). Os valores são apresentados em média mais o desvio padrão. Todas as estimações da SBR reduziram durante a posição ortostática independentemente do grupo (ou seja,

tanto em indivíduos do GC como pacientes do GDM). O α_{AF} e α_{SEQ} foram significativamente menores em pacientes do GDM do que em indivíduos do GC, independentemente das condições experimentais (posição supina ou ortostática) (Figura 9b, d). Não houve diferença entre os grupos para α_{BF} (Figura 9a). A eficácia do estímulo da mudança postural ativa em ambos os grupos foi confirmada pelo aumento da %SEQ durante a posição ortostática (Figura 9c). Houve diferença entre os grupos para %SEQ apenas durante a posição ortostática (Figura 9c). Considerando separadamente as sequências barorreflexas, caracterizadas pelo aumento ou pela redução das sequências consecutiva e contemporânea do HP e da PAS, não apresentaram resultados significativamente diferentes daqueles relatados na Figura 9c e 9d.

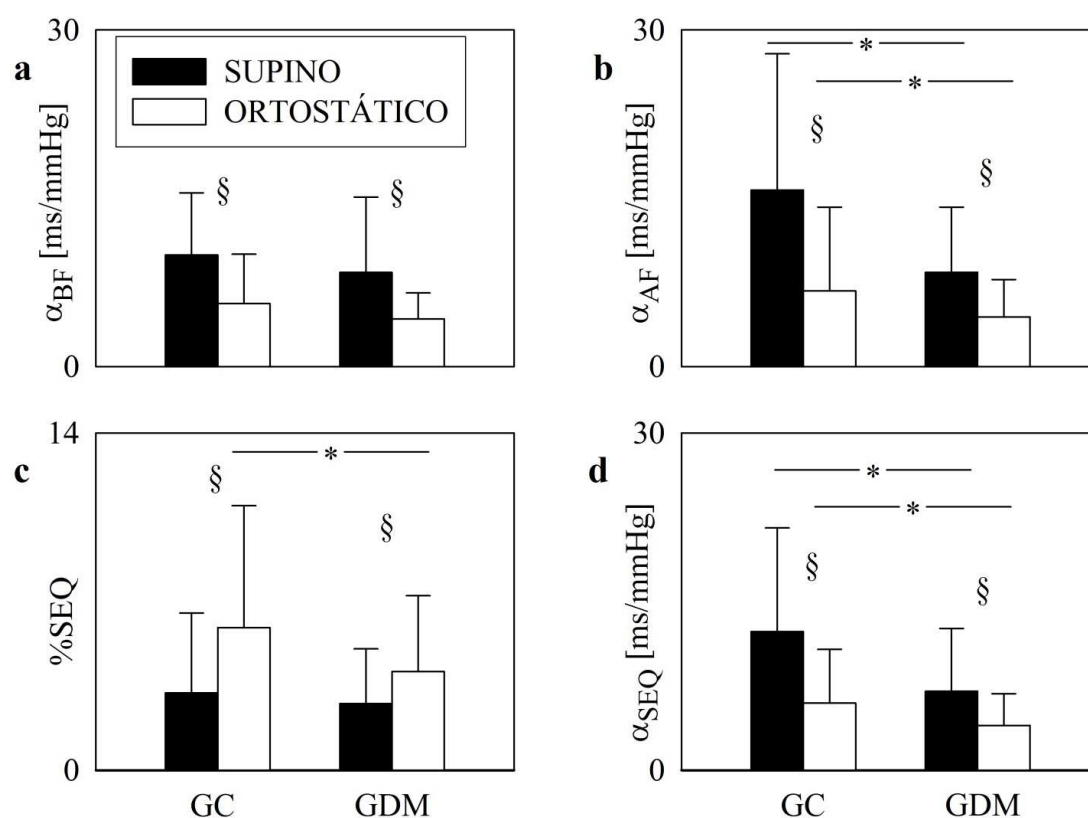


Figura 10. Parâmetros da SBR no domínio do tempo e da frequência. A figura mostra a estimação da SBR para o grupo controle (GC) e para o grupo de indivíduos com diabetes tipo 2 (GDM) na posição supina (barras preta) e na posição ortostática (barras brancas). Os valores são apresentados em média mais o desvio padrão. O símbolo * indica diferenças entre os grupos (isto é, GC vs. GDM) com $p < 0,05$, enquanto o símbolo § indica diferenças entre as condições experimentais (ou seja, posição supina vs. ortostática) com $p < 0,05$.

2.4 DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo foram: i) A AF_{HP} foi menor nos pacientes do GDM do que em indivíduos do GC na posição supina, enquanto que na posição ortostática não houve diferença entre os grupos; ii) A BF_{PAS} foi similar em pacientes do GDM e indivíduos do GC na posição supina e aumentou durante a posição ortostática em ambos os grupos; iii) α_{AF} e α_{SEQ} foi menor no GDM do que no GC na posição supina e ambos os índices de estimação da SBR reduziram durante a posição ortostática.

2.4.1 Novidade quanto ao GDM estudado e ao desenho experimental

GDM e GC foram semelhantes em relação a idade e características antropométricas. Como esperado, eles apresentaram diferenças em relação à hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia de jejum, insulina e triglicerídeos (BORGREVE et al, 2003; INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE, 2009). Os principais elementos da novidade do GDM são: i) foi composto por indivíduos não fumantes que nunca fumaram em sua vida; ii) foi composto por pacientes com DM que não apresentavam NAC e assintomáticos para qualquer tipo de neuropatia. A ausência de NAC foi verificada de acordo com os testes da bateria de Ewing, sendo avaliados a FC em repouso, o teste de respiração profunda e lenta, resposta da FC a manobra postural (relação 30:15), manobra de Valsalva, e a resposta da pressão arterial sistólica a mudança postural ativa (BOULTON et al, 2005; VINIK et al, 2004). A ausência de neuropatia periférica e outros tipos de neuropatias foram verificados por meio da avaliação da sensibilidade ao monofilamento de Semmes-Weinstein a 10,0 g e por anamnese clínica.

Esse sub-grupo especial de pacientes com DM tipo 2 foi escolhido porque vários estudos observaram que o tabagismo afetou a magnitude da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e SBR (MIDDLEKAUFF et al, 2014), e tem sido demonstrado que o tabagismo influencia negativamente o controle autonômico. É bem conhecido que os indivíduos com NAC apresentam redução da SBR (FRATTOLA et al, 1997; TANK et al, 2001). E isto foi atribuído ao comprometimento funcional ou estrutural das fibras nervosas do sistema nervoso autônomo que inervam o coração e os vasos sanguíneos (VINIK et al, 2007). Além disso, a presença de outras neuropatias, como a neuropatia periférica, foi associada com uma redução na SBR (RUIZ et al, 2005). Assim, a população selecionada nos permitiu avaliar o efeito do DM na função autonômica e no controle barorreflexo da frequência cardíaca (FC) na ausência de fatores confundidores como o tabagismo e neuropatias manifestas.

O elemento de originalidade do protocolo experimental encontra-se na utilização da manobra postural ativa (ou seja, ortostatismo), sendo uma importante atividade de vida diária e um fator estressor do controle cardiovascular (MATSUSHIMA et al, 2004; PERSEGUINI et al, 2011), além de ser facilmente aplicável à beira do leito em clínicas. Esta manobra tem sido utilizada para examinar o controle barorreflexo da FC e para estimular a homeostase cardiovascular (MOURA-TONELLO et al, 2014; PERSEGUINI et al, 2011; PORTA et al, 2014). De fato, esta manobra provoca uma redução do retorno venoso desencadeando um aumento da FC e da resistência vascular periférica para manter os valores adequados da pressão arterial (ROBERTSON et al, 2012). Esta resposta é mediada por uma retirada vagal cardíaca e pela ativação simpática vascular levando a uma diminuição da AF_{HP} e um aumento da BF_{PAS} em indivíduos aparentemente saudáveis (FURLAN et al, 2000; PORTA et al, 2011). Estas modificações esperadas da AF_{HP} e da BF_{PAS} em resposta a mudança postural ativa em

indivíduos aparentemente saudáveis foram confirmadas no presente estudo (Figura 7e, f), ressaltando assim que a mudança postural ativa é um estímulo adequado para examinar o controle autonômico. Além disso, a mudança postural provocou diferenças entre os grupos. De fato, enquanto a AF_{HP} diminuiu significativamente em resposta ao ortostatismo em indivíduos do GC, essa redução não foi visível no GDM.

2.4.2 Parâmetros no domínio do tempo e da frequência no GDM

O GDM apresentou uma redução μ_{HP} quando comparado com indivíduos do GC, mas apresentou preservada resposta taquicárdica à mudança postural. Além disso, o GDM foi caracterizado por valores mais elevados de μ_{PAS} devido à presença de 15 indivíduos (44,12%) com hipertensão arterial controlada por medicação (Tabela 1). O GDM apresentou AF_{HP} menor do que o GC na posição supina, no entanto não obteve significativa modificação na posição ortostática. Por outro lado, a BF_{PAS} no GDM foi semelhante aos indivíduos do GC tanto em supino quanto após a mudança postural, pois ambos os grupos apresentaram significativo aumento da BF_{PAS} na posição ortostática. Estes dados permitem concluir que o controle vagal cardíaco, como avaliado por AF_{HP} , apresentou-se alterado no GDM, enquanto que o controle simpático vascular, como estimado pela BF_{PAS} , apresentou-se preservado. Estes resultados corroboram com os achados do estudo de Ewing et al (1981) que mostraram que indivíduos com DM apresentaram primeiramente lesão no nervo vago e, posteriormente, dano das fibras simpáticas. Outro estudo que avaliou indivíduos com diabetes encontrou redução dos valores da BF_{PAS} (DUCHER et al, 1999), mas diferente do presente estudo, na amostra de pacientes com DM foram incluídos indivíduos com NAC. Portanto, conclui-se que a presença de NAC ou outro tipo de neuropatias pode ser responsável por um prejuízo adicional do controle simpático vascular, enquanto o comprometimento vagal é um

resultado primário do diabetes tipo 2. Vale a pena ressaltar que resultados semelhantes foram encontrados em indivíduos com diabetes tipo 1 (JAVORKA et al, 2005).

2.4.3 Controle barorreflexo da FC no GDM

Os índices α_{AF} e α_{SEQ} foram significativamente menores nos pacientes do GDM do que em indivíduos do GC. Este achado revela uma deficiência do controle barorreflexo da FC no GDM. Portanto, parece que os índices α_{AF} e α_{SEQ} são sensíveis o suficiente para detectar disfunção do barorreflexo em indivíduos com DM sem NAC e assintomáticos para qualquer outro tipo de neuropatia do presente estudo. Este resultado não foi observado com relação ao α_{BF} , possivelmente devido a um fraco poder estatístico desse índice em comparação com α_{AF} e α_{SEQ} . Ressalta-se que os indivíduos diabéticos do presente estudo apresentaram preservada capacidade de reduzir SBR após a mudança postural ativa. Uma vez que é esperada a redução da SBR em resposta a mudança postural em indivíduos aparentemente saudáveis (NOLLO et al, 2005), a qual é confirmada por todos os índices que estimaram a SBR no presente estudo (Figura 9a, b, d). Assim, sugerimos que a resposta do barorreflexo cardíaco foi mantida em pacientes com DM sem NAC e assintomáticos para outras neuropatias. Visto que estudo prévio mostrou resposta cardiovagal e vasomotora prejudicada à estimulação dos barorreceptores de indivíduos com DM com mais de dois testes de Ewing com valores anormais (SANYA et al, 2003). Esses achados nos faz concluir que a NAC e/ou outros tipos de neuropatias podem ser responsáveis pela diminuição da resposta do barorreflexo na posição ortostática, enquanto que a DM por si só pode deixar essa capacidade ilesa.

2.4.4 As limitações do estudo e desdobramentos futuros

Uma possível limitação do estudo é que apesar da amostra ter sido controlada em relação à NAC e outras neuropatias (isto é, o seu efeito sobre os resultados foram excluídos), não foi controlada em relação às comorbidades associadas ao diabetes tipo 2. Uma comorbidade é a hipertensão arterial. No entanto, quando análises foram realizadas sobre os dados do grupo de não-hipertensos os resultados não foram significativamente diferentes dos aqui relatados, sugerindo que a presença de uma fração de pacientes hipertensos controlados no GDM não influenciou as conclusões do estudo. Recomendamos a realização de estudos especialmente desenhados para excluir o impacto da hipertensão e de medicamentos antihipertensivos em uma população de indivíduos com DM e sem NAC e/ou outras neuropatias (GDM). Ainda, estudos futuros deverão avaliar o potencial efeito de contramedidas para controlar e até mesmo reverter a disfunção autonômica vagal e para verificar se o efeito do agravamento da função autonômica depende do tipo de neuropatia.

2.5 CONCLUSÕES

Os indivíduos com DM sem NAC e assintomáticos para qualquer outro tipo de neuropatia (GDM) apresentaram um comprometimento do controle vagal e do barorreflexo da FC, no entanto mantiveram intacto o controle simpático vascular e preservada capacidade do barorreflexo cardíaco para reagir a mudança postural ativa. O perfil do controle autonômico dos pacientes com DM do presente estudo não é favorável porque uma menor SBR reduz a capacidade barorreflexa cardíaca em se ajustar a grandes variações na pressão arterial, e a redução da modulação vagal pode exercer uma contenção insuficiente contra aumentada modulação simpática, expondo

assim os indivíduos do GDM (pacientes com DM sem NAC e assintomáticos para qualquer outro tipo de neuropatia) a situações de risco, tais como acidente vascular cerebral e arritmias cardíacas. Conclui-se que as análises das oscilações espontâneas do HP e da PAS forneceram índices sensíveis o suficiente para detectar e caracterizar a disfunção cardiovascular em pacientes com DM sem NAC e assintomáticos para qualquer outro tipo de neuropatia. Além disso, os dados sugerem que a DM afetou o controle barorreflexo da FC por meio de um comprometimento do controle vagal.

2.6 REFERÊNCIAS

1. AKSELROD, S.; GORDON, D.; UBEL, F.A.; SHANNON, D.C.; BERGER, R.D.; COHEN, R.J. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. **Science**, v.213, p.220-223, 1981.
2. BERTINIERI, G.; DI RIENZO, M.; CAVALLAZZI, A.; FERRARI, A.U.; PEDOTTI, A.; MANCIA, G. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. **J Hypertens.**, v.3, p.S79-S81, 1985.
3. BORGGREVE, S.E.; DE VRIES, R.; DULLAART, R.P. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin: cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. **Eur J Clin Invest.**, v.33, p.1051-69, 2003.
4. BOULTON, A.J.M.; VINIK, A.I.; AREZZO, J.C.; BRIL, V.; FELDMAN, E.L.; FREEMAN, R.; MALIK, R.A.; MASER, R.E.; SOSENKO, J.M.; ZIEGLER, D. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v.28, p.956-962, 2005.
5. DE BOER, R.W.; KAREMAKER, J.M.; STRACKEE, J. Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart rate variability in resting subjects I: a spectral analysis approach. **Med Biol Eng Comput**, v.23, p.352-358, 1985.
6. DUCHER, M.; CERUTTI, C.; GUSTIN, M.P.; ABOU-AMARA, S.; THIVOLET, C.; LAVILLE, M.; PAUTRE, C.Z.; FAUVEL, J.P. Noninvasive exploring of cardiac autonomic neuropathy. **Diabetes Care**, v.22, p.388-393, 1999.

-
-
7. EWING, D.J.; CAMPBELL, I.W.; CLARKE, B.F. Heart rate changes in diabetes mellitus. **Lancet**, v.1, p.183-186, 1981.
 8. FRATTOLA, A.; PARATI, G.; GAMBA, P.; PALEARI, F.; MAURI, G.; DIRIENZO, M.; CASTIGLIONI, P.; MANCIA, G. Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. **Diabetologia**, v.40, p.1470-1475, 1997.
 9. FREEMAN, R. Assessment of cardiovascular autonomic function. **Clin Neurophysiol**, v. 117, p.716-30, 2006.
 10. FURLAN, R.; PORTA, A.; COSTA, F.; TANK, J.; BAKER, L.; SCHIAVI, R.; ROBERTSON, D.; MALLIANI, A.; MOSQUEDA-GARCIA, R. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. **Circulation**, v.101, p.886-892, 2000.
 11. HOHNLOSER, S.H.; KLINGENHUBEN, T. Basic autonomic tests. In: Malik M (ed). **Clinical guide to cardiac autonomic tests**. London: Kluwer Academic Publishers; 1998. p. 51-65.
 12. INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE: International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. **Diabetes Care**, v.32, p.1327-1334, 2009.
 13. INTERNATIONAL WORKING GROUP ON THE DIABETIC FOOT (IWGDF). **Practical Guidelines on the Management and the prevention of the Diabetic Foot Based upon the International Consensus on the Diabetic Foot**, Amsterdam, p.16, 1999.
 14. JAVORKA, M.; JAVORKOVA, J.; TONHAJZEROVA, I.; JAVORKA, K.; Parasympathetic versus sympathetic control of the cardiovascular system in young

-
-
- patients with type 1 diabetes mellitus. **Clin Physiol Funct Imaging**, v.25, p.270-274, 2005.
15. KAMINSKA, A.; TAFIL-KLAWE, M.; ŚMIETANOWSKI, M.; BRONISZ, A.; RUPRECHT, Z.; KLAWE, J.; JUNIK, R. Spontaneous baroreflex sensitivity in subjects with type 1 diabetes with and without cardiovascular autonomic neuropathy. **Endokrynol Pol**, v.59, p.398-402, 2008.
 16. LOOGA R. The Valsalva manoeuvre – Cardiovascular effects and performance technique: a critical review. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 147, p. 39-49, 2005.
 17. MAGAGNIN, V.; BASSANI, T.; BARI, V.; TURIEL, M.; MAESTRI, R.; PINNA, G.D.; PORTA, A. Non-stationarities significantly distort short-term spectral, symbolic and entropy heart rate variability indexes. **Physiol Meas.**, v.32, p.1775-1786, 2011.
 18. MARÃES, V.F.R.S.; SANTOS, M.D.B.; CATAI, A.M.; MORAES, F.R.; OLIVEIRA, L.; GALLO JUNIOR, L.; SILVA, E. Modulação do sistema nervoso autonômico na resposta da frequência cardíaca em repouso e à manobra de Valsalva com incremento da idade. **Rev Bras Fisioter**, v.8, supl.2, p. 97-103, 2004.
 19. MATSUSHIMA, R.; TANAKA, H.; TAMAI, H. Comparasion of the active standing test and head-up tilt test for diagnosis of syncope in childhood and adolescence. **Clin Auton Res**, v.14, p.376-384, 2004.
 20. MELO, R. C; SANTOS, M.D.B; SILVA, E; QUITÉRIO, R.J; MORENO, M.A; REIS, M.S; VERZOLA, I.A; OLIVEIRA, L; MARTINS, L.E.B; GALLO-JUNIOR, L. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. **Brazilian Journal Medicine of Biology and Research**, v. 38, p.1331-8, 2005.

-
-
21. MIDDLEKAUFF, H.R.; PARK, J.; MOHEIMANI, R.S. Adverse effects of cigarette and noncigarette smoke exposure on the autonomic nervous system: mechanisms and implications for cardiovascular risk. **J Am Coll Cardiol.**, v.64, p.1740-50, 2014.
 22. MINATEL, V.; KARSTEN, M.; NEVES, L.M.T.; BELTRAME, T.; BORGHI-SILVA, A.; CATAI, A.M. Avaliação da frequência cardíaca à medida de pressão expiratória máxima estática e à manobra de Valsalva em jovens saudáveis. **Rev Bras Fisioter**, v. 16, n. 5, p. 406-13, 2012.
 23. MOURA-TONELLO SC, TAKAHASHI AC, FRANCISCO CO, LOPES SL, DEL VALE AM, BORGHI-SILVA A, LEAL AM, MONTANO N, PORTA A, CATAI AM. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. **Diabet Metab Syndrome**, v.6, p.13, 2014.
 24. NOLLO, G.; PORTA, A.; FAES, L.; DEL GRECO, M.; DISERTORI, M.; RAVELLI, F. Causal linear parametric model for baroreflex gain assessment in patients with recent myocardial infarction. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.**, v.280, p. H1830–H1839, 2001.
 25. NOLLO, G; FAES, L; PORTA, A; ANTOLINI, R; RAVELLI, F. Exploring directionality in spontaneous heart period and systolic pressure variability interactions in humans: implications in the evaluation of baroreflex gain. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** v. 288, n.4, p.1777-85, 2005.
 26. PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; GUZZETTI, S.; RIMOLDI, O.; FURLAN, R.; PIZZINELLI, P.; SANDRONE, G.; MALFATTO, G.; DELL'ORTO, S.; PICCALUGA, E.; TURIEL, M.; BASELLI, G.; CERUTTI S.; MALLIANI, A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker

-
-
- of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circ Res.**, v.59, p.178-193, 1986.
27. PAGANI, M.; SOMERS, V.K.; FURLAN, R.; DELL'ORTO, S.; CONWAY, J.; BASELLI, G.; CERUTTI, S.; SLEIGHT, P.; MALLIANI, A. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. **Hypertension**, v.12, p.600-610, 1988.
28. PEREIRA, J.G.; FANHANI, H. R.; MARTINS, S. R.; HUSLMeyer, A. P. C. R.; TASCA, R. S.; SEIXAS, F. A. V. Estudo comparativo da assistência ao pacientes portador de *diabetes mellitus* na rede pública de saúde, entre municípios do estado do Paraná – Brasil, nos anos de 2004 e 2005, **Revista Espaço para a Saúde**, v.10, n.1, p 07-15, dez. 2008.
29. PERSEGUINI, N.M.; TAKAHASHI, A.C.; REBELATTO, J.R.; SILVA, E.; BORGHI-SILVA, A.; PORTA, A.; MONTANO, N.; CATAI, A.M. Spectral and symbolic analysis of the effect of gender and postural change on cardiac autonomic modulation in healthy elderly subjects. **Braz J Med Biol Res**, v.44, p.29-37, 2011.
30. PORTA, A.; BARI, V.; BASSANI, T.; MARCHI, A.; PISTUDDI, V.; RANUCCI, M. Model-based causal closed-loop approach to the estimate of baroreflex sensitivity during propofol anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft. **J Appl Physiol**, v.115, p.1032-1042, 2013.
31. PORTA, A.; BASELLI, G.; LOMBARDI, F.; CERUTTI, S.; ANTOLINI, R.; DEL GRECO, M.; RAVELLI, F.; NOLLO, G. Performance assessment of standard algorithms for dynamic RT interval measurement: comparison between RTapex and RTend approach. **Med Biol Eng Comput.**, v.36, p. 35-42, 1998.

-
-
32. PORTA, A.; BASELLI, G.; RIMOLDI, O.; MALLIANI, A.; PAGANI, M. Assessing baroreflex gain from spontaneous variability in conscious dogs: role of causality and respiration. **Am J Physiol.**, v.279, p.H2558-H2567, 2000.
 33. PORTA, A.; CATAI, A.M.; TAKAHASHI, A.C.M.; MAGAGNIN, V.; BASSANI, T.; TOBALDINI, E.; VAN DE BORNE, P.; MONTANO, N. Causal relationships between heart period and systolic arterial pressure during graded head-up tilt. **Am J Physiol.**, v.300, p. R378-R386, 2011.
 34. PORTA, A.; FAES, L.; BARI, V.; MARCHI, A.; BASSANI, T.; NOLLO, G.; PERSEGUINI, N.M.; MILAN, J.; MINATEL, V.; BORGHI-SILVA, A.; TAKAHASHI, A.C.; CATAI, A.M. Effect of age on complexity and causality of the cardiovascular control: comparison between model-based and model-free approaches. **PlosOne**, v.9, p.e89463, 2014.
 35. PORTA, A.; FURLAN, R.; RIMOLDI, O.; PAGANI, M.; MALLIANI, A.; VAN DE BORNE, P. Quantifying the strength of linear causal coupling in closed loop interacting cardiovascular variability series. **Biol Cybern**, v.86, p.241-251, 2002.
 36. ROBERTSON, D.; DIEDRICH, A.; CHAPLEAU, M.W. Editorial on arterial baroreflex issue. **Auton Neurosci: Basic Clin.**, v.172, p.1-3.
 37. ROWAIYE, O.O.; JANKOWSKA, E.A.; PONIKOWSKA, B. Baroreceptor sensitivity and diabetes mellitus. **Cardiol J.**, v.20, p.453-463, 2013.
 38. RUIZ, J.; MONBARON, D.; PARATI, G.; PERRET, S.; HAESLER, E.; DANZEISEN, C.; HAYOZ, D. Diabetic neuropathy is a more important determinant of baroreflex sensitivity than carotid elasticity in type 2 diabetes. **Hypertension**, v.46, p.162-167, 2005.
 39. SANTOS, M.D.B; MORAES, F.R; MARÃES, V.R.F.S; SAKABE, D.I; TAKAHASHI, A.C.M; OLIVEIRA, L; GALLO JUNIOR, L; SILVA, E; CATAI,

-
-
- A.MI. Estudo da arritmia sinusal respiratória e da variabilidade da frequência cardíaca de homens jovens e de meia idade. **Revista da Sociedade de Cardiologia Estado de São Paulo**, v. 13, n. 3, supl. A, p. 15-26, 2003.
40. SANYA, E.O.; BROWN, C.M.; DUTSCH, M.; ZIKELI, U.; NEUNDORFER, B.; HILZ, M.J. Impaired cardiovagal and vasomotor responses to baroreceptor stimulation in type II diabetes mellitus. **Eur J Clin Invest**, v.33, p.582-588, 2003.
41. SVACINOVÁ, J.; HONZIKOVÁ, N.; KRTICKA, A.; TONHAJZEROVÁ, I.; JAVORKA, K.; JAVORKA, M. Diagnostic significance of a mild decrease of baroreflex sensitivity with respect of heart rate in type 1 diabetes mellitus. **Physiol Res**, v.63, p.605-613, 2013.
42. TANK, J.; NEUKE, A.; MÖLLE, A.; JORDAN, J.; WECK, M. Spontaneous baroreflex sensitivity and heart rate variability are not superior to classic autonomic testing in older patients with type 2 diabetes. **Am J Med Sci.**, v.322, p.24-30, 2001.
43. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**, v.93, p.1043-1065, 1996.
44. VINIK, A.; ERBAS, T.; PFEIFER, M.; FELDMAN, E.; STEVENS, M.; RUSSELL, J. **Diabetic autonomic neuropathy**, 2004. In: The Diabetes Mellitus Manual: A Primary Care Companion to Ellenberg and Rifkin's, 6th Edition. Inzucchi SE, Ed. New York, McGraw Hill, 2004, p. 351.
45. VINIK, A.I.; ERBAS, T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. **Cleve Clin J Med**, v. 68, p.928-944, 2001.

-
-
46. VINIK, A.I.; NEVORET, M.L.; CASELLINI, C.; PARSON, H. Diabetic Neuropathy. **Endocrinol Metab Clin N Am.**, v.42, p.747-787, 2013.
 47. VINIK, A.I.; ZIEGLER, D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Circulation**, v.115, p.387-397, 2007.
 48. ZIEGLER, D.; LAUDE, D.; AKILA, F.; ELGHOZI, J.L. Time- and frequency-domain estimation of early diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Clin Auton Res**, v.11, p.369-376, 2001.

3. ESTUDO II

(Versão em português com inclusão de ilustrações e metodologia mais detalhada)

Título: “Limitação ao fluxo expiratório é responsável pela redução da capacidade aeróbica em homens com diabetes tipo 2?”

Periódico: Submetido à *International Journal of Sports Medicine*.

RESUMO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM) apresenta redução da capacidade aeróbica que pode ser devido a alterações nos sistemas respiratório, cardiovascular e muscular. Estudos mostram que indivíduos com DM pode apresentar alterações subclínicas do sistema respiratório ao repouso. No entanto, não é do nosso conhecimento estudos que avaliam a contribuição do sistema respiratório durante o exercício, por meio da avaliação da limitação ao fluxo expiratório (LFE), de indivíduos com DM não tabagista e sem neuropatia e sua relação com a redução da capacidade aeróbica. Assim, o objetivo do estudo foi avaliar a LFE pelo método de alça fluxo volume corrente (AFV) durante duas intensidades de exercício, moderada (75% do LAV) e alta (125% do LAV), e adicionalmente avaliar se essa limitação está relacionada com a redução da capacidade aeróbica em DM. Quarenta homens com idade entre 40 e 65 anos foram avaliados e igualmente divididos em dois grupos pareados pela idade, isto é, sujeitos com DM (GDM) e grupo controle (GC). Inicialmente, os voluntários foram submetidos ao teste de exercício cardiopulmonar (TECP). Posteriormente, eles foram submetidos a dois testes de carga constante (TECC) em moderada e alta intensidade de exercício com o intuito de avaliar e classificar a LFE. Foram aplicados testes estatísticos e foi considerado $p < 0,05$ como significativo. Apesar do GDM apresentar menor capacidade aeróbica no TECP e nos TECC, não houve relação entre a LFE e a capacidade aeróbica. No entanto, o GDM apresentou respostas semelhantes ao GC para LFE na moderada intensidade, mas o GDM apresentou maior número de indivíduos com LFE severa na alta intensidade de exercício. Em conclusão, a baixa capacidade aeróbica do DM não tabagista e sem neuropatia não está relacionada a LFE.

Palavras-chave: teste de exercício, função ventilatória, teste de exercício cardiopulmonar.

3.1 INTRODUÇÃO

Diabetes tipo 2 (DM) leva a redução da capacidade aeróbica e tolerância ao exercício que pode limitar as atividades de vida diária. Assim, o exercício físico é uma importante estratégia terapêutica para o tratamento e prevenção de complicações relacionadas com a DM (REGENSTEINER et al, 2002; REUSCH et al, 2013), uma vez que para a sua realização requer a interação entre os sistemas respiratório, cardiovascular e muscular, entre outros (WASSERMAN et al, 1999).

Em relação ao sistema respiratório, alguns estudos observaram que a DM pode desencadear redução nos volumes e capacidades pulmonares (APARNA et al, 2013; BRASSARD et al, 2006; DAVIS et al, 2000; DAVIS et al, 2004), enquanto outros estudos relataram valores normais da função pulmonar (BENBASSAT et al, 2001; FRANCISCO et al, 2014). Um desses estudos é do nosso grupo, o qual mostrou que as alterações pulmonares podem ser subclínicas em repouso em indivíduos com DM não tabagistas, no entanto foi observado que esses indivíduos apresentaram redução do consumo de oxigênio durante exercício incremental (FRANCISCO et al, 2014). Diante desses achados surgiu o questionamento se as alterações pulmonares podem ser observadas clinicamente durante o exercício físico, mais precisamente, se os indivíduos com DM apresentam limitação ao fluxo expiratório (LFE) durante o exercício pelo método de alça fluxo volume corrente (AFV) e se isso contribui para a redução da capacidade aeróbica nessa população.

A literatura mostra que AFV tem sido a metodologia mais utilizada para avaliar a LFE durante o exercício em diferentes populações e doenças (DOMINELLI et al, 2011; GUENETTE et al, 2007; KARSTEN et al, 2012). Esta técnica consiste em posicionar o volume corrente (VC), usando valores da capacidade inspiratória (CI)

obtidos durante o exercício, dentro da máxima alça fluxo volume corrente (MAFV) realizada no repouso. A LFE ocorre quando o fluxo expiratório máximo é ultrapassado pelo volume corrente (VC) (SHELL et al, 2008). Ainda, o método da AFV é importante para avaliar os volumes pulmonares operacionais durante o exercício proporcionando excelente representação visual de LFE (JOHNSON et al, 1999). Além disso, não há estudos que avaliaram a limitação ventilatória durante o exercício em DM como uma possível causa da redução da capacidade aeróbica.

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar se indivíduos com DM apresentam LFE durante moderada e/ou alta intensidade de exercício e se essa limitação está relacionada com a redução da capacidade aeróbica nesta população. A hipótese deste estudo é que indivíduos com DM não tabagistas e sem sinais e sintomas de neuropatia autonômica cardiovascular apresentam maior LFE que indivíduos sem diabetes e que este é um fator que contribui para a redução da capacidade aeróbica nos DM.

3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

3.2.1 Sujeitos e Aspectos Éticos

Foram avaliados quarenta homens com idade entre 40 e 65 anos, divididos em dois grupos pareados pela idade: 1) sujeitos com DM (GDM; n=20); 2) sujeitos sem DM (grupo controle; GC; n=20). Os participantes com DM foram selecionados de acordo com os seguintes critérios: indivíduos previamente diagnosticados com DM sem neuropatia (segundo critério de referência) e sedentários, de acordo com a ADA (2015) e a AHA (1972), respectivamente. Os critérios de inclusão do GC foram: indivíduos sedentários (AHA, 1972), que não utilizavam medicamentos, não diabéticos, e sem outras doenças avaliadas pelo exame clínico. Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram: eletrocardiograma (ECG) com alterações patológicas como: isquemia,

arritmia ventricular maligna, fibrilação atrial, batimentos ventriculares ectópicos complexos, taquicardia sinusal e supraventricular, bloqueio atrioventricular de 2º e 3º; uso de marcapasso, fumantes e/ou com histórico de tabagismo, fraqueza muscular respiratória com $PI_{\text{máx}} < 60\%$ do predito (MILLER et al, 2005), alterações no teste de função pulmonar, histórico de doenças pulmonares, doença inflamatória sistêmica, uso de drogas ilícitas e/ou etilistas, indivíduos com limitações ortopédicas ou com doenças neurológicas.

O presente estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinki e com o padrão ético como descrito em Harriss e Atkinson (2013). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em estudos com Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos, Brasil (n. 35068814.2.0000.5504) (**ANEXO A**). Todos os sujeitos foram informados sobre os procedimentos experimentais, leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**APÊNDICE A**).

3.2.2 Procedimentos Experimental

Os procedimentos experimentais foram conduzidos em ambiente controlado (com temperatura de 22 a 23°C e umidade relativa do ar com 50 a 60%), no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV) do Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, Brasil.

Inicialmente, todos os sujeitos foram submetidos a uma anamnese, exame físico, ECG convencional de 12 derivações em repouso e teste de exercício clínico conduzido por um médico cardiologista, auxiliado por um fisioterapeuta, para avaliação clínica e cardiovascular destes sujeitos. O GDM foi submetido a testes autonômicos descritos na metodologia do estudo I da presente tese (BOULTON et al, 2005; VINIK et al, 2004). Após estes testes, os sujeitos eram incluídos ou excluídos no estudo. Antes do início dos

procedimentos experimentais, todos os voluntários foram familiarizados com os equipamentos e manobras respiratórias.

No primeiro dia do procedimento experimental foi realizada a coleta de sangue venoso pelo Laboratório de Análises Clínicas (UNILAB) da UNIMED São Carlos, para caracterizar a população estudada e para analisar a proteína c-reativa (PCR), hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia de jejum e perfil lipídico. Para essas análises foi utilizado o equipamento ADVIA 1800 (Chemistry System Siemen, Tarrytown, NY, USA). No segundo dia, a força muscular respiratória, pressão expiratória e inspiratória máxima (PE_{máx} e PI_{máx}, respectivamente) foram realizadas de acordo com a ATS/ERS (2002) e os valores foram comparados com os valores preditos para a população brasileira descritos por Neder et al. (1999).



Figura 1. Teste de força muscular respiratória. A imagem mostra um participante do estudo na posição sentada, executando o teste de força muscular respiratória.

Após a avaliação da força muscular respiratória, os indivíduos realizaram o teste de exercício cardiopulmonar (TECP). No terceiro e quarto dias, o teste de função pulmonar foi realizado antes e após os sujeitos realizarem os testes de carga constante (TECC). As coletas de dados aconteceram em dias separados com um intervalo mínimo de 48h entre o 1º e o 2º dia e um intervalo de 1 semana entre os outros dias do protocolo experimental (2º - 3º, e 3º - 4º dia). A pressão arterial, frequência cardíaca (FC) e ECG foram monitorizados durante o TECP e os TECC. Durante todos os testes de exercício foram obtidos as variáveis ventilatórias e metabólicas respiração-a-respiração por um sistema de análises de gases (ULTIMA MedGraphics–Breeze, St. Paul, MN, USA) e captados pelo software Breeze Suite 7.1. (MedGraphics, St. Paul, MN, USA).

3.2.2.1 Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)

O TECP foi realizado em uma bicicleta ergométrica com frenagem eletromagnética (CORIVAL V3, Lode BV, Groningen, Netherlands) utilizando um protocolo tipo rampa contínua para avaliar a capacidade aeróbica e para determinar o limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) (BALADY et al, 2010; HIGA et al, 2007). Primeiramente, os sujeitos eram mantidos durante 1 minuto (min) em repouso na bicicleta ergométrica, seguido de 3 min de aquecimento (carga livre) e após isso o incremento de carga foi iniciado. O valor do incremento de carga foi calculado para cada indivíduo usando a fórmula de Wasserman et al. (1999), e variou de 16 a 21 Watts/min. Todos os sujeitos foram orientados a manter uma cadência de 60 rotações por minuto (rpm). O TECP teve duração de 8 a 12 min e foi interrompido de acordo com critérios estabelecidos por Balady et al. (2010) como: redução ou comportamento anormal das variáveis cardiovasculares (frequência cardíaca e pressão arterial), alterações do eletrocardiograma como por exemplo arritmias ou isquemia miocárdica,

desconforto respiratório e dispneia. Além desses critérios, o teste foi interrompido quando o indivíduo não conseguia manter a cadência no cicloergômetro (valores inferiores a 60 rpm) e/ou quando a percepção do esforço foi classificada como intensa de acordo com a escala de Borg modificada (Borg, 1982).

A capacidade aeróbica foi avaliada usando a média do valor do consumo de oxigênio (VO_2) obtido nos últimos 30 segundos do TECP, este valor foi considerado como o VO_{2pico} (HIGA et al, 2007; NEVES et al, 2012; NOVAIS et al, 2016). O LAV foi obtido usando a média do valor do LAV determinado por três avaliadores independentes, usando o método ventilatório (HIGA et al, 2007; WASSERMAN et al, 1999), com diferença entre eles menor ou igual a 2% (CATAI et al, 2002). O ECG e a FC foram monitorizadas e registradas pelo Welch Allyn CardioPerfect® (Welch Allyn Inc., NY, USA).

As variáveis analisadas do repouso foram FC, pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD, respectivamente). As variáveis avaliadas do LAV foram FC, PAS, PAD, carga de trabalho, ventilação minuto (VE), consumo de oxigênio pico (VO_2), equivalente ventilatório do consumo de oxigênio (VE/VO_2), produção de gás carbônico (VCO_2). No pico do exercício foram avaliadas as seguintes variáveis: FC, PAS, PAD, carga de trabalho, VE, VO_2 , VCO_2 , potência circulatória (PC) e potência ventilatória (PV). A eficiência ventilatória foi avaliada para produção de dióxido de carbono (VE/VCO_2 slope) e para o consumo de oxigênio (OUES). O VE/VCO_2 slope foi calculado por uma regressão linear entre VE (eixo y) e VCO_2 (eixo x) (SUN et al, 2002). O OUES é a relação entre VO_2 e VE calculada por um modelo de ajuste da curva logarítmica como descrito por Baba et al. (1996). O CP foi calculado pelo produto do VO_{2pico} e da PAS pico (COHEN-SOLAL et al, 2002). A PV é calculada por meio da divisão da PAS pico pelo VE/VCO_2 slope (FORMAN et al, 2012).

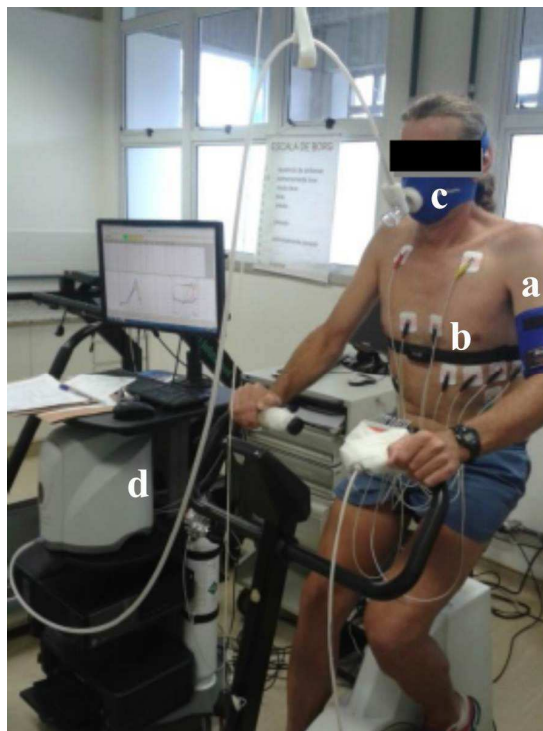


Figura 2. Teste de exercício cardiopulmonar (TECP). A imagem mostra um participante do estudo realizando o TECP em bicicleta ergométrica, com monitorização da pressão arterial (Figura 2a) e do eletrocardiograma, frequência cardíaca (Figura 2b), utilizando uma máscara com pneumotacômetro para captação dos gases (Figura 2c), que são analisados pelo analisador metabólico ULTIMA CPX-D (Medical Graphics, Saint Paul, Minnesota, EUA) (Figura 2d).

3.2.2.2 Teste de função pulmonar

O teste de função pulmonar foi realizado de acordo com o ATS (2002), na posição sentada, antes e após os TECC para obter a MAFV (NEDER et al,1999) para comparar variáveis durante o exercício e para excluir a presença de broncodilatação induzida pelo exercício, respectivamente (GUENETTE et al, 2010; JOHNSON et al, 1999). Além disso, os valores preditos para a população brasileira foram calculados de acordo com Pereira (2002). As variáveis analisadas foram: capacidade vital forçada (CVF), relação entre o volume expiratório forçado no 1 segundo (VEF_1) com a CVF

(VEF1/CVF), capacidade inspiratória (CI), volume de reserva expiratória (VRE), ventilação voluntária máxima (VVM).

3.2.2.3 Testes de carga constante (TECC) e limitação ao fluxo expiratório (LFE)

Os TECC foram utilizados para avaliar a LFE pelo método de AFV durante o exercício. Estes testes foram conduzidos em dois dias diferentes com randomização das cargas constantes. As cargas constantes foram calculadas utilizando a carga em watts (W) correspondente ao LA_v do TECP. Duas diferentes intensidades foram aplicadas: 1) 75% do LA_v que corresponde a moderada intensidade; 2) 125% do LA_v que corresponde a alta intensidade (KARSTEN et al, 2012). Estes testes foram realizados na bicicleta ergométrica, com o seguinte protocolo: 1 min em repouso, 4 min de aquecimento (carga livre), 10 min em carga constante, 6 min de recuperação ativa (carga livre) e 1 min de repouso (recuperação passiva) (Figura 3). As variáveis analisadas foram: carga de trabalho constante, pico da FC, PAS, PAD, VC, frequência respiratória (FR), VO₂, CI, %LFE, fluxo expiratório forçado máximo (FEF_{máx}) e fluxo inspiratório forçado máximo (FIF_{máx}).

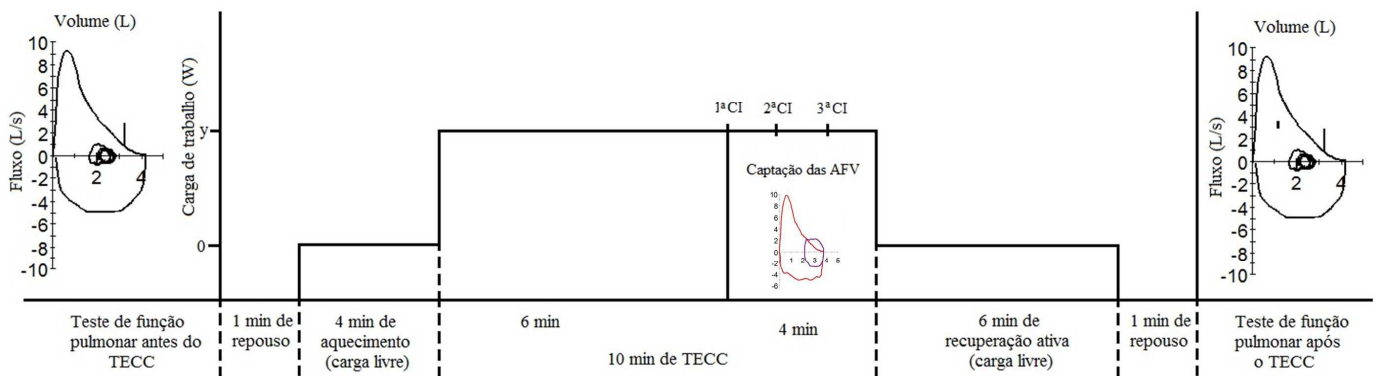


Figura 3. Protocolo dos testes de carga constante (TECC). A figura descreve o protocolo dos TECC que são realizados para avaliar a limitação ao fluxo expiratório (LFE), em moderada e alta intensidade, por meio da captação das AFV que são plotadas dentro da MAFV.

O grau de LFE foi avaliado pela porcentagem que as AFV ultrapassavam no mínimo de 5% do limite expiratório da MFVL (DECHARK et al, 2000; JOHNSON et al, 1991). As AFV foram realizadas nos últimos 4 min da carga constante, e para o correto posicionamento do VC na MAFV foram realizadas as manobras de CI, com intervalo de 1 min entre elas. Após isso, três AFV foram selecionadas de cada intensidade e a mais representativa foi analisada. A classificação do grau de LFE foi realizada de acordo com Johnson et al. (1999), sendo que porcentagens da LFE menor que 5% foi considerada sem limitação, de 5% a 30% foi considerada leve, de 30 a 50% moderada e acima de 50% severa limitação. A LFE foi avaliada utilizando o número de indivíduos que apresentam limitação, o grau da LFE (porcentagem; %LFE) e sua classificação.

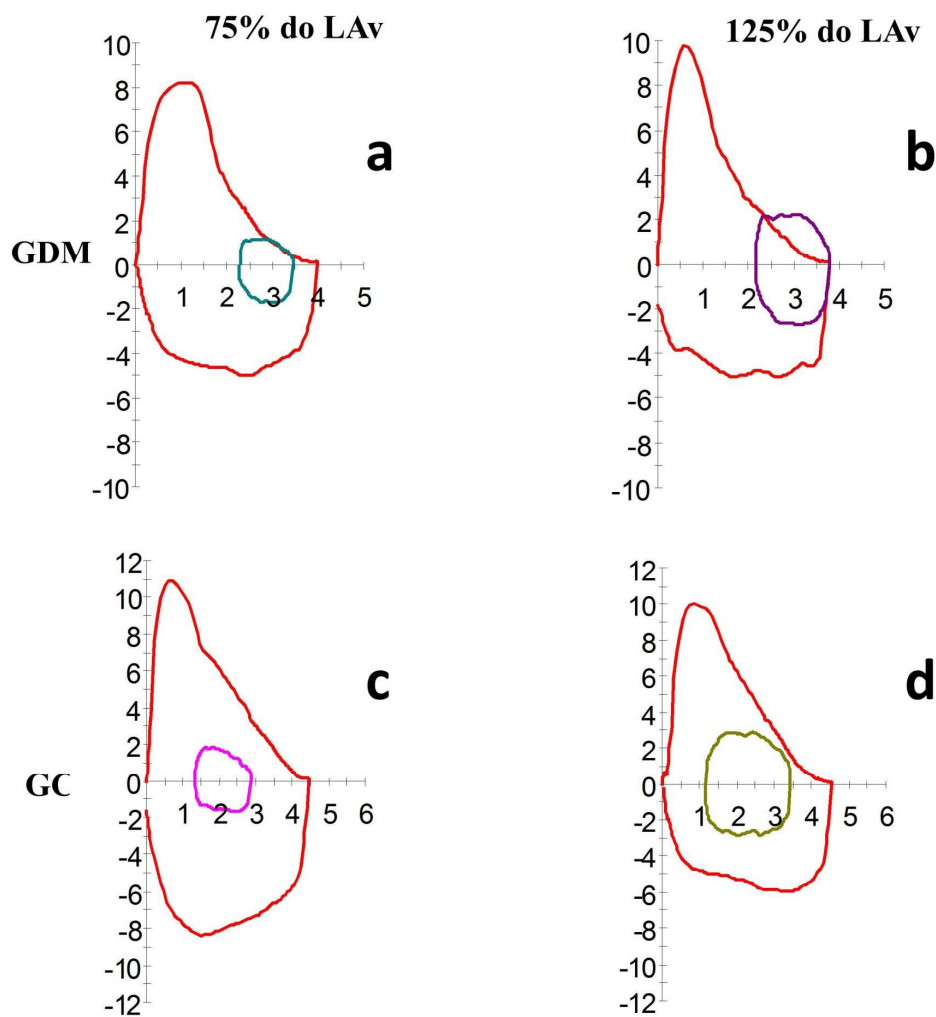


Figura 4. Alças fluxo volume corrente. A figura mostra exemplos de alças fluxo volume corrente (AFV) plotadas dentro das máximas alça fluxo volume (MAFV) em duas intensidades de exercício. A figura 4a e 4b são exemplos de AFV de um voluntário do GDM na moderada e alta, respectivamente. Enquanto que a figura 4b e 4c são exemplos de AFV de um voluntário do GC na moderada e alta, respectivamente.

3.2.3 Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi usado para avaliar a normalidade dos dados e o teste de Levene foi utilizado para analisar a homogeneidade. Após isso, o teste t de Student não pareado ou o teste de Mann-Whitney foram utilizados para comparar os grupos, para as seguintes variáveis: idade, características antropométricas, exames laboratoriais, variáveis obtidas no TECP, no teste de força muscular respiratória e no teste de função pulmonar. A ANOVA two way (com post-hoc Tukey's) foi utilizada para analisar o efeito do diabetes tipo 2 e da intensidade do exercício nas variáveis dos TECC (carga de trabalho, FC, PAS, PAD, VC, CI). Com relação as variáveis dos TECC com distribuição não normal (%LFE, FR, VO₂, FEFmáx e FIFmáx) foi aplicado o teste de Wilcoxon e Mann-Whitney com a correção de Bonferroni. O teste de Qui-quadrado foi utilizado para analisar as diferenças entre as variáveis categóricas (expressas como frequências). A correlação de Spearman foi usada para analisar a relação entre a capacidade aeróbica durante o TECP (VO_{2pico}) e a %LFE em ambas as intensidades de exercício e a duração do diabetes. Os dados foram apresentados em média ± desvio-padrão (distribuição normal) e mediana (primeiro e terceiro intervalo interquartil) (distribuição não normal). Foi utilizado o software Sigma Plot 11,0 para análise de dados e foi considerado o nível de significância de $p < 0,05$.

3.3 RESULTADOS

3.3.1 Sujeitos

No presente estudo foram recrutados 286 homens entre 40-65 anos de idade: 214 indivíduos com DM e 72 GC. Foram excluídos 187 indivíduos com DM restando 27 elegíveis para participar do estudo, no entanto 3 indivíduos não conseguiram realizar o protocolo de alta intensidade do exercício e 4 foram excluídos devido a falha técnica do analisador metabólico não sendo possível analisar as variáveis estudadas. Já o GC tiveram 72 indivíduos excluídos restando 36, sendo que 9 não completaram o estudo e 7 foram excluídos por falha técnica do analisador metabólico. Portanto, apenas 20 sujeitos de cada grupo foram incluídos na amostra final (Figura 5).

A Tabela 1 mostra os dados de idade, características antropométricas, tempo de diabetes, resultados dos exames laboratoriais, fator de risco e medicamentos utilizados pela população estudada. Somente o GDM apresentou dados referentes ao tempo de diabetes, fator de risco (hipertensão arterial) e medicação. Em relação à hipertensão arterial, previamente o GDM foi dividido em dois subgrupos, indivíduos com e sem hipertensão arterial, e não foram encontradas diferenças entre eles quando as variáveis estudadas foram comparadas. Portanto, todos os sujeitos foram mantidos no GDM, que apresentou maiores valores para o índice de massa corporal (IMC), HbA1c e glicemia de jejum do que o GC ($p < 0.05$).

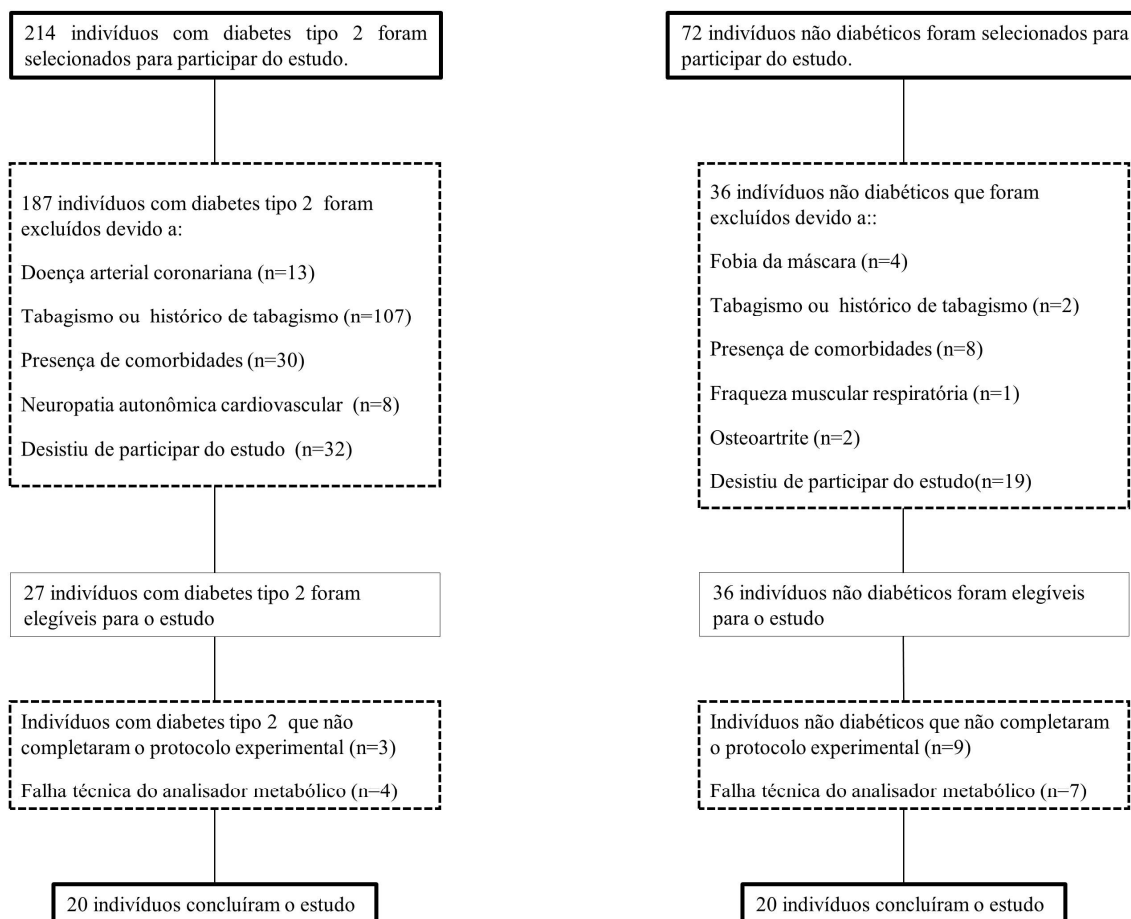


Figura 5. Fluxograma de perdas amostral. O fluxograma mostra o número de indivíduos triados, os motivos de exclusão da amostra (perda amostral) e o número final de indivíduos que participaram do presente estudo.

Tabela 1. Características da população estudada

Características	GC	GDM	p value
Idade (anos)	51,2 ± 5,3	51,7 ± 5,4	0,792
Massa corporal (Kg)	78,1 ± 13,2	84,7 ± 9,5	0,098
Estatura (m)	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,946
IMC (Kg/m ²)	26,3 ± 3,7	28,5 ± 2,6	0,033*
Duração do diabetes (anos)	-	10,2 ± 7,4	-
Exames laboratoriais			
PCR (mg/dL)	1,3 ± 1,3	1,7 ± 1,7	0,632
HbA1c (%)	5,7 (5,4-5,7)	7,4 (6,7-8,6)	<0,001*
Glicemia de jejum (mg/dL)	97,5 (94,0-100,0)	130,0 (116,0-150,5)	<0,001*
Colesterol total (mg/dL)	222,9 ± 38,0	214,1 ± 41,4	0,537
Colesterol HDL (mg/dL)	46,6 ± 10,6	42,6 ± 8,5	0,228
Colesterol LDL (mg/dL)	146,6 ± 35,4	129,3 ± 43,8	0,232
Colesterol VLDL (mg/dL)	29,5 ± 16,2	37,7 ± 18,3	0,155
Triglicerídeos (mg/dL)	147,8 ± 80,9	204,5 ± 113,2	0,115
Fator de risco			
Hipertensão	-	11 (55%)	-
Medicamentos utilizados			
<i>Hipoglicemiantes</i>	-	20 (100%)	-
Metformina	-	3 (15%)	-
Insulina	-	3 (15%)	-
Metformina + Sulfonilureias	-	4 (20%)	-
Metformina + inibidor do DPP-4	-	2 (10%)	-
Metformina + Sulfonilureias + inibidor do DPP-4	-	3 (15%)	-
Metformina + Insulina	-	4 (20%)	-
Antihipertensivos	-	11 (55%)	-
Inibidor de ECA	-	3 (15%)	-
Hidroclorotiazida + Inibidor de ECA	-	3 (15%)	-
Hidroclorotiazida + Bloqueador dos receptores AT ₁ da angiotensina II	-	2 (10%)	-
Hipolipidêmicos	-	6 (30%)	-
Estatinas	-	3 (15%)	-
Fibratos	-	2 (10%)	-
Estatinas + Fibratos	-	1 (5%)	-

GC = grupo controle; GDM = grupo de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2; IMC = índice de massa corpórea; PCR = proteína C-reativa ultrasensível; HbA1c = hemoglobina glicada; ECA = enzima conversora de angiotensina; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4. Os dados são apresentados em média ± desvio padrão, ou mediana e primeiro-terceiro quartil entre parênteses ou valores absolutos com a porcentagem entre parênteses. O símbolo * indica $p < 0,05$ (GC vs DM).

3.3.2 TECP

As variáveis obtidas durante o TECP foram apresentadas na Tabela 2. No repouso, o GDM apresentou maiores valores de FC do que o GC. Já no LAV, o GDM apresentou valores significativamente menores para carga de trabalho, VE e VCO₂, enquanto a PAS foi maior no GC. Já no pico do TECP, foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para FC, carga de trabalho, VE, VO₂, VCO₂, OUES e PC, sendo que o GDM apresentou menores valores que o CG.

3.3.3 Teste de força muscular respiratória e de função pulmonar

Na tabela 3 foram apresentadas as variáveis avaliadas pelo teste de força muscular respiratória e de função pulmonar. Houve diferença entre os grupos para os valores absolutos e porcentagem do predito das variáveis PImáx e PEmáx, porcentagem do predito da CVF, porcentagem do predito e valores absolutos do VRE, sendo que o GDM apresentou menores valores que o GC. Entretanto, ambos os grupos apresentaram valores normais para força muscular respiratória e função pulmonar.

Tabela 2. Variáveis obtidas no repouso, no LAV e no pico do TECP.

Variáveis	GC	GDM	p valor
Repouso			
FC (bpm)	70 ± 11,9	80 ± 10,2	0,008 *
PAS (mmHg)	123,4 ± 15,3	131,8 ± 17,4	0,113
PAD (mmHg)	83,2 ± 11,7	85,8 ± 12,3	0,505
LAv			
FC (bpm)	112 ± 11,9	109 ± 16,1	0,408
PAS (mmHg)	157,8 ± 22,4	173,8 ± 24,2	0,036*
PAD (mmHg)	85,4 ± 9,8	89,7 ± 14,0	0,267
Carga de trabalho (W)	116,2 ± 38,5	77,8 ± 30,9	0,001 *
VE (L/min)	31,9 (28,4-35,9)	26,5 (20,6-30,5)	0,026 *
VO ₂ (mL/kg.min)	15,9 (12,1-19,5)	11,4 (10,3-16,0)	0,074
VE/VO ₂	25,7 ± 2,7	26,6 ± 3,9	0,395
VCO ₂ (mL/min)	1278,5 (1007,0-1413,0)	935,5 (720,5-1018,0)	0,006 *
Pico do exercício			
FC (bpm)	152 ± 15,2	137 ± 13,4	0,002*
PAS (mmHg)	204,0 (188,0-212,0)	210,0 (195,0-225,0)	0,139
PAD (mmHg)	89,6 ± 10,3	95,9 ± 19,0	0,203
Carga de trabalho (W)	211,0 (184,0-264,5)	138,0 (122,5-181,5)	<0,001 *
VE (L/min)	78,3 ± 20,9	57,5 ± 12,5	<0,001 *
VO ₂ (mL/kg.min)	27,9 (23,7-32,8)	19,5 (17,5-23,6)	0,006 *
VCO ₂ (mL/min)	2645,4 ± 673,9	1939,3 ± 449,9	<0,001*
PV (mmHg)	7,9 ± 1,6	7,9 ± 1,5	0,962
PC (mmHg.mL/Kg.min)	5595,2(4898,4-6265,6)	3969,0(3582,7-4941,6)	0,034*
Eficiência ventilatória			
VE/VCO ₂ slope	25,6 ± 3,8	27,2 ± 4,7	0,226
OUES	2509,4 ± 551,1	2039,9 ± 575,7	0,012 *

GC = grupo controle; DM = grupo de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; LAV = limiar de anaerobiose ventilatório; VE = ventilação minuto; VO₂ = consumo de oxigênio; VE/VO₂ = equivalente ventilatório do consumo de oxigênio; VCO₂ = produção de dióxido de carbono; VE/VCO₂ = eficiência da produção de dióxido de carbono; OUES = eficiência do consumo de oxigênio; PC = potência circulatória; PV = potência ventilatória. Os dados são apresentados em média ± desvio padrão, ou mediana e primeiro-terceiro quartil entre parênteses ou valores absolutos com a porcentagem entre parênteses. O símbolo * indica diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

Tabela 3. Variáveis avaliadas pelo teste de força muscular respiratória e de função pulmonar.

	GC	GDM	p value
PImáx (cmH ₂ O)	135,8 ± 16,5	106,4 ± 18,9	<0,001*
PImáx (%predicted)	112,6 ± 29,5	94,0 ± 18,0	<0,001*
PEmáx (cmH ₂ O)	176,2 ± 24,7	137,3 ± 33,4	<0,001*
PEmáx (%predicted)	135,0 ± 37,2	111,8 ± 27,4	<0,001*
CVF (L)	4,8 ± 0,9	4,4 ± 0,7	0,126
CVF (%predicted)	108,8 ± 11,4	97,8 ± 17,3	0,022*
VEF ₁ (L)	3,7 ± 0,6	3,5 ± 0,5	0,295
VEF ₁ (%predicted)	103,1 ± 10,0	99,0 ± 14,4	0,295
VEF ₁ /CVF	76,5 ± 6,6	79,4 ± 6,7	0,169
CI (L)	3,4 ± 0,6	3,4 ± 0,8	0,859
CI (%predicted)	96,9 ± 16,5	103,9 ± 23,6	0,284
VRE (L)	1,4 (1,0-1,9)	1,0 (0,9-1,1)	0,009*
VRE (%predicted)	112,6 ± 43,6	84,6 ± 29,5	0,022*
VVM (L/min)	161,6 ± 31,7	158,7 ± 31,1	0,768
VVM (%predicted)	112,4 ± 15,6	111,3 ± 20,6	0,854

GC = grupo controle; DM = grupo de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2; PImáx = pressão inspiratória máxima; PEmáx = pressão expiratória máxima; CVF = capacidade vital forçada; VEF₁ = volume expiratório forçado no 1º segundo; VEF₁/CVF = relação entre VEF₁ e CVF; CI = capacidade inspiratória; VRE = volume de reserva expiratório; VVM = ventilação voluntária máxima. Os dados são apresentados em média ± desvio padrão, ou mediana e primeiro-terceiro quartil entre parênteses. O símbolo * indica diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

3.3.4 TECCs e LFE

Na tabela 4 mostra que as variáveis carga de trabalho, FC e PAD pico, VC, VO₂, FEFmáx e FIFmáx apresentaram diferença significativa entre os grupos e intensidades de exercício. Enquanto que PAS, %LFE e FR apresentaram diferença significativa apenas entre as intensidades, ou seja, essas variáveis não tiveram efeito do DM. A Tabela 6 mostra que não houve correlação entre a capacidade aeróbica no TECP (VO₂ pico) com a %LFE na moderada e alta intensidade de exercício, mas foi observada correlação moderada e negativa com a duração do diabetes.

Tabela 4. Variáveis estudadas durante os TECC em moderada e alta intensidade de exercício.

	GC		GDM	
	Moderada	Alta	Moderada	Alta
Carga de trabalho constante (W)	85,7±26,8	143,0±43,4*	57,7±23,5†	96,5±39,0*†
FC (bpm)	108±13,3	137±17,4*	103±15,9†	123±20,2*†
PAS (mmHg)	171,8±23,8	202,6±28,3*	182,2±15,3	211,0±23,1*
PAD (mmHg)	85,1±10,1	93,0±14,5*	91,3±11,6†	99,7±11,7*†
VC (mL)	1,6±0,3	2,3±0,4*	1,3±0,3†	1,8±0,4*†
CI (L)	3,4±0,6	3,5±0,7	3,6±0,9	3,5±0,7
%EFL	0 (0-0)	19,9 (0-44,9)*	0 (0-19,1)	25,2 (0-50,4)*
FR (rpm)	21,0 (19,0-26,0)	29,0 (23,0-38,0)*	23,0 (21,0-26,0)	29,5 (23,5-31,5)*
VO ₂	18,6 (13,9-21,3)	28,6 (21,4-36,1)*	14,0 (13,2-15,4)	20,5 (19,3-22,5)*
FEFmáx	1,6 (1,3-1,8)	2,9 (2,2-3,5)*	1,2 (1,1-1,3)	2,2 (1,8-2,5)*†
FIFmáx	1,9 (1,6-2,2)	3,3 (2,5-3,8)*	1,6 (1,3-1,8)	2,6 (2,1-2,8)*

GC = grupo controle; DM = grupo de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = Pressão arterial diastólica; VC = volume corrente; CI = capacidade inspiratória; %EFL = porcentagem de limitação ao fluxo expiratório; FR = frequência respiratória; VO₂ = consumo de oxigênio pico durante o TECC; FEFmáx = fluxo expiratório forçado; FIFmáx = fluxo inspiratório máximo. Os dados são apresentados em média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil entre parênteses. O símbolo * indica diferença estatisticamente significativa entre as intensidade ($p < 0,05$), e o símbolo † indica diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

Tabela 5. Coeficientes de correlação de Spearman entre VO₂ pico no TECP com a %EFL na moderada e alta intensidade e duração do DM.

	%LFE na moderada intensidade	%LFE na alta intensidade	Duração do DM
	$r = 0,260$	$r = 0,084$	$r = - 0,445$
VO₂ pico no TECP	$p = 0,263$	$p = 0,719$	$p = 0,04^*$
	$R^2 = 0,0076$	$R^2 = 0,000002$	$R^2 = 0,1237$

%LFE = porcentagem na limitação ao fluxo expiratório; VO₂ = consumo de oxigênio. Os coeficientes de correlação (r) e seus respectivos p valores foram apresentados na tabela. Foi considerado o nível de significância quando $p < 0,05$.

A Figura 6 apresenta o número de indivíduos que apresentaram LFE em cada grupo para as duas intensidades. Não houve diferença entre os grupos para a distribuição dos indivíduos segundo a classificação da LFE na intensidade moderada de exercício, no entanto, para alta intensidade a distribuição foi estatisticamente significativa entre os grupos em relação à classificação da LFE.

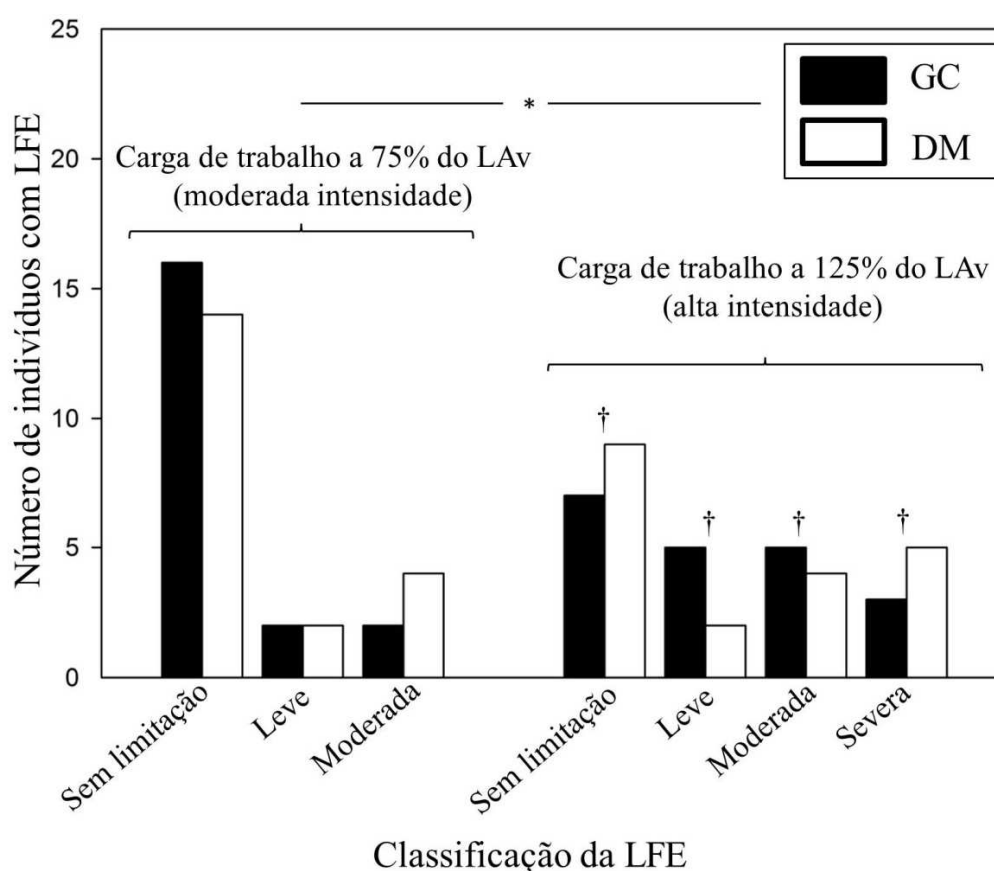


Figura 6. Número de indivíduos de acordo com a classificação da LFE. A figura mostra o número de indivíduos em cada grupo de acordo com a classificação da LFE (0-5% = sem limitação; 5-30% = LFE leve; 30-50% = LFE moderada; Acima de 50% = LFE severa) na moderada e alta intensidade de exercício. O símbolo † indica diferença entre os grupos para a distribuição dos indivíduos de acordo com a classificação na alta intensidade ($p < 0,05$; teste de Fisher). O símbolo * indica diferença entre as cargas (Teste de Qui-quadrado).

3.4 DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo são: 1) indivíduos com DM não tabagistas e sem neuropatia autonômica cardiovascular apresentaram desempenho similar ao GC para LFE na intensidade moderada, entretanto o GDM apresentou maior número de sujeitos com LFE severa na alta intensidade do exercício; 2) O GDM apresentou redução da capacidade aeróbica quando comparado com o GC; 3) Não existe correlação entre a LFE e a capacidade aeróbia no GDM.

3.4.1 Novidade do estudo

Para o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avaliou a LFE pelo método da AFV em indivíduos com DM, e se isto pode ser considerado como um possível fator para a redução da capacidade aeróbia nessa população. No entanto, os resultados mostraram que apesar do GDM ter apresentado redução na capacidade aeróbia, eles exibiram LFE semelhante ao GC em moderada intensidade de exercício, apesar de apresentar número maior de indivíduos com LFE severa na alta intensidade de exercício.

Além disso, não houve relação entre LFE e capacidade aeróbia nessa população em ambas as intensidades de exercício. No entanto, a LFE no GDM foi influenciada pela intensidade do exercício, ou seja, os diabéticos apresentaram maior %EFL em alta do que em moderada intensidade de exercício. Além disso, a amostra não continha indivíduos fumantes ou com histórico de tabagismo e indivíduos com NAC. O tabagismo e NAC poderiam ser viés no presente estudo devido à influência na função pulmonar (WALTER et al, 2003) e as alterações das respostas cardiovasculares e respiratórias durante o exercício, respectivamente (BOULTON et al, 2005).

3.4.2 Características da população estudada

Embora as variáveis massa corporal e estatura não apresentem diferenças estatisticamente significativas, o IMC apresentou. É comum este índice apresentar-se maior em indivíduos diabéticos porque a obesidade é um importante fator de risco para desenvolver o DM (ADA, 2015). Estudos prévios demonstraram que há relação negativa do IMC com a função pulmonar quando esse índice apresenta-se acima de 45 Kg/m² (D'AVILA MELO et al, 2011). No entanto, no presente estudo não foi incluído na amostra indivíduos com esse grau de obesidade.

Em relação aos exames laboratoriais, os grupos apresentaram diferenças estatisticamente significativas para HbA1c e glicemia de jejum, como esperado devido fisiopatologia do diabetes (ADA, 2015). Quanto aos níveis da proteína C-reativa (PCR) no plasma, apesar de estudos anteriores mostrarem que indivíduos diabéticos apresentam níveis elevados (MCGAVOCK et al, 2004; KING et al, 2003) e que estes estão associados ao comprometimento da função pulmonar (DENNIS et al, 2010), no presente estudo os indivíduos do GDM apresentaram valores normais para este marcador inflamatório sistêmico. Esse resultado corrobora com o estudo de Francisco et al (2014).

3.4.3 TECP

A FC de repouso foi maior no GDM do que no GC possivelmente devido ao prejuízo da modulação vagal em indivíduos com DM (MOURA-TONELLO et al, 2014). Já no LAV a FC é semelhante em ambos os grupos, porém o GC atinge esse limiar com uma carga de trabalho mais alta que o GDM. No pico do exercício, o GC apresentou FC maior do que GDM (aproximadamente 90% e 81% da FC máxima

prevista em relação à idade, respectivamente) e com uma maior carga de trabalho. Esses resultados mostram que com estímulo estressor máximo o comportamento da FC e as cargas atingidas no LAV e no pico do exercício são diferentes entre os grupos e isso ocorre possivelmente devido a menor capacidade aeróbica dos indivíduos do GDM (REGENSTEINER et al, 2009). Estudo prévio (FRANCISCO et al, 2014) também observou menor capacidade aeróbica em indivíduos não tabagistas com DM. Além disso, essa capacidade aeróbica reduzida refletiu também em valores inferiores de VE e VCO₂ no LAV e no pico do exercício no GDM quando comparado com o GC. Como a capacidade aeróbica é avaliada pelo VO₂pico, o qual foi calculado pela equação de Fick como o produto da FC, do volume sistólico e a diferença arteriovenosa de oxigênio no pico do exercício (BALADY et al, 2010) pela massa corporal, a redução dessa variável reflete no menor transporte e utilização de oxigênio, e menor função cardíaca, sugerindo que indivíduos com DM apresentam redução dos ajustes cardiovasculares a um aumento da carga de trabalho (REGENSTEINER et al, 2009).

Em relação a PAS, o GDM apresentou maiores valores no LAV do que o GC e isto provavelmente está relacionado com o efeito do diabetes na pressão arterial durante o exercício que foi encontrado em estudos recentes (PINTO et al, 2014; SCOTT et al, 2008). O presente estudo também observou que o GDM apresentou um prejuízo da PC, que é calculada como o produto do VO₂pico com PAS pico, e redução do OUES que reflete as capacidades funcionais dos sistemas cardiovascular, respiratório e muscular durante o exercício (BABA et al, 1996). Estes resultados mostraram que a deficiência em um ou mais destes sistemas diminuem a capacidade aeróbia no GDM.

3.4.4 Teste de força muscular respiratória e de função pulmonar

Estudo prévio mostrou que o declínio da força muscular respiratória ocorre em paralelo com o declínio dos volumes pulmonares (FUSO et al, 2012). No entanto, no presente estudo, apesar da diferença entre os grupos para os valores PImáx e PEmáx, todos os indivíduos apresentaram valores normais. Além disso, no teste de função pulmonar não houve diferença entre os grupos para VVM, que reflete também a força muscular respiratória e resistência (FUSO et al, 2012). E apesar das diferenças significativas entre os grupos para porcentagem do predito da CVF, para o valor absoluto e porcentagem do predito do VRE, os valores obtidos para todas as variáveis foram normais em ambos os grupos. Ainda, os achados do presente estudo corroboram com estudo prévio, que mostrou que os indivíduos com DM não apresentaram alterações na função pulmonar e da força muscular respiratória em repouso, ou seja, as alterações pulmonares devido ao DM apresentam-se de forma subclínica (FRANCISCO et al, 2014).

3.4.5 TECCs e LFE

Os TECC foram realizados para avaliar a LFE em moderada e alta intensidade de exercício. Como o GDM tinha capacidade aeróbica baixa, a carga de trabalho do LAV no TECP foi menor e, conseqüentemente, as cargas de trabalho na moderada e alta intensidade de exercício foram inferiores ao GC. As cargas de trabalho constantes apresentaram efeito da intensidade, independente do grupo, ou seja, houve diferença entre as cargas da moderada e da alta intensidade. Este resultado foi semelhante ao estudo de Baldi e colaboradores (2003). E como conseqüência do valor da carga de trabalho, independente do grupo, a FC durante o pico de exercício foi maior em alta do

que em moderada intensidade de exercício. Assim, GDM apresentou valores mais baixos para a FC, independente da intensidade do exercício, corroborando com estudos anteriores (BALDI et al, 2003; BRASSARD et al, 2006; FUJITA et al, 1990).

A PAS e a PAD, independente do grupo apresentaram diferenças entre as intensidades porque a PAS aumenta na proporção que aumenta a carga de trabalho (WASSERMAN et al, 1999). Já a PAD, apesar dos grupos não apresentarem diferença no repouso, a PAD pico durante o exercício foi menor no GDM do que no GC independente da intensidade (Tabela 4), o que corrobora com estudos prévios que mostraram que medidas do repouso não representam as condições cardíacas durante o exercício (FLEG et al, 1995; FUJITA et al, 1990).

O VC apresentou o efeito da intensidade do exercício, uma vez que o mesmo aumenta de acordo com a carga de trabalho (WASSERMAN et al, 1999). Além disso, o GDM apresentou menor VC do que o GC, possivelmente devido a menor capacidade aeróbica do GDM, que atingiu o LAV com uma menor carga de trabalho e conseqüentemente uma menor carga constante tanto para o TECC de moderada quanto de alta intensidade e assim menor VC. Com relação a FR, houve diferença entre a moderada e alta intensidade de exercício para ambos grupos. O VO_{2pico} durante os TECC foi estatisticamente diferente entre as intensidades de exercício para ambos os grupos (FUSO et al, 2012). Observa-se ainda que o VO_{2pico} durante o TECC na alta intensidade apresentou valores semelhantes ao VO_2 atingido no pico do exercício do TECP, comprovando que um exercício de carga constante a 125% do LAV é um exercício de alta intensidade que exige maior demanda do organismo para executá-lo (KARSTEN et al, 2012).

Em relação a LFE, não houve diferença entre os grupos na moderada intensidade, isto é, GDM apresentou comportamento similar ao GC para essa

intensidade. No entanto, houve diferença significativa entre os grupos para a distribuição dos indivíduos com LFE, de acordo com a classificação baseada no estudo de Johnson e colaboradores (1999), durante a alta intensidade de exercício. Este resultado foi devido ao GDM apresentar maior número de indivíduos com severa LFE do que GC nessa intensidade. Além disso, as porcentagens da LFE foram significativamente maiores em alta do que em moderada intensidade para ambos os grupos. Este resultado mostra que a LFE no GDM foi influenciada pela intensidade de exercício, como foi encontrado para sujeitos saudáveis em estudos prévios (KARSTEN et al, 2012; DOMINELLI et al, 2011). Esta resposta está relacionada com a alta intensidade de exercício que conseqüentemente geraram altos esforços ventilatórios pelo aumento dos valores do VC, da FEFmáx e da FIFmáx quando comparado com a intensidade moderada (KARSTEN et al, 2012).

Além disso, não houve correlação entre a LFE e a capacidade aeróbica no GDM, isto é, a LFE não foi um fator responsável para redução da capacidade aeróbica em indivíduos com DM. Ressalta-se, que a amostra incluída no presente estudo não teve fatores que poderiam influenciar as respostas cardiorrespiratórias durante o exercício, como a NAC e/ou histórico de tabagismo (BOULTON et al, 2005; WALTER et al, 2003). Entretanto, os resultados do presente estudo mostraram alterações nas variáveis OUES e PC. O OUES reflete a eficiência ventilatória e sua redução tem sido relacionada com dano na extração e utilização do oxigênio durante o exercício (BABA et al, 1996; BABA et al, 1999). A PC reflete componentes centrais e periféricos da potência cardíaca (COHEN-SOLAL et al, 2002). Além disso, houve relação negativa entre o VO_{2pico} e duração do DM, ou seja, quanto mais tempo de duração do DM menor o VO_{2pico} . Assim, os resultados do presente estudo sugerem que a possível redução da capacidade aeróbica no GDM pode ser explicada pela exposição à

hiperglicemia em longo prazo. Essa hiperglicemia crônica pode levar a uma disfunção endotelial e vascular (FANG et al, 2005), bem como, ao espessamento do epitélio alveolar e da lâmina basal do capilar pulmonar (BABA et al, 1999; BENBASSAT et al, 2001), desencadeando possíveis alterações subclínicas pulmonares. Ainda, pode levar ao prejuízo nos ajustes circulatórios durante o exercício (PINTO et al, 2014) que pode refletir na insuficiência do débito cardíaco durante o exercício levando a um atenuado fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos em contração (WEYNAND et al, 1999). No entanto, essas possíveis alterações não influenciaram a função pulmonar de repouso e durante o exercício (a LFE), mas elas podem estar relacionadas à baixa capacidade aeróbica (VO₂) durante o exercício de carga incremental e constante no GDM do presente estudo. Isto deve ser esclarecido em estudos futuros.

3.4.6 Limitação do estudo

A principal limitação do presente estudo foi a ausência da pletismografia corporal para avaliar variáveis como volumes pulmonares final da inspiração e final da expiração. No entanto, os resultados apresentados foram importantes porque a avaliação da LFE em indivíduos com DM trouxe melhor compreensão das respostas ventilatórias durante o exercício, podendo auxiliar na prescrição de exercícios para reabilitação cardiopulmonar da população estudada.

3.5. CONCLUSÃO

Indivíduos com DM não tabagistas e sem neuropatia autonômica cardiovascular apresentaram menor capacidade aeróbica, entretanto isto não foi relacionado com a LFE. Além disso, GDM apresentou resposta similar para porcentagem da LFE durante

moderada intensidade de exercício, apesar de ter apresentado maior número de indivíduos com classificação severa de LFE em alta intensidade.

3.6 REFERÊNCIAS

1. BORG, G.A.V. Psychophysical basis of perceived exertion. **Med. Sci. Sports. Exerc.**, v.14, p. 377-381,1982.
2. NOVAIS, L.D.; SILVA, E.; SIMÕES, R.P.; SAKABE, D.I.; MARTINS, L.E.B.; OLIVEIRA, L.; et al. Anaerobic threshold by mathematical model in healthy and post-myocardial infarction man. **Int J Sports Med.**, v.37, n.2, p.112-8, 2016.
3. REGENSTEINER, J.G.; GROVES, B.M.; BAUER, T.A.; REUSCH, J.E.B.; SMITH, S.C.; WOLFEL, E.E. Recently diagnosed type 2 diabetes mellitus adversely affects cardiac function during exercise. **Diabetes**, v.51, n.2, p.A59.
4. REUSCH, J.E.B.; BRIDENSTINE, M.; REGENSTEINER, J.G. Type 2 diabetes mellitus and exercise impairment. **Endocrine and Metabolic Disorders**, v.14, n.1, p.77–86, 2013.
3. WASSERMAN, K.; HANSEN, J.E.; SUE, D.Y.; WHIPP, D.J.; CASABURI, R. **Principles of Exercise Testing and Interpretation**. Philadelphia: Lea & Febiger. 1999.
4. APARNA A. Pulmonary function tests in type 2 diabetics and non-diabetic people – A comparative study. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 7, n.8, p. 1606-1608, 2013.
5. BRASSARD, P.; FERLAND, A.; BOGATY, P.; DESMEULES, M.; JOBIN, J.; POIRIER, P. Influence of glycemic control on pulmonary function and heart rate in response to exercise in subjects with type 2 diabetes mellitus. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 55, p. 1532-1537, 2006.
6. DAVIS, T.M.E.; KNUIMAN, M.; KENDALL, P.; VU, H.; DAVIS, W.A. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. **Diabetes Res Clin Pract.**, v.5, p.153–159, 2000.
7. DAVIS, W.A.; KNUIMAN, M.; KENDALL, P.; GRANGE, V.; DAVIS, T.M.; FREMANTLE DIABETES STUDY. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. **Diabetes Care**, v.27, n.3, p. 752-7, 2004.

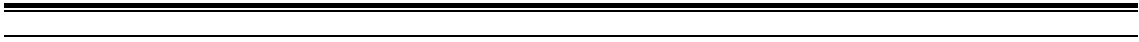
-
-
8. BENBASSAT, C.A.; STERN, E.; KRAMER, M.; LEBZELTER, J.; BLUM, I.; FINK, G. Pulmonary function in patients with diabetes mellitus. **Am J Med Sci** **2001**, v. 322, p. 127-132.
 9. FRANCISCO, C.O.; CATAI, A.M.; MOURA-TONELLO, S.C.G.; LOPES, S.L.B.; BENZE, B.G.; DEL VALE, A.M.; LEAL, A.M.O. Cardiorespiratory fitness, pulmonary function and C-reactive protein levels in nonsmoking individuals with diabetes. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.47, n.5, p. 426-431, 2014.
 10. KARSTEN M, NEVES LM, NEVES VR, BELTRAME T, BORGHI-SILVA A, AGOSTONI P, et al. Recent myocardial infarction patients present ventilatory limitation during aerobic exercise. **Int J Cardiol.**, v.161, n.3, p.180-1, 2012.
 11. DOMINELLI, P.B.; GUENETTE, J.A.; WILKIE, S.S.; FOSTER, G.E; SHEEL, A.W. Determinants of expiratory flow limitation in healthy women during exercise. **Med Sci Sports Exerc.**, v.43, n.9, p.1666-74, 2011.
 13. GUENETTE, J.A.; WITT, J.D.; MCKENZIE, D.C.; ROAD, J.D.; SHEEL, A.W. Respiratory mechanics during exercise in endurance trained men and women. **J Physiol.**, v.581,(Pt 3), p.1309-22, 2007.
 14. SHELL, A.W.; GUENETTE, J.A. Mechanics of breathing during exercise in men and women: sex versus body size differences? **Exerc. Sport Sci. Rev.**, v.36, n.3, p.128-134, 2008.
 15. JOHNSON, B.D.; WEISMAN, I.M.; ZABALLOS, R.J.; BECK, K.C. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. **Chest.** v. 166, n. 2, p. 488–503, 1999.
 16. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, supl 1, p.S1-S94, 2015.
 17. AMERICAN HEART ASSOCIATION. Committee on Exercise. **Exercise testing and training of apparently healthy individuals: a handbook for physicians**. Dallas: American Heart Association. 1972.
 18. MILLER, M.R.; HANKINSON, J.; BRUSASCO, V.; BURGOS, F.; CASABURI, R.; COATES, A.; CRAPO, R.; ENRIGHT, P.; VAN DER GRINTEN, C.P.; GUSTAFSSON, P.; JENSEN, R.; JOHNSON, D.C.; MACINTYRE, N.; MCKAY, R.; NAVAJAS, D.; PEDERSEN, O.F.;

-
-
- PELLEGRINO, R.; VIEGI, G.; WANGER, J.; ATS/ERS Task Force. Standardization of spirometry. **Eur Respir J.** v.26, p.319-338, 2005.
19. HARRISS, D.J.; ATKINSON, G. Ethical Standards on Sport and Exercise Science Research: 2014 update. **Int J Sports Med.**, v.34, p.1025-1028, 2013.
20. BOULTON, A.J.M.; VINIK, A.I.; AREZZO, J.C.; BRIL, V.; FELDMAN, E.L.; FREEMAN, R.; MALIK, R.A.; MASER, R.E.; SOSENKO, J.M.; ZIEGLER, D. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v.28, p.956-962, 2005.
20. AMERICAN THORACIC SOCIETY/ EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.166, p.518-624, 2002.
21. NEDER, J.A.; ANDREONI, S.; LERARIO, M.C.; NERY, L.E. Reference values for lung function tests II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Braz J Med Biol Res.**, v.32, n.6, p.719-27, 1999.
22. BALADY, G.J.; ARENA, R.; SIETSEMA, K.; MYERS, J.; COKE, L.; FLETCHER, G.F.; FORMAN, D.; FRANKLIN, B.; GUAZZI, M.; GULATI, M.; KETHEYIAN, S.J.; LAVIE, C.J.; MACKO, R.; MANCINI, D.; MILANI, R.V. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 122, p. 191-225, 2010.
23. HIGA, M.N.; SILVA, E.; NEVES, V.F.C.; CATAI, A.M.; GALLO JR, L.; SILVA DE SÁ, M.F. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. **Braz J Med Biol Res.**, v.40, n.4, p.501-508, 2007.
24. NEVES, L.M.T.; KARSTEN, M.; NEVES, V.R.; BELTRAME, T.; BORGHI-SILVA, A.; CATAI, A.M. Relationship between inspiratory muscle capacity and peak exercise. **Heart Lung.**, v.41, n.2, p.137-145, 2012.
25. CATAI, A.M.; CHACON-MIKAHIL, M.P.; MARTINELLI, F.S.; FORTI, V.A.; SILVA, E.; GOLFETTI, R.; MARTINS, L.E.; SZRAJER, J.S.; WANDERLEY, J.S.; LIMA-FILHO, E.C.; MILAN, L.A.; MARIN-NETO, J.A.; MACIEL, B.C.; GALLO-JUNIOR, L. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of

-
-
- young and middle-aged healthy men. **Braz J Med Biol Res.**, v.35, n.6, p.741-752, 2002.
26. SUN, X.G.; HANSEN, E.J.; GARATACHEA, N.; STORER, T.W.; WASSERMAN, K. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.166, n.11, p.1443-1448, 2002.
27. BABA, R.; NAGASHIMA, M.; GOTO, M.; NAGANO, Y.; YOKOTA, M.; TAUCHI, N.; NISHIBATA, K. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. **J Am Coll Cardiol**, v.28, p.1567–1572, 1996.
28. COHEN-SOLAL, A.; TABET, J.Y.; LOGEART, D.; BOURGOIN, P.; TOKMAKOVA, M.; DAHAN, M.; A noninvasively determined surrogate of cardiac power (‘circulatory power’) at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. **Eur Heart J.**, v.23, n.10, p.806-814, 2002.
29. FORMAN, D.E.; GUAZZI, M.; MYERS, J.; CHASE, P.; BENSIMHON, D.; CAHALIN, L.P.; et al. A novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. **Circ Heart Fail.**, v.5, n.5, p.621-626, 2012.
30. GUENETTE, J.A.; DOMINELLI, P.B.; REEVE, S.S.; DURKIN, C.M.; EVES, N.D.; SHEEL, A.W. Effect of thoracic gas compression and bronchodilation on the assesment of expiratory flow limitation during exercise in healthy humans. **Respir. Physiol. Neurobiol.**, v.170, p.279–286, 2010.
31. PEREIRA, A.C. Consenso de Espirometria. **J. Pneumol.**, v.28, n.3, 2002.
32. JOHNSON, B.D.; REDDAN, W.G.; PEGELOW, D.F.; SEOW, K.C.; DEMPSEY, J.A. Flow limitation and regulation of function residual capacity during exercise in a physically active aging population. **Am Rev Respir Dis.**, v.143, p.960–967, 1991.
33. DECHARK, P.A., STAGER, J.M.; TANNER, D.A.; CHAPMAN, R.F. Expiratory flow limitation confounds ventilatory response during exercise in athletes. **MSSE.**, p.1873-1879, 2000.
34. WALTER, R. E.; BEISER, A.; GIVELBER, R.J.; O’CONNOR, G.T.; GOTTLIEB, D. J. Association between Glycemic State and Lung Function. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.**, v.167, n.6, p.911-916, 2003.

-
-
35. D'AVILA MELO, S.M.; MELO, V.A.; MENEZES FILHO, R.S.; SANTOS, F.A. Effects of progressive increase in body weight on lung function in six groups of body mass index. **Rev Assoc Med Bras.**, v.57, p.509-515, 2011.
 36. MCGAVOCK, J.M.; MANDIC, S.; VONDER MUHLL, I.; LEWANCZUK, R.Z.; QUINNEY, H.A.; TAYLOR, D.A.; et al. Low cardiorespiratory fitness is associated with elevated C-reactive protein levels in women with type 2 diabetes. **Diabetes Care.**, v.27, p.320-325, 2004.
 37. KING, D.E.; MAINOUS, A.G.; BUCHANAN, T.A.; PEARSON, W.S. C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. **Diabetes Care.**, v.26, p.1535-1539, 2003.
 38. DENNIS, R.J.; MALDONADO, D.; ROJAS, M.X.; ASCHNER, P.; RONDÓN, M.; CHARRY, L.; CASAS, A. Inadequate glucose control in type 2 diabetes is associated with impaired lung function and systemic inflammation: a cross-sectional study. **BMC Pulm Med.**, v.26, p.10-38, 2010.
 39. MOURA-TONELLO SC, TAKAHASHI AC, FRANCISCO CO, LOPES SL, DEL VALE AM, BORGHI-SILVA A, LEAL AM, MONTANO N, PORTA A, CATAI AM. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. **Diabet Metab Syndrome**, v.6, p.13, 2014.
 40. PINTO, T.E.; GUSSO, S.; HOFMAN, P.; DERRAIK, J.G.B.; HORNUNG, T.S.; CUTFIELD, W.S.; BALDI, J.C. Systolic and diastolic abnormalities reduced the cardiac response to exercise in adolescents with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v.37, p.1439-1446, 2014.
 41. SCOTT, J.A.; COOMBES, J.S.; PRINS, J.B.; LEANO, R.L.; MARWICK, T.H.; SHARMAN, J.E. Patients with type 2 diabetes have exaggerated brachial and central exercise blood pressure: relation to left ventricular relative wall thickness. **American Journal of Hypertension**, v.21, n.6, p.715–721, 2008.
 42. REGENSTEINER, J.G.; BAUER, T.A.; REUSCH, J.E.; QUAIFE, R.A.; CHEN, M.Y.; SMITH, S.C.; MILLER, T.M.; GROVES, B.M.; WOLFEL, E.E. Cardiac dysfunction during exercise in uncomplicated type 2 diabetes. **Med Sci Sports Exerc.**, v.41, p.977–984, 2009.
 43. FUSO, L.; PITOCCHO, D.; LONGOBARDI, A.; ZUCCARDI, F.; CONTU, C.; POTUZZO, C.; BASSO, S.; VARONE, F.; GHIRLANDA, G.; INCALZI, R.A.

-
-
- Reduced respiratory muscle strength and endurance in type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Metab Res Rev.**, v.28, p.370-375, 2012.
44. BALDI, J.C.; AOINA, J.L.; OXENHAM, H.C.; BAGG, W.; DOUGHTY, R.N. Reduced exercise arteriovenous O₂ difference in Type 2 diabetes. **J Appl Physiol.**, v.94, p.1033-1038, 2003.
45. FUJITA, Y.; KAWAJI, K.; KANAMORI, A.; MATOBA, K.; YAJIMA, Y.; TAKEUCHI, A.; ISHII, K. Relationship between age adjusted heart rate and anaerobic threshold in estimating exercise intensity in diabetics. **Diabetes Res Clin Pract.**, v.8, p.69-74, 1990.
46. FLEG, J.L.; SHAPIRO, E.P.; O'CONNOR, F.; TAUBE, J.; GOLDBERG, A.P.; LAKATTA, E.G. Left ventricular diastolic filling performance in older male athletes. **JAMA.**, v.273, p.1371-1375, 1995.
47. PETERSON, L.R.; RINDER, M.R.; SCHECHTMAN, K.B.; SPINA, R.J.; GLOVER, K.L.; VILLAREAL, D.T.; EHSANI, A.A. Peak exercise stroke volume: associations with cardiac structure and diastolic function. **J Appl Physiol.**, v.94, p.1108-1114, 2003.
48. BABA, R.; NAGASHIMA, M.; NAGANO, Y.; IKOMA, M.; NISHIBATA, K. Role of the oxygen uptake efficiency slope in evaluating exercise tolerance. **Arch Dis Child.**, v.81, p.73-75, 1999.
49. FANG, Z.Y.; SHARMAN, J.; PRINS, J.B.; MARWICK, T.H. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care.**, v.28, p.1643-1648, 2005.
50. WEYNAND, B.; JONCKHEERE, A.; FRANS, A.; RAHIER, J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. **Respiration.**, v.66, p.14-19, 1999.
51. GREEN, S.; EGAÑA, M.; BALDI, J.C.; LAMBERTS, R.; REGENSTEINER, J.G. Cardiovascular control during exercise in type 2 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes Research.**, v.2015, n.11, p.ID 654204, 2015.



4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS



4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS

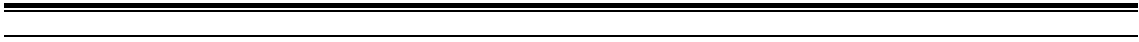
Os estudos apresentados na presente tese trouxeram contribuições quanto à compreensão complementar do funcionamento dos sistemas cardiovascular e pulmonar de indivíduos com DM. Para isso os estudos foram constituídos de um grupo de indivíduos diabéticos não tabagistas e sem histórico de tabagismo, e sem NAC e assintomáticos para outras neuropatias. O primeiro estudo utilizou a manobra postural ativa como um agente estressor do controle cardiovascular, e os índices das oscilações espontâneas do HP e da PAS para detectar disfunção autonômica cardiovascular. Enquanto que o segundo estudo, avaliou a LFE durante o exercício por meio do método de AFV em indivíduos com DM e verificou sua relação com a redução da capacidade aeróbica nessa população.

Assim, foi possível observar que os índices α_{AF} e α_{SEQ} foram sensíveis o suficiente para detectar e caracterizar a disfunção cardiovascular em pacientes com DM sem NAC e assintomáticos para qualquer outro tipo de neuropatia e que a DM por si só leva a um comprometimento da modulação vagal cardíaca afetando o controle da FC e do barorreflexo. Este resultado pode estar relacionado com os achados do segundo estudo em que foi possível observar que o grupo de indivíduos com DM apresentou redução da capacidade aeróbica com alterações nas variáveis OUES e PC durante o TECP. No entanto, não foi possível verificar relação entre a LFE e a redução da capacidade aeróbica nesses indivíduos, mas foi notável o maior número de indivíduos diabéticos com classificação severa de LFE em alta intensidade. Esses resultados nos faz sugerir que os indivíduos avaliados poderiam apresentar alterações subclínicas pulmonares e também possíveis alterações nos ajustes circulatórios durante o exercício,

as quais podem estar relacionadas a redução da capacidade aeróbica na população estudada.

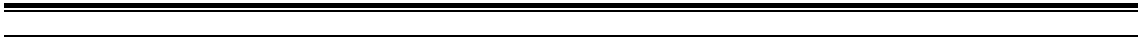
Dessa forma, os estudos abordados na presente tese apresentaram importantes contribuições para o aprimoramento do tratamento de indivíduos com DM, utilizando metodologia simples, como a mudança postural ativa, juntamente com a avaliação dos índices das oscilações do HP e da PAS para investigar o comprometimento do controle cardiovascular, bem como, o conhecimento que indivíduos com DM podem apresentar comprometimento vagal, possível comprometimento subclínico pulmonar e nos ajustes circulatórios durante o exercício, assim é possível elaborar uma melhor prescrição de exercícios para reabilitação cardiopulmonar dessa população.

Como desdobramentos futuros da presente tese será elaborado um terceiro manuscrito que terá o objetivo de avaliar a variabilidade QT na posição supina e durante a ortostática para complementar a avaliação da modulação simpática cardíaca de indivíduos com DM, além de caracterizarmos o comportamento da variabilidade QT nessa amostra de indivíduos que não apresentavam NAC e são assintomáticos para outras neuropatias. Ainda, um quarto manuscrito será elaborado e terá como objetivo avaliar as oscilações espontâneas do HP e da PAS antes e durante exercício de carga constante de moderada intensidade para avaliarmos os comprometimentos no controle cardiovascular durante o exercício, uma vez que o mesmo é um estressor do sistema cardiorrespiratório e musculoesquelético, bem como uma ferramenta terapêutica importante para essa população.



5. APÊNDICE





APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido





UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCB
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

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



Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico - NUPEF

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Você é convidado a participar da pesquisa “*Avaliação da função autonômica cardiovascular, cinética das variáveis cardiorrespiratórias e limitação ventilatória ao exercício físico em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2*”, que tem por finalidade avaliar e correlacionar a influência do diabetes sobre o coração, o pulmão, a capacidade de fazer exercício e sobre o sistema nervoso autonômico no coração. Essa pesquisa avaliará 45 homens, de 40 a 65 anos. Para fazer parte deste grupo você não pode ser tabagista, fazer consumo de bebidas alcoólicas ou drogas, ter alguma doença pulmonar ou isquemia miocárdica e/ou patologias cardiovasculares ao exame cardiológico e teste ergométrico clínico, ou doença que impossibilitasse o sujeito de permanecer em pé ou pedalar na bicicleta.

Os procedimentos da pesquisa são: na primeira sessão você comparecerá a Unidade de Saúde e Escola (USE) para realização de teste ergométrico com cardiologista e, se nenhuma alteração nos traçados do coração for identificada, você poderá dar continuidade nas seguintes avaliações: exames de sangue (hemograma, perfil lipídico, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulinemia e PCR-ultrassensível), teste cardiopulmonar na bicicleta ergométrica para avaliação da sua capacidade de fazer exercício, questionários de qualidade de vida, exames do coração em repouso (avaliação da frequência cardíaca e pressão arterial deitado e em pé, durante um teste de respiração profunda e lenta, e ao soltar o ar em uma pressão de 40mmHg por 15 segundos) e exames do pulmão durante um exercício leve e outro moderado em bicicleta ergométrica, com a carga calculado para você. Além disso, será avaliada a qualidade de vida por meio de questionários e a medida da espessura da camada médio-intimal das artérias carótidas por ultrassom com médico especialista que irá verificar presença ou ausência de placas na artéria do pescoço.

Os procedimentos serão realizados conforme sua disponibilidade e pelos menos 72 horas de descanso entre as sessões de exercício. As avaliações serão marcadas com antecedência e de acordo com a sua disponibilidade, respeitando o horário das 7:00 às 12:00

horas. Cada avaliação terá duração de aproximadamente uma hora e meia, podendo ser mais breve em alguns dias.

Sua participação nessa pesquisa consistirá em aceitar a realizar essas avaliações. A sua participação nesse estudo não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Os possíveis desconfortos e riscos que você poderá ter com a participação nessa pesquisa são: dor muscular, como as que ocorrem normalmente após uma atividade de exercícios, caracterizando uma situação comum que não acarretará problemas a sua saúde, intercorrências cardiovasculares como aumento excessivo da pressão arterial e frequência cardíaca ou presença de arritmias cardíacas durante o exercício. O monitoramento de todas as variáveis descritas e a prescrição individualizada do exercício minimiza a possibilidade de intercorrências cardiovasculares. Caso algum destes sinais surgirem durante o exercício, ou se você apresentar sensações como tontura, palidez, sudorese intensa, dor ou qualquer outro sinal ou sintoma o exercício será interrompido imediatamente.

Os benefícios que você terá com a sua participação nessa pesquisa são: realizar exames de alto custo e difícil disponibilidade no SUS; saber como estão as células do sangue (hemograma), o nível do seu colesterol, a quantidade de açúcar e insulina no sangue; conhecer detalhadamente como estão funcionando o seu coração e pulmão; saber sobre a sua capacidade de fazer exercício; Se você é diabético: os resultados podem contribuir para o melhor controle do diabetes na sua vida, para orientar sobre a quantidade de atividade física que poderá realizar e que auxiliará a melhorar a sua qualidade de vida. Se você não é diabético: os resultados podem contribuir para a manutenção de sua saúde com orientações sobre atividade física.

Todas as informações obtidas durante as avaliações e os exames de sangue serão mantidas em sigilo. Além disso, essas informações não poderão ser consultadas por pessoas não ligadas ao estudo sem a sua autorização expressa por escrito. As informações serão usadas, exclusivamente, para fins científicos, sem que você precise ser identificado.

Você não terá qualquer tipo de despesa para participar da pesquisa e, nada será pago por sua participação.

Você tem a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos e benefícios e de outras situações relacionadas a pesquisa. Além disso, os pesquisadores responsáveis se comprometem a fornecer todos os resultados de suas avaliações, de exames de sangue e informações atualizadas sobre o estudo. Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para permitir a sua participação nesta pesquisa. Portanto, preencha os itens que seguem:

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

São Carlos, ____ de _____ de _____.

Assinatura do participante: _____

Assinatura dos responsáveis:

Ms. Sílvia C. G. Moura Tonello: _____

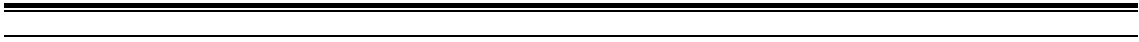
Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia.

Tel: (016) 98103-0202/ 3351-8705/ e-mail: silvinhacgmoura@gmail.com

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

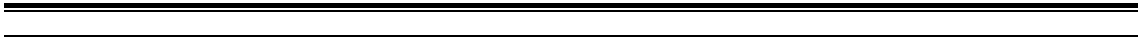
Chefe do Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico e do Lab. De Fisioterapia Cardiovascular/ UFSCar.

Tel: (016) 3306-6707 / e-mail: mcatai@ufscar.br



6. ANEXOS





ANEXO A

**Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade
Federal de São Carlos**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da função autonômica cardiovascular, cinética das variáveis cardiorrespiratórias e limitação ventilatória ao exercício físico em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2

Pesquisador: Aparecida Maria Catai

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 35068814.2.0000.5504

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Carlos/UFSCar

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 869.226

Data da Relatoria: 10/11/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo prospectivo, experimental, transversal, tipo caso controle, com abordagem quantiqualitativa. Serão selecionados 45 voluntários, do sexo masculino, na faixa etária de 40 a 65 anos, que serão divididos em três grupos: (1) portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sem neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), (2) portadores de DM2 com NAC e (3) grupo controle com pessoas saudáveis. Os voluntários serão submetidos à aplicação de questionários para avaliação da qualidade de vida, avaliação fisioterápica (anamnese e exame físico), avaliação médica (prévia ao experimento) por cardiologista (avaliação clínica, eletrocardiograma de repouso e teste ergométrico), exames sanguíneos, avaliação das pressões respiratórias máximas (expiratória e inspiratória), avaliação da medida da espessura da camada médio-intimal das carótidas por ultrassonografia e serão submetidos a testes autonômicos e a um teste de carga constante (bicicleta ergométrica).

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo principal é avaliar e correlacionar a função autonômica cardiovascular, a cinética das variáveis cardiorrespiratórias e limitação ventilatória ao exercício físico em indivíduos com DM2.

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

Continuação do Parecer: 869.226

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora aponta como riscos aos participantes: dor muscular e intercorrências cardiovasculares como aumento excessivo da pressão arterial e frequência cardíaca ou presença de arritmias cardíacas durante o exercício. Como benefício direto, assinala que este estudo poderá prover aos pacientes, exames de alto custo e difícil disponibilidade no SUS, além de poder contribuir para o melhor controle do diabetes ou com a manutenção de sua saúde (para indivíduos diabéticos), bem como na orientação sobre atividade física que poderá realizar e que auxiliará a melhorar da qualidade de vida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa possui relevância à área em questão. O cronograma está adequado. Foi esclarecido como se dará o recrutamento dos voluntários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A Folha de Rosto foi adequadamente preenchida e está assinada. O TCLE foi apresentado, contendo as informações necessárias. Os termos de autorização dos locais onde serão realizados os estudos foram apresentados.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram resolvidas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado.

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

UF: SP

Telefone: (16)3351-9683

CEP: 13.565-905

Município: SAO CARLOS

E-mail: cephumanos@ufscar.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



Continuação do Parecer: 869.226

SAO CARLOS, 12 de Novembro de 2014

Assinado por:
Ricardo Carneiro Borra
(Coordenador)

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

Página 03 de 03

ANEXO B

Comprovante de publicação do Estudo I na PlosOne.

Cardiovascular variability analysis and barorreflex estimation in patients with type 2 diabetes in absence of any manifest neuropathy.

RESEARCH ARTICLE

Cardiovascular Variability Analysis and Baroreflex Estimation in Patients with Type 2 Diabetes in Absence of Any Manifest Neuropathy

Sílvia Cristina Garcia de Moura-Tonello¹, Alberto Porta^{2,3}, Andrea Marchi⁴, Alessandra de Almeida Fagundes¹, Cristina de Oliveira Francisco¹, Patrícia Rehder-Santos¹, Juliana Cristina Milan-Mattos¹, Rodrigo Polaquini Simões¹, Mariana de Oliveira Gois¹, Aparecida Maria Catai^{1*}

1 Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, São Carlos, Brazil, **2** Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan, Milan, Italy, **3** Department of cardiothoracic, Vascular Anesthesia and Intensive Care, IRCCS Policlinico San Donato, Milan, Italy, **4** Department of Electronics Information and Bioengineering, Politecnico di Milano, Milan, Italy

* mcatai@ufscar.br



CrossMark
click for updates

OPEN ACCESS

Citation: de Moura-Tonello SCG, Porta A, Marchi A, de Almeida Fagundes A, Francisco CO, Rehder-Santos P, et al. (2016) Cardiovascular Variability Analysis and Baroreflex Estimation in Patients with Type 2 Diabetes in Absence of Any Manifest Neuropathy. PLoS ONE 11(3): e0148903. doi:10.1371/journal.pone.0148903

Editor: Tohru Minamino, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, JAPAN

Received: October 30, 2015

Accepted: January 24, 2016

Published: March 17, 2016

Copyright: © 2016 de Moura-Tonello et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All the manuscript data are available on the Dryad repository (<http://dx.doi.org/10.5061/dryad.5d8jv1f>).

Funding: The research was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, AUXPE-CSF-PVE, #23038.007721/2013-4) to Aparecida M. Catai and Alberto Porta, CAPES (#99999.007781/2014-08) to Sílvia Cristina Garcia Moura-Tonello and São Paulo Foundation for Research Support/ Brasil (FAPESP, #2010/52070-4 and #2013/07853-3) to Aparecida M.

Abstract

Introduction

Indexes derived from spontaneous heart period (HP) and systolic arterial pressure (SAP) fluctuations can detect autonomic dysfunction in individuals with type 2 diabetes mellitus (DM) associated to cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) or other neuropathies. It is unknown whether HP and SAP variability indexes are sensitive enough to detect the autonomic dysfunction in DM patients without CAN and other neuropathies.

Methods

We evaluated 68 males aged between 40 and 65 years. The group was composed by DM type 2 DM with no manifest neuropathy (n = 34) and healthy (H) subjects (n = 34). The protocol consisted of 15 minutes of recording of HP and SAP variabilities at rest in supine position (REST) and after active standing (STAND). The HP power in the high frequency band (HF, from 0.15 to 0.5 Hz), the SAP power in the low frequency band (LF, from 0.04 to 0.15 Hz) and BRS estimated via spectral approach and sequence method were computed.

Results

The HF power of HP was lower in DM patients than in H subjects, while the two groups exhibited comparable HF power of HP during STAND. The LF power of SAP was similar in DM and H groups at REST and increased during STAND in both groups. BRSs estimated in the HF band and via baroreflex sequence method were lower in DM than in H and they decreased further during STAND in both populations.

Catal. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Conclusion

Results suggest that vagal control of heart rate and cardiac baroreflex control was impaired in type 2 DM, while sympathetic control directed to vessels, sympathetic and baroreflex response to STAND were preserved. Cardiovascular variability indexes are sensitive enough to typify the early, peculiar signs of autonomic dysfunction in type-2 DM patients well before CAN becomes manifest.

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (DM) has increased its prevalence worldwide and it has been considered as a public health problem due to its huge impact on the life quality and expectancy of the individual and on the community in relation to the high cost of its control, management and treatment [1,2]. When type 2 DM is associated to cardiovascular autonomic neuropathy (CAN), an autonomic dysfunction is expected and usually detected [3–8]. However, it is unknown whether the autonomic dysfunction should be considered a consequence of the manifestation of neuropathy or a primary effect of type 2 DM and, if an autonomic dysfunction can be exclusively linked to type 2 DM, it can be detected via the analysis of the spontaneous fluctuations of heart period (HP) and systolic arterial pressure (SAP) [9].

The early diagnosis of the autonomic dysfunction is very important and it must be done preferably before CAN become manifest to favor its early management and prevention of serious consequences including the risk of cardiovascular morbidity and mortality [10]. Some studies showed that indexes derived from spontaneous fluctuations of HP and SAP, including univariate and bivariate markers, have a higher sensitivity and specificity than conventional autonomic function tests in detecting the autonomic dysfunction in DM patients [3–5]. Indeed, spectral HP and SAP indexes and BRS estimates were found to be significantly modified in DM individuals [3,6–8].

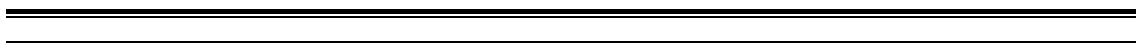
In this context, studies evaluating the autonomic function in individuals with type 2 DM without CAN and asymptomatic for any other type of neuropathy might be important to clarify the primary effect of type 2 DM on the cardiovascular control and facilitate the early management of this pathology. Therefore, we hypothesized that autonomic indexes derived from SAP and HP spontaneous fluctuations in individuals with type 2 DM without CAN and asymptomatic for any other type of neuropathy can indicate the early impairment of the cardiac control.

According to the hypothesis we computed spectral HP and SAP variability indexes and BRS estimates [11–13] in individuals with type 2 DM without CAN and asymptomatic for any other type of neuropathy at rest in supine position (REST) and during active standing (STAND). STAND was exploited to probe the ability of the cardiovascular control to cope with a typical stressor of the cardiovascular system (i.e. the reduction of the venous return in relation to the modification of posture) via a vagal inhibition and sympathetic activation [14–17].

Materials and Methods

Population

We evaluated 68 males, aged between 40 and 65 years (Table 1). Table 2 reported the medications relevant to the considered population. The group was composed by patients with DM without neuropathy (n = 34) and healthy (H) subjects (n = 34). They were all non-smokers and



ANEXO C

**Comprovante de submissão do Estudo II ao International Journal of Sports
Medicine.**

*Expiratory flow limitation is responsible by reduction in the aerobic capacity of men
with type 2 diabetes*



Manuscript submitted to editorial office



Expiratory flow limitation is responsible by reduction in the aerobic capacity of men with type 2 diabetes?

Journal:	<i>International Journal of Sports Medicine</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Training & Testing
Key word:	exercise test, ventilatory function, cardiopulmonary exercise testing
Abstract:	<p>There are not studies that evaluated the expiratory flow limitation (EFL) during exercise in type 2 diabetes (DM) and its relationship with the impaired aerobic capacity. Therefore, the aim of this study was to evaluate the EFL using the expiratory flow-volume loop (EFVL) during two intensities of exercise, and additionally assess if it is related to the reduction of aerobic capacity in DM. Forty men, aged between 40 and 65 years, were evaluated and equally divided in two groups matched for age, i.e. subjects with DM (DMG); and control group (CG). Initially, they performed a cardiopulmonary exercise testing (CPET). After this, they underwent two constant load tests (CWETs) at moderate and high intensity exercise in order to evaluate and classify the EFL. Statistical tests were applied and $p < 0.05$ was considered as significant. No relationship between EFL and aerobic capacity was observed despite of the DMG presented lower aerobic capacity in CPET and CWETs. However, DMG and CG presented similar EFL in moderate intensity, but DMG showed a higher number of individuals with a severe EFL classification in high intensity of exercise than CG. In conclusion, the lower aerobic capacity in DM not related to EFL.</p>

SCHOLARONE™
Manuscripts

Georg Thieme Verlag KG. P. O. Box 30 11 20, D-70451 Stuttgart, Germany. <http://www.thieme.de/fz/sportsmed/index.html>

Submission Confirmation

Print

Thank you for your submission

Submitted to

International Journal of Sports Medicine

Manuscript ID

IJSM-02-2016-5477-tt

Title

Expiratory flow limitation is responsible by reduction in the aerobic capacity of men with type 2 diabetes?

Authors

Moura-Tonello, Silvia
Rehder-Santos, Patricia
Minatel, Vinicius
Francisco, Cristina
Fagundes, Alessandra
Milan-Mattos, Juliana
Leal, Angela
Silva, Ester
Catai, Aparecida

Date Submitted

06-Feb-2016

08/02/2016

Gmail - International Journal of Sports Medicine - Manuscript ID IJSM-02-2016-5477-tt



International Journal of Sports Medicine - Manuscript ID IJSM-02-2016-5477-tt

tt

1 mensagem

ijsm.editorialoffice@thieme.de <ijsm.editorialoffice@thieme.de>
Para: mcatai@ufscar.br

6 de fevereiro de 2016 14:27

06-Feb-2016

Dear Dr.
Catai,

Thank you for the submission of your manuscript entitled "Expiratory flow limitation is responsible by reduction in the aerobic capacity of men with type 2 diabetes?" to the International Journal of Sports Medicine. Your manuscript will now go into the reviewing process.

Manuscript authors:

Moura-Tonello, Silvia; Rehder-Santos, Patricia; Minatel, Vinicius; Francisco, Cristina; Fagundes, Alessandra; Milan-Mattos, Juliana; Leal, Angela; Silva, Ester; Catai, Aparecida

The manuscript ID is IJSM-02-2016-5477-tt.

Please note that only the corresponding author should contact the Editorial Office or journal editors regarding this manuscript. When doing so, please be sure to refer to the manuscript ID.

To to update your account information and/or change your password, please log in to <http://mc.manuscriptcentral.com/ijsm> and click on "Edit Account" in the upper right of the browser window. Corresponding authors and co-authors can also log in to their Author Center to follow the status of the manuscript (<https://mc.manuscriptcentral.com/ijsm>).

Sincerely,
International Journal of Sports Medicine Editorial Office

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ui=2&ik=4ea14f690a&view=pt&search=inbox&th=152b7689f5736f99&siml=152b7689f5736f99>

1/1