



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



**“ASSOCIAÇÃO DE PRÉ-DIABETES COM MARCADORES
PRECOSES DE LESÃO CARDIOVASCULAR”**

STELLA MARIS FIRMINO

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

Orientadora:

Profa. Dra. Meliza Goi Roscani

Coorientadora:

Profa. Dra. Ângela M. O. Leal

***Apoio PPGBiotec e CAPES**

**São Carlos
2021**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado da candidata Stella Maris Firmino, realizada em 16/04/2021.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Meliza Goi Roscani (UFSCar)

Profa. Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan (UNESP)

Prof. Dr. Pericles Sidnei Salmazo (PUC-SP)

Profa. Dra. Audrey Borghi e Silva (UFSCar)

Profa. Dra. Adriana Sanches Garcia de Araujo (UFSCar)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

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

" O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 (FAPESP); J.P.G # 2019 / 08945-0, F.Y.Y # 2019 / 10011-6; CNPq-PIBIC (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e PPGBIOTEC. "

“Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, autor de meu destino, meu guia, socorro presente na hora da angústia, ao meu pai Geraldo, “In Memoriam” por ter sido um exemplo na minha vida, a minha mãe Antoninha que sempre esteve do meu lado apoiando e incentivando essa jornada e aos meus irmãos pelo carinho e ajuda em tudo da minha vida. Ao meu filho, meu pequeno grande homem e meu orgulho, por ter entendido todos os momentos de ausência que tive que me dedicar aos estudos e deixá-lo e a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida. Ao Gustavo que me ensinou muito sobre amor e fez parte dessa jornada da minha vida suportando todos meus defeitos. Ao Departamento de Medicina e UFSCar pelo incentivo e apoio, e às pessoas com quem convivi nesses espaços ao longo desses anos. A experiência de uma produção compartilhada com meus amigos (pós-graduandos e ICs) que nesses tempos de convivência fizeram a diferença na minha formação intelectual. Aos meus amigos que mesmo na minha ausência nunca desistiram de mim. E a Deus, mais uma vez, por ter colocado a minha orientadora (Dra Meliza) na minha vida, por todo conhecimento adquirido, paciência, palavras de apoio e esperança. ”

Agradecimentos

“A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela que hoje almejo num futuro promissor, e pela confiança no mérito e ética aqui presentes.

A PPGBiotec em especial à profa. Ignez pelo desafio que enfrentou na coordenação e desempenhou com maestria. E a secretária Cláudia que me auxiliou e socorreu em todas as minhas dúvidas sempre com muito carinho.

A profa. Dra. Renata, pela orientação, apoio e confiança.

À profa. Audrey por gentilmente nos ceder seu laboratório de pesquisa e equipamentos para realização de medidas.

A minha orientadora, profa. Dra. Meliza pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Henrique Pott-Junior pela oportunidade e apoio na elaboração deste trabalho.

A profa. Dra. Ângela, minha coorientadora, pelo grande apoio e desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus pacientes que dedicaram seu tempo, o carinho e a fidelidade a pesquisa, sem os quais essa tese não existiria.

Em especial a todos que fizeram parte desse trabalho com toda ajuda e dedicação: Alessandro, Erika, Polliana, Cássia, Renan, Maria, Luís, Márcio, Andréia, Emílio, Klaus, João Paulo, Fernanda, Thays e Genoveva.

Agradeço a todos os professores por me proporcionaram o conhecimento, e ajuda na manifestação do caráter e afetividade pela educação no processo de formação profissional, pela dedicação, não somente pelo ensinamento, mas por terem me feito pensar, aprender e aplicar. A palavra mestre, nunca fará justiça aos professores dedicados aos quais foram essenciais na minha vida, a eles o meu eterno agradecimento. ”

1. TÍTULO

**ASSOCIAÇÃO DE PRÉ-DIABETES COM MARCADORES PRECOSES
DE LESÃO CARDIOVASCULAR**

RESUMO

Introdução: Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é responsável por cerca de 90% dos casos de diabetes e sua mortalidade está associada a complicações micro e macrovasculares. Os indivíduos que apresentam maior risco de desenvolvimento de DM2 são denominados pré-diabéticos. Estima-se que aproximadamente 25% dos indivíduos com pré-diabetes desenvolverão DM2 em três a cinco anos. Ainda não está esclarecido na literatura como se comporta a função cardiovascular desses pacientes. Acredita-se que possam existir marcadores precoces de disfunção cardíaca e endotelial e que estejam associados a prejuízo na qualidade de vida (QV) dessa população. **Objetivos:** Avaliar a presença de marcadores precoces de prejuízo na função endotelial e cardiovascular de pacientes pré-diabéticos comparados a indivíduos normoglicêmicos e investigar se há associação desses marcadores com QV. **Métodos:** Estudo clínico transversal com composição de dois grupos: Pré-diabéticos (PD; N = 43): que preencheram os critérios para PD e não estão em uso de medicação hipoglicemiante; e Controle Normoglicêmicos (NG; N = 37): que não preencheram os critérios de DM e de pré-diabetes. Os pacientes de ambos os grupos não apresentavam doença cardiovascular conhecida. Foram submetidos à avaliação clínica e física, ecocardiograma transtorácico, avaliação da espessura médio-intimal carotídea (EMIC), avaliação da rigidez arterial (RA) através velocidade de onda de pulso (VOP), questionário de QV SF-36, e de grau de sedentarismo IPAQ. Análise estatística: comparação dos grupos através de teste de Qui-Quadrado para variáveis categóricas e teste T para variáveis com distribuição normal e Man-Whitney para variáveis de distribuição não normal. Associações entre variáveis do mesmo grupo foram avaliadas por regressão linear. Análise de regressão múltipla também foi realizada para identificar preditores independentes relacionados com intolerância à glicose. **Resultados:** Os grupos foram homogêneos em relação às variáveis basais e clínicas. No grupo PD, foi observada maior associação com dislipidemia ($p < 0,001$), além de menor velocidade da onda E do fluxo mitral (E (cm/s): NG $84,08 \pm 13,56$ vs PD $77,70 \pm 11,82$, $p = 0,03$) e maior RA) (VOP (m/s): NG $7,16 \pm 1,54$ vs PD $7,92 \pm 1,75$, $p = 0,04$). Também foi observada maior prevalência de disfunção diastólica do ventrículo direito no grupo PD avaliada pela relação E/A fluxo tricúspide ($p = 0,03$) e E' do *Doppler* tecidual tricúspide ($p = 0,04$). No modelo

de regressão múltipla, a presença de tolerância diminuída à glicose foi fator independente associado com a velocidade da onda E do fluxo Mitral, mesmo ajustando para variáveis confundidoras ($p = 0,02$). O grupo PD também apresentou maior prejuízo na QV nos quesitos capacidade funcional ($p = 0,03$), dor ($p = 0,03$), vitalidade ($p=0,03$) e também maior grau de sedentarismo pelo score de IPAQ ($p = 0,006$). Também foi encontrada associação entre intolerância à glicose e maior grau de sedentarismo. **Conclusão:** Indivíduos PD, comparados a pacientes NG de idade e sexo semelhante já apresentam marcadores precoces de disfunção cardíaca e endotelial, além de maior prejuízo na QV. Tolerância diminuída à glicose, apesar da associação com outros fatores de risco, como dislipidemia e sedentarismo, é fator independente associado à redução da velocidade de pico da onda E do Doppler mitral.

Palavras-chave: Disfunção cardiovascular. Disfunção endotelial. Pré-diabetes.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus type 2 (DM2) is responsible for about 90% of diabetes cases and its mortality is associated with micro and macrovascular complications. Individuals who are at a higher risk of developing DM2 are called prediabetics (PD). It is estimated that approximately 25% of individuals with PD will develop DM2 in three to five years. It is not yet clear in the literature how is the cardiovascular function of these patients. It is believed that there are early markers of cardiac and endothelial dysfunction in this population and that they may be associated with impaired quality of life. **Objectives:** To assess the presence of early markers of impairment in endothelial and cardiovascular function in PD patients compared to normoglycemic individuals and to investigate if there is an association of these markers with worsening of the quality of life. **Methods:** Cross-sectional clinical study with the composition of two groups: Prediabetics (PD): who met the criteria for PD and are not on hypoglycemic medication; and Normoglycemic Control (NG): who do not meet the criteria for DM and PD. Patients in both groups had no known cardiovascular disease. They underwent clinical and physical evaluation, echocardiogram, evaluation of carotid intima-media thickness (CIMT), evaluation of arterial stiffness (AR) through pulse wave velocity (PWV), SF-36 quality of life questionnaire, and sedentary lifestyle IPAQ questionnaire. **Statistical analysis:** comparison of groups using the Chi-square test for categorical variables, T Student test for variables with normal distribution and Man-Whitney for variables with non-normal distribution. Associations between variables in the same group were assessed by linear regression. **Results:** The groups were homogeneous in relation to baseline and clinical variables. In the PD group, a greater association with dyslipidemia ($p < 0.001$) was observed, in addition to early signs of diastolic dysfunction assessed by the E wave velocity of the Mitral flow E (E (cm/s): NG 84.08 ± 13.56 vs PD 77.70 ± 11.82 , $p = 0.03$) and greater RA (VOP (m/s): NG 7.16 ± 1.54 vs PD 7.92 ± 1.75 , $p = 0.04$). In the linear regression model, the presence of impaired glucose tolerance was an independent factor associated with the E wave of the Mitral flow, even adjusting for confounding variables ($p = 0.02$). There was more prevalence of right ventricle diastolic dysfunction, regarding to E/A ratio of Tricuspid Inflow ($p = 0.03$) and E' Tricuspid of Tissue Doppler ($p = 0.04$). The

PD group also showed greater impairment in quality of life in functional capacity ($p = 0.03$), pain ($p = 0.03$), vitality ($p = 0.03$) and also a higher degree of sedentary lifestyle by the IPAQ score ($p = 0.006$). Glucose intolerance was associated with a higher degree of physical inactivity. **Conclusion:** PD individuals, compared to NG patients of similar age and sex, already have early markers of cardiac and endothelial dysfunction, in addition to greater impairment in quality of life. Decreased glucose tolerance, despite the association with other risk factors, such as dyslipidemia and physical inactivity, is an independent factor associated with the reduction of E mitral wave velocity.

Keywords: Cardiovascular dysfunction. Endothelial dysfunction. Prediabetics.

LISTA DE FIGURAS e GRÁFICOS

Figura 1 – Critérios de elegibilidade e composição dos grupos	35
Figura 2 – Protocolo experimental do estudo	37
Figura 3 – Aparelho de ecocardiograma utilizado no laboratório de pesquisa do Departamento de Medicina	43
Figura 4 – Imagens ilustrativas relativas aos exames realizados de ecocardiograma no laboratório de pesquisa	43
Figura 5 – Imagens obtida na ultrassonografia de carótidas	45
Figura 6 – Posicionamento do ultrassom na artéria braquial no aparelho utilizado para vasodilatação mediada por fluxo	50
Figura 7 – Imagem de ultrassom da artéria braquial no programa específico do software Brachial analyzer	51
Figura 8 – Posicionamento em decúbito dorsal do paciente no aparelho SphygmoCor	53
Figura 9 – Imagem das curvas de onda de pulso obtidas na carótida e femoral medidas na VOP no aparelho Sphygmocor	53
Gráfico 1 –. Comparação da prevalência de dislipidemia entre os grupos	57
Gráfico 2 – Caracterização dos grupos baseando-se nos valores da GJ, A1C e GTT2h	57
Gráfico 3 – (A) Probabilidade cumulativa de E mitral, e (B) a comparação do boxplot entre os dois grupos	61
Gráfico 4 – Comparação do tempo de caminhada por semana em minutos realizados entre os grupos	63
Gráfico 5 – Comparação da Qualidade de Vida (quesitos vitalidade, dor e capacidade funcional) por meio do SF-36 entre os grupos	63
Gráfico 6 – Comparação da Velocidade da onda de pulso (VOP) em m/s (metros/segundo) entre os grupos	65
Gráfico 7 –. Comparação da vasodilatação mediada por fluxo (FMD) em % (porcentagem) entre os grupos	66

Gráfico 8 - Associação da GTT2h e tempo de atividade por semana entre pacientes	67
Gráfico 9 - Associação entre tempo atividade física semanal e qualidade de vida entre os grupos	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Comparação entre os grupos em relação às características basais e clínicas	55
Tabela 2- Comparação entre os grupos em relação à análise laboratorial	56
Tabela 3- Comparação das variáveis morfológicas e de função sistólica e diastólica entre os grupos	59
Tabela 4- Análise de regressão linear da associação entre teste de glicose oral prejudicado e onda E do fluxo mitral	61
Tabela 5- Comparação da espessura médio-intimal carotídea entre os grupos	61
Tabela 6- Terapia medicamentosa entre os grupos NG e PD	62
Tabela 7- Comparação da Qualidade de Vida por meio do SF-36 entre os grupos	63
Tabela 8- Comparação dos parâmetros do teste de caminhada de 6 minutos entre os grupos	64
Tabela 9- Comparação dos parâmetros da FMD entre os grupos	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

A= Velocidade de fluxo mitral na fase de contração atrial
A1C= Hemoglobina glicada
ABD= Associação Brasileira de Diabetes
ADA= American Diabetes Association
AE= Diâmetro diastólico do átrio esquerdo
AGE= Produtos finais da glicação
AGL= Ácidos graxos livre
AHA= American Heart Association
AO= Diâmetro sistólico da aorta
BH2= Diidrobiopterina
BH4= Tetraidrobiopterina
CF= Capacidade funcional
CIMT= Carotid intima-media thickness
CV= Cardiovascular
DAC= Doença arterial coronária
DAG= Diacilglicerol
DCV= Doença cardiovascular
DDVE= Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DILA= Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial
DM2=Diabetes mellitus tipo 2
E = Velocidade de fluxo mitral na fase de enchimento rápido
E-SELECTINA= Molécula de adesão celular de selectina
E'= média das velocidades de excursão do anel lateral e medial mitral na fase de enchimento rápido ao *Doppler* tecidual
EMIC= Espessura médio-intimal carotídea
eNOS= Enzima óxido nítrico sintase endotelial
ERO= Espécies reativas de oxigênio
ESAD= Associação Européia de diabetes
ET-1= Endotelina 1
FC= Frequência cardíaca
FMD= Vasodilatação mediada por fluxo
GJ=Glicemia de jejum

GLP-1= Glucagon_like peptide 1
GLUT4= Transportador de glicose 4
GSH= Glutathiona reduzida
GTT= Teste de tolerância oral à glicose (75g)
HAS = Hipertensão arterial sistêmica
HDL= Lipoproteína de alta densidade
HVE= Hipertrofia miocárdica
IC= Insuficiência cardíaca
ICAM 1= Molécula de adesão intercelular-1
IDL= Lipoproteína de densidade intermédia
IFG= Impaired fasting glucose
IGT= Impaired glucose tolerance
IL-6= Interleucina 6
IMC= Índice de massa corporal
IMVE = Índice de massa do ventrículo esquerdo
IPAQ= International physical activity questionnaire
LDL= Lipoproteína de baixa densidade
LPL= Lipoproteína lipase
MAPK= Proteína-quinases ativadas por mitógenos
MMP= Metaloproteinases de matriz
NADPH= Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato hidrogenada
NFG= Normal fasting glucose
NFkB= Factor nuclear kappa B
NG= Grupo controle normoglicêmico
NO= Óxido nítrico
NUPECE= Núcleo de pesquisa em cardiologia
ONOO⁻ = Peroxinitrito
PAI-1= Inibidor do fator ativador de plasminogênio 1
PAS = Pressão arterial sistólica;
PD= Grupo pré-diabético
PI3K/AKT= Fosfoinositídeo 3-quinase
PKC= Proteína quinase C
QV= Qualidade de vida
RA= Rigidez arterial

RAGE= Receptor for advanced glycation endproducts
RCV= Risco cardiovascular
RI= Resistência à insulina
SPO2= Saturação de oxigênio
SRC-PTKS= Tirosina quinase c- Src
TC6= Teste de caminhada de 6 minutos
TCLE= Termo de consentimento livre e esclarecido
TDG= Tolerância diminuída à glicose
TG= Triglicerídeos
TGD= Tolerância à glicose diminuída
TIMP-2= Inibidor de metaloproteinases 2
TNF- α = Fator de necrose tumoral α
TyG= Índice triglicérido glicose
VAD= Volume do átrio direito
VAE = Volume do átrio esquerdo
VCAM 1= Molécula de adesão vascular 1
VD= Diâmetro diastólico do ventrículo direito
VE= Ventrículo esquerdo
VLDL= Lipoproteína de muito baixa densidade
VOP= Velocidade da onda de pulso
VO₂= Volume de oxigênio

SUMÁRIO

.....	Resumo.....	7
1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	Caracterizando o diabetes mellitus.....	18
2	CONTEXTUALIZAÇÃO e JUSTIFICATIVA.....	20
2.1	PRÉ-DIABETES.....	20
2.2	EPIDEMIOLOGIA DO PD.....	21
2.3	FISIOPATOLOGIA DO PD.....	22
2.4	PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES CV NO PD.....	23
2.4.1.	DISFUNÇÃO ENDOTELIAL.....	23
2.4.2.	DISFUNÇÃO CARDÍACA.....	29
2.4.3.	DISFUNÇÃO RENAL.....	31
2.5	QV NO PD.....	31
3	HIPÓTESE.....	33
4	OBJETIVO.....	34
4.1	Objetivos gerais.....	34
4.2	Objetivos específicos.....	34
5	MÉTODOS.....	35
□	Critérios de inclusão e exclusão dos pacientes.....	36
□	Critérios de Pré-Diabetes.....	36
□	Composição dos Grupos experimentais.....	37
□	Protocolo experimental.....	37
□	Avaliação clínica e física.....	39
□	Exames laboratoriais.....	39
□	Questionário IPAQ (MATSUDO et al., 2001) e AHA.....	40
□	Questionário SF-36.....	40
□	Ecocardiograma transtóraco (Figuras ilustrativas 3 e 4).....	41
□	Ultrassom com <i>Doppler</i> das carótidas (Figuras ilustrativas 5 e 6).....	45
□	Teste de Caminhada de 6 minutos (Figura ilustrativa 7).....	46
□	Avaliação mediada por fluxo da artéria braquial (Figuras ilustrativas 8 e 9).....	49
□	Avaliação da Rigidez Arterial (Figuras ilustrativas 10 e 11).....	53
□	Análise estatística.....	55
6	RESULTADOS.....	56
7	DISCUSSÃO.....	71
8	CONCLUSÕES.....	82
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83
10	ANEXOS.....	98
□	ANEXO 1.....	98
□	ANEXO 2.....	101
□	ANEXO 3.....	103

1 INTRODUÇÃO

1.1 CARACTERIZANDO O DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus (DM) é definida como doença complexa, de origem multifatorial, caracterizada por desordem no metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas, o que leva a estado crônico de hiperglicemia, seja pela produção inadequada de ou resistência à secreção de insulina, ou ambos. Essa doença requer cuidados médicos contínuos e estratégias para redução da glicemia e melhora da sobrevida. DM é considerada a doença do século e tem aumentado sua incidência em mais de 50% nos últimos 10 anos. Acredita-se que o número de pacientes diabéticos irá dobrar em 2030. Segundo a *American Diabetes Association* (ADA) os critérios para diagnósticos são (ADA, 2021):

- Glicemia de jejum (GJ) ≥ 126 mg/dl (2 amostras) ou;
- Glicemia 2 horas após teste de tolerância oral à glicose, com 75g de glicose (GTT2h) ≥ 200 mg/dl ou;
- Hemoglobina glicada (A1C) $\geq 6,5\%$ ou
- Pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica e glicemia ≥ 200 mg/dl.

Podemos classificar DM em tipo 1 ou 2. DM tipo 1 ocorre em função da destruição autoimune das células β pancreáticas, geralmente ocasionando deficiência absoluta da produção de insulina. Já a DM tipo 2 ocorre devido ao mecanismo de resistência à insulina (RI) com perda progressiva de secreção da mesma pelas células β . Outros tipos de classificação são: diabetes gestacional (diagnosticada no segundo ou terceiro trimestre de gestação) e outros tipos específicos, como síndromes monogênicas e as induzidas por medicações ou doenças.

Há 424,9 milhões (346,4 - 545,4 milhões) de diabéticos no mundo e o número previsto para 2045 é de 628,6 milhões (477,0 - 808,7 milhões). DM2 compreende 85% dos casos e está associada a várias complicações vasculares que estão relacionadas à crônica elevação dos níveis glicêmicos, afetando desde pequenos vasos sanguíneos (complicações microvasculares) até grandes artérias (complicações macrovasculares) (FORBES; COOPER, 2013).

Zoungas et al. (2009) descreveram as complicações micro e macrovasculares: as microvasculares incluem retinopatia e nefropatia diabética, além de neuropatia periférica. As complicações macrovasculares incluem doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica, sendo os principais exemplos: infarto agudo do miocárdio e acidente vascular isquêmico. Apesar da etiologia ainda incerta, há também disfunção miocárdica na ausência de aterosclerose. DCV é causa de mortalidade em mais de 50% da população diabética e inclui aterosclerose prematura e prejuízo na função cardíaca, predominantemente disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (ZOUNGAS et al., 2009).

O processo inicial para o aparecimento de aterosclerose é a disfunção endotelial. O endotélio é essencial para manutenção da homeostase vascular, com produção de substâncias vasodilatadoras como óxido nítrico (NO) e prostaciclina. Esse mecanismo está comprometido na presença de diabetes e há predomínio da produção de substâncias vasoconstritoras como endotelina, angiotensina II e tromboxano A₂. Esse processo facilita o influxo de moléculas de LDL colesterol (*Low Density Lipoprotein*) para o endotélio, sendo estas fagocitadas pelos macrófagos, que, ricos em conteúdo lipídico, transformam-se nas células espumosas. Concomitante a esse processo, há proliferação das células musculares lisas e deposição de matriz extracelular, frequentemente com necrose associada, dando origem à formação de placas de aterosclerose. Essas placas de ateroma podem ocluir os vasos resultando em infarto agudo do miocárdio e/ou acidente vascular isquêmico (OKON et al., 2005).

A disfunção do miocárdio na ausência de fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doença arterial coronária (DAC) no paciente diabético é denominada de miocardiopatia diabética. É caracterizada por disfunção diastólica, ou seja, alteração no relaxamento ou na pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (VE). A disfunção diastólica é frequentemente subclínica e seu diagnóstico é realizado através de ecocardiograma transtorácico. Se não tratada, a disfunção diastólica pode levar à insuficiência cardíaca (IC) diastólica, mais conhecida atualmente como IC com fração de ejeção preservada, cursando com dispneia aos esforços, congestão pulmonar e prejuízo na capacidade funcional (CF) e QV. Os principais mecanismos envolvidos são: diminuição da complacência ventricular com deposição de matriz extracelular, hipertrofia

concêntrica e anormalidades neuro-humorais (LORENZO-ALMORÓS; CEPEDA-RODRIGO; LORENZO, 2020).

Conforme o exposto acima, vários estudos também mostraram que em pacientes DM2 as alterações diastólicas ocorrem antes das alterações sistólicas. Se não houver controle agressivo da glicemia e dos fatores de risco associados, com o decorrer do tempo, os miócitos sofrem apoptose e o paciente diabético passa a apresentar prejuízo fração de ejeção (FE) e disfunção ventricular sistólica (BERGEROT et al., 2018).

2 CONTEXTUALIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA

2.1 PRÉ-DIABETES

Em 2003, o Comitê de Diagnóstico e Classificação do Diabetes Mellitus reconheceu um grupo intermediário de indivíduos cujos níveis de glicose, embora não satisfaçam os critérios para DM, são elevados para serem considerados normais. Esse grupo foi definido como Pré-Diabetes (PD).

Os principais critérios definidos como PD, de acordo com a ADA são:

- GJ entre 100 e 125 mg/dL ou;
- GTT 2h após ingestão de 75-g de glicose com níveis de glicemia variando entre 140 e 199 mg/dL ou;
- A1C 5,7–6,4% (39–47 mmol/mol)

Considera-se a A1C uma das melhores medidas para avaliação de média glicêmica e de risco para complicações a longo-prazo, já que esse método está mais padronizado e menos sujeito à variação e instabilidade pré-analítica. Pessoas com valores de A1C $\geq 6,0\%$ têm risco de 25 a 50% de desenvolver diabetes em um futuro de 5 anos e risco 20 vezes maior comparado com valores de A1C $<5\%$. Os indivíduos que apresentam valores de A1C entre 5,5 e 6% apresentam risco de 9 a 25% de desenvolverem DM (ZHANG et al., 2010).

A hiperglicemia, na ausência de DM diagnosticado, também foi associada ao aumento no risco de DCV e mortalidade (SOUZA et al., 2012). Entretanto, alguns autores sugerem que a GJ e GTT2h identificam indivíduos com risco cardiovascular (RCV) diferente. Como demonstrado no estudo DECODE (1999), o valor da glicemia de 2h do GTT é mais relevante na estratificação do RCV dos

indivíduos do que a GJ. Os pacientes com DM assintomático ou com tolerância à glicose diminuída (TGD) determinados pelo GTT2h apresentaram maior risco de morte por DCV e por todas as causas, independentemente de outros fatores de risco conhecidos e do valor da GJ. No entanto, Bartnik et al. (2004) mostraram que a mortalidade associada à GJ foi dependente dos níveis da glicemia após o GTT2h.

Outros estudos relatam que a confiabilidade para critério no PD é maior quando usados como referência a GJ e GTT2h. Acredita-se que a A1C pode não ser confiável para o diagnóstico pois pode sofrer alterações independentes do valor da glicemia em situações de anemia, doença renal e alterações hematológicas (BRANNICK; DAGOGO-JACK, 2018b).

Souza et al. (2012) demonstraram que mudanças no estilo de vida e a prescrição rigorosa medicamentosa produzem um efeito de prevenção e de retardo da progressão do PD para DM2, tornando a intervenção precoce nesses pacientes de extrema importância. Alguns estudos são controversos em relação à associação do PD com DCV (FORD; ZHAO; LI, 2010; PANKOW et al., 2007).

Um estudo recente (PERREAULT et al., 2019), acompanhou pacientes por 10 anos e demonstrou que a evolução para o diabetes pode ser retardada ou prevenida nos PD em situações em que são realizadas orientações de intervenção na mudança de estilo de vida, como redução de peso, controle rigoroso da dislipidemia e da pressão arterial e redução da GJ à normalidade. Ainda observaram uma redução na prevalência de 22 a 30% nas doenças microvasculares agregadas.

2.2 EPIDEMIOLOGIA DO PD

No mundo há 352,1 (233,5 – 577,3) milhões de pessoas, de 20 a 79 anos, com GTT2h alterado. A grande maioria (72,3%) encontra-se em países de média ou baixa renda. Na questão de gênero, não há diferença entre pessoas do sexo masculino e feminino nesse intervalo de idade. Como mostra o estudo de Bosi et al., (2009) em que participaram 1.116 pacientes avaliando-os pela GTT2h e foram classificados em DM e TGD com 13,5% e 5%, respectivamente. Nesses grupos não foi observado associação entre DM ou TGD nas variáveis "gênero", "cor da pele" e "rendimento mensal". O Brasil encontra-se em 5º lugar, com 14,6

(10,5-19,4) milhões de pessoas. Em 2045, a estimativa é de que, no mundo, 587 milhões de pessoas tenham o teste alterado e, no Brasil, 20,7 milhões (CHO et al., 2018).

Uma revisão sistemática e meta-análise de estudos prospectivos de coorte global, composta por 29.475 indivíduos, de diferentes nacionalidades e etnias, avaliou em números absolutos a incidência de diabéticos em um ano. O estudo sugere que pacientes, tanto com GJ Alterada como TGD, aumentem o risco de desenvolver diabetes em 5-10 vezes, comparado com paciente NG (GERSTEIN et al., 2007).

Estudos da EPIC – Norfolk e Paris *Prospective Study* - demonstraram o aumento em duas vezes da mortalidade por DCV em indivíduos com TGD comparado com indivíduos normais (KHAW et al., 2004). O aumento da mortalidade está relacionado com o fato de que os pacientes com PD também apresentam RI periférica, obesidade, hipertrigliceridemia, diminuição dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), hipertensão arterial sistêmica (HAS), entre outros fatores associados. Isso demonstra que componentes da síndrome metabólica podem ser identificados em PD antes do diagnóstico definitivo de DM2 (KHAW et al., 2004; TUOMILEHTO, J., QIAO, Q., BORCH-JOHNSEN, K., & BALKAU, 1999).

2.3 FISIOPATOLOGIA DO PD

Os dois principais defeitos metabólicos na DM2 são o aumento da RI e a deficiência na secreção (DE LACERDA RODRIGUES et al., 2020). No PD esses mesmos defeitos estão presentes, porém em uma proporção menor. A hiperglicemia está relacionada à deficiência de secreção de insulina devido à perda das células β pancreáticas e/ou pela função prejudicada dessas. Simultaneamente à deficiência da secreção, ocorre a RI, devido ao aumento de tecido adiposo e conseqüentes alterações da produção de adipocinas, expressadas pelo aumento de fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), inibidor do fator ativador de plasminogênio 1 (PAI- 1) e diminuição da expressão de adiponectina no tecido adiposo. Esses mecanismos resultam em um estado pró-inflamatório que inviabiliza a cadeia de sinalização da insulina em tecidos periféricos. Além da liberação de citocinas, o aumento de tecido adiposo

contribui para o aumento de ácidos graxos livre circulantes (AGL), estado pró-inflamatório, RI e prejuízo das células β por lipotoxicidade. O prejuízo sistêmico dos AGL se dá pelo aumento de triglicerídeos no plasma, que por sua vez, diminui os níveis de HDL (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

Outros defeitos metabólicos posteriores incluem lipólise, queda dos níveis endógenos de *Glucagon-like peptide 1* (GLP-1), diminuição da supressão pós-prandial da secreção de glucagon por células α do pâncreas. Acredita-se que o baixo nível de adiponectina é um fator preditivo da progressão de níveis normais de glicemia para PD e, posteriormente, para DM2 (BRANNICK; DAGOGO-JACK, 2018b).

2.4 PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES CV NO PD

Como dito anteriormente, DM está associado a várias complicações macro e microvasculares. Acredita-se, no entanto, que o PD já possa apresentar alterações precoces de lesão CV. Abaixo são discutidas as principais potenciais complicações CV associadas ao PD e os principais meios de investigação diagnóstica considerados eficazes e de baixo custo em saúde pública.

2.4.1. DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

As alterações presentes em situações de hiperglicemia e RI, com aumento de AGL e substâncias pró-inflamatórias, podem predispor à disfunção endotelial devido ao aumento de substâncias vasoconstritoras em detrimento das vasodilatadoras e disfunção do músculo liso do vaso, com subsequente aumento da rigidez arterial (RA). Esse é um processo precursor do desenvolvimento da aterosclerose (BIERMAN, 1992).

Os principais exames clínicos utilizados para investigação da disfunção endotelial na prática médica são: avaliação da RA e da vasodilatação mediada por fluxo (FMD) e medida da espessura médio-intimal carotídea (EMIC) por meio de ultrassonografia de carótidas.

RA é caracterizada pelo espessamento do complexo médio-íntimal, acompanhada pelo aumento do lúmen arterial central, disfunção endotelial, hiperplasia do musculo liso vascular e o aumento da degradação de colágeno e elastina (VIRMANI et al., 1991). Esse processo não é uniformemente disseminado através da árvore arterial, iniciando-se nas artérias centrais e

posteriormente para artérias periféricas (BEATTIE et al., 1998; GALIS; KHATRI, 2002).

A rigidez se desenvolve de uma complexa interação entre mudanças estáveis e dinâmicas, envolvendo elementos estruturais da parede. Essas alterações são influenciadas por forças hemodinâmicas bem como por fatores extrínsecos como hormônios, sódio e regulação da glicose (WOLINSKY; GLAGOV, 1969).

A principal teoria envolvida na disfunção endotelial sustenta a interação recíproca entre inflamação e aumento da glicose como sinergismo básico capaz de aumentar o dano vascular (MATTEO CICCONE, 2014).

A estabilidade, resistência e conformidade da parede vascular são dependentes de duas principais proteínas estruturais: colágeno e elastina. Elas são mantidas por um processo dinâmico e lento de produção e degradação. A inflamação leva a uma desregulação desse equilíbrio resultando em uma superprodução de colágeno anormal e diminuição da produção de elastina normal (JOHNSON et al., 2001).

Essas duas proteínas geram elasticidade e integridade e são potencialmente reguladas pelas metaloproteinases de matriz (sigla MMP, do inglês *matrix metalloproteinases*) (GONÇALVES, 2009). As MMP degradam a matriz criando colágeno e elastinas anormais. A atividade da MMP é aumentada na íntima de tecido aórtico envelhecido e é acompanhado pela atividade diminuída do inibidor tecidual de metaloproteinases-2 (TIMP-2, do inglês *inhibitor of metalloproteinases 2*), um inibidor endógeno da MMP. O desequilíbrio entre a atividade do MMP e TIMP-2 leva a um remodelamento da matriz extracelular e subsequente aumento da RA. A degradação da membrana pela MMP estimula a quimiotaxia que pode resultar no aumento da migração de músculo liso e proliferação da íntima (WANG; LAKATTA, 2002).

Um fator essencial na fisiopatologia da rigidez parece ser a RI, responsável por aumentar a atividade local do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) e a expressão do receptor de Angiotensina-I no tecido vascular promovendo o desenvolvimento de uma parede hipertrofiada e fibrótica (JESMIN et al., 2003).

Há também prejuízo da atividade do NO, que é melhor explicada nos últimos parágrafos desse subitem. Tal prejuízo predispõe a disfunção endotelial,

a qual é bem conhecida como um marcador precoce de aterosclerose e aumento do RCV (CICCONE et al., 2013).

A rigidez é posteriormente aumentada por disfunção endotelial causada por altos níveis de LDL, AGL, endotelina-I, efeitos inadequados da vasodilatação por insulina ou níveis diminuídos de adiponectina e peptídeo natriurético (MATSUZAWA et al., 2004).

Além disso, importante considerar que aumento da rigidez não é consequência direta da diabetes completamente estabelecida, mas sim consequência das sutis anormalidades hormonais e metabólicas presentes no começo do estado de RI (ZIEMAN; MELENOVSKY; KASS, 2005).

O aumento da rigidez das grandes artérias aumenta a velocidade de pulso de ejeção do ventrículo pelas artérias, o que resulta em um retorno precoce da onda de pressão refletida. Isso pode ocorrer até um certo ponto em que há aumento da pressão durante a ejeção ventricular esquerda. A chegada precoce do pulso refletido durante a sístole aumenta a sobrecarga no VE e reduz a perfusão das artérias coronárias durante a diástole. Isso parece estar fortemente relacionado com eventos CV no geral (BEN-SHLOMO et al., 2014).

Vários estudos têm demonstrado a relação entre RA e PD. Em (2011), Shin et al. recrutaram 697 pacientes sul-coreanos PD e avaliaram a RA, através da velocidade de onda de pulso braquial-tornozelo. Concluíram que o aumento da GJ estava diretamente relacionado com o agravamento da RA.

Em (2013), Shen et al., investigaram em adultos chineses de 55 anos ou menos, a relação entre A1C 5,7% - 6,4%, GJ alterada e velocidade onda de pulso (VOP) braquial-tornozelo e concluíram que pacientes com PD também apresentaram maior RA.

Em (2014), Wang et al. investigaram 5039 participantes com idade de 40 anos ou menos, sendo 40% do sexo feminino, e encontraram uma relação positiva entre aumento da GJ e prevalência de RA.

Em (2016), Loehr et al. tentaram determinar se PD e diabetes em adultos estão associadas a RA medidas em artérias centrais e periféricas. Concluíram que nos pacientes diabéticos há maior rigidez de artérias centrais e menor RA periférica e nos PD há maior associação com composição de RA central e periférica.

Em 2016, e no Brasil, Rodrigues S. avaliando a RA e resistência vascular periférica em pacientes recém-diagnosticados com síndrome metabólica associou alteração da glicemia como principal fator de risco no prejuízo da função e estrutura vascular nos pacientes com Síndrome Metabólica. Não foram encontrados estudos da RA na população pré-diabética brasileira.

Um estudo de Brannick et al. (2018a) baseado numa meta-análise reunindo 35 estudos, comprovou associação entre IC, DAC e aterosclerose na maioria dos PD. Já um estudo *EPIC-Norfolk*, realizado por Khaw et al. (2004), com dados de coorte de um estudo prospectivo, mostrou a prevalência duplicada de morte por DCV nos pacientes PD, quando comparados aos com glicemia normal.

O aumento da EMIC das artérias também faz parte dos mecanismos precusores de disfunção endotelial e pode ser identificado na prática clínica através medida da EMIC por meio de ultrassonografia de carótidas. O aumento da EMIC pode ser indicativo de aterosclerose carotídea subclínica, merecendo destaque no âmbito da prevenção, pois a ultrassonografia de carótidas é um método barato e que talvez possa ser um marcador útil também no PD. Um estudo prospectivo caso-controle avaliou 200 pacientes, sendo 100 PD, e encontrou que a EMIC do grupo de PD era maior que a do grupo controle ($0,79 \pm 0,06\text{mm}$ vs $0,72 \pm 0,02\text{mm}$, $p < 0,05$, respectivamente) (BHINDER; KAMBLE, 2018). Faeh et al., (2007) mostraram em seus estudos que a EMIC do grupo PD (IFG/IGT) era de $0,76 \pm 0,02$ mm e $0,71 \pm 0,01$ mm do grupo controle (NFG) e $p < 0.001$. Outros estudos também engrandeceram esses resultados (PARILDAR et al., 2013).

Outro método indireto para a avaliação da função endotelial é a FMD. Essa análise é feita através da ultrassonografia a partir da medida da variação de diâmetro na artéria braquial gerada pela hiperemia reativa, ou vasodilatação fluxo-mediada. Como a disfunção endotelial é a base para o desenvolvimento da aterosclerose, e a mesma aumenta o RCV por razões discutidas anteriormente, quantificá-la pode ajudar a definir prognóstico e tratamento (ANDERSON; PHILLIPS, 2015). Seus dados não foram suficientes para provar que FMD reduzida é um fator de risco causal, mas dá suporte à hipótese de que o endotélio disfuncional contribui para a piora da saúde vascular e aceleração da aterosclerose, ou pelo menos é um indicador fisiológico de saúde vascular (RAS

et al., 2013). De uma maneira sucinta, acredita-se que a vasodilatação arterial esteja comprometida no paciente PD principalmente devido a menor disponibilidade do NO pelo estado hiperglicêmico. A modulação da biodisponibilidade de NO ocorre principalmente através da enzima óxido nítrico sintase (eNOS), que precisa ser ativada, por fosforilação, para catalisar a síntese de NO (RAS et al., 2013).

O estresse de cisalhamento é um importante regulador fisiológico de sua concentração sérica. O mesmo consiste em uma força paralela à superfície vascular, exercida pelo fluxo sanguíneo em sua direção. Em condições fisiológicas, o fluxo tende a ser laminar e responsável por ativar a via fosfoinositídeo 3-quinase/Akt (PI3K/Akt), que fosforila a eNOS originando síntese contínua de NO. Isso permite certa complacência a aumentos agudos de fluxo sanguíneo, sem grandes alterações quanto às forças exercidas contra a vasculatura. Existe ainda efeito benéfico do aumento crônico fisiológico dessa força, como no caso da atividade física regular que estimula maior expressão de tirosina quinase c- Src (src-PTKs). A mesma acelera transcrição e fosforilação da sintase, tornando-a mais ativa e liberando mais NO com estímulos menos intensos (VANHOUTTE et al., 2017).

A hiperglicemia leva à formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) e desbalanço redox intracelular. O excesso de glicose, através da via dos polióis, aumenta a síntese de sorbitol resultando em decréscimo do antioxidante glutathiona reduzida (GSH) e ativação da proteína quinase C (PKC). Outra via de ativação da PKC através desse excesso, é a síntese do metabólito lipídico diacilglicerol (DAG), que ativa a via DAG-PKC. As diferentes isoformas da PKC sintetizam ERO diretamente ou indiretamente, através da ativação de outras vias de sinalização; diminuem a síntese da eNOS e ativam a endotelina 1 (ET-1). A conversão da glicose a produtos avançados glicosados finais aumenta a sinalização pelo receptor (RAGE). O mesmo ativa a nicotinamida adenina dinucleótido fosfato hidrogenada (NADPH) oxidase, enzima catalisadora da síntese de ERO e ativadora do gene factor nuclear kappa B (NFkB). Esse gene é responsável por mediar resposta imune e inflamatória, sua expressão inibe a sinalização da via PI3K (TABIT et al., 2010).

Por último, na cadeia transportadora de elétrons da mitocôndria, a conversão de glicose é limitada pelo limiar de voltagem da membrana

mitocondrial, e os elétrons excedentes oxidam oxigênio, formando ânions superóxido (O_2^-) (PATEL et al., 2016; RAINS; JAIN, 2011).

Esses ânions reagem com o NO formando o peroxinitrito ($ONOO^-$), e a ação de tornar o gás um substrato para outra reação já diminui sua biodisponibilidade. No entanto, a formação do nitrito tem mais consequências. É uma ERO tóxica que lesiona proteínas, lipídios e DNA, contribuindo para morte celular e inflamação. Dentre as proteínas que sofrem alterações por sua presença estão a própria eNOS, a guanilil ciclase e prostaciclina sintetase, o que significa que há menor síntese de NO, menor resposta tecidual ao mesmo e redução de síntese de prostaciclina relaxantes. Além de diminuir sua atividade catalítica, por reduzir a tetraidrobiopterina (BH_4) a diidrobiopterina (BH_2), ocorre desacoplamento da eNOS, o que a leva a sintetizar O_2^- (SCHULZ; GORI; MÜNZEL, 2011).

Por fim, O_2^- também interfere na via PI3K/Akt impedindo que a cascata progrida e inibindo sua funcionalidade adequada. A translocação do transportador de glicose 4 (GLUT4) e fosforilação da eNOS são afetadas por essa via. Portanto, O_2^- em excesso reduz a biodisponibilidade de NO diretamente, reagindo com ele, e indiretamente, alterando a expressão e ativação de sua síntese. Essa redução do NO está muito implicada na fisiopatologia da disfunção endotelial tanto do PD quanto DM (PRIETO; CONTRERAS; SANCHEZ, 2014; VANHOUTTE et al., 2017).

A insulina tem diversas funções agindo sobre diferentes vias de sinalização. A função endotelial é influenciada por duas vias sensíveis à glicose: (PI3K)/Akt e a proteíno-quinase ativada por mitógenos (MAPK). A primeira via culmina na ativação da eNOS, enquanto a segunda estimula a expressão de endotelina-1, inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), E-selectina, molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e molécula de adesão vascular 1 (VCAM-1). Apenas a via PI3K/Akt torna-se resistente à insulina, a via MAPK tem sensibilidade insulínica normal. A hiperinsulinemia resultante da RI hiperestimula essa via, culminando em baixa vasodilatação dependente do endotélio, ambiente pró-trombótico e pró-inflamatório e exacerbando a disfunção endotelial (MUNIYAPPA; SOWERS, 2013).

Acredita-se que os indivíduos que praticam atividade física regular e com hábito de vida saudável possam aumentar a biodisponibilidade de NO, reduzindo

os efeitos deletérios causados pela hiperglicemia. A associação de sedentarismo e PD pode levar a maior prejuízo na função CV e é essencial a detecção de marcadores precoces de RCV nesses pacientes.

2.4.2. DISFUNÇÃO CARDÍACA

A disfunção do miocárdio como consequência direta da hiperglicemia e RI é caracterizada por miocardiopatia diabética. Acredita-se que mesmo pacientes PD possam apresentar marcadores precoces de alteração morfológica e funcional cardíaca.

A disfunção diastólica do VE pode ocorrer às custas de retardo do relaxamento ou diminuição da complacência, com consequente aumento da pressão de enchimento do VE. O diagnóstico é muitas vezes subclínico e realizado através de ecocardiograma transtorácico. O *Doppler* tecidual do anel mitral e do fluxo mitral e o volume indexado do átrio esquerdo são marcadores reconhecidos de disfunção diastólica. Se não tratada, pode levar à IC com fração de ejeção preservada, cursando com dispneia aos esforços, congestão pulmonar e prejuízo na CF e QV (FUJITA et al., 2007).

Além da disfunção diastólica, a miocardiopatia diabética pode cursar com prejuízo na função ventricular sistólica. Os principais mecanismos envolvidos são apoptose dos miócitos e deposição de tecido intersticial miocárdio favorecidos pela hiperglicemia e hiperinsulinemia. Os principais marcadores ecocardiográficos para identificar prejuízo na função sistólica são a fração de ejeção do VE, *Doppler* tecidual do anel mitral e novas técnicas de deformação miocárdica (strain) (OKOSHI et al., 2007; SOEIRO et al., 2014).

Embora ainda não esteja tão claro na literatura, acredita-se que indivíduos com PD tenham um maior risco de complicações CV manifesto por alteração precoces da função ventricular, disfunção endotelial e aterosclerose subclínica mesmo antes da evolução para DM2.

Existem poucos grandes estudos controlados associando o PD com disfunção diastólica ventricular esquerda. Um estudo transversal (HU, 2011) realizado nos Departamentos de Medicina Clínica e Experimental, e de Cardiologia da Universidade de Catania - Itália analisou 167 pacientes divididos em dois grupos: PD (n=106) e controle (n=61), e compararam as variáveis

ecocardiográficas, obtendo como resultado para o grupo PD: uma menor razão E/A, maior volume de átrio esquerdo (VAE) e maior índice de esfericidade em relação ao grupo controle.

Diversos estudos têm demonstrado que a reabilitação cardíaca melhora a QV e a CF. Como demonstrado na metanálise colaborativa denominada *ExTraMATCH* 45 que teve como objetivo mostrar o efeito do treinamento aeróbico na melhora da QV de pacientes com IC, decorrente principalmente da disfunção sistólica do VE. Avaliaram dois desfechos a mortalidade total como principal a combinação de morte e internação por IC como secundária. Observou-se favoravelmente que o treinamento físico acompanhado reduziu tanto a mortalidade quanto as internações por descompensação da IC (COLLABORATIVE, 2004)

De acordo com Moraes et al. (2005) um estudo com programas de reabilitação cardíaca em pacientes com IC, mostrou uma melhora na CF mesmo com atividades de pequena duração. Observaram também melhora no consumo máximo de oxigênio, aumento no tempo de exercício e aumento na distância percorrida no TC6.

Além da função cardíaca avaliada pelo ecocardiograma transtorácico, a CF dos pacientes, com o objetivo de se reconhecer a tolerância ao esforço físico, pode ser avaliada de maneira simples através do teste de caminhada de 6 minutos (TC6), considerado custo-efetivo e com alta reprodutibilidade quando comparado ao teste cardiopulmonar.

A avaliação da CF nos pacientes através do TC6 é feita principalmente em pacientes com doenças cardiorrespiratórias. O consumo de oxigênio no TC6 pode ser estimado por meio da distância percorrida no TC6, o que torna esse teste uma avaliação com poderosas ferramentas e de simples procedimento no desempenho de riscos CV. O TC6 é melhor tolerado pelos pacientes e mais representativo das atividades da vida diária em comparação aos outros testes de caminhada (SOLWAY et al., 2001).

Algumas variáveis afetam a CF e são avaliadas pelo TC6 e podem repercutir na distância percorrida durante o teste, como descrito por Alameri et al. (2009). Em indivíduos com outros fatores de risco CV, como a hipertensão arterial e o tabagismo, o desempenho do teste pode ser alterado. Outro estudo

também mostra redução da CF avaliada pelo TC6, em situações em que pacientes apresentam fatores de risco CV.(ENRIGHT et al., 2003).

O estudo de WANG et al. (2014) comprovou que o diabético tem duas a três vezes mais chances de não conseguir realizar as atividades de vida diária e, portanto, tem uma piora na QV.

Não foram encontrados na literatura estudos que avaliaram a CF em PD, por meio de TC6, e que tenham correlacionado os achados com prejuízo na QV.

2.4.3. DISFUNÇÃO RENAL

Rosenbaum et al. (2004) observaram em estudos envolvendo pacientes PD que a presença de microalbuminúria foi um marcador não somente de nefropatia, mas também de disfunção endotelial. Esses resultados foram corroborados por Tabit et al. (2010).

Estudos ainda relacionados à microalbuminúria verificaram que a sua frequência pode ser duas a três vezes maiores em indivíduos com TDG de diferentes etnias quando se comparam a indivíduos com glicemia normal (MEIGS et al., 2002). Nesse mesmo trabalho foi demonstrada a associação entre GJ em níveis normoglicêmicos e microalbuminúria. Esses dados sugerem que a hiperglicemia em níveis abaixo daqueles compatíveis com o diagnóstico de DM está associada com anormalidades renais em alguns indivíduos e que essas anormalidades podem preceder o desenvolvimento da diabetes. A relação albumina/creatinina urinária tem sido usada como um marcador de lesão renal precoces nos pacientes PD e diabéticos.

2.5. QV NO PD

Acredita-se que alterações precoces de lesão CV, sedentarismo e redução da CF podem já causar prejuízo na QV de PD quando comparados a indivíduos NG saudáveis. O estudo de DEPLAN contou com cerca de 370 participantes, sendo 172 PD, 198 NG e 13 diabéticos, submetidos ao questionário *15D-Health-Related Quality of Life (15D-HRQOL)* e encontrou que o grupo de pacientes com diabetes tem pior QV se comparado aos outros dois grupos e que não houve diferença significativa entre o grupo normoglicêmico e PD em geral. Porém, ao olhar individualmente os componentes do questionário,

o grupo de PD teve piora nos componentes de mobilidade e dificuldade (MAKRILAKIS et al., 2018).

Em outro estudo, na Finlândia, também usando o 15D-QRQOL, e, com uma amostra de 920 indivíduos, houve prejuízo de QV nos componentes de mobilidade, respiração, atividades usuais, desconforto, sintomas, vitalidade e atividade sexual (VÄÄTÄINEN et al., 2014). Em um estudo na Austrália chamado Estudo *AusDiab*, foi encontrado, através do SF-36, que os indivíduos com GJ alterada e TGD tem redução significativa de dimensões físicas de QV, entre elas a dor corporal, funcionamento físico e avaliação geral da saúde (TAPP et al., 2006). Já o Projeto Harmônica, um estudo populacional finlandês com 1383 indivíduos submetidos ao questionário SF-36, concluiu que não há diferença na QV entre pré-diabéticos e NG (SEPPÄLÄ et al., 2013).

Dessa forma, ainda é controverso se já há alterações na QV de pacientes com PD.

3 HIPÓTESE

Considerando a transição de normoglicemia para PD e diabetes uma condição contínua e progressiva, formulamos a hipótese de que já existem marcadores precoces de disfunção cardíaca e endotelial em pacientes PD e de que essas alterações podem se correlacionar com prejuízo da QV e CF.

4 OBJETIVO

4.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar presença de marcadores precoces de lesão CV em indivíduos PD comparados à indivíduos NG.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar a CF dos pacientes PD e NG por meio de teste de caminhada;
2. Avaliar presença de associação entre marcadores precoces de disfunção endotelial, cardíaca e do marcador microalbuminúria em pacientes PD;
3. Investigar presença de associação de marcadores precoces de disfunção CV e prejuízo na QV e CF em pacientes PD;
4. Avaliar se há correlação entre TDG e marcadores de lesão CV;
5. Avaliar se há correlação entre grau de sedentarismo e função CV.

5 MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da UFSCar (CAAE: 79225217.5.0000.5504 e Número do Parecer: 3.218.078). O recrutamento foi realizado através da divulgação em mídia social (TV UFSCar, Rádio CLUB, Rádio AM, Rádio POP, *Facebook* em grupos da UFSCar e geral) para manifestação de interesse de indivíduos que preenchessem os critérios de elegibilidade para a pesquisa. Os indivíduos interessados foram orientados a procurarem os pós-graduandos do Núcleo de Pesquisa em Cardiologia e Exercício (NUPECE) laboratório com sede na Segunda Unidade do Departamento de Medicina da UFSCar.

A pesquisa e sua relevância clínica foi explicada aos interessados e, havendo concordância na participação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, ANEXO I), foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão listados mais abaixo. Todos os indivíduos, mesmo que não preenchessem os critérios de inclusão, foram submetidos às avaliações clínicas e exames cardiológicos, sendo o laudo emitido para que eles pudessem manter seguimento nas consultas de saúde de rotina.

No total, 125 indivíduos procuraram o Núcleo de Pesquisa. Desses, conforme mostra a Figura 1, 123 foram considerados elegíveis para o estudo. Desistiram ou foram excluídos do estudo 30 pacientes e 13 apresentaram dados incompletos. Em seguida, os grupos foram divididos em normoglicêmicos (NG) e pré-diabéticos (PD), conforme os critérios da ADA, também listados abaixo. No total, foram analisados os dados de 80 pacientes.

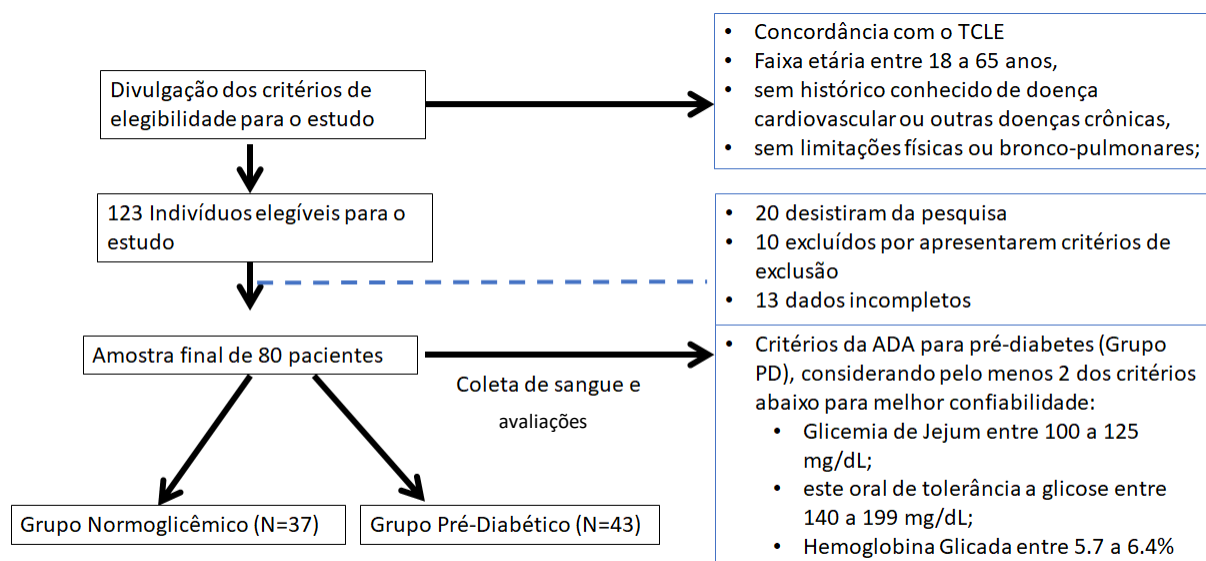


Figura1. Critérios de elegibilidade e composição dos grupos.

Fonte: autor da pesquisa.

TCLE= Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; ADA= American Diabetes Association.

➤ CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS PACIENTES

Os Critérios de inclusão foram:

- Pacientes que concordaram participar e assinaram o TCLE. Vide anexo I;
- Pacientes com faixa etária entre 18 a 65 anos, de ambos os sexos, sem histórico conhecido de doença cardiovascular ou outras doenças crônicas, sem limitações físicas ou bronco-pulmonares.

➤ CRITÉRIOS DE PRÉ-DIABETES

Foram considerados, para maior confiabilidade e composição dos grupos, pelo menos 2 dos critérios de PD listados abaixo:

- GJ entre 100 a 125 mg/dL;
- GTT entre 140 a 199 mg/dL;
- A1C entre 5,7 a 6,4% (39 a 47 mmol/mol).

Os valores utilizados tiveram como referência dados disponibilizados pela *American Diabetes Association* (ADA,2017); Associação Brasileira de Diabetes (ABD) e Associação Européia de Diabetes (ESAD).

Os critérios de exclusão foram:

- Uso de quaisquer medicações hipoglicemiantes ou para redução de peso nos últimos 3 meses;
- Presença de pelo menos 1 critério da ADA para o diagnóstico de diabetes.
- Doença valvar, cardiopatias congênitas

➤ COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os grupos foram divididos em pré-diabéticos (PD) e normoglicêmicos (NG):

- Grupo Normoglicêmico (NG, n=37): pacientes que não apresentam os critérios de PD e diabetes (saudáveis);
- Grupo Pré-Diabético (PD, n=43): pacientes pré-diabéticos considerando pelo menos 2 dos critérios da ADA, conforme descrito acima.

➤ PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Conforme mostra a Figura 2, os pacientes elegíveis para a pesquisa foram orientados, após assinar o TCLE, realizar a coleta de sangue e as avaliações listadas abaixo. Destacamos que os examinadores que realizaram as avaliações eram totalmente cegos ao grupo a que o paciente pertencia, pois, todos os resultados, inclusive os da coleta de sangue, foram computados e analisados após realizadas todas as avaliações.

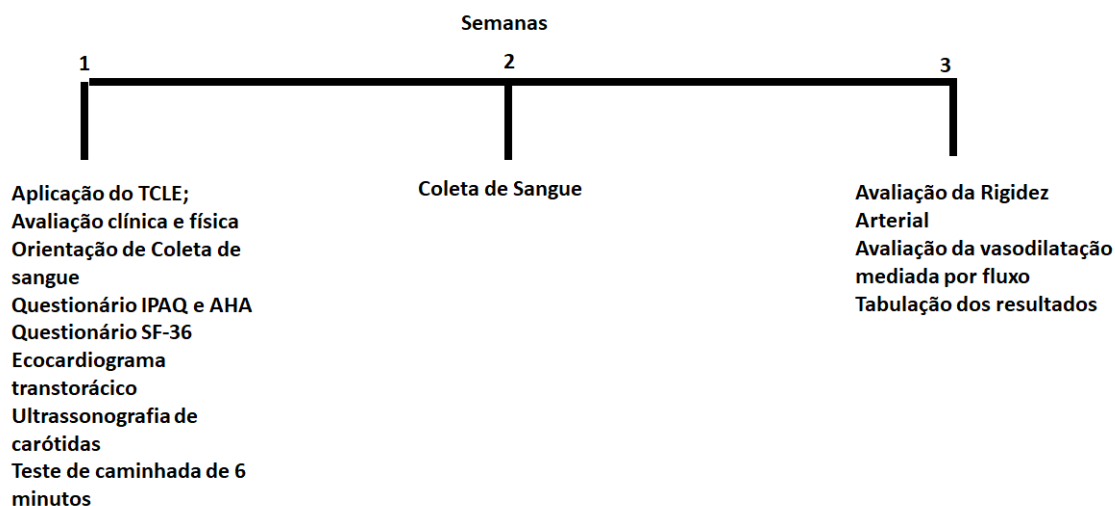


Figura 2. Protocolo experimental do estudo. Fonte: autor da pesquisa.

Os pacientes foram submetidos, assim que considerados elegíveis na semana 1:

1. À assinatura do TCLE;
2. Às avaliações clínica e física;
3. À orientação para coleta de sangue em jejum adequadamente;
4. Aos questionários IPAQ e AHA para avaliação do grau de sedentarismo;
5. Ao questionário SF-36 para avaliação da QV;
6. Ao Ecocardiograma transtorácico para avaliação morfológica e da função cardiovascular sistólica e diastólica;
7. À ultrassonografia de carótidas para avaliação da EMIC;
8. Ao TC6 para avaliação da CF.

A coleta de sangue foi realizada em no máximo 2 semanas do início do protocolo. Em seguida foram realizadas as outras análises para avaliação da função endotelial em no máximo 3 semanas do início do protocolo por meio de:

1. Avaliação da RA por meio da medida da VOP-cf;
2. FMD

Em seguida os dados eram tabulados em uma planilha EXCEL para posterior definição dos grupos experimentais e análise dos resultados.

Os métodos de avaliação estão descritos nos parágrafos abaixo:

➤ **AVALIAÇÃO CLÍNICA E FÍSICA**

A avaliação clínica incluiu anamnese detalhada realizada por um cardiologista e auxiliada por um estudante de medicina do grupo de pesquisa, com anotação dos sintomas, antecedentes pessoais, fatores de risco associados em concordância com diretrizes vigentes (ROMAN, 2009). Também foram anotadas todas as medicações de uso contínuo e doses. O exame físico geral incluiu dados do peso, altura, índice de massa corporal, pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca. O exame físico especial incluiu investigação detalhada dos sistemas respiratório e cardiovascular.

➤ **EXAMES LABORATORIAIS**

Os pacientes foram submetidos à coleta de sangue, pela manhã, com orientação de jejum de 12 horas antes da coleta para realização de exames laboratoriais de rotina, indicados na investigação do PD. Os exames realizados foram:

- GJ (mg/dL);
- GTT2h (mg/dL);
- A1C (%);
- creatinina (mg/dL);
- ureia (mg/dL);
- Potássio (MEq/L);
- Sódio (MEq/L);
- hormônio estimulante da tireoide (TSH; μ U/mL);
- Colesterol total (CT; mg/dL); -
- lipoproteína de alta densidade (HDL-c; mg/dL);
- Triglicérides (TG; mg/dL);
- hemoglobina (Hb; g/dL);

- Índice triglicerídeo-glicose (Tyg): calculado pelo valor do triglicérides (mg/dL) x valor da glicemia jejum (mg/dL)

Também foi realizada análise de urina para investigação de microalbuminúria por meio de albumina/creatinina urinária.

➤ **QUESTIONÁRIO IPAQ (MATSUDO ET AL., 2001) E AHA**

O questionário *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) na versão curta foi realizado para avaliar a prevalência de sedentarismo dos pacientes. Trata-se de um instrumento bastante utilizado capaz de avaliar a medida de atividade física de um grupo ou indivíduo e permite avaliar esse comportamento considerando os seus quatro domínios: trabalho, tempo livre, atividade doméstica e deslocamento. Sua classificação é dividida em sedentário ou não sedentários (insuficientemente ativo, ativo e sedentários) (GUEDES; LOPES; GUEDES, 2005). Vide o questionário disponível no ANEXO 2.

Além desse questionário, também, de acordo com a *American Heart Association* (AHA) (YANCY et al., 2013), foi pesquisado o grau de sedentarismo dos pacientes. Os pacientes que realizavam atividade física pelo menos 150 minutos por semana (mínimo 30 minutos 5 vezes por semana ou 50 minutos 3 vezes por semana) foram considerados ativos.

➤ **QUESTIONÁRIO SF-36**

Questionário SF36 (CICONELLI et al., 1997)), que pode ser visualizado no ANEXO 3, adaptado para versão brasileira, foi administrado para ser usado de forma autônoma e/ou em forma de entrevista. Consta com 11 questões e 36 itens que englobam oito componentes (domínios ou dimensões) que são representados por capacidade funcional (10 itens), aspectos físicos (04 itens), dor (02 itens), estado geral da saúde (05 itens), vitalidade (04 itens), aspectos sociais (02 itens), aspectos emocionais (03 itens), saúde mental (05 itens) e uma questão comparativa sobre a percepção da saúde atual e dos últimos 12 meses. O indivíduo recebe um escore em cada domínio, que varia de 0 a 100, sendo 0 o pior escore e 100, o melhor. Por ser um questionário diversificado, seus domínios não são específicos para uma determinada idade, doença ou para um grupo de tratamento (LAGUARDIA et al., 2013).

O quesito CF que pode ser definido como a manutenção plena das habilidades físicas e mentais desenvolvidas ao longo da vida, necessárias e suficientes para uma vida independente e autônoma e serve como indicador do

grau de independência deles na capacidade de realizar as atividades cotidianas (DIAS et al., 2014).

➤ **ECOCARDIOGRAMA TRANSTÓRÁCICO (FIGURAS ILUSTRATIVAS 3 e 4)**

Estudo ecocardiográfico completo foi realizado em todos os pacientes incluídos no programa divididos em PD e no NG. Foi utilizado aparelho de ecocardiograma da marca *Philips* modelo HD11 do laboratório NUPECE com sede na Segunda Unidade do Departamento de Medicina da UFSCar – São Carlos. Foram consideradas as padronizações e as técnicas recomendadas pela *American Society of Echocardiography* (LANG et al., 2015). O Estudo *Doppler*-ecocardiográfico foi realizado por um único examinador. O exame de ecocardiograma foi realizado com transdutor setorial de 2-5MHz.

As medidas, em centímetros, do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE), diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE), espessura da parede posterior (PP), diâmetro do átrio esquerdo (AE) e diâmetro da aorta (AO) foram realizadas, por meio do cursor do próprio equipamento, durante o exame. Medidas consecutivas de três a cinco ciclos foram utilizados para a obtenção dessas medidas, calculando-se a média aritmética em seguida.

O diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE, cm) e da aorta ascendente foram obtidos na janela paraesternal, no modo bidimensional. Os fluxos: diastólico transmitral e sistólico transvalvar aórtico foram obtidos com o transdutor colocado nas posições apicais quatro e cinco câmaras, respectivamente, permitindo as medidas da onda E (E, cm/s), onda A (A, cm/s).

A imagem de *Doppler* Tecidual foi obtida em tempo real, na janela apical de quatro câmaras. A amostra de volume foi colocada na porção basal da parede ventricular (ânulo mitral), septo interventricular e porção basal da parede do ventrículo direito (ânulo tricúspide). O ângulo de incidência entre o feixe de ultrassom e a parede ventricular ou septo deverá ser inferior a 30°. As velocidades de pico anular foram medidas na diástole precoce (E´), contração atrial (A´) e na sístole (s´).

As medidas referentes aos fluxos também foram realizadas diretamente no monitor do ecocardiógrafo, obedecendo a mesma sistemática descrita acima.

Os volumes dos átrios esquerdo e direito foram obtidas a partir da planimetria na janela apical 4 câmaras.

Em todas as pacientes foram calculados a Fração de ejeção pelo método de *Teicholz* e pelo método de *Simpson*. Como os pacientes incluídos não tinham história de cardiopatia prévia e não apresentaram alteração da contratilidade regional, os métodos são considerados semelhantes. Como houve bastante semelhança na fração de ejeção, foi considerado para análise o método de *Teicholz* pela boa acurácia e reprodutibilidade nessa população.

➤ VARIÁVEIS MORFOMÉTRICAS

- Diâmetro máximo do átrio esquerdo (AE, mm);
- Diâmetros diastólico e sistólico do VE (cm): DDVE e DSVE (mm), respectivamente;
- Espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE (cm): SIV e PPVE, respectivamente;
- Espessura relativa da parede ventricular= $(2 \times PPVE) / DDVE$;

Massa do VE (MVE, g) = $0,8 \times \{1,04 \times [(2 \times PPVE / DDVE + PP + VED)^3 - (VED)^3]\} + 0,6$;

- Índice de MVE (IMVE, g/m²) = MVE / SC , onde SC é superfície corporal.

O diagnóstico de hipertrofia miocárdica (HVE) foi efetuado utilizando-se o valor de IMVE >95 g/m² (para mulheres) e > 102 g/m² (para homens), conforme última padronização (LANG et al., 2015).

➤ VARIÁVEIS DE FUNÇÃO SISTÓLICA

- Fração de ejeção ventricular obtida pelo método de *Teicholz*;
- Porcentagem de variação do diâmetro ventricular (% ΔD) = $[(VED - VES) / VED] \times 100$;
- Velocidade máxima de excursão sistólica da porção medial do anel mitral: onda S', obtida pelo registro espectral do *Doppler* tissular do movimento do anel mitral, em sua porção média.

➤ **VARIÁVEIS DE FUNÇÃO DIASTÓLICA**

- Volume do átrio esquerdo (VAE, mL), obtido pelo método de *Teicholz*, em dois planos longitudinais, quatro e duas câmaras, indexado para SC;
- Velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (pico da onda E, cm/s): obtida pelo registro espectral do *Doppler* do fluxo diastólico transmitral; velocidade máxima de enchimento tardio, durante a contração atrial (pico da onda A, cm/s): obtida pelo mesmo registro; razão E/A;
- *Doppler* tecidual mitral, com obtenção da velocidade de deslocamento do anel mitral na fase de enchimento rápido (onda E');
- Avaliação relação E/E'.

➤ **VARIÁVEIS PARA ANÁLISE DE CÂMARAS DIREITAS**

- Volume do átrio direito (VAD, mL), obtido pelo método de *Teicholz*, em dois planos longitudinais, quatro e duas câmaras;
- Velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (pico da onda E, cm/s): obtida pelo registro espectral do *Doppler* do fluxo diastólico transtricúspide; velocidade máxima de enchimento tardio, durante a contração atrial (pico da onda A, cm/s): obtida pelo mesmo registro; razão E/A;
- *Doppler* tecidual tricúspide, com obtenção da velocidade de deslocamento do anel mitral na fase de enchimento rápido (onda E');
- Avaliação relação E/E' tricúspide;
- Diâmetro diastólico do ventrículo direito (DDVD).



Figura 3. Aparelho de ecocardiograma utilizado no laboratório NUPECE de pesquisa do Departamento de Medicina. Fonte: autor da pesquisa.

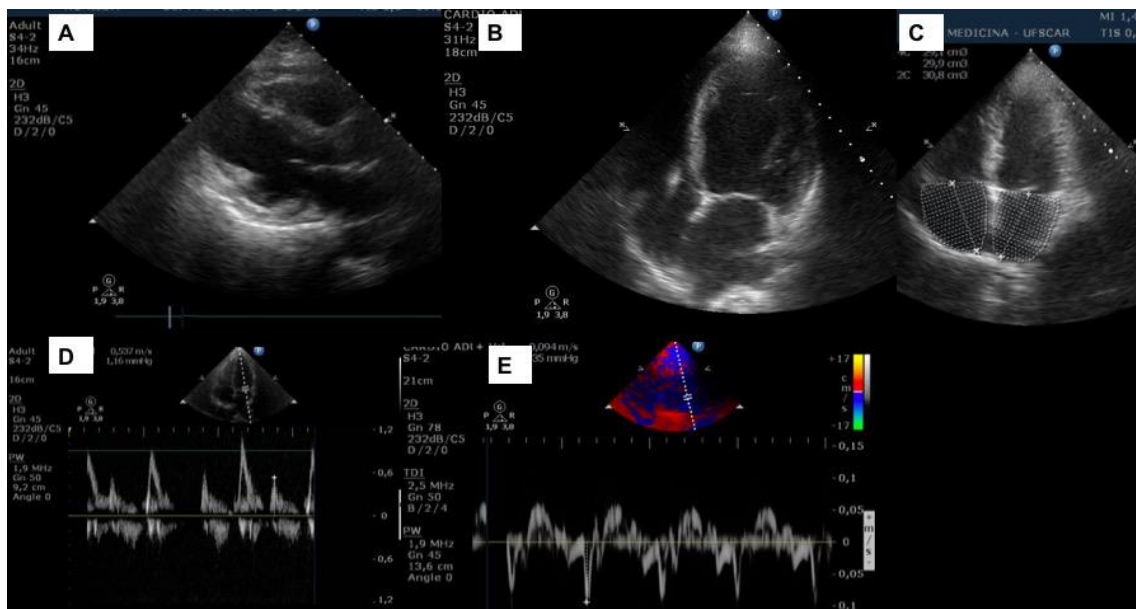


Figura 4. Imagens ilustrativas relativas aos exames realizados de ecocardiograma no laboratório NUPECE de pesquisa. Fonte: autor da pesquisa.

A: corte longitudinal no qual são realizadas as medidas dos diâmetros da aorta, átrio esquerdo, ventrículo esquerdo e espessura de parede, B= corte apical das 4 câmaras cardíacas para avaliar os volumes do átrio esquerdo e ventrículo esquerdo. C= janela

apical de 4 câmaras ilustrando a obtenção dos volumes do átrio esquerdo e do átrio direito. D= Imagem de Doppler do fluxo transmitral para obtenção das velocidades da onda de enchimento rápido (E) e contração atrial (A). E= imagem do Doppler tecidual obtida no anel mitral para análise da excursão na fase de enchimento rápido (E') e contração atrial (A').

➤ **ULTRASSOM COM DOPPLER DAS CARÓTIDAS (FIGURA ILUSTRATIVA 5)**

Os exames ultrassonográficos das carótidas foram realizados por um único examinador, utilizando-se o equipamento da marca *Philips* modelo HD11, dotado de transdutor ultrassônico linear de 12-3 MHz e sistema de registro de imagens. Os pacientes permanecem em decúbito dorsal horizontal com a cabeça ligeiramente inclinada para o lado contra-lateral à carótida estudada. O espessamento médio-intimal foi obtido pelo método automatizado, com determinação da espessura médio-intimal. As medidas foram realizadas na parede posterior das carótidas comuns, esquerda e direita; sendo considerada a média entre as duas medidas. O transdutor é colocado num segmento de 10mm da parede posterior da carótida comum D e E no terço distal do vaso. $EMIC > 1.5$ foi considerado placa.

As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações do “*Consensus Statement from the American Society of Echocardiography*” (LANG et al., 2015) e do “*Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Concensus (2004-2006)*” (TOUBOUL et al., 2007).

Realizou-se também a pesquisa de placas de aterosclerose, e quando de sua presença, as mesmas foram classificadas quanto à ecogenicidade, utilizando-se os critérios propostos por Gray-Weale (GRAY-WEALE et al., 1988).

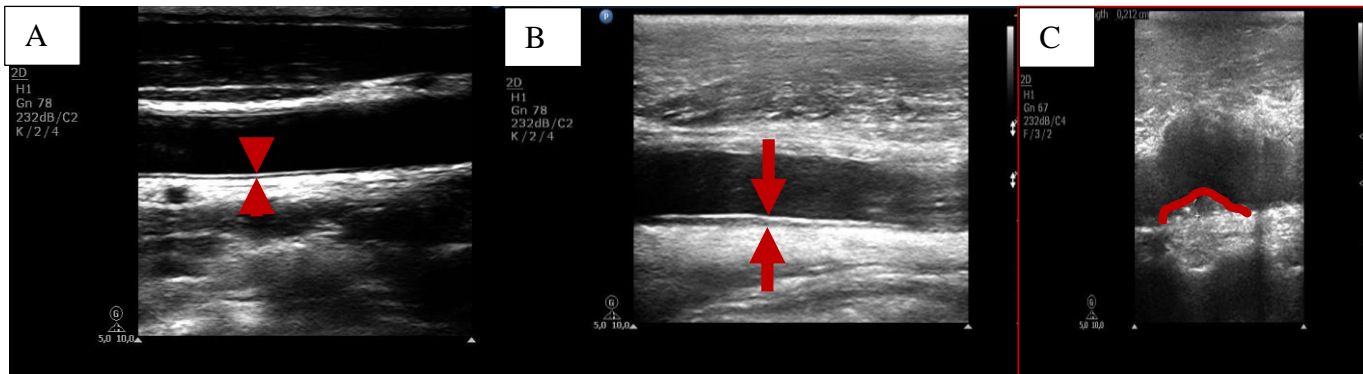


Figura 5. Imagem ilustrativa da ultrassonografia de carótidas pertencentes a colaboradores da pesquisa.

A e B: obtenção da espessura médio-intimal carotídea. Observar espessura aumentada em B em relação a A. C: imagem ilustrativa de placa aterosclerótica em bulbo carotídeo de característica hipoeecóica.

➤ **TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS**

TC6 foi realizado para avaliação da CF de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS, 2002). Os pacientes foram instruídos e estimulados (ou seja, com padronização do encorajamento verbal) a percorrer a maior distância possível andando em 06 minutos, preferencialmente sem interrupções em um ritmo próprio. O TC6 foi realizado entre 8h e 10h, período caracterizado por temperatura ambiente estável de 16 ° C a 20 ° C. Todos os sujeitos realizaram o TC6 pela primeira vez, sem período de aquecimento. O local para realização do exame foi um corredor de 30 metros com fitas coloridas demarcando a distância de 03 em 03 metros e com cones de marcação nas duas extremidades. Foram permitidos pausas e descansos. Foi enfatizado que em caso de necessidade o participante poderia interromper o teste a qualquer momento.

O teste foi realizado duas vezes com 30 minutos de intervalo, e o melhor desempenho (ou seja, a distância percorrida (DP)) foi selecionada para a análise. Antes de cada teste, foram respeitados dois períodos de 4 minutos em repouso sentado e a seguir em posição ortostática. O registro do melhor desempenho (DP em metros), bem como a ocorrência e duração das pausas durante a

caminhada foram feitos no pico do exercício. Após o exercício, foi considerado um repouso de 6 minutos.

Para avaliar a recuperação da frequência cardíaca o participante usou um frequencímetro que registra a frequência cardíaca (FC) batida a batida durante todo o protocolo. Além da FC, a pressão arterial do paciente foi aferida após repouso de 01 minuto, 03 minutos e 06 minutos e antes de iniciar o teste (MAIOR; LIMA, 2008).

Para execução do teste:

1. Recomendação do uso de vestuário confortável e próprio para atividade física.
2. Foi permitido o uso de equipamentos usuais como bengalas ou andadores, se necessários, na execução do teste.
3. As orientações médicas prévias dos pacientes foram continuadas.
4. Uma refeição leve foi recomendada para os testes realizados pela manhã.
5. Pacientes não deveriam ter se exercitado 2 horas antes do teste.
6. Os motivos recomendados para interromper imediatamente o TC6 incluem os seguintes sintomas: dor no peito, dispneia intolerável, câibras nas pernas, diaforese, cambaleando e aparência pálida ou acinzentada.

Em relação às medições:

1. O paciente foi orientado a ficar sentado em repouso numa cadeira, durante pelo menos 10 minutos antes de começar.
2. A oximetria de pulso foi utilizada para medir FC e a saturação de oxigênio (SpO₂).
3. Realizada a escala de BORG com o paciente em pé, para avaliação da sua dispneia inicial e fadiga geral (BORG; NOBLE, 1974).
4. Foi ajustado o contador de volta para zero e o cronômetro para 6 minutos e montados todos os equipamentos necessários e passar para o ponto de início.
5. O paciente foi instruído a andar no seu ritmo sem correr durante os 6

minutos. Caso ficasse sem fôlego ou exausto foi autorizado a desacelerar e se encostar na parede, mas continuar andando se capaz, parar caso necessário podendo continuar quando quisesse.

6. O paciente foi posicionado na linha de partida e o avaliador ficou próximo, porém não caminhou junto. Assim que o paciente começou a andar, o cronômetro foi iniciado.

As equações de referência para predição da distância no TC6 foram obtidas segundo Enright e Sherrill (1998).

Homens:

$$DP = (7,57 \times \text{altura cm}) - (5,02 \times \text{idade}) - (1,76 \times \text{peso Kg}) - 309\text{m.}$$

Subtrair 153m para obter o limite inferior de normalidade

$$DP = \text{distância prevista no TC6.}$$

Mulheres:

$$DP = (2,11 \times \text{altura cm}) - (2,29 \times \text{peso Kg}) - (5,78 \times \text{idade}) + 667\text{m.}$$

Subtrair 139m para obter o limite inferior de normalidade

$$DP = \text{distância prevista no TC6.}$$

Para volume de oxigênio (VO_2)

$$VO_2 = -2,344 + 0,044 \times DP$$

Há uma equação elaborada para determinar a distância percorrida no TC6 adaptada para população brasileira com doenças crônicas que afetam a capacidade para realizar exercícios, mas ainda precisam ser validadas em diferentes regiões brasileiras (IWAMA et al., 2009). Embora essa equação não tenha sido utilizada nesse trabalho para a avaliação da distância.

$$DP = 622,461 - (1,846 \times \text{Idade anos}) + (61,503 \times \text{Sexo masculino} = 1; \text{feminino} = 0); r^2 = 0,300.$$

➤ **AVALIAÇÃO MEDIADA POR FLUXO DA ARTÉRIA BRAQUIAL
(FIGURAS ILUSTRATIVAS 6 e 7)**

O paciente é mantido em decúbito dorsal por um mínimo de vinte minutos em uma sala com temperatura aproximada de 26°C. Atividade física, cafeína, medicamentos com atividade vasoativa, alimentos gordurosos e ricos em vitamina C, assim como o cigarro, devem ser evitados, pelo menos seis horas antes da realização do exame. É necessário que o paciente esteja em jejum de 08 horas. Inicialmente, através do uso de um ultrassom de alta resolução (*Sonosite turbo M, Fujifilme, Bothell, WA, EUA*), é feita uma medida do diâmetro da artéria braquial, na altura da fossa cubital. Com um manguito inflável de um esfigmomanômetro, posicionado distalmente de 1-3cm da fossa antecubital do antebraço ao local da medida, aplica-se uma pressão de 300 mmHg por 05 minutos e, depois, a pressão é liberada lentamente. O diâmetro da artéria basal foi medido junto com os sinais do *Doppler* pulsados para análise da velocidade de fluxo.

A artéria braquial foi fotografada no plano longitudinal 5-11 cm proximal ao epicôndilo medial usando uma alta frequência (10-5 MHz) sonda de matriz linear (BRANDÃO et al., 2011). O ultrassom mediu o diâmetro arterial (modo B) continuamente em segmentos de 60 s e *Doppler* (velocidade do fluxo sanguíneo) a cada vez foi apontado. Após os registros da linha de base, a hiperemia reativa foi induzida por insuflação de um manguito de pressão arterial a uma pressão de 220 mmHg por 5 min.

Essa compressão provoca uma hiperemia reativa, e o aumento no fluxo sanguíneo estimula a atividade da NOs endotelial, aumentando a produção de NO. O mesmo é difundido para as células musculares lisas da camada média, causando vasodilatação. Após este tempo, o diâmetro arterial foi medido imediatamente após a liberação do manguito de pressão arterial por 3 min subsequentes. As análises foram realizadas com o *software Brachial Analyzer* (*Medical Imaging Applications LLC, Iowa, EUA*). Após 01 minuto da desinsuflação completa do manguito, o diâmetro da artéria braquial é novamente medido e a variação do diâmetro da artéria braquial é calculada. As medidas são sempre feitas em 03 pontos diferentes da artéria braquial visualizada, calculando-se uma média (BRANDÃO et al., 2011).

As variáveis analisadas FMD absoluto (mm) (diâmetro do vaso sanguíneo após insuflar o manguito - diâmetro vaso antes insuflar o manguito), porcentagem (%) FMD [(diâmetro no pico - diâmetro da linha de base) / diâmetro da linha de base) × 100]. O valor do FMD foi obtido com base no cálculo da seguinte fórmula: $FMD (\%) = [(D2 - D1) / D1] \times 100$, onde D1 = diâmetro basal e D2 = diâmetro pós-oclusão. Se considera alterada uma variação menor que 10% (BRANDÃO et al., 2011).

Essa técnica envolve a hiperemia reativa e o estresse de cisalhamento (shear-stress), os quais são os estímulos para a ocorrência de FMD, ou seja, a vasodilatação dependente do endotélio (KHAN et al., 2000). A hiperemia reativa acontece após um período de isquemia induzido pela oclusão da artéria braquial com um manguito insuflado, com isso ocorre liberação de ativadores que são mediadores vasodilatadores, como a adenosina e íons H⁺ para o tecido isquêmico. Quando o fluxo arterial é liberado, inicia-se a hiperemia reativa, fazendo o fluxo sanguíneo aumentar (100 a 300%) em relação ao basal, promovendo maior atrito nas células circulantes sobre o endotélio, estresse de cisalhamento, isso permite a entrada de cálcio intracelular que ativa a eNOS, liberando NO. Esse processo depende principalmente da presença do NO e da integridade funcional do endotélio (BERTOLUCI et al., 2008).

A FMD pode determinar que quando há uma menor distensão da artéria braquial esta pode estar indicando aumento da RA e essa análise mostra-se ser extremamente útil na avaliação de alterações subclínicas vasculares arterioscleróticas em adultos (ALVIM et al., 2017).



Figura 6. Posicionamento do ultrassom na artéria braquial no aparelho utilizado para FMD. Fonte: foto gentilmente cedida pelo laboratório de fisioterapia cardiopulmonar da UFSCAR.
FMD= vasodilatação mediada por fluxo



Figura 7. Imagem de ultrassom da artéria braquial no programa específico do software Brachial analyzer.

Fonte: foto gentilmente cedida pelo laboratório de fisioterapia cardiopulmonar da UFSCAR.

➤ **AVALIAÇÃO DA RIGIDEZ ARTERIAL (FIGURAS ILUSTRATIVAS 8 e 9)**

A RA foi avaliada pela medida não invasiva da velocidade de onda de pulso carótida-femoral (VOP-cf), considerada padrão ouro pela *American Heart Association* (TOWNSEND et al., 2015). Para tanto, utilizou-se o protocolo de avaliação adaptado de consenso específico (VAN BORTEL et al., 2012), as ondas de pulso foram obtidas transcutaneamente usando o equipamento SphygmoCor XCEL (AtCor Medical®, Australia), com transdutores na topografia da carótida direita e da artéria femoral direita.

É feita a mensuração da VOP-cf no qual se realiza no hemicorpo direito, com o paciente em decúbito dorsal, após repouso mínimo de 10 minutos. O manguito é colocado na região da artéria femoral e o tonômetro posicionado na topografia da artéria carótida. Dois transdutores sensíveis à pressão foram colocados na pele nas partes mais proeminentes do lado direito comum das artérias carótidas e femorais. O software usa a onda R do eletrocardiograma (ECG) e a base da onda de pulso para calcular o tempo e a velocidade em m / s que a onda leva para percorrer este trecho, que é a distância percorrida pela onda entre as artérias carótida direita e femoral direita, considerando um limite de velocidade de 10 m / s. Duas medições foram realizadas sem diferença superior a 5% entre elas, e a média das duas medidas representou o VOP-cf (VAN BORTEL et al., 2012).

Esse procedimento de medida da VOP-cf, é considerado importante preditor de RCV e associado a RA. A VOP foi baseada no princípio de que o pulso gera uma pressão que pela ejeção do ventrículo esquerdo adquire uma velocidade que faz com que viaje determinando o tamanho, a forma e as propriedades da artéria. Assim, uma maior VOP indica aumento da rigidez vascular (MOTA-GOMES et al., 2006; TOWNSEND et al., 2015).



Figura 8. Posicionamento em decúbito dorsal do paciente no aparelho SphygmoCor Posição A: manguito posicionado na artéria femural. Posição B: sensor posicionado na artéria carotídea.

Fonte: foto gentilmente cedida pelo laboratório de fisioterapia cardiopulmonar da UFSCAR.

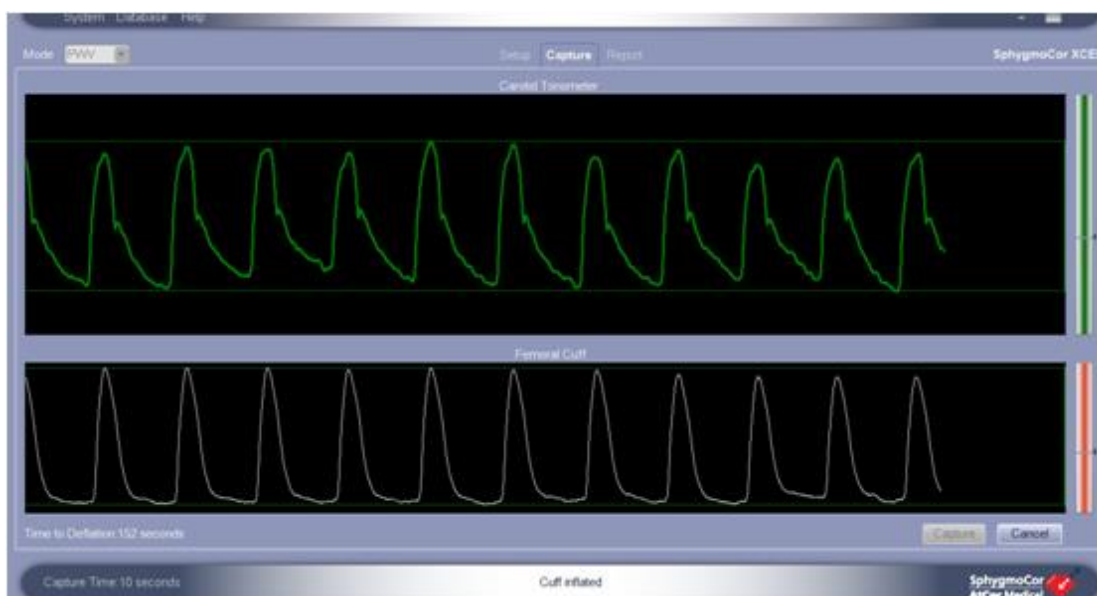


Figura 9. Imagem das curvas de onda de pulso obtidas na carótida e femoral medidas na VOP no aparelho SphygmoCor.

Fonte: foto gentilmente cedida pelo laboratório de fisioterapia cardiopulmonar da UFSCAR

➤ ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram expressas em médias e desvios padrão, de acordo com o teste de normalidade de Shapiro-Wilki. As variáveis categóricas estão expressas em número e porcentagem. A comparação entre os grupos foi realizada com Teste T para variáveis de distribuição normal ou Mann Whitney para distribuição não paramétrica. Teste de Qui Quadrado foi usado para variáveis categóricas. As associações entre variáveis do mesmo grupo foram realizadas por meio de testes de correlação: regressão linear ou Pearson.

Regressão linear multivariada foi utilizada para os parâmetros de função ecocardiográfica em função de tolerância diminuída à glicose. Variáveis demográficas (idade, sexo e IMC), clínicas (dislipidemia, HAS e tabagismo) e laboratoriais (índice triglicerídeos/glicose) foram selecionadas para a análise. As covariáveis incluídas no final do modelo foram selecionadas para minimizar os critérios de informação Bayesiana.

Foram utilizadas nas análises os *softwares Sigma Plot, Systat* versão 11.0 (WILKINSON, 2010). Em todos os testes estatísticos foi considerado o nível de significância de $p < 0,05$.

A amostra foi calculada baseando-se num estudo piloto com 40 pacientes e considerando significativo redução do E/A e E' em 10%. Foram necessários 25 pacientes em cada grupo considerando valor α 0,5 e nível de significância $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

A amostra foi composta por 80 pacientes divididos em dois grupos: NG com 37 pacientes e os PD com 43 pacientes.

Conforme mostra a Tabela 1, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação às características basais de idade, sexo e raça. Observou-se maior prevalência de dislipidemia. Os valores de pressão arterial sistólica ($p=0,14$) e diastólica ($p=0,28$) não diferiram entre os grupos.

TABELA 1. Comparação entre os grupos das características basais e clínicas

Variáveis		Grupo	Grupo	p
		Normoglicêmico (NG) (N = 37) (Média ± DP) ou N (%)	Pré-diabético (PD) (N =43) (Média ± DP) ou N (%)	
Idade (anos)		46,78 ± 9,44	49,86 ± 11,48	0,21
Sexo	M	11 (29,70)	21 (48,80)	0,1
	F	26 (70,30)	22 (51,20)	
Raça	B	35 (94,60)	38 (88,40)	0,3
	NB	2 (5,40)	5 (11,60)	
HAS		5 (13,51)	14 (32,56)	0,05
Dislipidemia		3 (8,10)	25 (58,14)	<0,001*
Tabagismo		3 (8,10)	6 (13,95)	0,4
Etilismo		9 (24,32)	4 (9,30)	0,07
Sedentários(IPAC)		19 (23,75)	31 (38,75)	0,006*
PAS (mmHg)		117,02±11,51	121,16±12,76	0,14
PAD (mmHg)		80,00 ± 6,66	81,86 ± 8,24	0,28
FC (bpm)		74,45 ± 8,53	75,86 ± 8,42	0,5
IMC (kg/m²)		29,30 ± 5,49	30,85 ± 6,22	0,24
TyG		8,65 (0,42)	9,18 (0,41)	<0,001*

Valores expressos em Média e Desvio Padrão (DP) ou Número (N) e Porcentagem (%). M= Masculino; F= Feminino; B= Branco; NB = Não Branco; HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica; IPAQ: Questionário sobre a prática de atividade física; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica; FC= Frequência Cardíaca; IMC= Índice de Massa Corporal; TyG= Índice triglicérido glicose. *Nível de Significância $p < 0,05$.

Em relação aos exames laboratoriais, conforme mostra a Tabela 2, podemos observar que o grupo PD apresentou maior prevalência de ureia e hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e menor índice de HDL corroborando com os resultados de maior prevalência de dislipidemia nesse grupo expresso no Gráfico 1. A caracterização dos grupos, mostrando os valores estatisticamente diferentes de A1C, GTT2h e GJ também está expressa na Tabela 2 e no Gráfico 2.

Tabela 2. Comparação entre os grupos em relação à análise laboratorial

Variáveis	Grupo Normoglicêmico (NG) (N=37) (Média ± DP)	Grupo diabético (PD) (N = 43) (Média ± DP)	Pré-	p
Ureia (mg/dl)	27,89 ± 6,36	32,32 ± 7,56		0,006*
Creatinina (mg/dl)	0,73 ± 0,11	0,78 ± 0,19		0,13
Alb/Creat urinária	2,84 ± 3,13	3,25 ± 7,22		0,70
TG (mg/dl)	128,29 ± 60,70	178,74 ± 75,30		0,002*
HDL (mg/dl)	48,02 ± 9,58	40,74 ± 10,31		0,002*
LDL (mg/dl)	109,29 ± 29,09	118,72 ± 28,45		0,15
CT (mg/dl)	174,86 ± 30,90	206,37 ± 35,90		<0,001*
GJ (mg/dl)	96,24 ± 11,20	117,63 ± 10,37		<0,001*
A1C (%)	5,29 ± 0,20	5,90 ± 0,26		<0,001*
GTT2h	95,16 ± 20,60	142,04 ± 42,29		<0,001*

Valores expressos em Média e Desvio Padrão (DP) ou Número (N) e Porcentagem (%). Alb/Creat urinária= Relação albumina/creatinina urinária; TG= triglicérides; HDL= lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; CT= colesterol total; GJ= Glicemia de Jejum (mg/dl); A1C= hemoglobina glicada (%); GTT2h: Teste de tolerância oral à glicose (75g). *Nível de Significância $p < 0,05$.

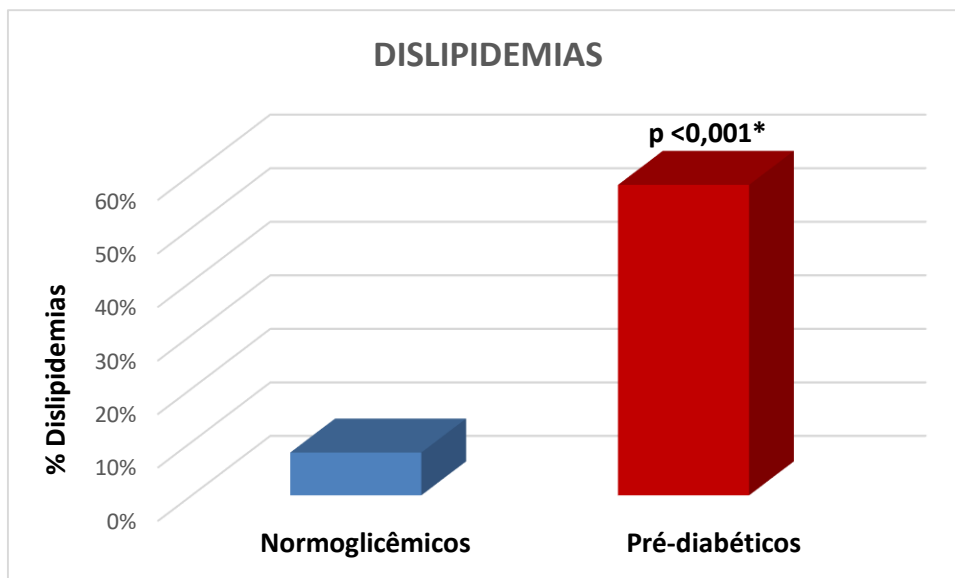


Gráfico 1. Comparação da prevalência de dislipidemia entre os grupos.

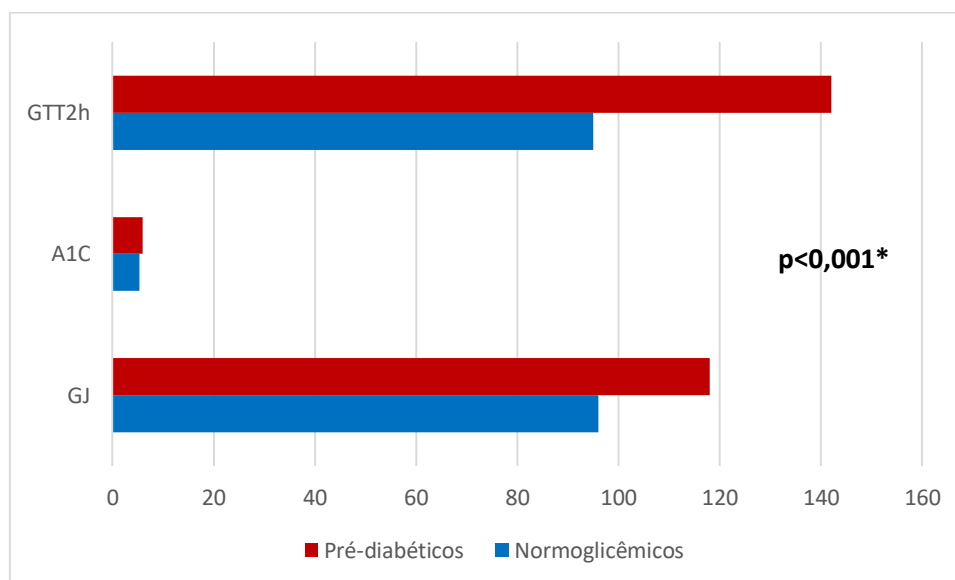


Gráfico 2. Caracterização dos grupos baseando-se nos valores da GJ, A1C e GTT2h.

GJ= Glicemia de Jejum (mg/dl); A1C= hemoglobina glicada (%); GTT2h: Teste de tolerância oral à glicose (75g).

Na Tabela 3 apresentamos as variáveis ecocardiográficas morfológicas e de função ventricular sistólica e diastólica dos pacientes. Os resultados demonstraram que o grupo PD apresentaram o diâmetro da AO maior comparado ao grupo NG, embora ainda dentro dos limites da normalidade. O *Doppler* de fluxo sanguíneo mitral mostrou menor onda E no grupo PD. Houve também diferença na função diastólica do ventrículo direito (VD) avaliada pela

menor relação E/A tricuspídea e menor E' do *Doppler* tecidual do anel tricúspide no grupo PD. Não foi observada diferença significativa da função sistólica biventricular entre os grupos.

Tabela 3. Comparação das variáveis morfológicas e de função sistólica e diastólica entre os grupos

Variáveis	Normoglicêmico (NG) (N = 37) (Media ± DP)	Pré-diabético (PD) (N = 43) (Media ± DP)	p
VARIÁVEIS MORFOLÓGICAS			
AO (mm)	28,70 ± 3,66	31,07 ± 3,85	0,01*
AE (mm)	35,62 ± 3,74	37,37 ± 5,40	0,10
DDVE (mm)	47,40 ± 4,57	48,74 ± 5,08	0,22
VD (mm)	32,54 ± 6,61	32,95 ± 5,11	0,75
Espessura relativa da parede	0,37 ± 0,05	0,39 ± 0,07	0,39
Índice de massa do VE (g/m ²)	76,90 ± 22,02	82,40 ± 24,30	0,30
Volume indexado do AE (mL/m ²)	19,77 ± 5,65	20,13 ± 5,21	0,77
Volume do AD(ml)	35,62 ± 11,66	34,88 ± 10,99	0,77
VARIÁVEIS DE FUNÇÃO DIASTÓLICA			
E Mitral (cm/s)	84,08 ± 13,56	77,70 ± 11,82	0,03*
A Mitral (cm/s)	65,30 ± 4,35	67,09 ± 15,54	0,60
E/A Mitral	1,34 ± 0,32	1,22 ± 0,35	0,14
E'(cm/s)	12,35 ± 2,95	11,74 ± 2,94	0,36
E/E'	7,27 ± 2,37	6,94 ± 1,71	0,48
E Tric (cm/s)	51,78 ± 9,59	53,07 ± 8,56	0,53
A Tric (cm/s)	36,30 ± 9,61	42,05 ± 8,96	0,007*
E' Tric (cm/s)	15,18 ± 4,39	13,44 ± 3,19	0,04*
E/A Tricúspide	1,49 ± 0,36	1,32 ± 0,33	0,03*
VARIÁVEIS DE FUNÇÃO SISTÓLICA			
S Mitral (cm/s)	10,43 ± 2,28	10,39 ± 2,05	0,93
Fração Ejeção (Teicholz; %)	68,75 ± 8,70	67,68 ± 13,32	0,68
Fração Encurtamento	0,44 ± 0,08	0,43 ± 0,10	0,77

Valores expressos em média ± desvio-padrão (DP). AO: Diâmetro da Raiz da Aorta; AE: Diâmetro diastólico do Átrio Esquerdo; DDVE = Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo; VD: ventrículo direito; espessura relativa da parede: $2 \times \text{parede posterior} / \text{DDVE AD} = \text{Átrio direito}$; Onda S:

Velocidade de excursão sistólica do anel mitral ao Doppler Tecidual; E/A: Velocidade do fluxo do mitral na fase de enchimento rápido (E)/ Velocidade do fluxo mitral na fase de contração atrial (A); E': média das velocidades de excursão do anel lateral e medial mitral ao Doppler tecidual; Tric= Tricuspídeo. * Nível de significância considerado: $p < 0,05$.

Como foi encontrada diferença significativa entre os grupos para a velocidade da onda E do fluxo mitral, foi analisada a correlação entre GTT2h e o pico de velocidade E mitral usando um modelo de regressão linear multivariada. A Tabela 4 mostra essa significativa correlação, mesmo após ajuste para variáveis confundidoras. Após ajuste no modelo final stepwise (Modelo 2), a correlação permanece estatisticamente significativa. O gráfico 3 também ilustra essa correlação e diferença entre os grupos.

Tabela 4. Análise de regressão linear da associação entre teste de glicose oral prejudicado e onda E do fluxo mitral

Variável independente	Modelo 1		Modelo 2			
	Coeficiente padronizado	β não-padronizado (95%CI) ¹	p	Coeficiente padronizado	β não-padronizado (95%CI)	p
Idade, anos	-0,19	(-0,49 – 0,11)	0,2	-	-	-
Sexo masculino	-3,72	(-10,04 – 2,61)	0,2	-	-	-
Hipertensão	-0,69	(-8,72 – 7,33)	0,8	-	-	-
IMC, kg/m ²	0,08	(-0,43 – 0,59)	0,7	-	-	-
Fumante	-1,46	(-10,99 – 8,08)	0,7	-	-	-
Dislipidemia	-2,11	(-10,20 – 5,99)	0,6	-	-	-
Hipertrigliceridemia	-3,38	(-13,15 – 6,39)	0,4	-	-	-
Tolerância diminuída à glicose	-8,36	(-15,80 – -0,92)	0,02	-6,38	(-12,03 – -0,74)	0,02*
TyG	9,17	(-2,32 – 20,67)	0,1	-	-	-
VOP, m/s	0,71	(-1,46 – 2,88)	0,5	-	-	-
Crítérios de informação Bayesiano	BIC=675		BIC=644			

IMC: índice de massa corpórea; TyG: Índice Triglicérido glicose; VOP: Velocidade da onda de pulso. Critérios de informação Bayesiano (BIC); 95% CI: 95% intervalo confiável.

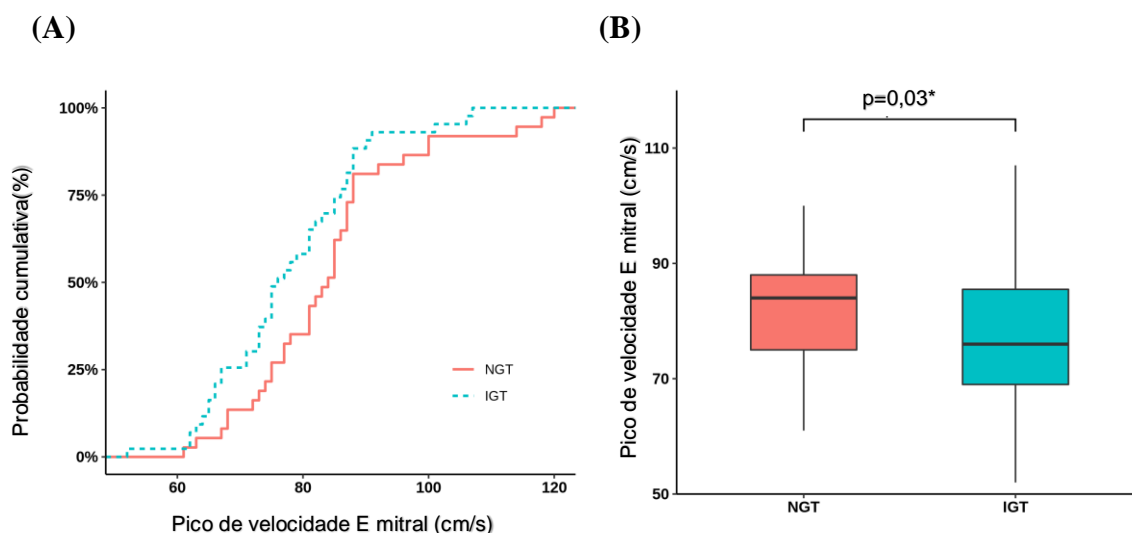


Gráfico 3. (A) Probabilidade cumulativa de E mitral, e (B) a comparação do boxplot entre os dois grupos.

IGT, Tolerância diminuída à glicose; NGT, Tolerância normal à glicose.

Já a avaliação da EMIC por meio de ultrassonografia de carótidas está representada na Tabela 5. Não foram observadas diferenças entre os grupos.

Tabela 5. Comparação da espessura médio-intimal carotídea entre os grupos

Variáveis	Normoglicêmico (NG) (N = 37) (Média ± DP)	Pré-diabético (PD) (N = 43) (Média ± DP)	p
EMIC D	0,51 ± 0,09	0,52 ± 0,07	0,70
EMIC E	0,53 ± 0,09	0,54 ± 0,08	0,43
Média EMIC D e E	0,52 ± 0,08	0,53 ± 0,07	0,51

*Valores expressos em média ± desvio padrão; EMIC D = espessura médio intimal carotídea direita; EMIC E = espessura médio intimal carotídea esquerda; * nível de significância $p < 0,05$.*

A Tabela 6 mostra a terapia medicamentosa dos pacientes envolvidos e suas diferenças entre os grupos. Medicamentos como metoprolol, carvedilol, digoxina, furosemida e atorvastatina não foram utilizados em nenhum dos grupos analisados. A maioria dos pacientes não fazia uso de medicação regular. Não houve diferença significativa no uso da classe de betabloqueadores anti-

hipertensivos como atenolol entre os grupos. Quanto ao uso de diurético o mais utilizado foi hidroclorotiazida e também não houve diferença significativa entre os grupos. Em relação a classe de medicamentos estatinas apenas 2 pacientes no grupo PD utilizavam sinvastatina, mas sem relevância significativa, e na classe das hormonas tireoidianos como levotiroxina sódica apenas 1 paciente no grupo NG fazia uso. Quanto ao medicamento da classe dos antagonistas do receptor da angiotensina II, anti-hipertensivo, a losartana potássica também não apresentou diferença entre os grupos. Portanto não foram observadas diferenças significativas em relação à dose de medicação para o tratamento da hipertensão. Como poucos pacientes faziam uso de medicação, a dosagem dessas medicações também não apresentou diferença estatística.

Tabela 6: Terapia medicamentosa nos Grupos NG e PD

Classe de Medicação	Grupo Normoglicêmico (NG) (N = 37) (N)	Grupo Pré-diabético (PD) (N = 43) (N)	P
Betabloqueador	2	1	0,24
Diurético	1	2	0,25
ARA-II	2	1	0,24

*Valores expressos em número de pacientes em uso de medicação; N= número de pacientes em uso; ARA-II: antagonista de do receptor de angiotensina II. Valores significativos * $p < 0,05$.*

Em relação à avaliação do grau de sedentarismo, de acordo com o IPAQ (Tabela 1) o grupo PD (38,75%) foi considerado mais sedentário em relação ao grupo NG (23,75%), com $p=0,006$. O tempo de caminhada por semana em minutos de acordo com AHA também foi significativamente menor no grupo PD ($30,93 \pm 7,37$) em relação ao NG ($81,35 \pm 10,21$), com $p = 0,01$, conforme mostrado no Gráfico 4.

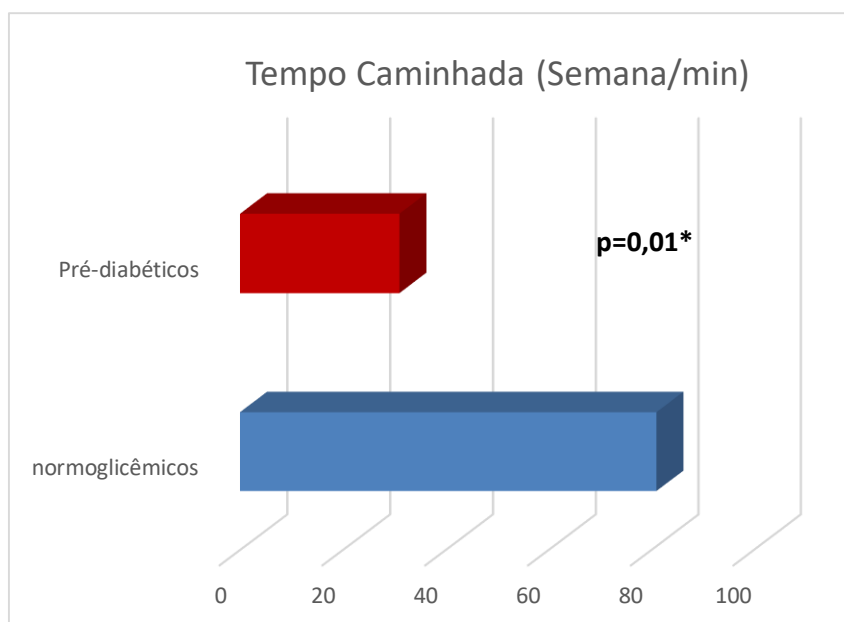


Gráfico 4. Comparação do tempo de caminhada por semana em minutos realizados entre os grupos.

A tabela 7 mostra o resultado da avaliação da QV pelo SF-36, sendo que o grupo NG apresentou melhor QV nos quesitos capacidade funcional, dor e vitalidade quando comparado aos PD.

Tabela 7. Comparação da Qualidade de Vida por meio do SF-36 entre os grupos

Variáveis	Grupo Normoglicêmico (NG) (N = 37) (Média ± DP)	Grupo Pré-diabético (PD) (N = 43) (Média ± DP)	P
Capacidade Funcional	79,32 ± 17,84	69,65 ± 20,71	0,03*
Limitação física	77,97 ± 23,96	72,44 ± 29,18	0,36
Dor	70,51 ± 21,10	60,25 ± 19,88	0,03*
Estado geral de saúde	77,00 ± 16,23	72,26 ± 16,87	0,21
Vitalidade	77,02 ± 15,74	67,90 ± 19,85	0,03*
Aspectos sociais	78,27 ± 22,38	76,07 ± 20,95	0,65
Aspectos emocionais	76,32 ± 30,61	69,72 ± 34,83	0,37
Saúde Mental	80,97 ± 16,62	78,48 ± 19,99	0,55
QV (média)	77,17 ± 14,34	70,85 ± 15,87	0,06

Valores expressos em média ± desvio padrão. Análise realizada por meio do Teste T de Student considerando variáveis com distribuição normal. *Nível de significância $p < 0,05$. IPAC = questionário internacional de atividade física, versão curta; QV - SF36 = questionário de qualidade de vida SF-36, versão brasileira.

O gráfico 5 mostra a diferença da QV nos quesitos CF, dor e vitalidade no grupo PD comparado aos NG.

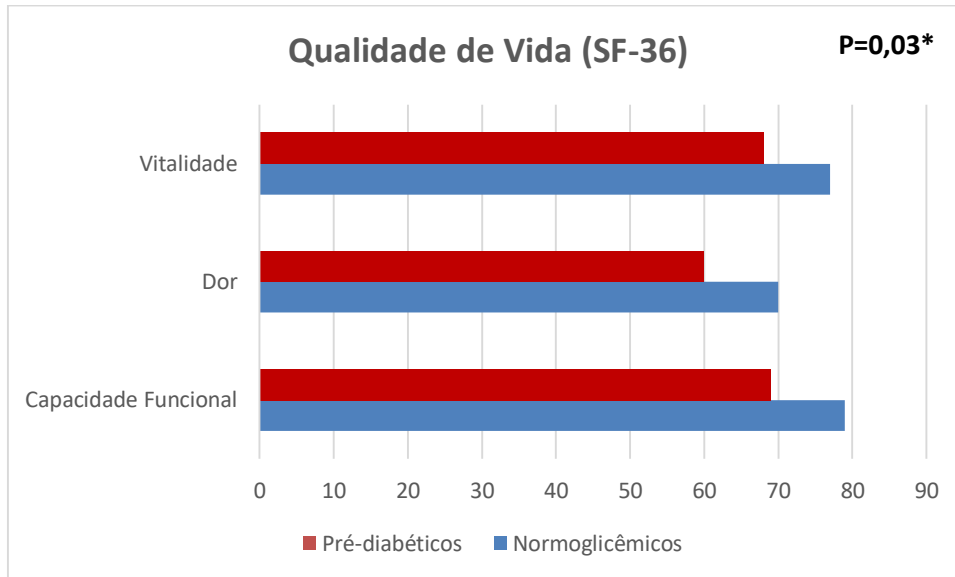


Gráfico 5. Comparação da Qualidade de Vida (quesitos vitalidade, dor e capacidade funcional) por meio do SF-36 entre os grupos

Em relação ao TC6, pode-se observar na Tabela 8 que não houve diferença significativa entre os grupos. Os pacientes durante o TC6 foram analisados quanto à escala de Borg para fadiga e dispneia antes e depois do teste, e essas variáveis não apresentaram diferença significativa entre os grupos NG e PD (dispneia antes TC6, $p=0,19$ e depois $p=0,96$), (fadiga antes TC6, $p=0,64$ e depois $p=0,33$).

Tabela 8. Comparação dos parâmetros do teste de caminhada de 6 minutos entre os grupos

Variáveis	Grupo Normoglicêmico (NG) (N = 37) (Média ± DP)	Grupo Pré-diabético (PD) (N = 43) (Média ± DP)	p
Distância TC6 (m)	523,62 ± 65,40	523,24 ± 72,20	0,98
VO ₂ (L/min)	0,46 ± 1,46	0,15 ± 2,38	0,53
PP antes TC6 (mmHg)	37,02 ± 9,68	39,30 ± 8,56	0,26
SpO ₂ antes TC6 (%)	91,02 ± 5,01	92,46 ± 4,18	0,16
FC antes TC6 (bpm)	74,45 ± 8,53	75,86 ± 8,48	0,46
PAS antes TC6 (mmHg)	117,02 ± 11,51	121,16 ± 12,76	0,13
PAD antes TC6 (mmHg)	80,00 ± 6,66	81,86 ± 8,23	0,27
SpO ₂ depois TC6 (%)	92,05 ± 5,30	94,04 ± 4,13	0,06
FC depois TC6 (bpm)	82,94 ± 12,92	82,19 ± 10,02	0,77
PAS depois TC6 (mmHg)	119,73 ± 12,35	124,40 ± 12,10	0,09
PAD depois TC6 (mmHg)	81,08 ± 6,57	82,61 ± 7,67	0,34
PP depois TC6 (mmHg)	38,65 ± 10,84	40,81 ± 10,23	0,36

Valores expressos em média±desvio padrão. NG = grupo normoglicêmicos; PD = grupo pré-diabéticos; TC6 = teste de caminhada de 06 minutos adaptado; Distância TC6 = distância percorrida em metros no teste de caminhada de 6 minutos; VO₂ = volume de oxigênio; PP = pressão de pulso; SpO₂ = saturação capilar periférica de oxigênio; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; * nível de significância p < 0,05.

A análise da RA avaliada pela VOP (m/s), conforme mostra o Gráfico 6, mostrou uma diferença significativa (**0,04***) nos PD (7,92 ± 1,75) em relação ao NG (7,15 ± 1,54).

As variáveis medidas durante a VOP como a pressão sistólica central e a pressão diastólica central não apresentaram diferença significativa entre os grupos NG e PD, p=0,26 e 0,85 respectivamente. A pressão de pulso central (p=0,29), a pressão arterial média (p=0,81), avaliação central (p=0,59), pressão braquial periférica sistólica (p=0,36), pressão braquial periférica diastólica (p=0,96), tempo passagem de pulso (p=0,19) e o *augmentation index* (p=0,28), todas essas variáveis não apresentaram diferença significativa entre os grupos.

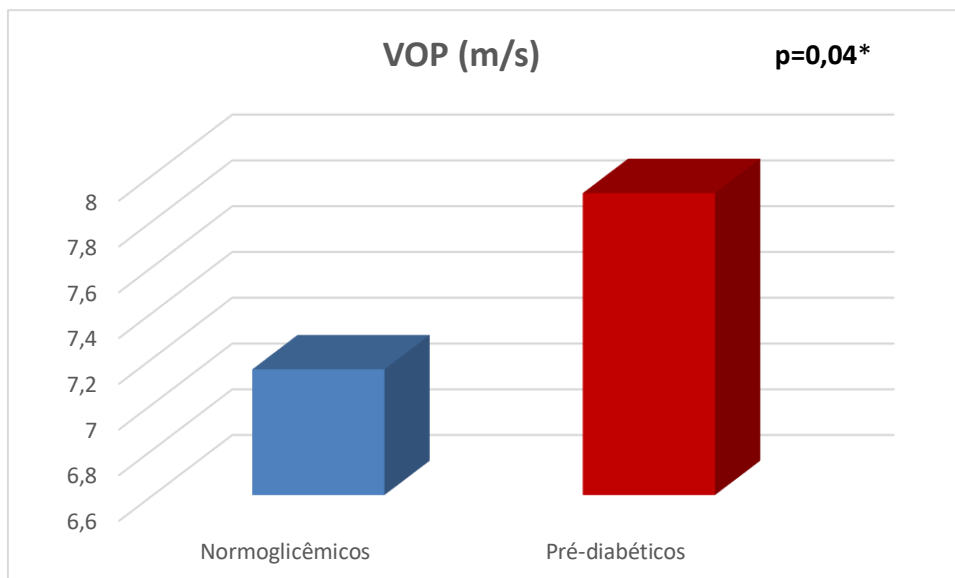


Gráfico 6. Comparação da Velocidade da onda de pulso (VOP) em m/s (metros/segundo) entre os grupos.

Quanto aos exames de FMD, conforme mostra a Tabela 9, não foram observadas diferenças no diâmetro basal entre os grupos ($p=0,40$) e nem em relação a %FMD não foi observado diferença entre os grupos ($p=0,30$), demonstrado no gráfico 7.

Tabela 9. Comparação dos parâmetros da FMD entre os grupos

Variáveis	Grupo Normoglicêmico (NG; N=37) (Media \pm DP)	Grupo Pré-diabético (PD; N = 43) (Media \pm DP)	p
D BASAL MÉDIA (mm)	3,40 \pm 0,45	3,50 \pm 0,80	0,40
% FMD	6,27 \pm 8,21	4,27 \pm 7,85	0,30
FMD (mm)	0,29 \pm 0,30	0,25 \pm 0,22	0,40
VALOR BRUTO			

*Valores expressos em média \pm desvio padrão, ou valor absoluto e porcentagem. mm= milímetros, D=diâmetro, %FMD= porcentagem da vasodilatação mediada por fluxo. * nível de significância $p<0,05$.*

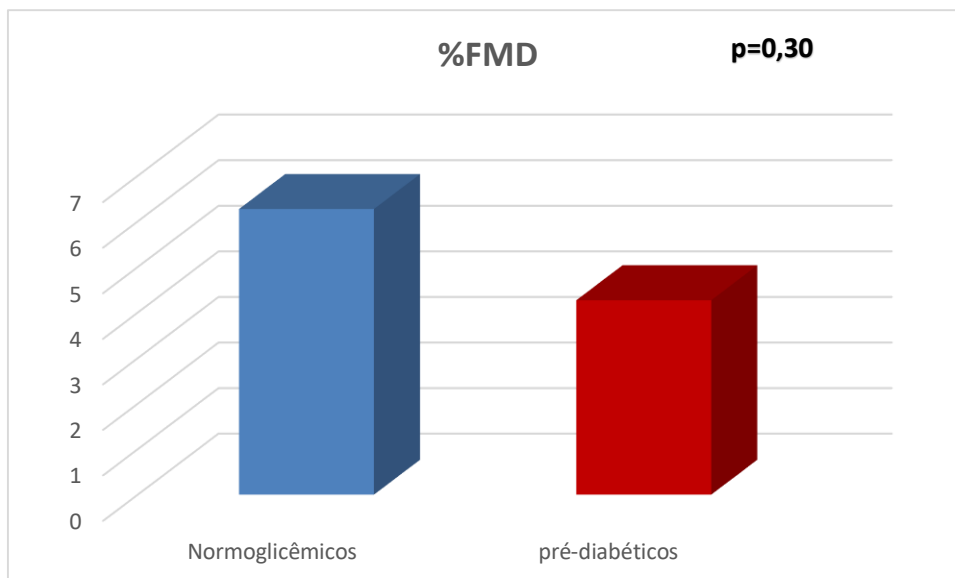


Gráfico 7. Comparação da vasodilatação mediada por fluxo (FMD) em % (porcentagem) entre os grupos.

No presente estudo, foi realizada análise de regressão multivariada para investigar se os índices de intolerância à glicose pelo GTT2h se correlacionavam com maior grau de sedentarismo avaliada pelo tempo de atividade física por semana em minutos. O único fator independente associado foi o GTT2h ($p=0,007$), considerando os valores de colesterol total ($p = 0,92$) e da função diastólica pela onda E Mitral ($p = 0,20$).

Essa correlação inversa está expressa no Gráfico 8.

Associação entre maior resistência insulínica e sedentarismo

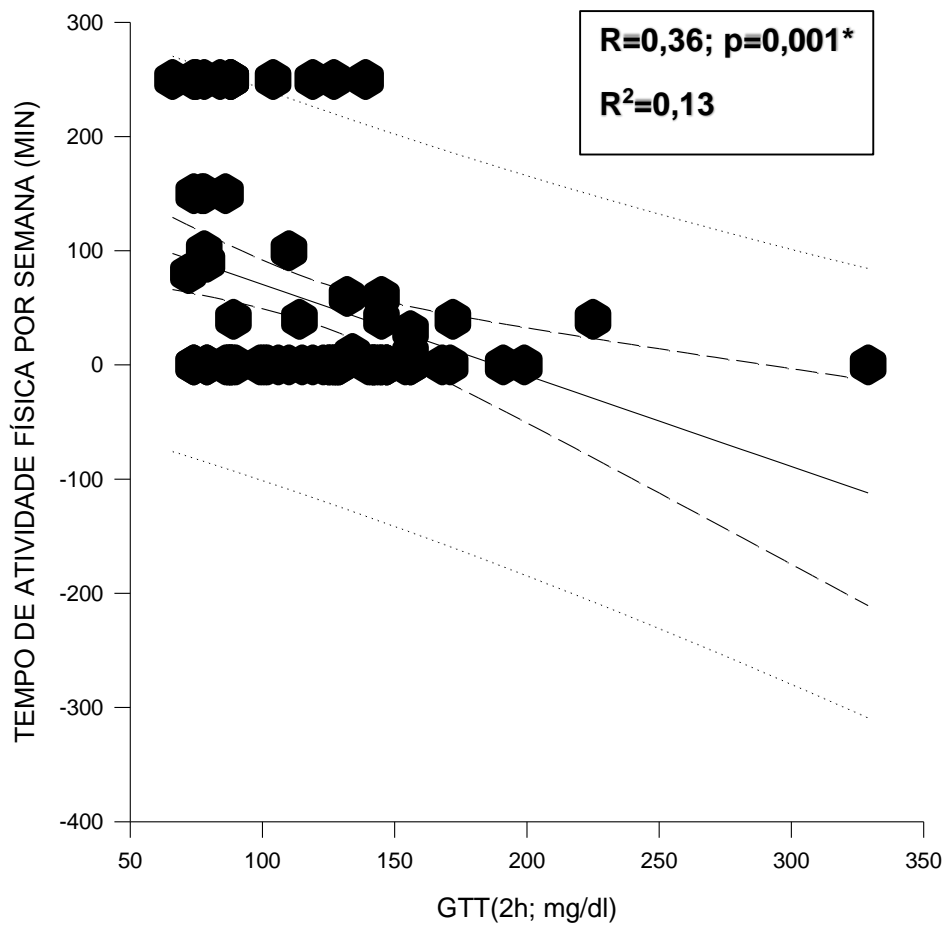


Gráfico 8. Associação da GTT2h e tempo de atividade física por semana entre pacientes.

A análise de regressão linear mostrou correlação entre tempo de caminhada por semana por minutos e melhora da QV no quesito capacidade funcional ($p=0,01^*$) (Gráfico 9).

Associação entre tempo de atividade física e melhor qualidade de vida

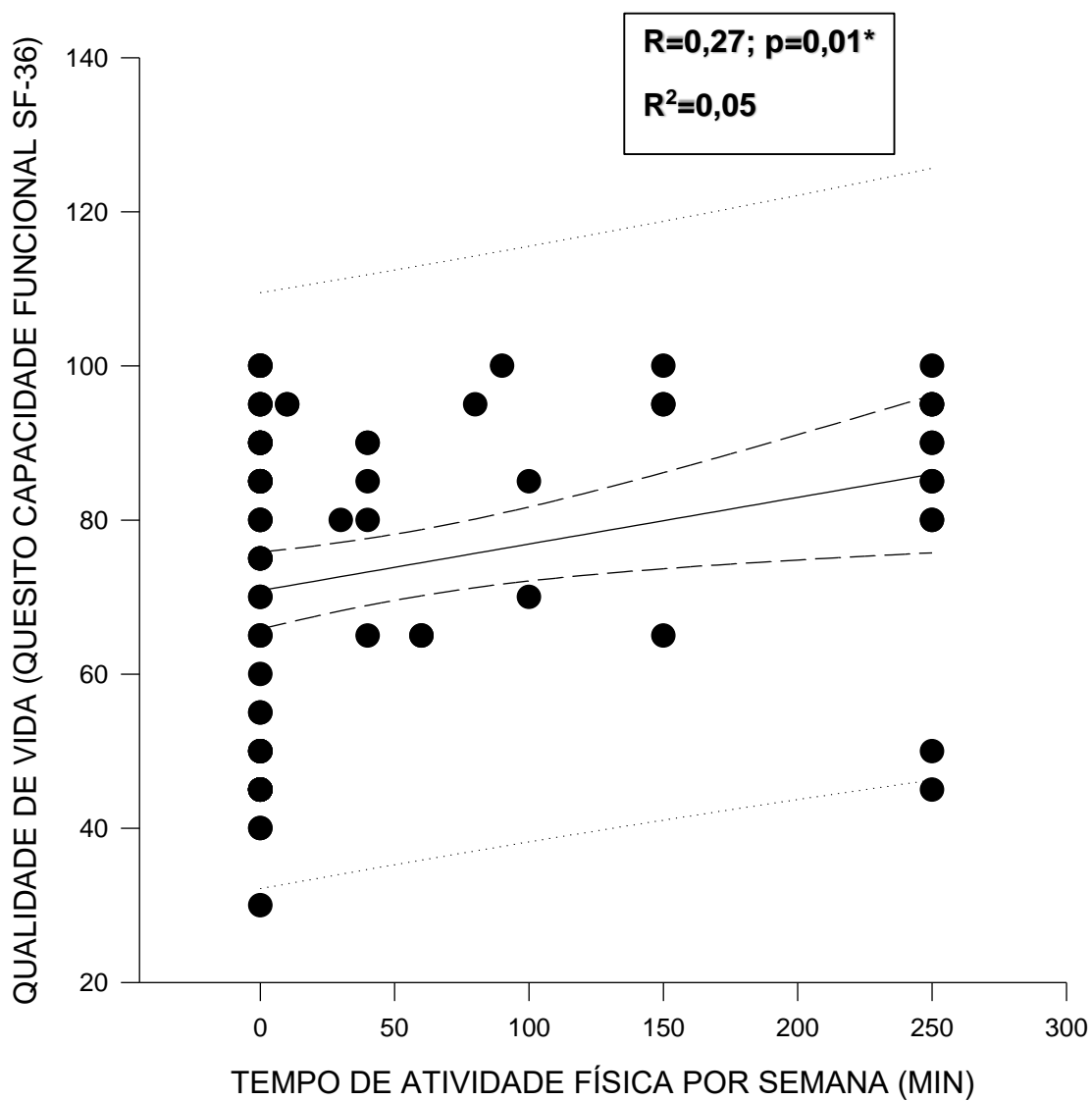


Gráfico 9. Associação entre tempo atividade física semanal e qualidade de vida entre os grupos.

7 DISCUSSÃO

O objetivo principal desse estudo foi identificar marcadores precoces de disfunção CV em pacientes PD e correlacioná-los com marcadores de evolução desfavorável. Para isso, a amostra foi composta de 80 pacientes e foram considerados pelos menos dois parâmetros alterados (GJ, A1C ou GTT2h) para realmente identificar os pacientes PD e caracterizar bem a amostra, conforme descrito no Gráfico 2.

As principais variáveis de disfunção CV encontradas no grupo PD foram achados ecocardiográficos: aumento da AO, redução da onda E do *Doppler* mitral e alteração do relaxamento do VD avaliada pela menor relação E/A tricuspídea e onda E' do *Doppler* tecidual do anel tricúspide. Intolerância à glicose se correlacionou com a onda E do fluxo mitral, mesmo com ajuste para variáveis confundidoras. A intolerância à glicose também se mostrou fator independente para maior grau de sedentarismo e prejuízo na QV. O grupo PD também mostrou sinais de maior RA em relação ao grupo NG. Discutiremos detalhadamente os resultados encontrados nos parágrafos abaixo.

PD e associação com outros fatores de risco de DCV

De acordo com as características basais, os grupos foram homogêneos entre si. Em relação à distribuição dos fatores de risco associados ao PD, pudemos observar no presente estudo que houve maior prevalência de dislipidemia, principalmente às custas de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e redução do HDL. O índice de TyG também foi maior no grupo PD. Já é conhecido na literatura que a associação de fatores de risco pode levar a maior incidência de lesão CV e de mortalidade (GÆEDE et al., 2003).

De acordo com a literatura, uma atenção especial deve ser dada aos níveis lipêmicos (colesterol, LDL) e à pressão arterial, pois eles são responsáveis por 75% das doenças macrovasculares (HERNAN, et al., 2003). Pode-se observar tanto com dados da literatura quanto com os resultados do trabalho que todas as comorbidades desenvolvidas no diabetes já podem estar presentes nos PD, o que os torna com maior RCV em relação aos indivíduos NG.

De acordo com a literatura, a IG e a hipertensão são fenômenos interligados, na qual predispõe à DCV aterosclerótica. Tanto os pacientes

diabéticos quanto os hipertensos mostraram maiores quantidades de fatores de risco CV, incluindo dislipidemia, hiperuricemia, fibrinogênio elevado e hipertrofia VE (SCHAAN; HARZHEIM; GUS, 2004). Embora não seja possível estabelecer uma relação de causa e efeito entre os fatores de risco CV e TDG, é muito comum essa associação em pacientes PD, o que eleva a morbidade. Acreditamos, com base na revisão na literatura e em nosso estudo, que não é possível tratar de forma independente esses fatores de risco. O paciente com PD é mais grave justamente por já ter maior prevalência de HAS e dislipidemia.

O maior grau de sedentarismo no grupo PD também pode estar correlacionado ao maior grau de dislipidemia nesse grupo, principalmente em relação ao HDL. Sabe-se que pacientes que caminham pouco por dia ficam mais tempo ociosos e estão mais propensos a terem eventos adversos CV. Um estudo realizado por Santos {Formatting Citation} em jovens mostrou que 13,9% deles possuem algum grau de compulsão alimentar, com prevalência de dieta rica em alimentos não saudáveis. Apresentaram alta taxa de sedentarismo (79,1%) e insuficiência de atividade física ou inatividade (58,9%), sendo mais propensos a apresentarem resistência insulínica. A obesidade, associada a menor atividade física diária e o aumento da RI podem contribuir para a maior taxa de dislipidemia encontrada nos PD.

Esses resultados corroboram com outros estudos da literatura em países em desenvolvimento que encontraram maior prevalência de população obesa, com RI e dislipidemia (ALMEIDA; DOS SANTOS, 2007). Os principais achados do estudo são que a prevalência de RI, hipertensão, TGD, DM, dislipidemia, obesidade foi mais significativa nos indivíduos mais jovens do que na meia-idade. A RI foi medida usando o índice de avaliação do modelo de homeostase (HOMA) e a sensibilidade à insulina foi medida e verificado pelo índice quantitativo de insulina (QUICKI), portanto a *HOMA-IR* e *QUICKI*, foram significativamente correlacionados com a pressão arterial (PA) e hipercolesterolemia (MARTHA; RAMREDDY; PANTAM, 2011).

Os principais mecanismos envolvidos na obesidade central e RI ainda não estão bem elucidados, porém acredita-se que a inflamação proporcionada pelo acúmulo de lipídeos, o efeito inibitório da oxidação da glicose proporcionada pelo excesso de AGL e secreção de adipocitocinas fazem parte da gênese de RI.

A redução do HDL e hipertrigliceridemia encontradas nesse estudo também tem sido descrita em outro estudo na população do San Antonio Heart Study. RI está ligada à hiperlipidemia, particularmente ao aumento de TG e à diminuição dos níveis de HDL (LORENZO-ALMORÓS; CEPEDA-RODRIGO; LORENZO, 2020). Neste estudo, o baixo nível de HDL mostrou-se como um fator de risco independente na DCV. E a RI se correlacionou com altos níveis de VLDL, IDL e LDL. Acredita-se que o principal mecanismo envolvido entre dislipidemia e PD é de que a presença de níveis altos e anormais de AGL pós-prandial favorecem o mecanismo e produção de resistina nos adipócitos. Em contrapartida a presença de RI também reduz a produção e a atividade da lipoproteína lipase (LPL), favorecendo esse aumento de AGL e liberação de citocinas inflamatórias como IL-6, TNF α e leptina. RI também favorece a produção prejudicada pelo apolipoproteína B, responsável por diminuir a formação de VLDL. Dessa forma, o aumento do VLDL favorece a associação de hipertrigliceridemia e RI também observada no PD (COHN; VALDES; CAPUZZI, 2001).

Em relação ao HDL, estudos tem mostrado uma relação direta entre níveis reduzidos de HDL e intolerância à glicose (SIEBEL; HEYWOOD; KINGWELL, 2015). Uma importante função do HDL é mediar a ação da insulina estimulando a remoção das partículas de glicose da circulação para o interior dos tecidos. Além disso, acredita-se que também tenha ação na remoção de glicose da circulação via estímulo do transportador GLUT-4, independentemente da ação da insulina. HDL também tem grande importância na retirada dos lipídeos da circulação sanguínea e redução das complicações CV. Com a redução também dos lipídeos no pâncreas através das ações do HDL, acredita-se que ocorra um melhor funcionamento das células β pancreáticas e maior atuação sobre a liberação e secreção da insulina. Mecanismos como inibição da apoptose das células pancreáticas também tem sido relacionados aos efeitos do HDL.

Uma revisão feita por Guasch-Ferrê et al. (2016) mostrou que foram encontrados marcadores metabólicos associados a indivíduos PD e DM2. Evidências mostraram que fosfolipídeos, glicolipídeos, triglicerídeos, aminoácidos de cadeia ramificada ou aromáticos aparecem com maior frequência em PD e diabéticos.

Acredita-se que a dislipidemia preceda o diabetes por muitos anos (ALMEIDA et al., 2009) e alguns trabalhos citam que ela pode ser considerada já um fator de risco para RI, por estar diretamente relacionada com a fisiopatologia da doença.

Dessa forma, considera-se que no presente estudo, com base na literatura, de que a presença de dislipidemia nos PD pode também ser considerada um marcador precursor de lesão CV e aparecimento do DM e esses pacientes PD e dislipidemia associadas devem ser gerenciados periodicamente com enfoque de todas as medidas de prevenção e abordagem terapêutica necessárias. Embora, como mostra o estudo, essa população não teve CF avaliada pelo TC6, talvez seja interessante que a abordagem mais agressiva dos fatores de risco e mudança de estilo de vida seja realizada com especial atenção nessa fase subclínica. Esse manejo pode ser feito não só pelo endocrinologista que poderá receber o paciente numa fase mais avançada da doença, mas também pelo médico de família, clínico geral e cardiologista para medidas de prevenção mais efetivas em termos de saúde pública.

Cabe realçar que um programa de treinamento físico nesses pacientes PD considerados sedentários, objetivando aumentar o HDL, reduzir o sobrepeso e a hipertrigliceridemia também poderá causar impacto favorável na redução de eventos CV.

PD e disfunção endotelial

Os principais testes utilizados para avaliação da função endotelial no PD foram a medida da EMIC, avaliação da RA por meio da VOP e FMD. Nesse estudo, considerando 80 pacientes, encontramos menor VOP no grupo PD em relação ao grupo NG, mesmo que dentro dos valores da normalidade. Esse achado é indicativo de sinais precoce de disfunção endotelial nesses pacientes.

Estudos mostram que a disfunção endotelial é desencadeada pela hiperglicemia, que proporciona aumento dos níveis de radicais livres, proliferação de células musculares lisas vasculares, aumento de AGEs, culminando em estado pró-inflamatório e um desbalanço na produção de substâncias antioxidantes, como por exemplo, a diminuição na síntese de NO. Essas alterações levam à expressão das enzimas metaloproteinases, que degradam a elastina, aumentam a geração de angiotensina 2 no tecido vascular

e conseqüentemente favorecendo maior rigidez da parede arterial (KOZAKOVA; PALOMBO, 2016).

Wajchenberg (2002) mostrou que o achado de disfunção endotelial e intervenção precoce podem prevenir progressão para coronariopatia a longo prazo. O trabalho documenta que o aparecimento da disfunção endotelial em pacientes com RI ou com alto índice de desenvolver DM2 foi associado com hiperglicemia e aumento do estresse oxidativo, levando à formação de O_2^- que reage com NO e leva a sua degradação, favorecendo o processo de aumento da resistência vascular periférica e aterogênese.

Huang (2016) avaliou a disfunção endotelial em indivíduos divididos em grupos: controle sem PD e sem hipertensão, outro com apenas hipertensão e pacientes com hipertensão e PD. O último grupo apresentou maior alteração dos biomarcadores que induzem a disfunção endotelial e inflamação, com aumentando dos níveis de moléculas e citocinas inflamatórias, que são ligeiramente expressos com aumento de ICAM-1 e TNF- α .

Dessa forma, a detecção de alteração da VOP nos PD ($> 7,5$ cm/s) pode ser importante para discriminar os pacientes que precisam de controle mais agressivo, pois estão mais propícios a apresentarem comprometimento endotelial. Controle agressivo da glicemia, dislipidemia, hipertensão arterial, além de treinamento físico são estratégias para retardar ou prevenir complicações CV.

Há estudos demonstrando presença de RI em indivíduos jovens e obesos com correlação com aumento da EMIC (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006). Nesse estudo, não foi possível demonstrar diferença entre os grupos em relação a EMIC e FMD. Talvez isso se deva ainda ao número pequeno da amostra e ao curto tempo de avaliação.

PD e variáveis morfológicas e funcionais cardíacas

Em relação às variáveis ecocardiográficas, observou-se que pacientes do grupo PD apresentaram maior diâmetro da raiz da AO. Também foram encontradas alterações iniciais no fluxo mitral que podem estar correlacionadas com uma instalação incipiente de disfunção diastólica do VE. Além disso, também foram encontradas variáveis sugestivas de pior função diastólica do VD no grupo PD quando comparado ao NG: menor relação E/A do *Doppler* tricúspide

e menor E' tricúspide do *Doppler* tecidual. Essas alterações já encontradas no PD são consideradas ferramentas importantes para diagnosticar alterações precoces na função ventricular. Na presença de sintomas de falta de ar e intolerância a esforço físico, esses indivíduos já podem apresentar insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada e propiciando a evolução para miocardiopatia diabética (MORCERF, 1996) .

Santilli e Bussadori (1998) demonstraram que a faixa etária e HAS podem influenciar na relação E/A. Em relação a esse estudo, os níveis pressóricos estavam controlados em ambos os grupos e não houve diferença significativa na faixa etária, mostrando que a redução na onda E mitral e na E/A tricúspide no grupo PD pode ser consequência dos níveis glicêmicos elevados e da resistência insulínica.

Embora nesse trabalho não tenha comprovado aumento de massa do VE nos PD, o aumento da espessura de parede ventricular esquerda nesses pacientes, conforme o trabalho de ILERCIL et al., (2001), pode estar associado à alteração do relaxamento do VE.

Um estudo realizado com europeus e caribenhos africanos observou diferenças com maior índice de massa VE em pacientes diabéticos em relação aos normoglicêmicos (CHATURVEDI et al., 2001). Associações semelhantes foram observadas para a redução da relação E/A nos pacientes com TGD.

Fujita et al. (2007) mostraram associação entre aumento do IMVE e alteração da função diastólica em pacientes PD, corroborando também com os resultados encontrados de maior hipertrofia do VE e disfunção diastólica no grupo PD.

O ecocardiograma é o exame custo-efetivo na avaliação estrutural e funcional do coração de pacientes com DM (CAMPOS FILHO et al., 2004). Diante dos resultados obtidos, pode ser uma ferramenta importante na avaliação da massa do VE e função ventricular sistólica e diastólica em PD.

Okoshi et al. (2007), através de revisão de literatura, descreveram os principais mecanismos envolvidos para hipertrofia e disfunção ventricular diastólica no PD. Na presença de resistência insulínica, há aumento da produção de insulina e hiperinsulinismo, contribuindo para a produção de fatores de crescimento, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, ativação do sistema nervoso simpático e aumento da rigidez aórtica com consequente

aumento do estresse sistólico na parede do VE e hipertrofia dos miócitos cardíacos. Também se acredita que a hipertrofia ventricular esquerda possa levar a alteração do relaxamento e redução da complacência ventricular a longo prazo, sendo um dos fatores contribuintes para disfunção diastólica do VE. Interessantemente, no presente estudo encontramos aumento do diâmetro da AO nos PD em relação aos NG. Especulamos que talvez esse aumento da AO encontrado no nosso estudo seja uma alteração precursora no processo de RA.

Além dos fatores já descritos para hipertrofia dos miócitos, acredita-se que a dislipidemia e aumento dos AGE possam contribuir para aumento do consumo de lipídeos como fonte de energia para célula cardíaca (AN; RODRIGUES, 2006), esteatose cardíaca e aumento da transcrição gênica com consequente crescimento e rigidez miocárdica (POORNIMA; PARIKH; SHANNON, 2006). Se houver continuidade da hiperglicemia e RI, a longo prazo a oxidação dos ácidos graxos podem influenciar negativamente na contratilidade miocárdica através do encurtamento do potencial de ação e alteração do trânsito intracelular de cálcio e por lipotoxicidade direta aos miócitos resultando em apoptose e redução da função ventricular (AN; RODRIGUES, 2006; ZHOU et al., 2000).

Um estudo feito em 106 pacientes PD diagnosticados pela A1C mostrou alterações ecocardiográficas bastante relevantes quando comparados aos 61 pacientes NG. Após análise de regressão múltipla, foram determinadas associações relevantes entre A1C e E/A e VAE. Foi encontrada redução da onda E mitral e menor relação E/A além de maior VAE. Esses resultados corroboram com nosso trabalho mostrando as alterações precoces na função diastólica do VE (DI PINO et al., 2017).

Kim et al. (2020) descreveram seguimento da GJ de pacientes jovens coreanos durante um estudo por 10 anos, sendo os desfechos desfavoráveis disfunção ventricular e mortalidade por DCV. Concluíram que pacientes PD e DM2 tiveram aumento no RCV e maior mortalidade no período acompanhado. Os pacientes que sofreram intervenção precoce com redução da glicemia tiveram o risco reduzido para DCV e mortalidade no mesmo período. Isso mostra a importância de detecção precoce e controle agressivo desses pacientes.

Cabe realçar que a redução da velocidade da onda E mitral guardou relação direta com a intolerância à glicose, independente da idade e outras variáveis confundidoras. Pode ser que esse seja um sinal precursor da instalação

de disfunção diastólica. Como o objetivo desse trabalho foi avaliar marcadores precoces para definição de estratégias terapêuticas agressivas, consideramos que TDG associada a redução da onda E mitral deva ser valorizada nesse contexto.

Além das alterações no fluxo mitral, observamos sinais de disfunção diastólica do VD, evidenciada pela menor relação E/A e redução do E' do *Doppler* tecidual do anel tricúspideo em relação ao grupo NG. Há poucos estudos relacionando disfunção do VD em PD. Linssen et al.(2020) observaram associação entre PD e função do VD independente de outros fatores de risco e testaram a hipótese de que as alterações do VD ocorriam em função de alteração na estrutura do VE. No entanto, seu estudo mostrou que as modificações na função do VD ocorriam independente de presença ou não de disfunção no VE. Encontraram em PD diferença no E' tricúspide e menor relação E/A. Os autores acreditam que o aumento da RI tenha efeito direto no miocárdio de ambos os ventrículos, sendo marcadores precursores da instalação da miocardiopatia diabética. Gorter et al. (2018) encontraram resultados semelhantes entre a presença de DM e associação com disfunção sistólica e diastólica do VD.

Em um artigo de revisão, Kang et al.(2019) apontam que o principal mecanismo de prejuízo na função do VD não está bem elucidado. Pode haver efeito da RI na microvasculatura pulmonar, com consequente hipertensão pulmonar e aumento na pós carga do VD. Pode haver efeito direto dos radicais livres e ERO agredindo os miócitos de ambos os ventrículos ou ainda efeito da fibrose na região do septo interventricular prejudicando e restringindo também a função do VD.

Acredita-se, diante do exposto, que as alterações da função diastólica tanto do VD quanto do VE em pacientes PD já podem ser considerados precursores para o desenvolvimento de miocardiopatia diabética e instalação dos sintomas de IC. Em concordância com os resultados, talvez nessa população devam ser considerados valores menores que o de referência para predição de miocardiopatia diabética.

PD e CF (TC6)

Em relação ao TC6, distância percorrida em 6 minutos é reduzida em vários tipos de doenças, incluindo doença pulmonar obstrutiva, insuficiência cardíaca, artrite e doença neuromuscular (ENRIGHT; SHERRILL, 1998).

Por meio do TC6 podemos ter uma estimativa da CF. Esse teste se correlaciona com a intensidade se moderada ou máxima nas atividades da vida diárias e pode ser realizado em pacientes jovens e PD. (ATS, 2002). Um estudo feito em pacientes diabéticos não insulínico dependentes submetidos a TC6, foi avaliada a capacidade aeróbia submáxima e essa se encontrou prejudicada, principalmente em mulheres, idosos, sedentários, obesos, fumantes, com baixo nível sócio econômico e indivíduos tendo baixa SpO² mesmo em repouso.(LATIRI et al. (2012)

No presente trabalho não encontramos diferenças entre a distância percorrida no teste entre os grupos. Isso talvez tenha ocorrido pois esses pacientes se encontram na fase subclínica da doença, sem sintomas limitantes de dispneia e fadiga. O TC6 foi um método submáximo e como os pacientes eram relativamente jovens, talvez esse método não tenha conseguido avaliar adequadamente a CF nesses grupos. A sensação subjetiva de redução da CF talvez fosse importante em relação a atividades que exigiam maior grau de esforço físico e apenas com o teste aplicado não foi possível avaliar a eficácia e demonstrar alterações mais agressivas. Talvez o teste ergométrico ou o cardiopulmonar pudessem fornecer uma melhor avaliação para essa população e consideramos a utilização apenas do TC6 uma limitação do nosso estudo.

Apesar da maior prevalência de sedentários nos PD, como observado pelo questionário IPAQ, isso não interferiu objetivamente na CF desses pacientes

PD, grau de sedentarismo e qualidade de vida

No presente estudo foi encontrado que o grupo PD apresentou maior grau de sedentarismo em relação ao grupo NG. Além disso, o aumento da RI pelo GTT2h foi fator independente associado a menor tempo de atividade física por semana. Já é conhecido que a dieta, atividade física e educação continuada são a base permanente para um programa eficaz de tratamento no PD para também prevenir DM (CHURCH et al., 2010).

A prática de exercício físico aumenta o consumo de oxigênio e glicose, principalmente na musculatura esquelética, através do consumo dos estoques de glicogênio e triglicérides, captação da glicose liberada do fígado e de ácidos graxos provenientes do tecido adiposo (HAMASAKI, 2016). Além disso, programas de atividade física induzem a redução dos níveis de pressão, elevam os níveis de HDL e reduzem os triglicérides, diminuindo o RCV. Dessa forma, inferimos que talvez um programa bem estabelecido de atividade física para esses pacientes com marcadores precoces de evolução desfavorável possa ser benéfico.

Ao avaliar QV do PD, em concordância com outros estudos (MAKRILAKIS et al., 2018), observamos um prejuízo precoce da QV em PD, principalmente no quesito CF do SF-36, dor e vitalidade. Também observamos associação entre menor tempo de atividade física semanal praticada pelo indivíduo com maior o prejuízo no quesito capacidade funcional da QV.

Nosso estudo corrobora o de Tapp et al. (2006), em que avaliaram a associação de TDG com a QV, definido através do GTT e do SF-36 mostrando a diminuição gradual na QV relatada pela dificuldade em realizar tarefas físicas comuns como caminhar, escalar escadas e fazer flexão, quando comparados a indivíduos NG.

A associação entre QV e TDG pode ser considerada bidirecional. O prejuízo da QV pode aumentar a probabilidade de desenvolver DM2 por estar associada a maior grau de sedentarismo e ganho de peso. O contrário também é verdadeiro (HILTUNEN; KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI, 1999).

Um estudo clínico de Helmrich et al. (1991) mostrou que indivíduos sedentários eram mais propensos a desenvolverem o DM2 quando comparado a indivíduos que mantinham um estilo de vida mais ativo. Também houve associação com prejuízo da QV avaliada pelo SF-36 no quesito saúde mental, mesmo sendo feito o ajuste da idade, sexo, IMC, tratamento para HAS e dislipidemia.

Nesse contexto, observa-se relação direta do PD sedentário com prejuízo na QV, mesmo na forma subclínica da doença, reforçando a necessidade de detecção precoce desses pacientes e estratégias terapêuticas que também envolvam um programa de treinamento físico.

Acredita-se que conforme o PD avance e ganhe um caráter clínico, com instalação de sintomas de intolerância a esforço físico, o prejuízo da QV pode ser ainda maior (HUNGER et al., 2014).

Limitações do estudo

Destaca-se que apesar de representativa, a amostra do estudo é pequena. O estudo realizado foi transversal e não foi possível avaliar desfecho clínico. O uso do TC6 para avaliar a CF talvez não tenha sido eficiente em detectar alterações precoces.

Implicações clínicas e perspectivas futuras

Apesar dos fatores limitantes, esse estudo foi importante em termos de saúde pública por possibilitar identificar os pacientes intolerantes à glicose que necessitam de seguimento mais estreito e abordagens terapêuticas objetivando controle mais agressivo dos fatores de risco e programas de treinamento físico para melhorar a CF. O objetivo maior com a detecção de marcadores precoces é prevenir ou evitar a progressão para miocardiopatia diabética e disfunção endotelial e proporcionar melhor QV para essa população.

Em relação a perspectivas futuras, acreditamos que esse estudo possa dar suporte para seguimento longitudinal de PD, para avaliar os desfechos dos que apresentam marcadores alterados de disfunção CV. O teste cardiopulmonar máximo para avaliação da CF também deve ser considerado para melhorar a confiabilidade dos dados obtidos.

8 CONCLUSÕES

Os principais marcadores precoces de disfunção CV identificados no estudo foram: presença de fatores de risco associados como dislipidemia às custas de hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL e variáveis ultrassonográficas que sugerem instalação inicial de disfunção cardíaca e endotelial. A intolerância à glicose foi fator independente associado à velocidade da onda E do fluxo mitral e a maior grau de sedentarismo. O tempo reduzido de atividade física apresentou correlação direta com prejuízo na QV.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos especiais ao programa de pos graduação da biotecnologia, em especial à profa. Ignez Caracelli.

Agradeço em especial as Profa. Dra Audrey e Renata do laboratório de fisioterapia cardiopulmonar da UFSCAR (LACAP) por terem cedido gentilmente os equipamentos para a realização desse trabalho.

Agradeço ao Prof. Dr. Henrique Pott-Junior pela grande ajuda e colaboração no presente estudo.

Agradecimentos ao suporte da FAPESP pelos processos: JPG 2019/08945-0 e FYY 2019/10011-6. Agradecimentos a PIBIC/CNPQ (KWW).

Agradecimentos especiais a todos os integrantes da LACAP e NUPECE.

FONTE FINANCEIRA

Os autores agradecem o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP); J.P.G # 2019 / 08945-0, F.Y.Y # 2019 / 10011-6; CNPq-PIBIC (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADA, American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(Suppl 1):S11-S24. doi: 10.2337/dc17-S005. PMID: 27979889. [s.d.].

ADA, American Diabetes Association. **Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2021** Am Diabetes Assoc, , 2021.

ALAMERI, H.; AL-MAJED, S.; AL-HOWAIKAN, A. Six-min walk test in a healthy adult Arab population. **Respiratory medicine**, v. 103, n. 7, p. 1041–1046, 2009.

ALMEIDA, A. A. M.; DOS SANTOS, C. R. P. O enfrentamento da síndrome metabólica em indivíduos obesos: a intervenção da atividade física. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 1, n. 5, 2007.

ALMEIDA, J. C. DE et al. Papel dos lipídeos da dieta na nefropatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 634–645, 2009.

ALVIM, R. DE O. et al. Rigidez arterial: Aspectos fisiopatológicos e genéticos. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 30, n. 5, p. 433–441, 2017.

AN, D.; RODRIGUES, B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. **American journal of physiology. Heart and circulatory physiology**, v. 291, n. 4, p. H1489-506, out. 2006.

ANDERSON, T. J.; PHILLIPS, S. A. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 57, n. 5, p. 497–509, 2015.

ATS, American thoracic society, A. T. S. STATEMENT: GUIDELINES FOR THE SIX-MINUTE WALK. ATS committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, n. 1, p. 111–117, 2002.

BARTNIK, M. et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. **European heart journal**, v. 25, n. 22, p. 1990–1997, 2004.

BEATTIE, D. et al. Mechanical analysis of heterogeneous, atherosclerotic human aorta. 1998.

BEN-SHLOMO, Y. et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 7, p. 636–646, 2014.

BERGEROT, C. et al. Diastolic function deterioration in type 2 diabetes mellitus: predictive factors over a 3-year follow-up. **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging**, v. 19, n. 1, p. 67–73, 2018.

BERTOLUCI, M. C. et al. Disfunção endotelial no diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 2, p. 416–426, mar. 2008.

BHINDER, H. P. S.; KAMBLE, T. K. The study of carotid intima-media thickness in prediabetes and its correlation with cardiovascular risk factors. **Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University**, v. 13, n. 2, p. 79, 2018.

BIERMAN, E. L. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. **Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology**, v. 12, n. 6, p. 647–656, 1992.

BORG, G. A. V; NOBLE, B. J. Perceived exertion. **Exercise and sport sciences reviews**, v. 2, n. 1, p. 131–154, 1974.

BOSI, P. L. et al. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 6, p. 726–732, 2009.

BRANDÃO, A. H. F. et al. Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial como método de avaliação da função endotelial na pré-eclâmpsia e em gestantes normotensas. **Rev Med Minas Gerais**, v. 21, n. 1, p. 9–13, 2011.

BRANNICK, B.; DAGOGO-JACK, S. Prediabetes and cardiovascular disease: pathophysiology and interventions for prevention and risk reduction. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 47, n. 1, p. 33–50, 2018a.

BRANNICK, B.; DAGOGO-JACK, S. Prediabetes and Cardiovascular Disease. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 47, n. 1, p. 33–50, mar. 2018b.

CAMPOS FILHO, O. et al. Diretriz para indicações e utilização da ecocardiografia na prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 82, p. 11–34, 2004.

CARVALHO, M. H. C. DE; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 304–312, 2006.

CHATURVEDI, N. et al. A comparison of left ventricular abnormalities associated with glucose intolerance in African Caribbeans and Europeans in the UK. **Heart**, v. 85, n. 6, p. 643–648, 2001.

CHO, N. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes research and clinical practice**, v. 138, p. 271–281, 2018.

CHURCH, T. S. et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **Jama**, v. 304, n. 20, p. 2253–2262, 2010.

CICCONE, M. M. et al. Task force on: 'Early markers of atherosclerosis influence of age and sex'. **Journal of Cardiovascular Medicine**, v. 14, n. 10, p. 757–766, 2013.

CICONELLI, R. M. et al. Brazilian-Portuguese version of the SF-36 questionnaire: A reliable and valid quality of life outcome measure. **Arthritis and Rheumatism**, 1997.

COHN, G.; VALDES, G.; CAPUZZI, D. M. Pathophysiology and treatment of the dyslipidemia of insulin resistance. **Current cardiology reports**, v. 3, n. 5, p. 416–423, 2001.

COLLABORATIVE, E. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). **Bmj**, v. 328, n. 7433, p. 189, 2004.

DE LACERDA RODRIGUES, L. et al. Resistência insulínica e aumento do risco cardiovascular: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 9, p. e3956–e3956, 2020.

DI PINO, A. et al. HbA1c identifies subjects with prediabetes and subclinical left ventricular diastolic dysfunction. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 102, n. 10, p. 3756–3764, 2017.

DIAS, E. G. et al. As Atividades avançadas de vida diária como componente da avaliação funcional do idoso. **Revista de terapia ocupacional da universidade de São Paulo**, v. 25, n. 3, p. 225–232, 2014.

ENRIGHT, P. L.; SHERRILL, D. L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 158, n. 5, p. 1384–1387, 1998.

ENRIGHT, P. L. et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. **Chest**, v. 123, n. 2, p. 387–398, 2003.

FAEH, D. et al. Diabetes and pre-diabetes are associated with cardiovascular risk factors and carotid/femoral intima-media thickness independently of markers of insulin resistance and adiposity. **Cardiovascular Diabetology**, v. 6, n. 1, p. 1–10, 2007.

FORBES, J. M.; COOPER, M. E. Mechanisms of diabetic complications. **Physiological reviews**, v. 93, n. 1, p. 137–188, 2013.

FORD, E. S.; ZHAO, G.; LI, C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 13, p. 1310–1317, 2010.

FUJITA, M. et al. Impaired glucose tolerance: A possible contributor to left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. **International Journal of Cardiology**, v. 118, n. 1, p. 76–80, 2007.

GÆDE, P. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 5, p. 383–393, 2003.

GALIS, Z. S.; KHATRI, J. J. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. **Circulation research**, v. 90, n. 3, p. 251–262, 2002.

GERSTEIN, H. C. et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. **Diabetes research and clinical practice**, v. 78, n. 3, p. 305–312, 2007.

GONÇALVES, F. M. Avaliação de metaloproteinases e de marcadores inflamatórios em pacientes com síndrome metabólica. 2009.

GORTER, T. M. et al. Diabetes mellitus and right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. **The American journal of cardiology**, v. 121, n. 5, p. 621–627, 2018.

GRAY-WEALE, A. C. et al. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. **The Journal of cardiovascular surgery**, v. 29, n. 6, p. 676–681, 1988.

GUASCH-FERRÉ, M. et al. Metabolomics in prediabetes and diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes care**, v. 39, n. 5, p. 833–846, 2016.

GUEDES, D. P.; LOPES, C. C.; GUEDES, J. E. R. P. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física em adolescentes. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 11, n. 2, p. 151–158, 2005.

HAMASAKI, H. Daily physical activity and type 2 diabetes: A review. **World journal of diabetes**, v. 7, n. 12, p. 243, 2016.

HELMRICH, S. P. et al. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. **New England journal of medicine**, v. 325, n. 3, p. 147–152, 1991.

HERNAN, W.H. BRANDLE, M., ZHANG, P., WILLIAMSON. D.F., MATULIK, M.J., RATNER, R.E. LACHIN, J.M., ENGELGAU, M. M. Costs associated with the primary prevention of type 2 diabetes mellitus in the diabetes prevention program. **Diabetes care**, v. 26, n. 1, p. 36–47, 2003.

HILTUNEN, L.; KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI, S. Does glucose tolerance affect quality of life in an elderly population? **Diabetes research and clinical practice**, v. 46, n. 2, p. 161–167, 1999.

HU, F. B. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. **Diabetes care**, v. 34, n. 6, p. 1249–1257, 2011.

HUANG, Z. et al. Serum markers of endothelial dysfunction and inflammation increase in hypertension with prediabetes mellitus. **Genetic testing and molecular biomarkers**, v. 20, n. 6, p. 322–327, 2016.

HUNGER, M. et al. Longitudinal changes in health-related quality of life in normal glucose tolerance, prediabetes and type 2 diabetes: results from the KORA S4/F4 cohort study. **Quality of Life Research**, v. 23, n. 9, p. 2515–2520, 2014.

ILERCIL, A. et al. Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function: The Strong Heart Study. **American heart journal**, v. 141, n. 6, p. 992–998, 2001.

IWAMA, A. M. et al. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 42, n. 11, p. 1080–1085, 2009.

JESMIN, S. et al. Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 23, n. 11, p. 2021–2026, 2003.

JOHNSON, C. P. et al. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. **Journal of clinical pathology**, v. 54, n. 2, p. 139–145, 2001.

KANG, Y. et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in diabetic cardiomyopathy. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 316, n. 1, p. H113–H122, 2019.

KHAN, F. et al. Impaired skin microvascular function in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. **Diabetes care**, v. 23, n. 2, p. 215–220, 2000.

KHAW, K.-T. et al. Association of Hemoglobin A 1c with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. **Annals of Internal Medicine**, v. 141, n. 6, p. 413, 21 set. 2004.

KIM, S. M. et al. Association of early-onset diabetes, prediabetes and early glycaemic recovery with the risk of all-cause and cardiovascular mortality. **Diabetologia**, v. 63, n. 11, p. 2305–2314, 2020.

KOZAKOVA, M.; PALOMBO, C. Diabetes mellitus, Arterialwall, and cardiovascular risk assessment. **International journal of environmental research and public health**, v. 13, n. 2, p. 201, 2016.

LAGUARDIA, J. et al. Dados normativos brasileiros do questionário Short Form-36 versão 2. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 16, p. 889–897, 2013.

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

LATIRI, I. et al. Six-minute walk test in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients living in Northwest Africa. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy**, v. 5, p. 227, 2012.

LI, S. et al. Increased arterial stiffness in subjects with pre-diabetes among middle aged population in Beijing, China. **Biomedical and Environmental Sciences**, v. 26, n. 9, p. 717–725, 2013.

LINSSEN, P. B. C. et al. Associations of (pre) diabetes with right ventricular and atrial structure and function: the Maastricht Study. **Cardiovascular diabetology**, v. 19, n. 1, p. 1–12, 2020.

LOEHR, L. R. et al. Prediabetes and diabetes are associated with arterial stiffness in older adults: the ARIC study. **American journal of hypertension**, v. 29, n. 9, p. 1038–1045, 2016.

LORENZO-ALMORÓS, A.; CEPEDA-RODRIGO, J. M.; LORENZO, Ó.
Miocardiopatía diabética. **Revista Clínica Española**, 2020.

MAIOR, A. S.; LIMA, L. G. M. Respostas agudas hemodinâmicas relacionadas ao Teste de Cooper em militares. **Rev SOCERJ**, v. 21, n. 2, p. 80–87, 2008.

MAKRILAKIS, K. et al. Comparison of health-related quality of Life (HRQOL) among patients with pre-diabetes, diabetes and normal glucose tolerance, using the 15D-HRQOL questionnaire in Greece: the DEPLAN study. **BMC endocrine disorders**, v. 18, n. 1, p. 1–10, 2018.

MARTHA, S.; RAMREDDY, S.; PANTAM, N. Study of impaired glucose tolerance, dyslipidemia, metabolic syndrome, and cardiovascular risk in a south Indian population. **Journal of postgraduate medicine**, v. 57, n. 1, p. 4, 2011.

MATSUDO, S. et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Rev. bras. ativ. fís. saúde**, p. 5–18, 2001.

- MATSUZAWA, Y. et al. Adiponectin and metabolic syndrome. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 24, n. 1, p. 29–33, 2004.
- MATTEO CICCONE, M. Endothelial Function in Pre-diabetes, Diabetes and Diabetic Cardiomyopathy: A Review. **Journal of Diabetes & Metabolism**, v. 05, n. 04, 2014.
- MEIGS, J. B. et al. Longitudinal association of glycemia and microalbuminuria: the Framingham Offspring Study. **Diabetes care**, v. 25, n. 6, p. 977–983, 2002.
- MORAES, R. S. et al. Diretriz de reabilitação cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, v. 84, n. 5, p. 431–440, 2005.
- MORCERF, F. A. Ecocardiografia. **Revinter**, p. 671, 1996.
- MOTA-GOMES, M. A. et al. Augmentation index-novo preditor de risco cardiovascular. **Rev. bras. hipertens**, p. 63–64, 2006.
- MUNIYAPPA, R.; SOWERS, J. R. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 14, n. 1, p. 5–12, 2013.
- OKON, E. B. et al. Compromised arterial function in human type 2 diabetic patients. **Diabetes**, v. 54, n. 8, p. 2415–2423, 2005.
- OKOSHI, K. et al. Miocardiopatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 2, p. 160–167, mar. 2007.
- PANKOW, J. S. et al. Cardiometabolic risk in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. **Diabetes Care**, v. 30, n. 2, p. 325–331, 2007.

PARILDAR, H. et al. Carotid artery intima media thickness and HsCRP; predictors for atherosclerosis in prediabetic patients? **Pakistan journal of medical sciences**, v. 29, n. 2, p. 495, 2013.

PATEL, T. P. et al. Insulin resistance: an additional risk factor in the pathogenesis of cardiovascular disease in type 2 diabetes. **Heart failure reviews**, v. 21, n. 1, p. 11–23, 2016.

PERREAULT, L. et al. Regression from prediabetes to normal glucose regulation and prevalence of microvascular disease in the diabetes prevention program outcomes study (DPPOS). **Diabetes care**, v. 42, n. 9, p. 1809–1815, 2019.

POORNIMA, I. G.; PARIKH, P.; SHANNON, R. P. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. **Circulation research**, v. 98, n. 5, p. 596–605, mar. 2006.

PRIETO, D.; CONTRERAS, C.; SANCHEZ, A. Endothelial Dysfunction, Obesity and Insulin Resistance. **Current Vascular Pharmacology**, v. 12, n. 3, p. 412–426, 31 maio 2014.

RAINS, J. L.; JAIN, S. K. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 50, n. 5, p. 567–575, 2011.

RAS, R. T. et al. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. **International journal of cardiology**, v. 168, n. 1, p. 344–351, 2013.

ROMAN, A. C. **Informatização do registro clínico essencial para a atenção primária à saúde: um instrumento de apoio às equipes da estratégia saúde da família** Universidade de São Paulo, , 2009.

ROSENBAUM, P. et al. Independent impact of glycemia and blood pressure in albuminuria on high-risk subjects for metabolic syndrome. **Clinical nephrology**, v. 61, n. 6, p. 369–376, 2004.

SANTILLI, R. A.; BUSSADORI, C. Doppler echocardiographic study of left ventricular diastole in non-anaesthetized healthy cats. **The Veterinary Journal**, v. 156, n. 3, p. 203–215, 1998.

SANTOS, M. N. Comportamento alimentar: relação com a compulsão alimentar e os fatores de risco cardiovascular em adolescentes. 2014.

SCHAAN, B. D.; HARZHEIM, E.; GUS, I. Perfil de risco cardíaco no diabetes mellitus e na glicemia de jejum alterada. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, p. 529–536, 2004.

SCHULZ, E.; GORI, T.; MÜNZEL, T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. **Hypertension Research**, v. 34, n. 6, p. 665–673, 2011.

SEPPÄLÄ, T. et al. Impaired glucose metabolism and health related quality of life. **Primary Care Diabetes**, v. 7, n. 3, p. 223–227, 2013.

SHIN, J. Y.; LEE, H. R.; LEE, D. C. Increased arterial stiffness in healthy subjects with high-normal glucose levels and in subjects with pre-diabetes. **Cardiovascular diabetology**, v. 10, p. 30, abr. 2011.

SIEBEL, A. L.; HEYWOOD, S. E.; KINGWELL, B. A. HDL and glucose metabolism: current evidence and therapeutic potential. **Frontiers in pharmacology**, v. 6, p. 258, 2015.

SOEIRO, A. DE M. et al. I Diretriz sobre aspectos específicos de diabetes (tipo 2) relacionados à cardiologia. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 102, n. 5, p. 1–41, 2014.

SOLWAY, S. et al. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. **Chest**, v. 119, n. 1, p. 256–270, 2001.

SOUZA, C. F. DE et al. Pré-diabetes: diagnóstico, avaliação de complicações crônicas e tratamento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, n. 5, p. 275–284, 2012.

TABIT, C. E. et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 11, n. 1, p. 61–74, 2010.

TAPP, R. J. et al. Association between impaired glucose metabolism and quality of life: results from the Australian diabetes obesity and lifestyle study. **Diabetes research and clinical practice**, v. 74, n. 2, p. 154–161, 2006.

TOUBOUL, P.-J. et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). **Cerebrovascular diseases**, v. 23, n. 1, p. 75–80, 2007.

TOWNSEND, R. R. et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. **Hypertension**, v. 66, n. 3, p. 698–722, 2015.

TUOMILEHTO, J., QIAO, Q., BORCH-JOHNSEN, K., & BALKAU, B. D. GROUP. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe*. **Lancet**, v. 354, p. 617–621, 1999.

VÄÄTÄINEN, S. et al. Quality of life along the diabetes continuum: a cross-sectional view of health-related quality of life and general health status in middle-aged and older Finns. **Quality of Life Research**, v. 23, n. 7, p. 1935–1944, 2014.

VAN BORTEL, L. M. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity.

Journal of Hypertension, v. 30, n. 3, p. 445–448, 2012.

VANHOUTTE, P. M. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease—a 30th anniversary update. **Acta physiologica**, v. 219, n. 1, p. 22–96, 2017.

VIRMANI, R. et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. **The American journal of pathology**, v. 139, n. 5, p. 1119, 1991.

WAJCHENBERG, B. L. Disfunção endotelial no diabetes do tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 5, p. 514–519, 2002.

WANG, J. et al. Increased fasting glucose and the prevalence of arterial stiffness: a cross-sectional study in Chinese adults. **Neurological research**, v. 36, n. 5, p. 427–433, 2014.

WANG, M.; LAKATTA, E. G. Altered regulation of matrix metalloproteinase-2 in aortic remodeling during aging. **Hypertension**, v. 39, n. 4, p. 865–873, 2002.

WILKINSON, L. Systat. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics**, v. 2, n. 2, p. 256–257, 2010.

WOLINSKY, H.; GLAGOV, S. Comparison of abdominal and thoracic aortic medial structure in mammals. **Circulation research**, v. 25, n. 6, p. 677–686, 1969.

YANCY, C. W. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 16, p. e147–e239, 2013.

ZHANG, X. et al. A1C Level and Future Risk of Diabetes: A Systematic Review. **Diabetes Care**, v. 33, n. 7, p. 1665–1673, 1 jul. 2010.

ZHOU, Y.-T. et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 97, n. 4, p. 1784–1789, 2000.

ZIEMAN, S. J.; MELENOVSKY, V.; KASS, D. A. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 25, n. 5, p. 932–943, maio 2005.

ZOUNGAS, S. et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: new results from the ADVANCE trial. **Diabetes care**, v. 32, n. 11, p. 2068–2074, 2009.

10 ANEXOS

➤ ANEXO 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado a participar voluntariamente da pesquisa: «AVALIAÇÃO DE MARCADORES DE DISFUNÇÃO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES PRÉ-DIABÉTICOS», que será desenvolvida pelas professoras Dra. Meliza Goi Roscani e Dra. Angela Leal, do departamento de Medicina da UFSCar, e pela discente e servidora Stella Maris Firmino. O objetivo deste estudo é avaliar a presença de marcadores de prejuízo na função endotelial e cardiovascular de pacientes pré-diabéticos.

Você será submetido a avaliações clínicas com exames físicos e exames laboratoriais. Esses devem ser coletados em jejum de no mínimo 12h (sangue) durante o período da manhã (de preferência), e os exames de urina serão coletados em frasco apropriado fornecido pelo laboratório, esses exames de sangue e urina são de grande importância para essa pesquisa.

Após o resultado desses exames e se você for selecionado, passará por uma avaliação por um cardiologista e à realização de ecocardiograma, que é um ultrassom para avaliar a anatomia do coração, entre elas a função e o tamanho. Além do Ultrassom *Doppler* das carótidas, que avalia a formação de placas de aterosclerose. Esses exames podem causar sensação de gelado na pele devido ao gel.

Você também será submetido a uma avaliação do Fluxo mediado da artéria braquial, pela manhã, no qual avaliaremos o diâmetro da artéria braquial. Durante o exame ficará em posição de decúbito dorsal por um mínimo de dez minutos em uma sala com temperatura aproximada de 26°C. Para a realização do exame, deve ser evitado qualquer atividade física, uso de cafeína, medicamentos com atividade vasoativa, alimentos gordurosos e ricos em vitamina C, assim como o cigarro, pelo menos seis horas antes da realização do exame.

Você também será submetido a uma avaliação física, realizada por um profissional da área da saúde, que fará medidas corporais como estatura (tamanho) e peso, aferição da pressão arterial e um teste de caminhada de 6 minutos na qual será avaliada sua capacidade cardiorespiratória e também a distância que conseguirá percorrer nesse tempo. Esse exame poderá causar discreto cansaço. Para um melhor resultado aconselhamos você a não se exercitar 2 horas antes do teste. Também serão aplicados questionários para avaliar a qualidade de vida e disposição para realizar as atividades diárias.

Todos os exames e questionários citados acima e a avaliação física serão repetidos após seis meses, se o senhor concordar, e também durarão o período de uma manhã ou tarde.

Você poderá sentir um pouco de cansaço ou se emocionar com a resposta aos questionários. Você poderá interromper esses exames ou questionários quando quiser e deixar de participar da pesquisa se assim preferir sem qualquer prejuízo para seu atendimento. Você receberá os laudos dos exames realizados e poderá usá-los para seguimento com seu cardiologista de rotina. Toda a avaliação será supervisionada pelo cardiologista participante e também será oferecida uma alimentação a você e seu acompanhante no decorrer da mesma. Poderemos, também, providenciar transporte para as avaliações.

O seu nome não será divulgado em nenhum momento. Os resultados da pesquisa serão utilizados somente para fins científicos. A sua participação é voluntária. Você não terá nenhum gasto e também nenhum ganho financeiro para participar. Você poderá sair do estudo, a qualquer momento, se assim o desejar, sem que ocorra qualquer prejuízo no seu tratamento. Após o término da pesquisa, os dados coletados serão armazenados e ficarão sob a responsabilidade dos pesquisadores que assumem o compromisso de preservar seu anonimato e utilizá-los apenas para fins científicos. Caso queira, você também poderá solicitar quaisquer informações adicionais e a qualquer tempo aos pesquisadores responsáveis.

Você receberá uma via deste termo, rubricada em todas as páginas por você e pelo pesquisador, onde constam o telefone e o endereço do pesquisador principal.

Eu, _____, declaro que li as informações do TCLE acima, esclareci minhas dúvidas, aceitei participar do estudo e o assino livremente.

Assinatura do participante da pesquisa: _____
 _____ DATA: _____

Assinatura do pesquisador ou responsável: _____ DATA: _____

Telefones e Endereços para Contato:

Nomes	Telefones	Email	Endereço
Professora Meliza Goi Roscani	(16) 3351-8340	meliza10@hotmail.com	Avenida Miguel Damha (Damha 2) Casa 227
Professora Ângela Leal	(16) 3351-8340	angelaleal@ufscar.br	Rua Garibaldi 1108/ Apto 182
Stella Maris Firmino	(16) 991524247	stella.maris.f@hotmail.com	Rua Benjamin Constante 1214

➤ ANEXO 2

Questionário Internacional de Atividade Física



QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE
FÍSICA – VERSÃO CURTA

Nome: _____

Data: ____ / ____ / ____ Idade : ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez:

1a Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar volei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

➤ ANEXO 3

Questionário de QV SF-36

Questionário de QV SF-36

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito.	Sim, dificulta um pouco.	Não, não dificulta de modo algum.
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa,	1	2	3

passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.			
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por

favor, dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se	1	2	3	4	5	6

sentido com muita energia?						
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Fase 1: Ponderação dos dados

Questão	Pontuação	
01	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
02	Manter o mesmo valor	
03	Soma de todos os valores	
04	Soma de todos os valores	
05	Soma de todos os valores	
06	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1

07	Se a resposta for	Pontuação
	1	6,0
	2	5,4
	3	4,2
	4	3,1
	5	2,0
	6	1,0
08	<p>A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7</p> <p>Se 7 = 1 e se 8 = 1, o valor da questão é (6)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 1, o valor da questão é (5)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (1)</p> <p>Se a questão 7 não for respondida, o escorre da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p>Se a resposta for (1), a pontuação será (6)</p> <p>Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)</p> <p>Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)</p> <p>Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25)</p> <p>Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)</p>	

09	<p>Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e ,h, deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (6)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 6, o valor será (1)</p> <p>Para os demais itens (b, c,f,g, i), o valor será mantido o mesmo</p>
10	Considerar o mesmo valor.
11	<p>Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (1)</p>

Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde

- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais
- Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

$$\text{Domínio} = \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior}}{\text{Variação}} \times 100$$

Variação (Score Range)

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09	5	25

	(somente os itens b + c + d + f + h)		
--	--------------------------------------	--	--

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

Domínio: Valor obtido nas questões correspondentes – limite inferior x 100

Variação (Score Range)

Capacidade funcional: $\frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$

20

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

- Dor (ver tabela)

- Verificar a pontuação obtida nas questões 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4

- Aplicar fórmula:

Domínio: Valor obtido nas questões correspondentes – limite inferior x 100

Variação (Score Range)

Dor: $\frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$

10

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor.

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo soma-las e fazer uma média.

Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás. Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

Apresentação de Trabalho/Congresso

MG. ROSCANI¹, **SM. FIRMINO**¹, KW. WENDE¹, JP. GREGORIO¹, FY. YUAMOTO¹, AD. HEUBEL², EZ. KABBACH², PB. SANTOS², CL. GOULART², L. KUMMER¹, H. POTT-JUNIOR¹, A. BORGHI-SILVA², RG. MENDES², AMO. LEAL¹. Association between glucose intolerance and early markers of cardiovascular injury. European Society of Cardiology 2021 digital. (Apresentação de Trabalho/Congresso online)

STELLA MARIS FIRMINO, KLAUS WERNER WENDE, JOÃO PAULO GREGÓRIO, FERNANDA YURI YUAMOTO, ALESSANDRO DOMINGUES HEUBEL, ERIKA ZAVAGLIA KABBACH, HENRIQUE POTT, RENATA GONÇALVES MENDES, ANGELA MERICE DE OLIVEIRA LEAL, MELIZA GOI ROSCANI. **Pressão de pulso como preditor independente de disfunção endotelial em indivíduos pré-diabéticos**. 41º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, SOCESP 2020. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

FIRMINO, S. M.; WENDE, K. W. ; GREGORIO, J. P. ; HEUBEL, A. D. ; KABBACH, E. Z. ; MENDES, R. G. ; LEAL, AMO ; ROSCANI, MG . Association of pre-diabetes with incipient markers of cardiovascular injury. In: XXII CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019, NATAL/RN. 22º Congresso da Sociedade Brasileira de Diabetes. Diabetol Metab Syndr 11, 82 (2019) doi: 10.1186 / s13098-019-0473-3, 2019. v. 11. p. 1-101.

FIRMINO, S. M.; WENDE, K. W. ; GREGORIO, J. P. ; YUAMOTO, F. Y. ; CURCELLI, E. ; HEUBEL, A. D. ; KABBACH, E. Z. ; MENDES, R. G. ; LEAL, AMO ; ROSCANI, MG . ASSOCIAÇÃO DE PRÉ-DIABETES COM MARCADORES INCIPIENTES DE LESÃO CARDIOVASCULAR. 2019. 40º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, SOCESP (Apresentação de Trabalho/Congresso).

LUNA, G. ; **FIRMINO, S. M.** ; ESTRADA-BONILLA, Y. ; ROSCANI, MG ; ANIBAL, F. ; LEAL, AMO . EFFECTS OF MESENQUIMAL STEM CELL INFUSION ON THE SKELETAL MUSCLE IN DIABETES MELLITUS MODEL. 2019. In: XXII CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019, NATAL/RN. 22º Congresso da Sociedade Brasileira de Diabetes. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Artigos

FIRMINO SM¹, WENDE KW², GREGORIO JP², YUAMOTO FY², HEUBEL AD³, KABBACH EZ³, SANTOS PB³, GOULART CL³, POTT-JUNIOR H⁴, BORGHI-SILVA A⁵; MENDES RG⁵, LEAL AMO⁴, ROSCANI MG⁴. **Early markers of cardiovascular injury in patients with impaired glucose tolerance** Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2021 (situação: submetido).

LUÍZ ANTÔNIO SOUZA ARAÚJO¹, **STELLA MARIS FIRMINO²**, EMÍLIO MARTINS CURCELLI¹, MÁRCIO JUNIOR VENTURA MARTINS¹, ANDRÉIA AGRASO GUSMÃO¹, MARIA CAROLINA DERÊNCIO OLIVEIRA², JULIANA CRISTINA MILAN-MATTOS², POLIANNA BAPTISTA SANTOS², RENAN SHIDA MARINHO², TAINÁ FABRI CARNEIRO VALADÃO³, LETÍCIA VECCHI LEIS¹, SILMÉIA GARCIA ZANATI BAZAN⁴, APARECIDA MARIA CATAI⁵, ÂNGELA MÉRICE OLIVEIRA LEAL⁶, MELIZA GOI ROSCANI⁶. **Avaliação da função cardiovascular e qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca com e sem comportamento sedentário**. Revista Usp 2021 (situação: aceito).

M.C.D. OLIVEIRA², **S.M. FIRMINO²**, A.M. CATAI⁴, J.M. MATTOS², G.P.T. ARÉAS⁶, L.V. LEIS¹, L.A.S. ARAÚJO¹, M.J.V. MARTINS¹, T.F.C. VALADÃO³, M.G. ROSCANI⁵, A.M.O. LEAL⁵. **Associação entre Hiperglicemia e Fração de Ejeção e Qualidade de Vida na Insuficiência Cardíaca**. Revista USP 2021 (situação: submetido).