

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE FISIOTERAPIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO E
DESEMPENHO FÍSICO-FUNCIONAL**

Deysiane Peres da Silva Clemente de Oliveira

**Comparação da capacidade diagnóstica de diferentes métodos para avaliação da
disfunção autonômica cardíaca em indivíduos com pré-diabetes e diabetes tipo 2**

**Juiz de Fora
2025**

Deysiane Peres da Silva Clemente de Oliveira

Comparação da capacidade diagnóstica de diferentes métodos para avaliação da disfunção autonômica cardíaca em indivíduos com pré-diabetes e diabetes tipo 2

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação e Desempenho Físico Funcional da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação e Desempenho Físico-Funcional. Área de concentração: Desempenho e Reabilitação em diferentes condições de saúde

Orientador: Prof Dr Tiago Peçanha – Manchester Metropolitan University, UK / UFJF

Coorientadora: Prof^a Dr^a Lilian Pinto da Silva - UFJF

Juiz de Fora

2025

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca
Universitária da UFJF,

com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Oliveira, Deysiane Peres da Silva Clemente de.

Comparação da capacidade diagnóstica de diferentes métodos para avaliação da disfunção autonômica cardíaca em indivíduos com pré-diabetes e diabetes tipo 2 : Comparação da capacidade diagnóstica de diferentes métodos para avaliação da disfunção autonômica cardíaca em indivíduos com pré-diabetes e diabetes tipo 2 / Deysiane Peres da Silva Clemente de Oliveira. -- 2025.

78 p. : il.

Orientador: Tiago Peçanha

Coorientadora: Lilian da Silva
Pinto

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Fisioterapia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação e Desempenho Físico-Funcional, 2025.

1. Diabetes Mellitus. 2. Função autonômica cardíaca. 3. Variabilidade de frequência cardíaca. 4. Pré diabetes. 5. Neuropatia autonômica cardiovascular. I. Peçanha, Tiago, orient. II. Pinto, Lilian da Silva, coorient. III. Título.

DEYSIANE PERES DA SILVA CLEMENTE DE OLIVEIRA

Comparação da capacidade diagnóstica de diferentes métodos para avaliação da disfunção autonômica cardíaca em indivíduos com pré-diabetes e diabetes tipo 2

**Dissertação
apresentada ao
Programa de
Mestrado em
Ciências da
Reabilitação e
Desempenho Físico-
Funcional
da Universidade
Federal de Juiz de
Fora como requisito
parcial à obtenção do
título de Mestre em
Ciências da
Reabilitação e
Desempenho Físico-
Funcional. Área de
concentração:
Desempenho e
Reabilitação em
Diferentes Condições
de Saúde.**

Aprovada em 26 de fevereiro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Tiago Peçanha - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora/ Manchester Metropolitan University - UK

Profa. Dra. Lilian Pinto da Silva

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Daniel Godoy Martinez

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Gabriel Dias Rodrigues
Universidade Federal Fluminense

Deysiane Peres da Silva Clemente de Oliveira
Discente

Juiz de Fora, 14/01/2025.



Documento assinado eletronicamente por Lilian Pinto da Silva, Servidor(a), em 26/02/2025, às 12:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Gabriel Dias Rodrigues, Usuário Externo, em 26/02/2025, às 12:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por DEYSIANE PERES DA SILVA CLEMENTE DE OLIVEIRA, Usuário Externo, em 26/02/2025, às 13:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Daniel Godoy Martinez, Professor(a), em 11/03/2025, às 14:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Tiago Peçanha de Oliveira, Usuário Externo, em 13/03/2025, às 12:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador 2191248 e o código CRC 375A5DFD.

Dedico este trabalho aos meus pais, irmãos, sobrinhos e ao meu marido, que me apoiaram e me auxiliaram na realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, aos meus pais Hélio (in memoriam) e Fátima que desde sempre incentivaram meus estudos e me deram suporte e condições para estudar, sendo minha base e motivação diária, e aos meus irmãos que sempre me apoiaram. Ao meu esposo Wilson por todo incentivo, compreensão e apoio nos momentos mais difíceis durante esse processo do mestrado. Ao meu orientador Prof. Dr. Tiago Peçanha por todo o conhecimento compartilhado, paciência, compreensão e suporte e, a minha coorientadora Prof.^a Dr.^a Lilian Pinto pelos ensinamentos e suporte nesse processo. Aos membros da banca examinadora, Prof. Dr. Daniel Godoy Martinez e Prof. Dr. Gabriel Dias Rodrigues por terem aceitado o convite de participar da avaliação e por suas considerações na elaboração deste trabalho. Aos alunos de iniciação científica Ana Carolina Faccin e Paulo César Apolinário que contribuíram muito para a realização deste trabalho. A toda a equipe do Projeto de Pesquisa Diabetes College Brasil, por suas colaborações fundamentais.

Expresso minha gratidão especial aos voluntários que participaram da pesquisa, por sua disposição e contribuição para a realização deste estudo. Por fim, agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro por meio da bolsa, que possibilitou a dedicação e desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) é fator de risco para diversas complicações sistêmicas, incluindo a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), uma condição clinicamente relevante, porém subdiagnosticada. O presente estudo avaliou a capacidade diagnóstica da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de repouso e pós-exercício e da recuperação da frequência cardíaca (RecFC) para identificação da NAC em indivíduos com pré-DM e DM tipo 2 (DM2). Foram recrutados 72 indivíduos, divididos em pré-DM (n=23; glicemia de jejum de 100 a 125 mg/dl ou hemoglobina glicada de 5,7 a 6,4%), DM2 (n=27; glicemia de jejum \geq 126 mg/dl ou HbA1c \geq 6,5%) e normoglicêmicos (n=22; sem diagnóstico de DM ou pré-DM; glicemia de jejum $<$ 100 mg/dl ou hemoglobina glicada $<$ 5,7%). A presença de NAC foi avaliada por meio de testes de reflexos autonômicos cardiovasculares (i.e., resposta da FC à manobra de valsalva; variação da FC durante a respiração profunda; resposta da pressão arterial à prensão manual sustentada; resposta imediata da FC e a PA ao ficar em pé). A VFC de repouso foi avaliada pelos índices no domínio do tempo (SDNN, RMSSD, pNN50, SD1, SD2, SD1/SD2) e da frequência (LF ms², HF ms², LF un., HF un., LF/HF, Total Power). A VFC pós-exercício físico foi avaliada pelo índice RMSSD (calculado ao longo do primeiro minuto (RMSSD_{1min}), do segundo minuto (RMSSD_{2min}) e dos dois primeiros minutos de recuperação (RMSSD_{0-2min}) após a realização do Incremental Shuttle Walking Test – ISWT. A RecFC foi calculada por meio dos deltas de recuperação de 1 e 2 minutos após o ISWT. Os índices autonômicos descritos acima foram comparados entre os grupos DM2, pré-DM e normoglicêmicos. Posteriormente, os grupos DM2 e pré-DM foram agrupados (n=50) e a capacidade diagnóstica dos índices de VFC e RecFC foi calculada por meio da análise de curva ROC e posterior cálculo de sensibilidade e especificidade, considerando a capacidade de cada índice de identificar a NAC em comparação ao padrão ouro (i.e., pelos testes reflexos autonômicos cardiovasculares). Os índices SDNN, RMSSD, pNN50, HF abs. e SD1 da VFC de repouso apresentaram melhores desempenhos diagnósticos (AUC: 0,507-0,755; p<0,05). Com relação aos índices de recuperação, o melhor desempenho foi do Δ RecFC 2º minuto (AUC= 0,672; p=0,04). Nosso estudo destaca o potencial da VFC de repouso e do Δ RecFC no 2º minuto no monitoramento da NAC em indivíduos com DM2 e pré-DM. Estudos futuros devem explorar a aplicabilidade clínica desses índices em diferentes contextos e cenários clínicos.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Função autonômica cardíaca. Variabilidade da frequência cardíaca. Pré-diabetes. Neuropatia Autonômica Cardiovascular.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a risk factor for several systemic complications, including cardiovascular autonomic neuropathy (CAN), a clinically relevant but underdiagnosed condition. The present study evaluated the diagnostic capacity of resting and post-exercise heart rate variability (HRV) and heart rate recovery (HRRec) for identifying CAN in individuals with pre-DM and type 2 DM (T2DM). Seventy-two individuals were recruited and divided into pre-DM (n=23; fasting glucose 100 to 125 mg/dL or glycated hemoglobin 5.7 to 6.4%), T2DM (n=27; fasting glucose \geq 126 mg/dL or HbA1c \geq 6.5%) and normoglycemic individuals (n=22; no diagnosis of DM or pre-DM; fasting glucose $<$ 100 mg/dL or glycated hemoglobin $<$ 5.7%). The presence of CAN was assessed by cardiovascular autonomic reflex tests (i.e., HR response to the Valsalva maneuver; HR variation during deep breathing; blood pressure response to sustained handgrip; immediate HR response and BP upon standing). Resting HRV was assessed by time domain indices (SDNN, RMSSD, pNN50, SD1, SD2, SD1/SD2) and frequency domain indices (LF ms², HF ms², LF un., HF un., LF/HF, Total Power). Post-exercise physical HRV was assessed by the RMSSD index (calculated over the first minute (RMSSD1min), the second minute (RMSSD2min) and the first two minutes of recovery (RMSSD0-2min) after the Incremental Shuttle Walking Test – ISWT). HRRec was calculated using the recovery deltas of 1 and 2 minutes after the ISWT. The autonomic indices described above were compared between the DM2, pre-DM and normoglycemic groups. Subsequently, the DM2 and pre-DM groups were grouped (n=50) and the diagnostic capacity of the HRV and HRRec indices was calculated by means of ROC curve analysis and subsequent calculation of sensitivity and specificity, considering the capacity of each index to identify CAN in comparison to the gold standard (i.e., by cardiovascular autonomic reflex tests). The SDNN, RMSSD, pNN50, HF abs. and SD1 indices of resting HRV showed better performances diagnostics (AUC: 0.507-0.755; $p < 0.05$). Regarding recovery indices, the best performance was of Δ RecHR 2nd minute (AUC= 0.672; $p=0.04$). Our study highlights the potential of resting HRV and Δ RecHR in the 2nd minute in monitoring CAN in individuals with T2DM and pre-DM. Future studies should explore the clinical applicability of these indices in different contexts and clinical scenarios.

Keywords: Diabetes mellitus. Cardiac autonomic function. Heart rate variability. Pre-diabetes. cardiovascular autonomic neuropathy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1	– Fases da recuperação da frequência cardíaca.....	18
Fluxograma 1	– Sequência temporal do protocolo experimental executado	28
Fluxograma 2	– Seleção dos Participantes do Estudo	31
Gráfico 2	– Análise da Curva ROC da VFC de repouso.....	43
Gráfico 3	– Análise da Curva ROC da RecFC e VFC pós exercício físico	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Descrição das medidas da variabilidade da frequência cardíaca	26
Tabela 2	– Caracterização e dados clínicos da amostra	32
Tabela 3	– Uso de medicações, de acordo com as classes medicamentosas em cada grupo	33
Tabela 4	– Dados Sociodemográficos	34
Tabela 5	– Análise categórica dos testes reflexos	35
Tabela 6	– Análise quantitativa dos testes reflexos	36
Tabela 7	– Presença de NAC nos grupos	36
Tabela 8	– Medidas avaliadas no Repouso	37
Tabela 9	– Dados do ISWT.....	38
Tabela 10	– RecFC e VFC pós exercício	38
Tabela 11	– Caracterização dos grupos NAC+ e NAC.....	39
Tabela 12	– Medidas avaliadas no Repouso NAC + e NAC	40
Tabela 13	– Dados do ISWT.....	41
Tabela 14	– RecFC e VFC pós exercício nos grupos NAC+ e NAC.....	41
Tabela 15	– Parâmetros de desempenho diagnóstico para índices de VFC de repouso e pós-exercício.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
Pré-DM	Pré-diabetes
DAC	Doença arterial coronariana
AVE	Acidente vascular encefálico
NAC	Neuropatia autonômica cardiovascular
SNA	Sistema nervoso autônomo
FC	Frequência cardíaca
PA	Pressão arterial
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
MNN	Média dos intervalos iNN em milissegundos
SDNN	Desvio padrão dos iNN em milissegundos
pNN50	Porcentagem de iNN sucessivos cuja diferença de duração entre eles é maior que 50ms
RMSSD	Raiz média quadrática das diferenças entre batimentos cardíacos sucessivos em milissegundos
SD1	Dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade em milissegundos
SD2	Dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade em milissegundos
SD1/SD2	Razão entre SD1 e SD2
LF	Componente espectral de baixa frequência
HF	Componente espectral de alta frequência
LF/HF	Razão entre os componentes espectrais de baixa e alta frequência

RecFC	Recuperação da frequência cardíaca
ISWT	Incremental Shuttle Walking test
CVM	Contração voluntária máxima
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IMC	Índice de massa corporal
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
HbA1c%	Hemoglobina Glicada
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
HDL	Lipoproteína de alta densidade
TRH	Terapia de reposição hormonal
AAS	Ácido acetilsalicílico
NAC +	Neuropatia autonômica cardiovascular positivo
NAC-	Neuropatia autonômica cardiovascular negativo
FR	Frequência respiratória
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	20
3. MÉTODOS	20
3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS.	20
3.2. SELEÇÃO DE SUJEITOS.	20
3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	21
3.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.	21
3.5. MEDIDAS E PROCEDIMENTOS.....	21
3.5.1. Diagnóstico de NAC- testes reflexos cardiovasculares.....	22
3.5.1.1. Detecção da NAC.....	24
3.5.2. Avaliação complementar da função autonômica cardiovascular	25
3.5.2.1. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca de repouso.....	25
3.5.2.2. Avaliação da recuperação da frequência cardíaca e variabilidade da frequência cardíaca pós-exercício.	27
3.5.3. Ordem de execução das avaliações.	28
3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.	29
4. RESULTADOS.....	31
4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS.....	31
4.2. COMPARAÇÃO DA FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA ENTRE OS TRÊS GRUPOS	34
4.2.1. Testes reflexos cardiovasculares.	34
4.2.2. Variabilidade da frequência cardíaca de repouso.....	36
4.2.3. Variabilidade da frequência cardíaca pós exercício e recuperação da frequência cardíaca	37
4.3. DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DA VFC DE REPOUSO vs. RECUPERAÇÃO PÓS EXERCÍCIO PARA DETECÇÃO DA NAC EM INDIVÍDUOS COM PRÉ-DM E DIABETES TIPO 2	39
4.3.1. Comparação da VFC repouso, VFC pós exercício e Recuperação da FC entre indivíduos com ou sem NAC.	40

4.3.2. Avaliação da capacidade dos índices autonômicos de diagnosticar neuropatia autonômica cardiovascular (NAC)	41
5. DISCUSSÃO	47
5.1. COMPARAÇÃO DA FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA ENTRE OS TRÊS GRUPOS	47
5.2. CAPACIDADE DIAGNÓSTICA VFC REPOUSO vs. VFC e RecFC PÓS EXERCÍCIO EM INDIVÍDUOS COM PRÉ-DM DM2.	50
5.3. DISFUNÇÃO AUTÔNOMICA NO DIABETES.	53
5.4. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS.	54
5.5. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.	55
6. CONCLUSÃO	56
REFERÊNCIAS	57
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	61
APÊNDICE B – Ficha de avaliação do participante.....	63
APÊNDICE C – Ficha do Incremental Shuttle Walking Test	68
APÊNDICE D – Ficha de Avaliação: VFC repouso/ Testes de função Autonômica.....	70
ANEXO 1 – PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP.....	74
ANEXO 2 – Questionário Internacional de Atividade Física	75

1 INTRODUÇÃO E BREVE REVISÃO DE LITERATURA

O Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio metabólico crônico que resulta no estado de hiperglicemia constante. Sua etiologia está relacionada com o déficit na produção e/ou no funcionamento da insulina. O DM pode ser inicialmente dividido em 2 tipos, sendo o tipo 1 e 2. O DM tipo 2 (DM2) é o mais comum, e está relacionado à obesidade e ao estilo de vida (sedentarismo, dieta rica em açúcares e gorduras), sendo caracterizado por um aumento na resistência à insulina com perda progressiva da função das células betas pancreáticas (HARREITER; RODEN, 2019).

O DM2 é uma doença crônica que começa a se desenvolver anos antes do diagnóstico por meio de alterações subclínicas no metabolismo da glicose e na ação da insulina, apresentando diagnóstico tardio (CASTRO et al., 2021). Desta forma, o pré-diabetes (pré-DM) define a condição na qual os valores glicêmicos estão acima do normal, porém seguem abaixo dos critérios diagnósticos de DM (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020). A definição de pré-DM favorece a identificação precoce de indivíduos com risco aumentado de desenvolver DM2 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020), o que permite a adoção de estratégias terapêuticas para prevenção do DM2 e de suas consequências.

O DM2 é considerado fator de risco para outros acometimentos sistêmicos, como, doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular encefálico (AVE), nefropatias, retinopatias e neuropatias. Outra complicação importante do DM é a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), que descreve alterações no funcionamento do sistema nervoso autonômico no controle cardiovascular, estando fortemente relacionada ao aumento da mortalidade e do risco de eventos cardiovasculares (PICARD et al., 2021). O desenvolvimento da NAC no DM parece ocorrer nos estágios iniciais da doença, uma vez que indivíduos com pré-DM já apresentam comprometimento da função autonômica cardíaca (ELEFTHERIADOU et al., 2021). Uma revisão sistemática publicada em 2021 que incluiu 1.730 pessoas com pré-DM e 702 pessoas com DM (predominantemente tipo 2) demonstrou prevalência de 9-38% de NAC em indivíduos com pré-DM, e de até 90% nos indivíduos com DM (CHOWDHURY et al., 2021). Sabe-se que a combinação com outras condições como idade avançada, maior duração do DM, controle glicêmico prejudicado, polineuropatia diabética, retinopatia e nefropatia, hipertensão arterial, fatores de risco cardiovascular como obesidade e dislipidemia podem aumentar as chances de desenvolver a NAC (SPALLONE et al., 2011). Por exemplo, SUDO et al., (2022) demonstraram que cerca de 50% das pessoas vivendo com DM que tiveram diagnóstico de neuropatia periférica terão NAC.

Vale ressaltar que a NAC é um fator de risco independente para o aumento do risco cardiovascular no DM, uma meta-análise recente demonstrou risco relativo de 3,16 e 3,17 de futuros eventos cardiovasculares e de mortalidade em indivíduos com NAC e DM (CHOWDHURY et al., 2021). No entanto, é importante destacar que embora a NAC seja uma condição relativamente comum e que traga impacto clínico para o indivíduo com DM2, ela ainda permanece subdiagnosticada (LIN et al., 2017). O subdiagnóstico da NAC no DM deve-se a diversos fatores que vão além da ausência de sintomas nos estágios iniciais da doença, o que dificulta sua detecção precoce (LIN et al., 2017). Estudos destacam que a NAC é frequentemente negligenciada devido à falta de métodos diagnósticos acessíveis e amplamente disseminados, associada com a ausência de uma padronização para avaliações clínicas (SPALLONE et al., 2011; ZYLLA et al., 2019). O desconhecimento dos profissionais de saúde sobre a relevância clínica da NAC e sua relação com a mortalidade cardiovascular também contribui para a subdetecção (VINIK et al., 2018), além da escassez de métodos práticos, validados e difundidos para este diagnóstico (CARDOSO et al., 2023).

Dada a importância das alterações no sistema nervoso autônomo (SNA) para a fisiopatologia do DM2 e o subdiagnóstico de NAC na DM2, há necessidade da identificação de ferramentas que sejam sensíveis e com potencial de utilização em larga escala para avaliar a função autonômica cardiovascular em indivíduos com pré-DM e DM2. Nesse sentido, a NAC tem sido classicamente diagnosticada no DM2 por meio dos testes reflexos autonômicos cardiovasculares (EWING et al., 1985; EWING; CLARKE, 1982; SPALLONE et al., 2011). Esses testes são reprodutíveis, não invasivos e padronizados, com boa sensibilidade e especificidade (VINIK; ERBAS; CASELLINI, 2013) e avaliam as respostas da frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) a diversos estímulos estressores do SNA, e são considerados sensíveis para identificação da NAC no DM.

Os testes reflexos autonômicos cardiovasculares incluem 5 testes, sendo eles: (I) teste de resposta da FC a manobra de Valsalva; (II) variação da FC durante a respiração profunda; (III) teste de resposta imediata da FC ao ortostatismo; (IV) teste de resposta imediata da PA ao ortostatismo; (V) resposta da PA ao exercício de preensão manual sustentada (esses testes encontram-se detalhados na seção métodos). A aplicação em conjunto desses testes permite identificar a presença de NAC em indivíduos com DM; no entanto, a realização destes testes demanda um tempo elevado, cerca de 25-30 minutos (PAFILI et al., 2015); porém, em nossa investigação o tempo médio para a realização desses testes foi de 50 minutos. Além disso, requer equipe treinada e a execução de múltiplas tarefas que podem ser desafiadoras ou mesmo contraindicadas para alguns grupos específicos de pacientes (PAFILI et al., 2015). Por exemplo,

pacientes com artrite nas mãos podem ter dificuldade de realizar o teste de preensão manual sustentada e pacientes com fraqueza na musculatura respiratória podem ter dificuldades de realizar a manobra de Valsalva. Além disso, a manobra de Valsalva pode ser contraindicada para pacientes com retinopatia grave dado o risco aumentado de hemorragia pré-macular secundária à manobra de Valsalva (LAVEZZO; ZACHARIAS; TAKAHASHI, 2012). Pelos motivos levantados acima, há a necessidade da proposição e investigação da capacidade diagnóstica de outras ferramentas de avaliação da função autonômica cardíaca no DM2.

De maneira complementar aos testes reflexos cardiovasculares, a avaliação da VFC de repouso também tem sido utilizada como ferramenta rápida e não invasiva de avaliação da função autonômica cardíaca no DM2 (BENICHOU et al., 2018; COOPMANS et al., 2020). Alguns estudos têm demonstrado que indivíduos com DM2 apresentam VFC de repouso reduzida, além disso, a mesma parece ser sensível para identificar alterações autonômicas mesmo em indivíduos em estágios iniciais da doença, tais como no pré-DM (BENICHOU et al., 2018; COOPMANS et al., 2020). De fato, segundo COOPMANS et al., (2020) tanto o pré-DM quanto o DM2 estão associados à reduzida VFC de repouso, sugerindo que a disfunção autonômica pode já estar presente nos indivíduos que apresentam pré-DM, e aumenta conforme a doença evolui para DM2.

É importante destacar que embora a VFC de repouso seja utilizada com frequência devido a sua fácil aplicabilidade, esta ferramenta não reflete a realidade de todos os sinais e sintomas da NAC (ex: hipotensão ortostática, resposta hipertensiva a estímulos), pois apresenta resultados acerca da atividade autonômica apenas no repouso e não analisa o controle do SNA em situações dinâmicas e os ajustes autonômicos que ocorrem em resposta a diferentes estímulos, tornando esta ferramenta limitada para avaliar a NAC em todo o seu espectro. MICHAEL; GRAHAM; DAVIS, (2017) sugerem que a utilização de procedimentos dinâmicos que envolvam a avaliação de respostas cardiovasculares a testes de estresse seja mais sensível para análise diagnóstica precoce e mais precisa da NAC, o que pode ser necessária em indivíduos em estágios iniciais do DM2 ou mesmo com pré-DM, nos quais a NAC pode ocorrer em menor grau. Além disso, embora a VFC de repouso seja utilizada de maneira recorrente, ainda há dúvidas sobre a sensibilidade e especificidade desta ferramenta para identificar NAC em indivíduos com DM. De fato, LIN et al., (2017) verificaram uma correlação negativa moderada entre os resultados dos testes reflexos cardiovasculares e os índices SDNN, SDANN, LF da VFC e, além disso, mostraram que o índice SDNN da VFC apresentaram sensibilidade (72%) e especificidade (55%) moderadas para a identificação de NAC. Resultados semelhantes foram encontrados por BHATI et al., (2019) para o índice SDNN (sensibilidade = 78% e

especificidade = 60%). Além disso, é interessante destacar que a VFC de repouso, não reflete necessariamente a condição ambulatorial real dos pacientes, caracterizada por momentos de atividade física e de estímulos estressores, situações estas que não são simuladas nas avaliações em repouso.

Dada as limitações dos testes reflexos cardiovasculares e da VFC de repouso para identificar a NAC no DM, há necessidade da proposição de métodos alternativos para avaliação da modulação autonômica cardíaca e NAC no DM2. A este respeito, tem sido sugerido que a avaliação da reatividade autonômica a condições estressoras pode ser mais sensível do que a avaliação em repouso para identificar disfunção autonômica em algumas comorbidades, como o DM2 (BHATI et al., 2019; WHITE; RAVEN, 2014). O exercício físico é uma importante ferramenta no rastreamento de doenças cardiovasculares, uma vez que o “estresse” do exercício físico resulta em um ajuste autonômico evidenciado por redução da atividade parassimpática e aumento da atividade simpática, que geram o estímulo necessário para o aumento do débito cardíaco e redirecionamento do fluxo sanguíneo para a musculatura em atividade (WHITE; RAVEN, 2014).

De maneira interessante, os ajustes autonômicos induzidos pelo exercício físico permanecem por alguns minutos no momento pós exercício, que é caracterizado por gradual reativação parassimpática e retirada simpática (PEÇANHA et al., 2017). Estudos na área da avaliação da função autonômica cardíaca na recuperação pós-exercício tem demonstrado que o período de recuperação pós-exercício físico parece oferecer informações importantes sobre a integridade do controle e saúde cardiovascular (LUTTRELL; HALLIWILL, 2015). Tipicamente, a função autonômica cardíaca na recuperação pós-exercício tem sido avaliada por meio da quantificação da recuperação da frequência cardíaca (RecFC) e da VFC pós-exercício (MICHAEL; GRAHAM; DAVIS, 2017). Esses índices têm sido validados como marcadores de função autonômica, sendo sensível a diferentes condições clínicas, além de ser preditores independente de mortalidade cardiovascular ou por todas as causas (PEÇANHA et al., 2017; PEÇANHA; SILVA-JÚNIOR; FORJAZ, 2014).

Uma revisão metodológica do nosso grupo (PEÇANHA; SILVA-JÚNIOR; FORJAZ, 2014) reuniu informações da literatura demonstrando que ao final do exercício físico a regulação autonômica retorna gradativamente a condição basal, e a FC diminui como consequência desse reajuste autonômico. Ainda segundo esta revisão, a RecFC pós-exercício pode ser ajustada por uma curva exponencial, com um componente de decaimento rápido e outro lento (Figura 1). O componente rápido parece ser resultante principalmente da reativação parassimpática cardíaca, provavelmente proveniente da desativação das entradas de comando

central e mecanorreflexo imediatamente após cessação do exercício (PEÇANHA et al., 2021). Por outro lado, a fase lenta pode ser determinada por retirada simpática cardíaca, possivelmente via desativação do metaborreflexo e mecanismos termorreguladores (PEÇANHA et al., 2021; PEÇANHA; SILVA-JÚNIOR; FORJAZ, 2014). Quando essas vias estão prejudicadas, ajudam a explicar a recuperação mais lenta da FC pós exercício e o aumento da mortalidade nessa população (PEÇANHA et al., 2021; PEÇANHA; SILVA-JÚNIOR; FORJAZ, 2014).

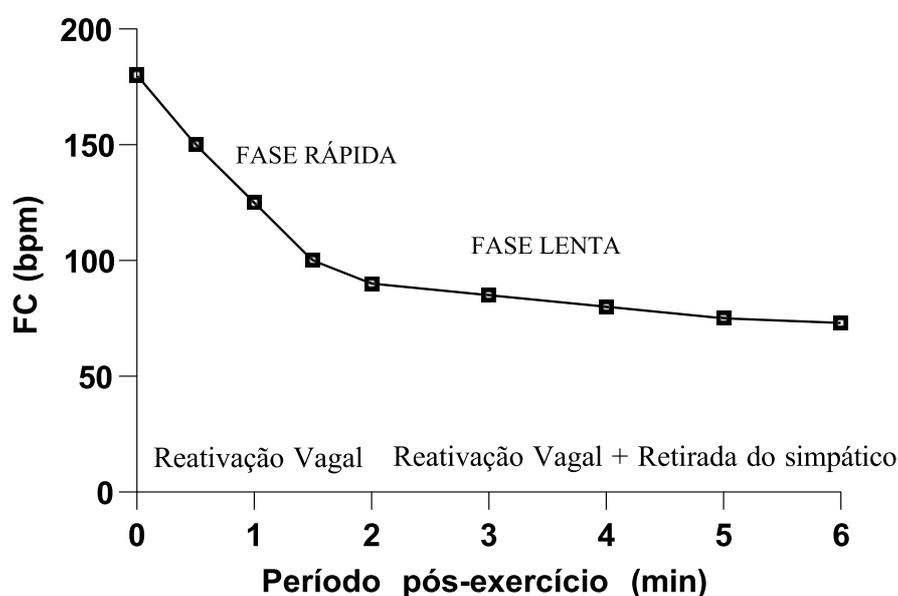


Figura 1. Fases de recuperação da frequência cardíaca (FC). A fase rápida é caracterizada por um rápido declínio da FC promovido predominantemente por reativação vagal. A fase lenta, por sua vez, é caracterizada por um declínio gradual da FC promovido pela reativação vagal e retirada do simpático.

Atrasos na recuperação da atividade autonômica cardíaca após o exercício físico, avaliada por meio da RecFC estão associados com maior risco cardiovascular (PEÇANHA et al., 2017). Um estudo demonstrou que reduções da RecFC menores que 12 bpm no primeiro minuto e menores que 28 bpm no segundo minuto estão associados a maior risco de mortalidade e eventos cardiovasculares em indivíduos com DM (CHACKO et al., 2008).

Além da análise da RecFC, a VFC também tem sido calculada na recuperação após o exercício físico. A VFC na recuperação pós-exercício tem sido avaliada por meio do cálculo do índice RMSSD – sendo este considerado capaz de avaliar a reativação vagal no período de recuperação pós-exercício (GOLDBERGER et al., 2006). Vale ressaltar que a recuperação da VFC pós-exercício mais lenta está associada a pior prognóstico cardiovascular, tal como demonstrado por LAHIRI et al., (2012) que demonstraram recuperação pós-exercício mais lenta

do índice RMSSD em indivíduos com DAC e fração de ejeção em comparação a indivíduos saudáveis. Um estudo experimental (PRADHAPAN et al., 2014) destacou a utilidade dos índices de VFC, como o RMSSD, na previsão da mortalidade. Esta pesquisa, avaliou 1.288 pacientes, e enfatizou o poder prognóstico da VFC. O RMSSD foi considerado eficaz na estratificação de risco para mortalidade cardíaca e não cardíaca, essas descobertas ressaltam o valor da incorporação de medições da VFC na prática clínica para melhor previsão da mortalidade (PRADHAPAN et al., 2014).

De maneira interessante e relevante para a presente investigação, estudos tem demonstrado que a análise da RecFC e da VFC pós exercício físico podem permitir identificar alterações autonômicas que ainda não são evidentes no repouso (SHARIF et al., 2018; WECHT; WEIR; BAUMAN, 2006). Estas evidências ajudam a confirmar a “hipótese da reatividade”, que sugere que o uso de estressores, tais como por exemplo o exercício físico, pode ajudar a “iluminar” alterações fisiológicas presentes (no caso do presente estudo, autonômicas), mas que não são identificáveis com análises de repouso (KRANTZ; MANUCK, 1984; MICHAEL; GRAHAM; DAVIS, 2017).

Desta forma, a avaliação da RecFC e VFC pós exercício físico tem se mostrado uma alternativa válida e reprodutível para avaliação da função autonômica cardíaca, com potencial de ser aplicado em um contexto clínico no DM2 (PEÇANHA et al., 2017). No entanto, há escassez de estudos que tenham avaliado a sensibilidade e especificidade da RecFC e VFC pós-exercício para identificar disfunção autonômica em pacientes com pré-DM e DM2. No nosso conhecimento, apenas um estudo avaliou a sensibilidade e especificidade da VFC pós-exercício físico em pacientes com DM, demonstrando melhor desempenho diagnóstico da VFC na recuperação em comparação a VFC de repouso (BHATI et al., 2019). No entanto, os autores utilizaram um exercício máximo, o que pode impor limitação para a avaliação em pacientes com risco cardiovascular aumentado ou em ambientes que não apresentam recursos pessoais ou físicos para a realização de exercício máximo. Além disso, este estudo supracitado não testou a capacidade diagnóstica VFC pós-exercício para identificar a NAC em indivíduos com pré-DM. Este é um dado importante, pois nestes indivíduos, a disfunção autonômica pode estar presente, porém em menor grau. Desta forma, há a necessidade da avaliação do desempenho diagnóstico da VFC pós-exercício submáximo e que utilizem protocolos simples e facilmente utilizados na prática clínica, e que possam ser aplicados em larga escala em grupos com diferentes graus de DM e NAC.

O objetivo do presente estudo foi verificar a capacidade da VFC de repouso, RecFC e VFC pós-exercício físico de identificar a NAC em indivíduos com pré-DM e DM2. Para isto,

avaliamos a capacidade desses índices e dos índices dos testes reflexos cardiovasculares de discriminar a função autonômica de indivíduos normoglicêmicos e de indivíduos com pré-DM e DM2. Além disso, avaliamos a capacidade diagnóstica da VFC de repouso, RecFC e VFC pós-exercício na identificação da NAC em indivíduos com pré-DM e DM2.

A hipótese desse estudo foi de que a RecFC e da VFC pós-exercício físico apresentariam maior capacidade de discriminar indivíduos com pré-DM, DM2 e normoglicêmicos do que a análise da VFC de repouso ou os testes reflexos cardiovasculares. Além disso, hipotetizou-se que a RecFC e da VFC pós-exercício físico apresentariam maior sensibilidade e especificidade para identificar a NAC em indivíduos com pré-DM e DM2 em comparação a VFC de repouso.

2 OBJETIVOS

Avaliar a capacidade dos testes reflexos cardiovasculares, e da VFC de repouso, VFC pós-exercício físico e RecFC para discriminar a função autonômica cardíaca entre indivíduos normoglicêmicos, com pré-DM e DM2.

Avaliar a capacidade diagnóstica, por meio da análise da sensibilidade e especificidade da VFC de repouso, RecFC e VFC pós-exercício físico para identificação da NAC em pacientes com pré-DM e DM2.

3 MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo caracteriza-se como observacional com desenho transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) sob o número CAAE: 67245023.5.0000.5147 (ANEXO 1).

3.2 SELEÇÃO DOS SUJEITOS

Foram elegíveis para o presente estudo indivíduos com pré-DM, indivíduos com DM2, e indivíduos sem diagnóstico de pré-DM e DM2.

A amostra do estudo foi definida por conveniência. Os participantes foram recrutados na comunidade por meio de divulgação ampla, em mídias sociais e busca ativa. Adicionalmente,

foi realizado convite de participação aos indivíduos do estudo “*Efeito da reabilitação associada a uma intervenção educativa no conhecimento e mudança de comportamento em pacientes com pré-diabetes e diabetes: estudo multicêntrico*” (SILVA et al., 2024), estudo sob liderança da Professora Lilian Pinto da Silva, coorientadora do presente estudo. O contato com estes potenciais participantes foi realizado no momento da participação destes no “estudo multicêntrico”, e os participantes que estavam dispostos a participar do presente estudo foram contactados via telefone *a posteriori*.

Todos os indivíduos receberam os esclarecimentos quanto ao estudo e assinaram espontaneamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação antes de serem incluídos no estudo (APÊNDICE A).

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico prévio de pré-DM (glicemia plasmática de jejum de 100 a 125 mg/dl ou hemoglobina glicada de 5,7 a 6,4%), de DM2 (glicemia plasmática de jejum \geq 126 mg/dl ou HbA1c \geq 6,5%), e normoglicêmicos (sem diagnóstico prévio de DM ou pré-DM; glicemia plasmática de jejum $<$ 100 mg/dl ou hemoglobina glicada $<$ 5,7%). Os diagnósticos citados anteriormente foram confirmados por exames laboratoriais apresentado pelos participantes e realizados nos últimos três meses.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram considerados fatores de exclusão para todos os participantes: condição clínica que contraindicasse a realização dos testes, como retinopatia grave, insuficiência cardíaca sintomática, doença arterial coronariana instável, quadro de hipo ou hiperglicemia no momento da avaliação (glicemia capilar $<$ 80 mg/dL; $>$ 250 mg/dl com cetonúria; $>$ 300 mg/dl); arritmias ventriculares complexas; uso de betabloqueadores; uso de marcapasso e/ou cardioversor desfibrilador implantável; e limitações osteomioarticulares que impossibilitassem o participante de caminhar.

3.5 MEDIDAS E PROCEDIMENTOS

A coleta de dados foi realizada no Laboratório de Avaliação Cardiorrespiratória e Metabólica da Faculdade de Fisioterapia da Universidade Federal de Juiz de Fora. Este procedimento ocorreu durante o período da manhã, entre 7 e 12 horas, em uma única visita dos participantes ao laboratório, conforme ilustrado no fluxograma apresentado na Figura 2. Antes da coleta, os participantes foram orientados, por meio de contato telefônico, a não consumir cafeína e não fumar nas 12 horas anteriores, abster-se de álcool e de atividades físicas extenuantes nas 24 horas que precederam a visita ao laboratório. Além disso, foi recomendado que os participantes tivessem uma noite de sono adequada e realizassem uma refeição leve até uma hora antes da coleta de dados. Todos estes procedimentos estavam de acordo com o Checklist previsto por CATAI et al., (2020).

Todos os avaliadores foram treinados para realizar a avaliação completa durante um período de 2 meses, a aferição da PA foi realizada apenas por 2 avaliadores, que durante o período de treinamento passaram por diversos testes de concordância entre as medidas, para manter a padronização das avaliações.

Primeiramente, foi explicado aos participantes todos os procedimentos da coleta de dados. Posteriormente, foi conduzida uma anamnese envolvendo a coleta de dados antropométricos, análise do nível de atividade física avaliado através do Questionário Internacional de Atividade Física – IPAQ (ANEXO 2), situação de saúde, tabagismo, e características sociodemográficas (APÊNDICE B). Em seguida foi avaliada a contração voluntária máxima (CVM) na preensão manual sustentada, que foi utilizada na realização do teste reflexo de resposta da PA ao teste de preensão manual sustentada.

Em seguida, foram realizadas as avaliações descritas a seguir:

3.5.1 Diagnóstico da NAC – testes reflexos cardiovasculares

A avaliação da NAC foi realizada por meio de cinco testes que avaliam os reflexos cardiovasculares (EWING; CLARKE, 1982). Estes são baseados nas respostas da FC e PA a uma variedade de estímulos e podem refletir alterações no SNA parassimpático e simpático.

Os seguintes testes foram realizados:

(1) Resposta da FC à manobra de valsalva: o participante permaneceu sentado, assoprando em um bocal conectado a manômetro de mercúrio mantendo uma pressão expiratória em 40 mmHg por 15 segundos, simultaneamente foram coletados os batimentos cardíacos por meio de um monitor de FC (Polar, modelo V800), desde o início do procedimento até 15 segundos após o término da pressão expiratória. A manobra foi realizada 3 vezes, com

intervalo de 1 minuto entre elas. O resultado foi definido em taxa de valsalva, que é a razão entre as durações do maior intervalo R-R após a manobra (bradicardia) e do menor intervalo R-R durante o esforço (taquicardia do esforço). Os batimentos cardíacos foram descarregados no software Polar FlowSync e os dados transferidos para o software Kubios HRV Analysis, versão 3.4.0. O valor final foi obtido da média das três tentativas dentro dos seguintes parâmetros: normal, $> 1,21$ mm/seg; limítrofe, 1,11 a 1,21 mm/seg; anormal, $< 1,10$ mm/seg. Durante o esforço da manobra de valsalva, a tendência é que a PA caia e a FC aumente, e quando o esforço é cessado ocorre efeito inverso, a PA aumenta extrapolando o valor de repouso e a FC diminui. Na presença de comprometimento da função parassimpática as respostas da PA ocorrem de forma mais lenta e não ocorre nenhuma alteração da FC (EWING et al., 1985; EWING; CLARKE, 1982).

(2) Variação da FC durante a respiração profunda: o participante permaneceu sentado e foi orientado a realizar seis respirações profundas durante um minuto, inspirando durante 5 segundos e expirando por outros 5 segundos. Nesse período foram coletados os batimentos cardíacos por meio de um monitor de FC (Polar, modelo V800), marcando-se o momento de início de cada inspiração e expiração, com o auxílio de um aplicativo de metrônomo. O menor intervalo R-R da inspiração e o maior da expiração, em cada ciclo respiratório, foram convertidos em batimentos por minutos (bpm). O resultado foi expresso como a média da diferença da FC máxima e mínima dos 6 ciclos, dentro dos limites: normal, >15 bpm; limítrofe, 11 a 14 bpm; anormal, < 10 bpm. Quando a função parassimpática está íntegra a FC varia constantemente, essa variação é mais visível em batimentos cardíacos mais lentos, no decorrer da respiração profunda e em pessoas mais jovens. Em pessoas com DM que possuem neuropatia autonômica essa variação está reduzida ou até mesmo inexistente (BOER; MOCELIN; MATSUO, 1998; EWING; CLARKE, 1982).

(3) Resposta da PA à preensão manual sustentada: foi realizada com o participante sentado e em repouso. A PA de repouso foi avaliada utilizando o método auscultatório utilizando o esfigmomanômetro (Premium®) e o estetoscópio (Littman®). Foram realizadas 3 medidas em repouso, com 1 minuto de intervalo entre as medidas. Em seguida, foi solicitado que o participante mantivesse uma preensão de 30% do valor da contração máxima avaliado anteriormente, utilizando o membro superior dominante. A PA foi aferida no braço não-dominante, 3 vezes, em intervalos de 1 minuto, durante todo o tempo de preensão manual. O resultado foi expresso como a diferença entre a maior pressão diastólica, durante o esforço, e a média das 3 pressões diastólicas determinadas durante o repouso, tendo como limites: normal, > 16 mmHg; limítrofe, 11 a 15 mmHg; anormal, < 10 mmHg. Durante a preensão manual

sustentada ocorre um aumento pronunciado da PA em função do aumento do débito cardíaco. Quando a função simpática está comprometida, como pode ocorrer em pessoas com DM, o aumento da PA se encontra reduzido (BOER; MOCELIN; MATSUO, 1998; EWING; CLARKE, 1982).

(4) Resposta imediata da FC ao ortostatismo: foi realizado por meio do teste da razão 30/15. O participante estava inicialmente em posição supina com coleta contínua dos batimentos cardíacos por meio de um monitor de FC (Polar, modelo V800). Foi solicitado que ele se levantasse de uma só vez. O momento em que ele colocou o pé no chão foi anotado e os batimentos cardíacos seguiram sendo coletados até o 31º batimento. O encurtamento do intervalo R-R, entre o 15º e 16º batimentos, e o alongamento do intervalo do 30º e o seguinte foram identificados. A taxa cardíaca será expressa pela razão 30/15, dentro dos limites: normal, > 1,04; limítrofe, 1,01 a 1,03; anormal, < 1,00. Durante a transição de supino para a posição de pé, a FC aumenta de forma rápida, atingindo seu valor máximo por volta do 15º batimento cardíaco após ficar de pé. Seguido por uma tendência a bradicardia, que é máxima no 30º batimento cardíaco. Pessoas com DM com neuropatia autonômica podem apresentar um aumento reduzido ou totalmente ausente da FC após ficar de pé (BOER; MOCELIN; MATSUO, 1998; EWING; CLARKE, 1982).

(5) Resposta da PA ao ortostatismo: foram obtidas as medidas de PA através do método auscultatório utilizando o esfigmomanômetro (Premium®) e o estetoscópio (Littman®) conforme preconizado na Diretriz Brasileira de Hipertensão arterial (BARROSO et al., 2021). As medições foram realizadas no braço direito. A medida inicial foi realizada com o participante em posição supina e relaxado, e aferida novamente no primeiro minuto após ficar de pé. O cálculo foi realizado por meio da diferença das pressões sistólicas, supino e em pé. Na posição de pé ocorre maior acúmulo de sangue nos membros inferiores resultando em queda da PA, que é em situações normais é reparada através de uma vasoconstrição periférica. O teste é considerado anormal apenas quando houver grave comprometimento do sistema simpático, seus valores de referência são os seguintes: normal, < 10 mmHg; limítrofe, 11 a 29 mmHg; anormal, > 30 mmHg. Em indivíduos com comprometimento da função simpática a PA cai na posição de pé e seus valores permanecem mais baixos do que na posição deitada (BOER; MOCELIN; MATSUO, 1998; EWING; CLARKE, 1982).

3.5.1.1 Detecção da NAC

A partir dos resultados dos testes reflexos cardiovasculares realizados, a NAC foi detectada utilizando os critérios e valores de corte descritos e validados por EWING; CLARKE, (1982). A cada um dos cinco testes utilizados foi atribuída uma pontuação de 0 para resultados normais, 0,5 limítrofes e 1 para resultados anormais, e a soma dos resultados de cada teste foi usada para avaliar a presença de NAC. Os pacientes com pontuação de Ewing ≥ 2 formaram o grupo NAC+ e os pacientes que tiveram pontuação de Ewing menor que 2 formaram o grupo da NAC- (EWING; CLARKE, 1982; LIN et al., 2017).

3.5.2 Avaliação complementar da função autonômica cardiovascular

3.5.2.1 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca de repouso

Os batimentos cardíacos foram coletados por um monitor de FC modelo V800 (Polar®, Kempele, Finland). A cinta torácica do monitor de FC foi posicionado no tórax do participante. O participante permaneceu em repouso na posição supina e orientado a permanecer o mais relaxado possível, não falar, evitar mexer ou dormir, permanecendo com os olhos abertos e respirando espontaneamente durante toda a coleta. A gravação dos batimentos cardíacos teve início após 10 minutos de repouso inicial, e teve duração também de 10 minutos. Simultaneamente, foi realizada a monitorização eletrocardiográfica na derivação MC5 para análise do ritmo cardíaco, para detecção e eventuais arritmias cardíacas.

A partir do registro dos batimentos cardíacos batimento-a-batimento, a VFC de repouso foi analisada no software Kubios HRV Standard (v 2.0, Kuopio, Finlândia), conforme orientações do Task Force (“Heart rate variability”, 1996) por meio das análises no domínio do tempo e da frequência. Os seguintes índices foram calculados no domínio do tempo: SDNN (desvio padrão dos iNN em milissegundos); RMSSD (raiz média quadrática das diferenças entre batimentos cardíacos sucessivos em milissegundos); pNN50 (porcentagem de iNN sucessivos cuja diferença de duração entre eles é maior que 50ms); SD1 (dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade em milissegundos); SD2 (dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade em milissegundos), SD1/SD2 (razão entre SD1 e SD2). Para análise no domínio da frequência, os dados foram re-amostrados em 4 Hz e o componente de tendência foi removido por meio da função *smooth prior* (TARVAINEN; RANTA-AHO; KARJALAINEN, 2002). A decomposição dos componentes espectrais foi realizada por meio do método da Transformada Rápida de Fourier (256 pontos, 50% de sobreposição, janela Hanning). Os seguintes índices foram calculados no domínio da frequência: LF ms^2 (componente espectral de baixa frequência em unidades absolutas); HF ms^2 (componente espectral de alta frequência em unidades absolutas); LF (u.n.) (componente espectral de baixa

frequência em unidades normalizadas); HF (u.n.) (componente espectral de alta frequência em unidades normalizadas); LF/HF (razão entre os componentes espectrais de baixa e alta frequência), total power ms^2 (soma da potência de todas as frequências do espectro). Nos casos de presença de batimentos ectópicos e/ou artefatos foi considerado o máximo de 3% de erro em todo o sinal avaliado utilizando o filtro médio de correção de batimentos (FREITAS, 2017).

A Tabela 1 descreve as medidas lineares que foram calculadas nos domínios do tempo e da frequência.

Tabela 1. Descrição das medidas da variabilidade da frequência cardíaca (“Heart rate variability”, 1996; VANDERLEI et al., 2009)

Domínio do tempo		
Variável	Descrição	Interpretação fisiológica
SDNN	Desvio padrão dos iNN em milissegundos	Reflete a participação de todos os componentes rítmicos responsáveis pela VFC (VFC global), sendo relacionada a modulação simpática e vagal
RMSSD	Raiz média quadrática das diferenças entre batimentos cardíacos sucessivos em milissegundos	Reflete as variações rápidas entre batimentos cardíacos sucessivos, produzidas pela modulação vagal
pNN50	Porcentagem de iNN sucessivos cuja diferença de duração entre eles é maior que 50ms	Reflete as variações rápidas entre batimentos cardíacos sucessivos, produzidas pela modulação vagal
SD1	Dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade em milissegundos	Parece ser um índice de registro instantâneo da variabilidade batimento a batimento
SD2	Dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade em milissegundos	Representa a VFC em registros de longa duração
SD1/SD2	Razão entre a dispersão dos pontos perpendiculares e ao longo da linha de identidade	Reflete o equilíbrio entre a VFC de curta e longa duração

Domínio da frequência

LF ms ²	Componente espectral de baixa frequência em unidades absolutas - com variação entre 0,04 e 0,15Hz	Reflete as variações de baixa frequência dos iNN relacionadas à mecanismos barorreflexos, representando ação conjunta da modulação simpática e vagal
HF ms ²	Componente espectral de alta frequência em unidades absolutas -com variação de 0,15 a 0,4Hz	Reflete as variações de alta frequência dos iNN, relacionadas à arritmia sinusal respiratória e mediadas exclusivamente pelo vago
LF (u.n.)	Componente espectral de baixa frequência em unidades normalizadas -	Há controvérsia em relação ao seu significado fisiológico, mas comumente é associado à modulação simpática predominantemente
HF (u.n.)	Componente espectral de alta frequência em unidades normalizadas	Reflete a modulação vagal cardíaca
LF/HF	Razão entre os componentes espectrais de baixa e alta frequência	Reflete o balanço simpato-vagal cardíaco
Total Power (ms ²)	Soma da potência de todos os componentes espectrais	Reflete a quantidade total de variação dos iNN, ou seja, reflete a soma das variações de alta e baixa frequência.

iNN= intervalos R-R de origem sinusal.

3.5.2.2 Avaliação da recuperação da frequência cardíaca e variabilidade da frequência cardíaca pós-exercício

A RecFC e VFC pós-exercício foram avaliadas após a realização do Incremental Shuttle Walking Test – ISWT. O ISWT consistiu em caminhar em terreno plano de maneira repetida uma distância conhecida de 10 metros ao redor de uma marcação feita por dois cones posicionados a uma distância de 9 metros entre eles e meio metro além de cada cone para retorno. O teste foi acompanhado por uma gravação acústica, na qual o bipe único indicava o tempo em que o participante deveria percorrer o trajeto até o cone, contorná-lo e mudar de direção; e o bipe triplo indicava a necessidade de aumentar a velocidade. A cada estágio, o tempo entre os sinais sonoros era reduzido e o teste era finalizado quando o participante não

alcançava o cone subsequente por duas vezes consecutivas. Além disso, o teste também era finalizado caso o indivíduo atingisse 85% da FC máxima prevista (SINGH et al., 1992) (APÊNDICE C).

Durante todo o teste e o período de recuperação pós-exercício, os batimentos cardíacos foram registrados batimento-a-batimento com um monitor de FC (Polar, modelo V800). Após o término do teste, os indivíduos permaneceram sentados em repouso durante 5 minutos para a avaliação da recuperação autonômica cardíaca. Para avaliação da VFC na recuperação foi utilizado o índice RMSSD, baseado no estudo de PRADHAPAN et al., (2014) no qual o índice RMSSD foi calculado no software SinusCor, ao longo do primeiro minuto ($RMSSD_{1min}$), ao longo do segundo minuto ($RMSSD_{2min}$) e considerando os dois primeiros minutos de recuperação ($RMSSD_{0-2min}$).

Para a investigação da resposta RecFC, inicialmente a FC pico foi avaliada imediatamente após a realização do ISWT (posição sentada); e a FC no 1º minuto após a realização do ISWT (posição sentada); no 2º minuto após a realização do ISWT (posição sentada); e posteriormente foram calculados os deltas de RecFC de 1º minuto (FC pico – FC no 1º minuto após a realização do ISWT) e RecFC de 2º minutos (FC pico – FC no 2º minuto após a realização do ISWT). Todas as análises de recuperação foram realizadas no software SinusCor (BARTELS et al., 2017).

3.5.3 Ordem da execução das avaliações

As avaliações descritas anteriormente foram realizadas conforme a ordem apresentada na Figura 2. Esta ordem foi adotada para permitir que as avaliações de repouso precedessem as avaliações de estresse e exercício físico.

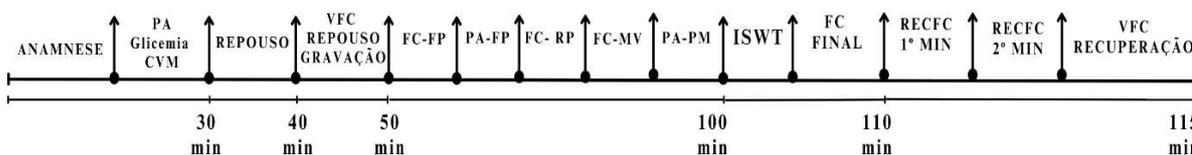


Figura 2 – Sequência temporal do protocolo experimental executado. PA: pressão arterial; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; FC-MV: resposta da frequência cardíaca à manobra de valsalva; FC-RP: variação da frequência cardíaca durante a respiração profunda; PA-PM: resposta da pressão arterial à prensão manual sustentada; FC-FP: resposta imediata da frequência cardíaca ao ficar em pé; PA-FP: resposta da pressão arterial ao ficar em pé; ISWT: *Incremental Shuttle Walking Test*; RecFC: frequência cardíaca de recuperação após exercício; VFC Rec: variabilidade da frequência cardíaca de recuperação após exercício.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo amostral deste estudo foi inicialmente realizado baseado na prevalência esperada de NAC de 40% e 20% em indivíduos com DM e pré-DM (ELEFTHERIOU et al., 2021; MOȚĂȚĂIANU et al., 2018). Considerando um poder de 90% e valores de sensibilidade e especificidade de 60%, a amostra combinada nestes dois grupos foi de 20 (10 por grupo). Para aumentar o poder estatístico da análise, optamos por recrutar um número adicional de participantes além da amostra inicialmente prevista.

Os dados coletados foram armazenados e analisados pelo software *IBM Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 26.0. Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil para variáveis contínuas e como percentuais para variáveis categóricas. A normalidade da distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk, e a homogeneidade de variâncias foi verificada pelo teste de Levene.

Para comparar variáveis categóricas entre os grupos normoglicêmicos, pré-DM e DM2, utilizou-se o teste qui-quadrado. Para as comparações das variáveis numéricas entre tais grupos foram realizadas a ANOVA de uma via (ANOVA 1-way) ou teste de Kruskal-Wallis (para os dados não normais) (PORTNEY, 2020).

Para a análise do desempenho diagnóstico dos índices de VFC em repouso e pós-exercício, os grupos pré-DM e DM2 foram agrupados (N total = 50), sendo posteriormente divididos em dois grupos, conforme a presença ou ausência da NAC (NAC+ ou NAC-), avaliada nos testes reflexos cardiovasculares. Esses grupos foram comparados utilizando o teste qui-quadrado, e teste t para amostras independentes ou Mann-Whitney (para os dados não normais). A análise do desempenho diagnóstico foi avaliada pela característica operacional do receptor (ROC), por meio da análise da área sob a curva ROC usando método não paramétrico, utilizando o software GraphPad Prism 8.4.3, onde AUC de 1,0 indica previsão perfeita, enquanto uma área de 0,5 reflete previsões aleatórias (HAJIAN-TILAKI, 2013). A análise da curva ROC forneceu parâmetros para o cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e área sob a curva (AUC). A partir dos dados de sensibilidade e especificidade, foi calculado o Índice de Youden (sensibilidade + [especificidade-1]) para cada índice de VFC de repouso, VFC pós-exercício e RecFC. O valor com o Índice de Youden mais alto foi determinado como o ponto de corte ideal (para classificar indivíduos com ou sem NAC) para cada parâmetro avaliado.

A AUC da curva ROC foi utilizada para classificar a capacidade diagnóstica de cada índice de acordo com o modelo proposto por FAWCETT, (2006). AUC com valores entre 0,5

e 0,6 indicam desempenho ruim (próximo ao acaso); entre 0,6 e 0,7, desempenho regular; entre 0,7 e 0,8, desempenho aceitável; entre 0,8 e 0,9, desempenho bom; e valores superiores a 0,9, desempenho excelente.

Como a literatura não apresenta uma definição clara sobre os limites ideais para a classificação de sensibilidade e especificidade, utilizamos as seguintes faixas: baixa (inferior a 60%), moderada (entre 60% e 80%) e alta (superior a 80%).

Para todos os testes estatísticos foi adotado um nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

Durante o processo de recrutamento, 130 indivíduos foram contactados por via telefônica ou por aplicativo de mensagens. Destes, 27 indivíduos não responderam às tentativas de contato ou apresentaram número de contato inválido; outros 29 potenciais participantes demonstraram não ter interesse em participar do estudo ou não compareceram no dia da avaliação. Dois participantes foram excluídos no momento da anamnese devido a condições médicas, não relatadas anteriormente, que poderiam interferir nos resultados do estudo, como glaucoma, retinopatia e osteoartrose grave. A amostra final do estudo foi composta por 72 participantes que atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos no estudo, sendo alocados da seguinte forma: Pré-DM (n=23), DM2 (n=27); e normoglicêmicos (n=22) (Figura 3).

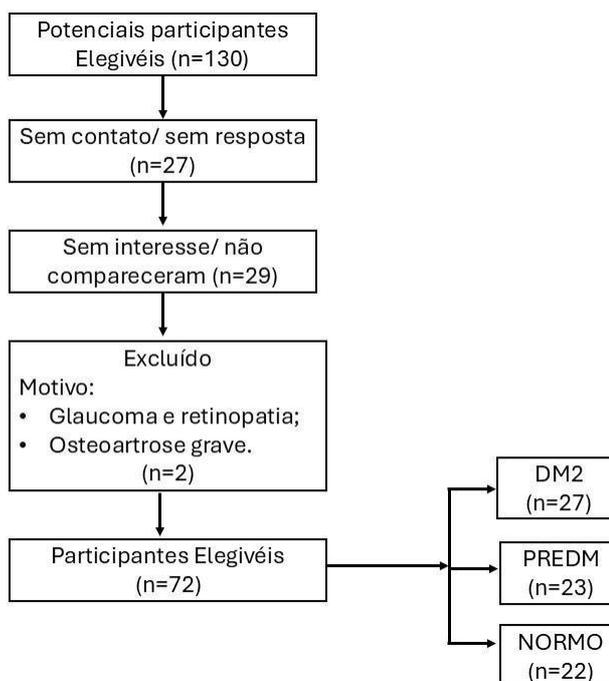


Figura 3 – Seleção dos Participantes do Estudo.

4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS:

Observou-se maior média de idade no grupo DM2 comparada ao grupo NORMO ($p=0,019$). A prevalência da doença arterial coronariana (DAC) foi significativamente maior no grupo DM2 em comparação com os outros grupos ($p=0,005$), e a de dislipidemia foi maior nos grupos Pré-DM e DM2 em comparação com o grupo NORMO ($p=0,002$) (Tabela 2).

Tabela 2. Caracterização e dados clínicos da amostra

VARIÁVEIS	Pré-DM (N=23)	DM2 (N=27)	NORMO (N=22)	P
Idade, anos	56,91 ± 10,82	58,89 ± 11,87 [†]	50,09 ± 9,70	0,019*
Sexo masculino, n (%)	13 (56,5)	14 (51,9)	11 (50,0)	0,902
Insulinoterapia, n (%)	0 (0)	5 (18,5) ^{†b}	0 (0)	0,010*
Tabagismo, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (9,1)	0,090
HAS, n (%)	11 (47,8)	13 (48,1)	4 (18,2)	0,057
Dislipidemia, n (%)	12 (52,2) [†]	11 (42,3) [†]	1 (4,8)	0,002*
AVC, n (%)	0 (0)	3 (11,1)	0 (0)	0,105
DAC, n (%)	0 (0)	7 (25,9) ^{†b}	1 (4,5)	0,005*
IAM, n (%)	0 (0)	3 (11,1)	1 (4,5)	0,311
Neuropatia periférica, n (%)	0 (0)	3 (11,1)	0 (0)	0,105
Retinopatia diabética, n (%)	0 (0)	3 (11,1)	0 (0)	0,105
Doenças musculoesqueléticas, n (%)	8 (34,8)	16 (59,3)	9 (42,9) ^b	0,207
Diagnóstico COVID, n (%)	11 (47,8)	13 (48,1)	5 (22,7)	0,132
Vacina COVID, n (%)	23 (100)	27 (100)	21 (95,5)	0,306
Peso (kg)	79,20 ± 14,37	78,17 ± 17,75	80,26 ± 15,75	0,902
IMC (Kg/m ²)	28,37 ± [24,56 – 31,25]	27,31 ± [23,65 – 31,99]	24,25 ± [23,49- 24,50]	0,884
Circunferência abdominal (cm)	97,75 ± 12,53	96,46 ± 15,82	94,90 ± 8,90	0,807
PAS (mmHg)	122,17 ± 11,00	125,04 ± 14,11	118,36 ± 6,86	0,129
PAD (mmHg)	76,70 ± 11,68	75,70 ± 9,99	74,27 ± 5,32	0,691
Tempo de diagnóstico DM ou pré-DM (meses)	30,00 ± [12,0- 69,0] [†]	120,00 ± [60,0- 180,0] ^{†b}	0 (0)	p<0,001*
Glicemia de jejum (mg/dL)	112,50 ± [95,50- 122,75] ^{†c}	128,50 ± [104,25- 160,75] ^{†a}	98,00 ± [91,0 – 98,0] ^b	p<0,001*
Glicemia capilar (mg/dL)	112,00 ± [102,00- 136,0]	162,00 ± [137,00- 267,00] ^{†b}	101,00 ± [95,0- 101,0]	p<0,001*
HbA1c, %	5,95 ± [5,83-6,30] ^{†e}	7,10 ± [6,30- 8,50] ^{†bb}	5,00 ± [5,0- 5,0] ^d	p<0,001*
Colesterol total (mg/dL)	190, 13 ± 54,57 ^h	172,11 ± 41,80 ^c	159,78 ± 25,46 ⁱ	0,243

LDL (mg/dL)	128,77 ± 46,31 [†]	91,86 ± 40,43 ^{βd}	95,22 ± 24,727 ^j	0,047
HDL (mg/dL)	41,50 ± [37,25 - 54,25] ^e	42,00 ± [39,00 - 61,00] ^e	53,00 ± [38,0 - 53,0] ^j	0,897
Triglicérides (mg/dL)	134,50 ± [76,0 - 177,25] ^h	117,00 ± [74,0 - 243,0] ^f	75,00 ± [60,0 - 75,0] ^k	0,279
Nível de atividade física				
n (%)				
Ativo	15 (65,2)	20 (74,1)	13 (59,1)	0,534
Irregularmente ativo	3 (13,0)	2 (7,4)	5 (22,7)	0,301
Inativo	5 (21,7)	5 (18,5)	4 (18,2)	0,944

*p ≤ 0,05: diferença significativa; [†] Diferente do Normo, ^β Diferente do Pré-DM. ^a(n=21), ^b (n=19), ^c(n=18), ^d(n=13), ^e(n=17), ^f(n=15), ^g(n=20), ^h(n=16), ⁱ (n=11), ^j (n=9), ^k(n=8), HAS: Hipertensão arterial sistêmica, AVC: Acidente vascular cerebral, DAC: Doença arterial coronariana, IAM: Infarto agudo do miocárdio, IMC: Índice de massa corporal, PAS: Pressão arterial sistólica, PAD: Pressão arterial diastólica, HbA1c: Hemoglobina glicada.

Na Tabela 3, foi verificado maior utilização de hipoglicemiantes orais (p<0,001) e de AAS (p=0,028) no grupo DM2. Além disso, o uso de estatinas nos grupos DM2 e Pré-DM foram maiores do que no grupo NORMO (p=0,036).

Tabela 3. Uso de medicações, de acordo com as classes medicamentosas em cada grupo.

VARIÁVEIS	Pré-DM (N=23)	DM2 (N=27)	NORMO (N=22)	P
Hipoglicemiante oral, n (%)	17 (73,9) [†]	25 (92,6) ^{†β}	0 (0)	<0,001*
Anti-hipertensivo, n (%)	11 (47,8)	14 (51,9)	5 (22,7)	0,093
Hormônio tireoidiano, n (%)	3 (13,0)	4 (14,8)	0 (0)	0,181
Antiácido gástrico, n (%)	2 (8,7)	5 (18,5)	2 (9,1)	0,551
Vitaminas/antioxidante, n (%)	4 (17,4)	5 (18,5)	8 (36,4)	0,239
TRH, n (%)	1 (4,3)	1 (3,7)	1 (4,5)	0,988
AAS, n (%)	1 (4,3)	7 (25,9) ^{†β}	1 (4,5)	0,028*
Antiagregantes plaquetários, n (%)	1 (4,3)	0 (0)	1 (4,5)	0,539
Estatinas, n (%)	9 (39,1) [†]	13 (48,1) [†]	3 (13,6)	0,036*
Psicotrópicos, n (%)	2 (8,7)	2 (7,4)	2 (9,1)	0,975
Vasodilatador, n (%)	0 (0)	1 (3,7)	0 (0)	0,430
Vasculoprotetores, n (%)	1 (4,3)	1 (3,7)	0 (0)	0,630
Broncodilatador, n (%)	0 (0)	2 (7,4)	0 (0)	0,180

*p ≤ 0,05: diferença significativa; [†] Diferente do Normo, ^β Diferente do Pré-DM. TRH: Terapia de reposição hormonal; AAS: ácido acetilsalicílico.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação aos dados sociodemográficos, conforme a Tabela 4.

Tabela 4. Dados Sociodemográficos.

VARIÁVEIS	Pré-DM (N=23)	DM2 (N=27)	NORMO (N=22)	P
Escolaridade, n (%)				0,182
Ensino fundamental incompleto	0 (0)	5 (18,5)	3 (13,6)	
Ensino fundamental completo	0 (0)	3 (11,1)	1 (4,5)	
Ensino médio incompleto	2 (8,7)	1 (3,7)	0 (0)	
Ensino médio completo	8 (34,8)	6 (22,2)	2 (9,1)	
Ensino superior incompleto	1 (4,3)	3 (11,1)	3 (13,6)	
Ensino superior completo	3 (13,0)	2 (7,4)	3 (13,6)	
Pós-graduação	9 (39,1)	7 (25,9)	10 (45,5)	
Estado civil, n (%)				0,410
Solteiro	5 (21,7)	6 (22,2)	8 (36,4)	
Casado	13 (56,5)	14 (51,9)	9 (40,9)	
Viúvo	1 (4,3)	4 (14,8)	0 (0)	
Divorciado	4 (17,4)	3 (11,1)	5 (22,7)	
Ocupação, n (%)				0,056
Aposentado	8 (34,8)	16 (59,3)	6 (27,3)	
Do lar	0 (0)	2 (7,4)	3 (13,6)	
Empregado	15 (65,2)	9 (33,3)	13 (59,1)	

4.2 COMPARAÇÃO DA FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA ENTRE OS 3 GRUPOS:

4.2.1 Testes reflexos cardiovasculares

A Tabela 5 apresenta o percentual de indivíduos de cada grupo com resultados alterados em cada teste reflexo cardiovascular. Não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 5. Análise categórica dos testes reflexos

VARIÁVEIS	Pré-DM (n=23)	DM2 (n=27)	NORMO (n=22)	P
PA ortostatismo (%)				0,287
Normal	22 (95,7)	25 (92,6)	21 (95,5)	
Limítrofe	1 (4,3)	2 (7,4)	1 (4,5)	
Anormal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
FC ortostatismo (%)				0,076
Normal	12 (52,2)	16 (59,3)	15 (68,2)	
Limítrofe	0 (0)	3 (11,1)	1 (4,5)	
Anormal	11 (47,8)	8 (29,6)	6 (27,3)	
Respiração profunda (%)				0,844
Normal	5 (21,7)	7 (25,9)	7 (31,8)	
Limítrofe	6 (26,1)	6 (22,2)	6 (27,3)	
Anormal	12 (52,2)	14 (51,9)	9 (40,9)	
Manobra valsalva (%)				0,133
Normal	13 (56,5)	13 (48,1)	8 (36,4)	
Limítrofe	7 (30,4)	8 (29,6)	12 (54,5)	
Anormal	3 (13,0)	6 (22,2)	2 (9,1)	
Preensão manual sustentada (%)				0,221
Normal	8 (34,8)	10 (37,0)	9 (40,9)	
Limítrofe	8 (34,8)	5 (18,5)	9 (40,9)	
Anormal	7 (30,4)	12 (44,4)	4 (18,2)	

A Tabela 6 apresenta os dados absolutos das respostas de FC e PA aos testes reflexos cardiovasculares em cada um dos grupos do estudo. Observou-se respostas atenuadas da PA e da FC ao ortostatismo no grupo DM2 em comparação ao grupo NORMO. Além disso, observou-se respostas atenuadas no teste de resposta da FC ao ortostatismo no grupo DM2 em comparação ao Pré-DM. Já o grupo Pré-DM apresentou menores valores no teste de resposta da PA ao ortostatismo em comparação ao grupo NORMO.

Tabela 6. Análise quantitativa dos testes reflexos

VARIÁVEIS	Pré-DM (N=23)	DM2 (N=27)	NORMO (N=22)	P
PA ortostatismo (mmHg)	2,0 ± [-4,0- 10,0] [†]	4,0 ± [2,0- 12,0] [†]	11,45 ± [8,75 – 12,75]	p<0,001*
FC ortostatismo (bpm)	1,09 ± [0,91 – 1,24]	1,05 ± [1,0 – 1,16] ^{†β}	1,09 ± [1,02 – 1,25]	0,025*
Respiração profunda (bpm)	10,17 ± [7,50 – 16,17]	10,83 ± [7,66 – 15,83]	12,13 ± [7,83 – 19,0]	0,245
Manobra valsalva (mm/seg)	1,32 ± [1,14 – 1,53]	1,20 ± [1,11 – 1,48]	1,20 ± [1,13 – 1,49]	0,350
Preensão manual sustentada (mmHg)	14,00 ± [10,0 – 17,33]	12,00 ± [8,00 – 22,0]	13,33 ± [10,91 – 18,67]	0,783

*p≤ 0,05: diferença significativa; [†] Diferente do Normo, ^β Diferente do PREDM. PA: Pressão arterial, FC: Frequência cardíaca.

A Tabela 7 apresenta a prevalência de NAC nos três grupos do estudo. Nota-se que não houve diferença significativa entre os grupos, no entanto o grupo NORMO apresenta maioria de indivíduos com NAC-, enquanto os grupos Pré-DM e DM apresentam maioria de indivíduos com NAC+.

Tabela 7. Presença de NAC nos grupos

VARIÁVEIS	Pré-DM (N=23)	DM2 (N=27)	NORMO (N=22)	P
NAC (%)				0,167
NAC +	15 (65,2)	14 (51,9)	7 (31,8)	
NAC -	8 (34,8)	13 (48,1)	15 (68,2)	

NAC: Neuropatia autonômica cardiovascular, NAC+: Neuropatia autonômica cardiovascular presente, NAC-: Neuropatia autonômica cardiovascular ausente.

4.2.2 Variabilidade da Frequência Cardíaca de Repouso

Conforme apresentado na Tabela 8 os índices SD1/SD2 e Total Power mostraram valores menores no grupo DM2 em comparação aos demais (p=0,012 e p=0,037, respectivamente). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos Pré-DM e NORMO.

Tabela 8. Medidas avaliadas no repouso

VARIÁVEIS	Pré-DM (N=23)	DM2 (N=27)	NORMO (N=22)	P
FR (irpm)	18,00 ± [16,0 – 20,0]	16,00 ± [14,0 – 20,0]	18,00 ± [16,50 – 19,0]	0,162
FC (bpm)	64,70 ± 9,24	69,93 ± 9,53	64,73 ± 11,66	0,115
MMN (ms)	943,74 ± 136,77	875,63 ± 129,39	938,68 ± 149,97	0,156
SDNN (ms)	28,00 ± 25,0	27,90 ± 19,0	29,40 ± 41,0	0,627
RMSSD (ms)	22,20 ± [16,80 – 35,60]	14,70 ± [10,60-27,10]	24,35 ± [14,47 – 51,77]	0,090
pNN50 (%)	3,69 ± [0,71 – 16,18]	0,91 ± [0,00 – 5,12]	2,24 ± [0,23 – 30,48]	0,083
SD1	15,70 ± [11,90 – 25,20]	10,40 ± [7,55 – 19,20]	17,20 ± [10,25 – 36,67]	0,082
SD2	34,30 ± [21,10 – 47,50]	38,20 ± [19,70 – 46,40]	30,25 ± [17,50 – 69,80]	0,978
SD1/SD2	0,58 ± [0,37 – 0,73]	0,40 ± [0,23 – 0,68] ^{†β}	0,55 ± [0,48 – 0,71]	0,012*
LF ms ²	501,00 ± [111,00 – 894,00]	139,00 ± [53,00 – 376,50]	278,50 ± [116,75 – 1687,25]	0,112
HF ms ²	188,00 ± [93,00 – 384,00]	58,00 ± [36,00 – 297,00]	165,00 ± [47,62 – 670,50]	0,073
LF u. n	57,87 ± [37,12 – 80,20]	62,57 ± [41,74 – 76,12]	70,88 ± [42,71 – 81,33]	0,723
HF u. n	42,12 ± [19,79 – 62,87]	37,42 ± [23,87 – 58,25]	29,11 ± [18,66 – 57,28]	0,723
LF/HF	1,53 ± [0,59 – 4,20]	1,72 ± [0,61 – 3,24]	2,46 ± [0,74 – 4,37]	0,723
Total Power	916,00 ± [317,00 – 1511,00]	377,00 ± [88,50 – 644,50] ^{†β}	868,00 ± [200,75 – 3096,00]	0,037*

*p ≤ 0,05: diferença significativa; † Diferente do Normo, ^β Diferente do Pré-DM, FR: Frequência respiratória, FC: Frequência cardíaca, SDNN: desvio padrão de intervalo RR; RMSSD: raiz quadrada média das diferenças sucessivas entre os intervalos R-R adjacentes; pNN50: porcentagem de pNN50 consecutivos que diferem por >50 milissegundos; LF: potência de baixa frequência; HF: potência de alta frequência; un: unidades normalizadas; abs: absoluto; LF/HF: relação de fluxo e potência de alta frequência.

4.2.3 Variabilidade da Frequência Cardíaca Pós-exercício e Recuperação da Frequência Cardíaca

Os dados de desempenho no teste ISWT estão apresentados na Tabela 9. Os participantes atingiram ~66% da FC_{max} prevista (avaliada pela fórmula [210 - (0,65 x idade)], (SINGH et al., 1992)) durante ISWT, caracterizando este teste como submáximo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no desempenho do teste.

Tabela 9. Dados do ISWT

VARIÁVEIS	Pré-DM (N=23)	DM2 (N=27)	NORMO (N=22)	P
FC final (bpm)	118,91 ± 12,95	112,37 ± 15,57	116,32 ± 15,80	0,306
%FCmax prevista (%)	67,45 ± 6,43	65,80 ± 10,28	66,47 ± 8,64	0,807
Distância percorrida (m)	381,74 ± 81,83	368,89 ± 108,28	405,00 ± 112,74	0,468
Tempo total do teste (segundos)	401,48 ± 54,75	385,44 ± 71,50	412,36 ± 73,34	0,374

FC: Frequência cardíaca, FCmax: Frequência cardíaca máxima

A Tabela 10 apresenta que o grupo DM2 apresentou menores valores em relação aos demais nas variáveis Δ RecFC 1º minuto, RMSSD_{2min} e RMSSD_{0-2min}, e, no Δ RecFC 2º minuto e RMSSD_{1min} apenas em comparação ao grupo NORMO. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos Pré-DM e NORMO em nenhum índice de RecFC ou VFC pós exercício.

Tabela 10. RecFC e VFC pós exercício

Variáveis	Pré-DM (n=23)	DM2 (n=27)	NORMO (n=22)	P
Δ RecFC 1º min	22,38 ± 9,15	15,29 ± 8,44 ^{†β}	25,00 ± 10,48	0,002*
Δ RecFC 2º min	31,42 ± 10,17	28,29 ± 8,66 [†]	35,52 ± 10,11	0,048*
RMSSD _{1min}	9,99 ± 4,51	7,48 ± 4,28 [†]	14,55 ± 5,66	0,038*
RMSSD _{2min}	12,66 ± 5,12	7,80 ± 3,52 ^{†β}	12,93 ± 4,562	<0,001*
RMSSD _{0-2min}	11,93 ± 4,60	7,78 ± 4,20 ^{†β}	12,93 ± 4,562	<0,001*

*p ≤ 0,05: diferença significativa; [†] Diferente do Normo, ^β Diferente do Pré-DM, RecFC: Recuperação da Frequência cardíaca; Δ RecFC: Delta de recuperação da frequência cardíaca; RMSSD: raiz quadrada média das diferenças sucessivas entre os intervalos R-R adjacentes.

4.3 DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DA VFC DE REPOUSO vs. RECUPERAÇÃO PÓS EXERCÍCIO PARA DETECÇÃO DA NAC EM INDIVÍDUOS COM PRÉ-DM E DIABETES TIPO2:

A Tabela 11 apresenta a caracterização demográfica dos indivíduos com DM2 e pré-DM (agrupados juntos, n=50) divididos de acordo com a presença (i.e., NAC+) ou ausência

(NAC-) de NAC. Observou-se maior média de idade no grupo e maior prevalência de HAS e de diagnóstico de COVID no grupo NAC+.

Tabela 11. Caracterização demográfica dos grupos NAC+ e NAC-

VARIÁVEIS	NAC+ (N=29)	NAC - (N=21)	P
Idade, anos	61,28 ± 10,39	53,43 ± 11,22	0,014*
Sexo masculino, n (%)	16 (55,2)	11 (52,4)	0,847
Insulinoterapia, n (%)	3 (10,3)	2 (9,5)	0,925
Hipoglicemiante oral, n (%)	23 (79,3)	19 (90,5)	0,293
Tabagismo. n (%)	0 (0)	0 (0)	1,00
HAS, n (%)	18 (62,1)	6 (28,6)	0,021*
Dislipidemia, n (%)	15 (51,7)	8 (38,1)	0,424
AVC, n (%)	1 (3,4)	2 (9,5)	0,377
DAC, n (%)	4 (13,8)	3 (14,3)	0,961
IAM, n (%)	2 (6,9)	1 (4,8)	0,756
Neuropatia periférica, n (%)	1 (3,4)	2 (9,5)	0,377
Retinopatia diabética, n (%)	2 (6,9)	1 (4,8)	0,756
Doenças musculoesqueléticas, n (%)	14 (48,3)	10 (47,6)	0,964
Diagnóstico COVID, n (%)	19 (65,5)	5 (23,8)	0,004*
Peso (kg)	79,04 ± 18,03	78,09 ± 16,13	0,840
IMC (Kg/m ²)	28,76 ± 6,30	27,99 ± 3,87	0,623
PAS (mmHg)	125,17 ± 12,01	121,71 ± 13,70	0,348
PAD (mmHg)	76,21 ± 8,23	76,10 ± 13,63	0,971
Tempo de diagnóstico DM ou pré-DM (meses)	89,62 ± 92,29	82,14 ± 61,39	0,748
Glicemia de jejum (mg/dL)	142,00 ± 64,78	133,89 ± 53,17	0,675
Glicemia capilar (mg/dL)	153,38 ± 55,33	169,57 ± 84,77	0,418
HbA1c, %	6,70 ± 1,08	7,08 ± 1,92	0,442
Colesterol total (mg/dL)	183,65 ± 52,69	177,53 ± 44,99	0,718
LDL (mg/dL)	106,57 ± 50,14	112,92 ± 43,98	0,730

HDL (mg/dL)	47,83 ± 13,17	44,25 ± 10,91	0,398
Triglicérides (mg/dL)	136,47 ± 72,24	147,13 ± 76,80	0,686

*p ≤ 0,05: diferença significativa; HAS: Hipertensão arterial sistêmica, AVC: Acidente vascular cerebral, DAC: Doença arterial coronariana, IAM: Infarto agudo do miocárdio, IMC: Índice de massa corporal, PAS: Pressão arterial sistólica, PAD: Pressão arterial diastólica, HbA1c: Hemoglobina glicada.

4.3.1 Comparação da VFC de repouso, VFC pós-exercício e recuperação da frequência cardíaca entre indivíduos com ou sem neuropatia autonômica cardiovascular (NAC)

A Tabela 12 apresenta os dados de VFC de repouso nos indivíduos de acordo com a presença ou ausência da NAC. Observou-se maiores valores no grupo NAC- nos índices SDNN (ms), RMSSD (ms), SD1 e HF (ms²), e mais baixos de LF/HF, em comparação ao grupo NAC+.

Tabela 12. Medidas avaliadas no repouso NAC + e NAC-

VARIÁVEIS	NAC+ (N=29)	NAC - (N=21)	P
FR (irpm)	18,19 ± 3,78 ^j	17,05 ± 3,52	0,293
FC (bpm)	67,38 ± 10,03	67,71 ± 9,39	0,905
MMN (ms)	910,55 ± 141,30	902,00 ± 131,16	0,829
SDNN (ms)	19,90 ± [15,30 – 37,40]	30,20 ± [23,20 – 48,65]	0,038*
RMSSD (ms)	15,00 ± [9,80 -26,60]	24,60 ± [17,70 – 44,10]	0,016*
pNN50 (%)	1,25 ± [0,00- 4,64]	4,01 ± [0,65 – 22,49]	0,056
SD1	10,60 ± [7,00 – 18,80]	17,40 ± [12,50 – 31,25]	0,015*
SD2	22,50 ± [19,00- 50,50]	40,00 ± [27,35 – 48,50]	0,069
SD1/SD2	0,51 ± 0,27	0,56 ± 0,24	0,452
LF ms ²	143,00 ± [66,00 – 624,00]	377,00 ± [111,50 – 538,50]	0,201
HF ms ²	73,00 ± [36,00 – 188,00]	267,00 ± [122,00 – 436,50]	0,002*
LF u. n	76,89 ± [35,55 – 84,34]	54,00 ± [41,79 – 65,35]	0,038*
HF u. n	23,10 ± [15,65 – 64,44]	46,00 ± [34,64 – 58,20]	0,038*
LF/HF	3,32 ± [0,55 – 5,38]	1,17 ± [0,71 – 1,88]	0,038*
Total Power	377,00 ± [72,00- 1061,00]	682,00 ± [310,50 – 998,50]	0,093

*p ≤ 0,05: diferença significativa. ^j (n=25), VFC: Variabilidade da frequência cardíaca, NAC+: Neuropatia autonômica cardiovascular presente, NAC- : Neuropatia autonômica cardiovascular ausente, FR: Frequência respiratória, FC: Frequência cardíaca, SDNN: desvio padrão de intervalo RR; RMSSD: raiz quadrada média das diferenças sucessivas entre os intervalos R-R adjacentes; pNN50: porcentagem de pNN50 consecutivos que diferem por >50 milissegundos; LF: potência de baixa frequência; HF: potência de alta frequência; un: unidades normalizadas; abs: absoluto; LF/HF: relação de fluxo e potência de alta frequência.

Os dados do ISWT (Tabela 13) mostram maiores valores de FC final, distância percorrida e tempo total do teste no grupo no grupo NAC- em comparação ao NAC+

Tabela 13. Dados do ISWT

VARIÁVEIS	NAC+ (N=29)	NAC- (N=21)	P
FC final (bpm)	108,71 ± 14,01	118,29 ± 16,23	0,032*
%FCmax prevista (%)	63,48 ± 7,43	67,98 ± 10,22	0,081
Distância percorrida (m)	350,00 ± 88,39	409,05 ± 98,23	0,031*
Tempo total do teste (segundos)	373,28 ± 60,32	419,81 ± 60,75	0,010*

*p≤0,05: diferença significativa, FC: Frequência cardíaca, FCmax: Frequência cardíaca máxima.

Não houve diferença entre os grupos NAC+ e NAC- no Δ RecFC e VFC pós exercício (Tabela 14).

Tabela 14. RecFC e VFC pós exercício nos grupos NAC+ e NAC

VARIÁVEIS	NAC+ (n=28)	NAC- (n=20)	P
Δ RecFC 1º min	18,07 ± 7,38	18,85 ± 11,78	0,780
Δ RecFC 2º min	27,79 ± 9,84	32,30 ± 8,22	0,101
RMSSD _{1min}	7,28 ± [5,56 – 10,68]	7,78 ± [4,36 – 11,22]	0,917
RMSSD _{2min}	9,45 ± 3,78	10,61 ± 6,08	0,424
RMSSD _{0-2min}	8,77 ± [6,12 – 12,33]	8,21 ± [5,29 – 12,83]	0,851

RecFC: Recuperação da Frequência cardíaca, VFC: Variabilidade da frequência cardíaca, NAC+: Neuropatia autonômica cardiovascular presente, NAC-: Neuropatia autonômica cardiovascular ausente, Δ RecFC: Delta de recuperação da frequência cardíaca, RMSSD : raiz quadrada média das diferenças sucessivas entre os intervalos R-R adjacentes.

4.3.2. Avaliação da capacidade dos índices autonômicos de diagnosticar neuropatia autonômica cardiovascular (NAC)

A Tabela 15 apresenta os parâmetros da análise da curva ROC com o desempenho diagnóstico dos índices de VFC de repouso e pós-exercício. Para a VFC de repouso, os índices que obtiveram melhor sensibilidade foram o RMSSD e o SD1, ambos com 75%, sendo classificados como moderada sensibilidade. Os índices com alta especificidade foram o SDNN e o SD2 (86,45%), o HF abs. (86,7%) e os índices LF un, HF un, LF/HF e Total Power (todos

com 100%). Na análise de recuperação pós-exercício, os índices $RMSSD_{1min}$, $RMSSD_{2min}$ e $RMSSD_{0-2min}$ apresentaram alta sensibilidade, com valores de 85,2%, 88,9% e 88,9%, respectivamente. A especificidade foi considerada alta para o índice $\Delta RecFC$ 2º min, com 95,2%.

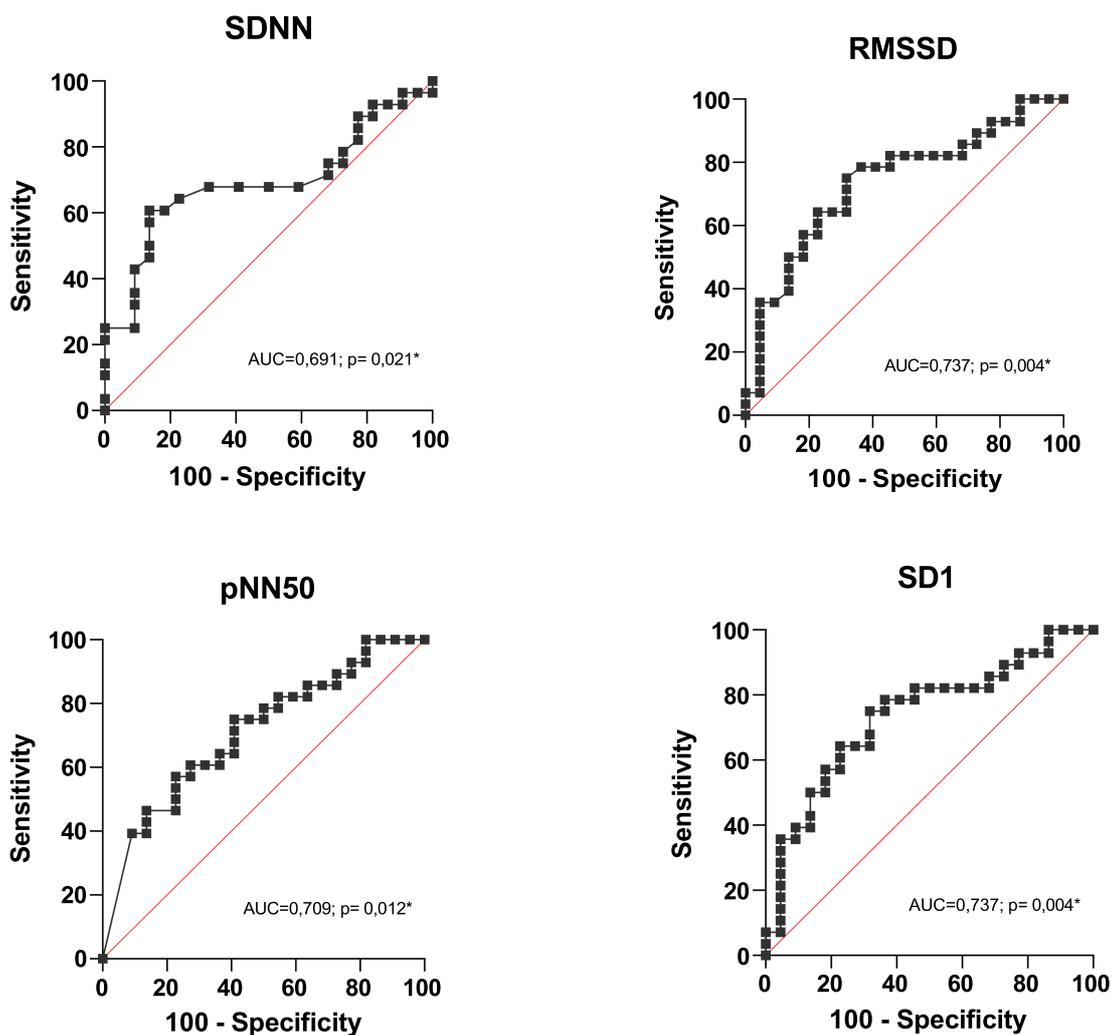
Quanto ao índice de Youden, os valores mais elevados foram observados no HF abs. (0,543), seguido pelos índices LF un, HF un e LF/HF (0,500); já na recuperação, o índice $\Delta RecFC$ 2º min apresentou o maior valor (0,433).

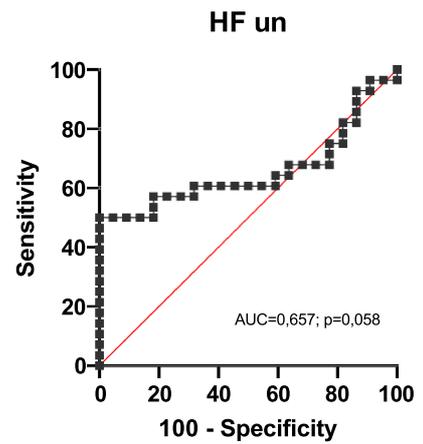
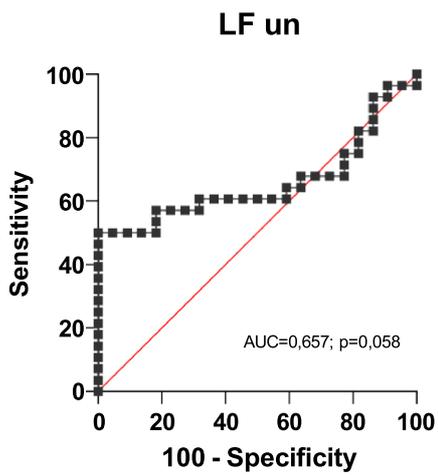
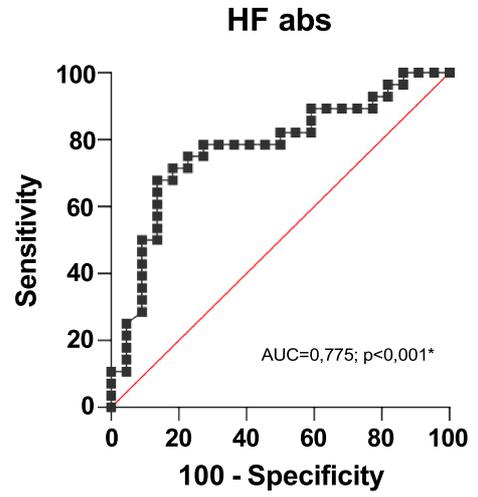
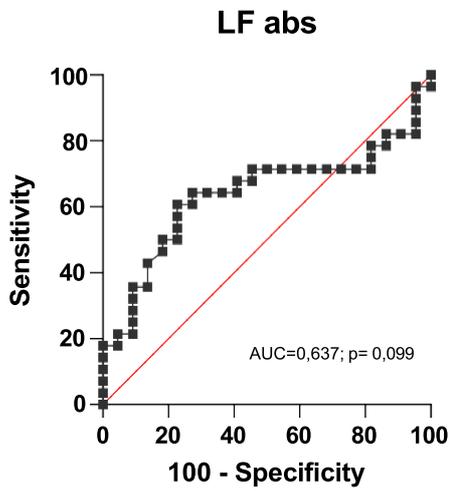
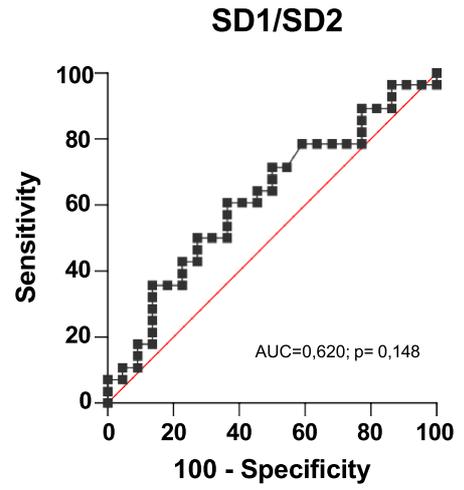
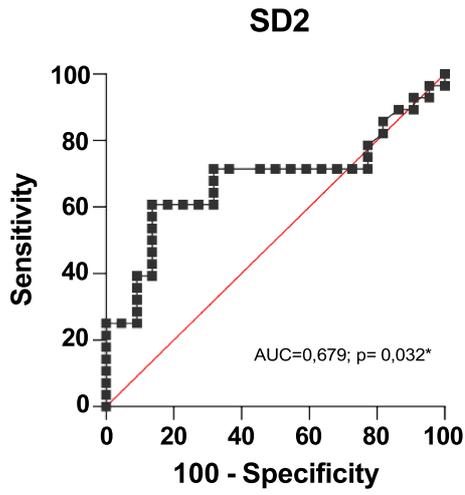
Tabela 15. Parâmetros de desempenho diagnóstico para índices de VFC de repouso e pós-exercício.

VARIÁVEIS	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Youden	Cutt off (\leq)	VPP (%)	VPN (%)
VFC repouso						
SDNN (ms)	60,7	86,4	0,471	24,80	80,0	71,0
RMSSD (ms)	75,0	68,2	0,432	22,35	68,0	75,0
pNN50 (%)	57,1	77,3	0,344	1,31	70,0	66,0
LF abs.	60,7	77,3	0,380	215,50	71,0	68,0
HF abs.	67,9	86,4	0,543	114,00	82,0	75,0
LF un.	50,0	100,0	0,500	76,45	100,0	69,0
HF un.	50,0	100,0	0,500	23,54	100,0	69,0
LF/HF	50,0	100,0	0,500	3,24	100,0	69,0
Total Power	14,3	100,0	0,143	49,50	100,0	56,0
SD1	75,0	68,2	0,432	15,80	68,0	75,0
SD2	60,7	86,4	0,471	32,20	80,0	71,0
SD1/SD2	60,7	63,6	0,243	0,44	60,0	64,0
Pós- exercício						
$\Delta RecFC$ 1º min	77,8	28,6	0,064	22,50	50,0	59,0
$\Delta RecFC$ 2º min	48,1	95,2	0,433	24,50	90,0	67,0
$RMSSD_{1min}$	85,2	38,1	0,233	10,96	56,0	74,0
$RMSSD_{2min}$	88,9	42,9	0,318	13,06	59,0	81,0
$RMSSD_{0-2min}$	88,9	33,3	0,222	13,33	55,0	77,0

VFC: variabilidade da frequência cardíaca; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; SDNN: desvio padrão de intervalo RR; RMSSD: raiz quadrada média das diferenças sucessivas entre os intervalos R-R adjacentes; pNN50: porcentagem de pNN50 consecutivos que diferem por >50 milissegundos; LF: potência de baixa frequência; HF: potência de alta frequência; un: unidades normalizadas; abs: absoluto; LF/HF: relação de fluxo e potência de alta frequência, RecFC: Recuperação da Frequência cardíaca.

A VFC de repouso apresentou valores de AUC variando entre 0,507 e 0,755, conforme apresentado na Figura 4. Os índices que apresentaram melhor desempenho e $p < 0.05$, foram: SD2 ($p=0,004$; $AUC=0,679$, capacidade diagnóstica regular), SDNN ($p=0,021$; $AUC=0,691$, capacidade diagnóstica regular), pNN50 ($p=0,012$; $AUC=0,709$, capacidade diagnóstica aceitável), RMSSD ($p=0,004$; $AUC=0,737$, capacidade diagnóstica aceitável), SD1 ($p=0,004$; $AUC=0,737$, capacidade diagnóstica aceitável), e HF abs. ($p < 0,0001$; $AUC=0,775$, capacidade diagnóstica aceitável).





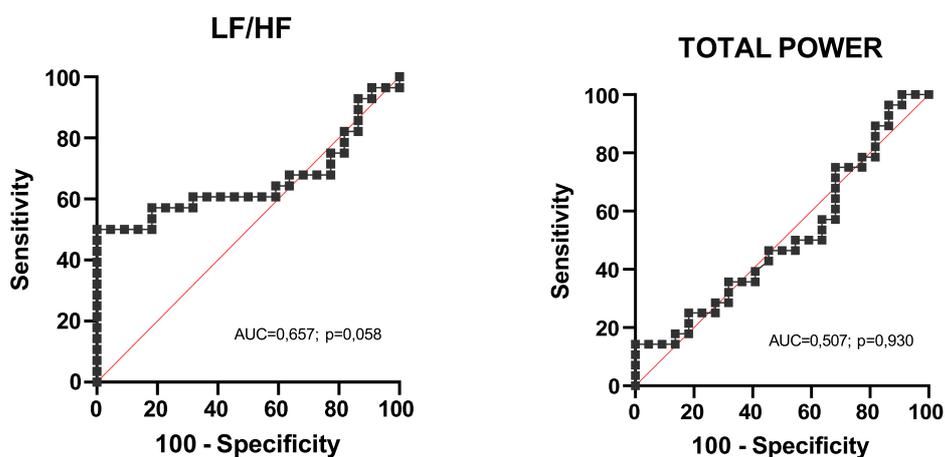
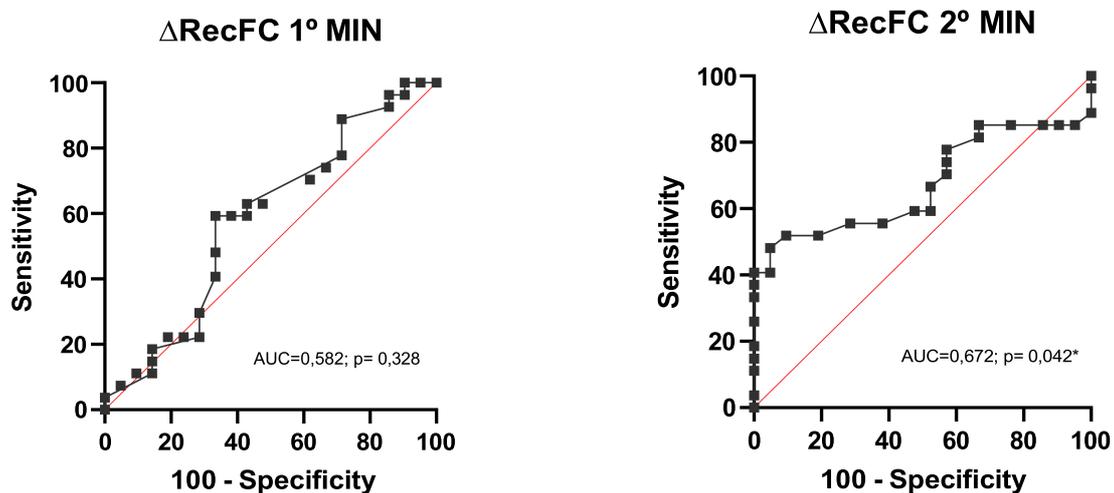


Figura 4– Análise da Curva ROC da VFC de repouso

A capacidade diagnóstica dos índices de recuperação pós exercício para NAC foi refletida por valores de AUC variando de 0,582 a 0,672 para RecFC e, entre 0,563 e 0,616 para VFC pós exercício (Figura 5). O índice que apresentou melhor desempenho e o único com $p < 0,05$, foi o Δ RecFC 2º min ($p=0,042$; AUC=0,672, capacidade diagnóstica regular).



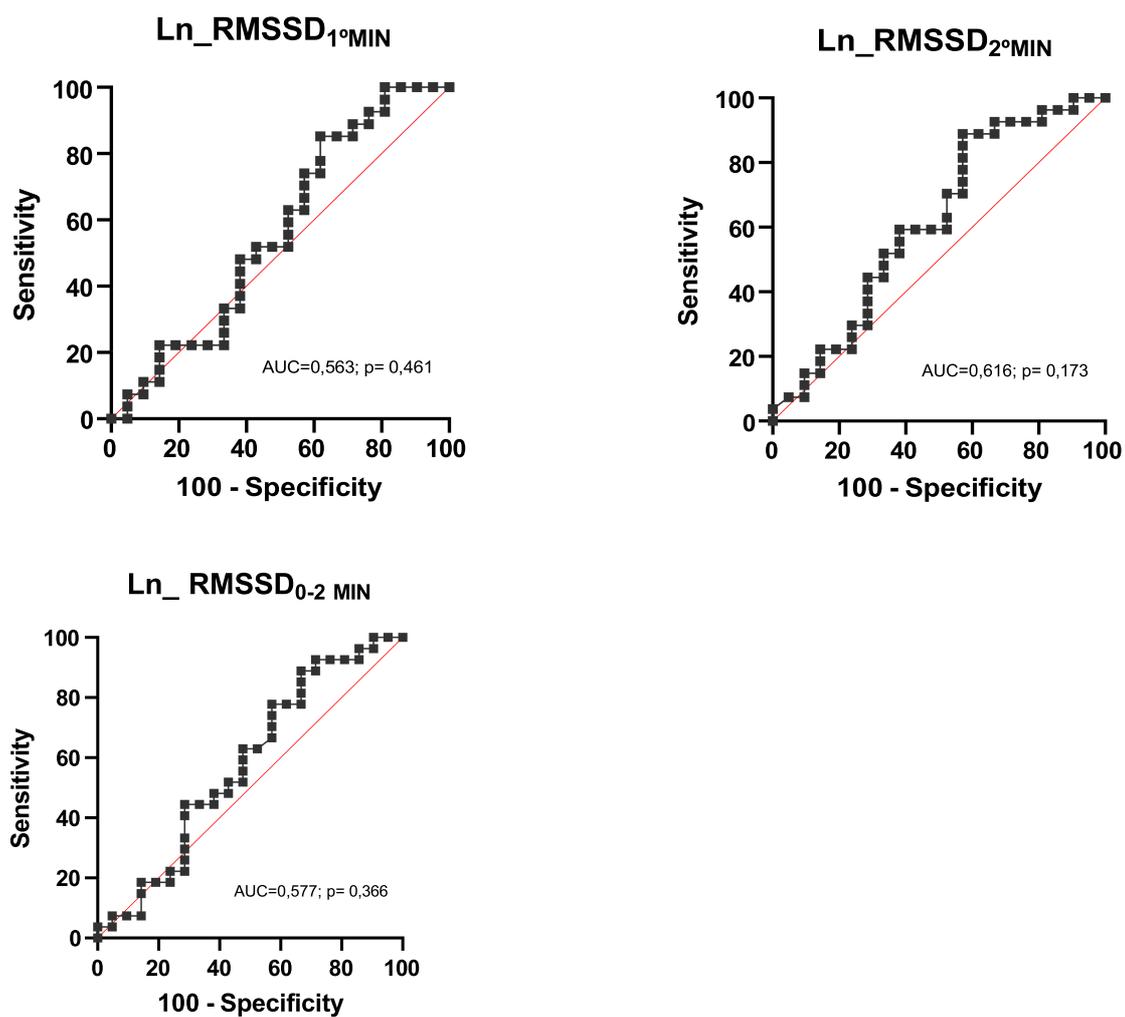


Figura 5– Análise da Curva ROC da RecFC e VFC pós exercício.

5 DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi avaliar a capacidade discriminativa e diagnóstica da VFC de repouso, RecFC e VFC pós-exercício para identificação da NAC ao longo do desenvolvimento do DM. Os resultados do estudo demonstram capacidade variada dos testes reflexos cardiovasculares, VFC de repouso, RecFC e VFC pós-exercício para diferenciar indivíduos com DM2, pré-DM e normoglicêmicos; com alguns testes e índices específicos apresentando melhor capacidade de diferenciar estes grupos. Com relação a capacidade diagnóstica, os índices de VFC de repouso parecem apresentar melhor desempenho diagnóstico para detecção da NAC em comparação a RecFC e VFC de recuperação. Na VFC de repouso, os índices HF abs., SDNN, RMSSD, pNN50 e SD1 apresentaram melhores desempenhos e, na recuperação o melhor desempenho foi do Δ RecFC 2º minuto, destacando-se como o de melhor desempenho diagnóstico entre os índices pós exercício.

5.1 COMPARAÇÃO DA NAC E DA FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA ENTRE OS TRÊS GRUPOS

A recomendação para pessoas com DM é a de que a NAC seja rastreada rotineiramente (ELSAYED et al., 2023). No entanto, testes diagnósticos complicados, com vários critérios e a falta de estudos que utilizem métodos mais simples e reprodutíveis fazem com que a NAC se torne subdiagnosticada. No presente estudo, a prevalência de NAC nos grupos DM e pré-DM combinados foi de 58% no total (n=29). Entre os indivíduos com DM2, separadamente, a prevalência foi de 51,9%. Esses resultados estão de acordo com a literatura como mostra a revisão sistemática publicada em 2017 (FISHER; TAHRANI, 2017) que indica que a presença de NAC varia de 17 a 68% no DM. Já uma revisão de 2021 (CHOWDHURY et al., 2021) mostrou que a prevalência pode chegar até 90%. Fatores como complicações relacionadas ao DM (como neuropatia diabética, nefropatia, retinopatia, e doenças cardiovasculares) podem ajudar a explicar estas altas prevalências. Entre os indivíduos com pré-DM, em nosso estudo 65,2% foram positivos para NAC. Segundo ELEFTHERIADOU et al., (2021) a prevalência varia entre 7 e 26% nesse grupo. A alta prevalência da NAC no grupo pré-DM em nossa investigação pode ser justificada por apresentarem controle glicêmico prejudicado e maior presença de fatores de riscos cardiovasculares e de comorbidades, como HAS, dislipidemia e DAC, que são fatores de risco para a neuropatia, e também pode ser parcialmente explicada pelo uso de diferentes critérios diagnósticos (BHATI et al., 2019; CHOWDHURY et al., 2021;

ELEFTHERIADOU et al., 2021). Esses resultados encontrados no presente estudo mostram que a presença de NAC não é restrita a estágios avançados do DM, podendo se manifestar em estágios iniciais da disfunção metabólica, reforçando a necessidade de diagnósticos precoces, uma vez que a NAC é considerada um fator de risco independente para doenças cardiovasculares e cerebrovasculares que aceleram a taxa de mortalidade em pacientes com DM (BHATI et al., 2019; SUDO et al., 2022).

No presente estudo, observou-se pior desempenho do grupo DM2 no teste de resposta da FC ao ortostatismo em comparação com o pré-DM e normoglicêmicos. Além disso, os grupos pré-DM e DM2 apresentaram pior desempenho no teste da resposta da PA ao ortostatismo em comparação aos normoglicêmicos. De acordo com EWING; CLARKE, (1982), o teste de resposta da FC ao ortostatismo avalia a função vagal, enquanto a resposta da PA ao ortostatismo representa a função simpática cardíaca. Desta forma, os resultados alterados nesses testes sugerem alterações em ambas as alças do SNA associado ao desenvolvimento do DM, porém a alça simpática apresenta alteração mais precoce pois já se encontra alterada no pré-DM.

A VFC de repouso é um método capaz de identificar a disfunção autonômica cardiovascular, utilizado com frequência por ser considerado um método não invasivo, prático e reprodutível (CATAI et al., 2020; “Heart rate variability”, 1996; PAGANI et al., 1986; VANDERLEI et al., 2009). No presente estudo os índices SD1/SD2 e Total Power foram capazes de diferenciar indivíduos com DM2 de indivíduos com pré-DM e normoglicêmicos, evidenciando um prejuízo na VFC de repouso daquele grupo.

Tais resultados sugerem uma capacidade discriminatória superior dos índices SD1/SD2 e Total Power em relação aos demais índices da VFC de repouso. Esses resultados estão de acordo com um estudo prévio que identificou menores valores do índice SD1/SD2 em indivíduos com DM2 em comparação a normoglicêmicos (ROY; GHATAK, 2013). Os índices espectrais têm sido defendidos por serem capazes de extrair dados em faixas de frequências específicas, cada qual com significado fisiológico distinto. O índice Total Power é um desses índices que reflete uma medida global do controle autonômico do sistema cardiovascular, com influência dos sistemas simpáticos e parassimpáticos (BHATI et al., 2019; Task Force, 1996). Desta forma a redução no índice Total Power, assim como observado em nossa investigação e em estudos anteriores (CHOWDHURY et al., 2021; MOȚĂȚĂIANU et al., 2018) sugerem menor variação global dos intervalos RR provavelmente causadas por alterações tanto simpáticas quanto parassimpáticas. Esses resultados vão ao encontro dos achados obtidos com os testes reflexos cardiovasculares, discutidos anteriormente.

O presente estudo também avaliou a capacidade da RecFC e VFC pós-exercício de diferenciar a função autonômica de indivíduos com pré-DM, DM2 e normoglicêmicos. A análise pós exercício em nosso estudo foi realizada após o teste submáximo ISWT (SINGH et al., 1992). A característica submáxima desse teste pode ser atestada pelo % da FC máxima prevista atingida durante o teste, sendo encontrados valores entre 65 e 67%, sem diferença estatística entre os grupos DM, pré-DM e NORMO (ALVES et al.,2012; NOBESCHI et al., 2023).

Os resultados do presente estudo demonstraram reduzida RecFC no DM2 em comparação ao grupo pré-DM e NORMO. Especificamente, o grupo DM2 apresentou o Δ RecFC 1º min e Δ RecFC no 2º min significativamente menores em comparação com os demais grupos. Segundo CHACKO et al., (2008) reduções menores que 12 bpm no 1º minuto e menores que 28 bpm no 2º minuto estão associados a maior risco de mortalidade e eventos cardiovasculares em indivíduos com DM. Em nossos achados observamos que o grupo DM2 reduziu em média 28 bpm no 2º minuto, sendo valor considerado limítrofe. Sabe-se que a recuperação autonômica pós-exercício é formada por um reestabelecimento da atividade vagal e uma retirada progressiva da atividade simpática (WHITE; RAVEN, 2014), e alguns indivíduos incluídos em nosso estudo apresentaram uma recuperação mais lenta o que pode indicar pior prognóstico e aumento do risco cardiovascular nessa população (PEÇANHA et al., 2017; PEÇANHA; SILVA-JÚNIOR; FORJAZ, 2014).

Quando avaliada a VFC pós exercício através do índice RMSSD durante a recuperação, o grupo DM2 apresentou redução estatisticamente significativa comparados com os demais grupos nos índices RMSSD_{2min} e RMSSD_{0-2min}. Além disso, o grupo DM2 também apresentou diferenças significativas em relação ao grupo pré-DM no RMSSD_{1min}, novamente com valores inferiores. Esses dados sugerem boa capacidade do índice RMSSD de graduar diferentes níveis de função autonômica entre indivíduos normoglicêmicos, pré-DM e DM2. Em indivíduos saudáveis, o RMSSD reflete a capacidade do sistema nervoso parassimpático de retornar aos valores de repouso após o exercício, sendo associado à saúde cardiovascular e à eficiência adaptativa do SNA. No nosso estudo, indivíduos normoglicêmicos apresentaram recuperação mais rápida, evidenciando uma reativação vagal mais eficiente. (PEÇANHA et al., 2017; PEÇANHA; SILVA-JÚNIOR; FORJAZ, 2014). Nos indivíduos com pré-DM essa recuperação foi intermediária (i.e., pior que normoglicêmicos e melhor que no DM2), enquanto os indivíduos com DM2 apresentaram os valores mais baixos, sugerindo recuperação mais lenta dentre os 3 grupos.

Nossos achados quando comparados os três grupos sugerem que o exercício pode ser uma importante ferramenta para discriminar a disfunção autonômica no pré-DM e DM, (SHARIF et al., 2018) corroborando com a hipótese da reatividade (KRANTZ; MANUCK, 1984; MICHAEL; GRAHAM; DAVIS, 2017). A análise do RMSSD e da RecFC durante a recuperação pós-exercício demonstrou boa capacidade discriminativa, com uma redução significativa na reativação vagal em indivíduos com DM2, seguida de uma disfunção progressiva já presente no estágio de pré-DM, que resulta em uma resposta cardiovascular comprometida que aumenta o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular (PEÇANHA et al., 2017; PEÇANHA; SILVA-JÚNIOR; FORJAZ, 2014; VINIK; ERBAS; CASELLINI, 2013).

Vale ressaltar que a VFC de repouso e os índices de RecFC e VFC pós exercício não foram eficazes em discriminar o grupo pré-DM do grupo normoglicêmico. Esse achado, diferentemente do que se hipotetizava, sugere baixa capacidade desses índices em discriminar a presença de NAC em estágios iniciais do DM (ELEFThERIADOU et al., 2021; POP-BUSUI, 2010).

5.2 CAPACIDADE DIAGNÓSTICA VFC REPOUSO vs. VFC E RecFC PÓS EXERCÍCIO EM INDIVÍDUOS COM PRÉ-DM E DM2

No presente estudo, para análise da capacidade diagnóstica agrupamos os indivíduos com pré-DM e DM2, totalizando um $n=50$. Esta decisão foi tomada para permitir um maior poder estatístico dos testes realizados. Destes, 58% ($n = 29$) dos indivíduos foram positivos para NAC com bases nos testes reflexos cardiovasculares (EWING; CLARKE, 1982). Como apresentado anteriormente, nosso achado em relação a prevalência da NAC está de acordo com a literatura em indivíduos com pré-DM e DM2 (FISHER; TAHRANI, 2017; REFAIE, 2014).

Os índices de VFC de repouso SDNN, RMSSD, pNN50, SD1, HF ms^2 , HF un foram menores no grupo NAC+, enquanto o índice LF un e a razão LF/HF foram maiores em comparação ao grupo NAC-. Esses resultados indicam boa capacidade desses índices de identificar a presença de disfunção autonômica nesses indivíduos. As alterações nos índices acima confirmam a presença de alterações parassimpáticas e simpáticas nos indivíduos com NAC+, tal como esperado (BHATI et al., 2019; LIN et al., 2017).

Considerando a análise da capacidade diagnóstica dos índices da VFC de repouso para a detecção da NAC via análise da curva ROC, destaca-se que os índices SDNN, RMSSD, pNN50, HF abs. e SD1 podem ser considerados os com melhores desempenhos, pois

apresentam sensibilidade e especificidade de moderada a alta, e AUC aceitáveis, demonstrando que esses índices são ferramentas úteis para a identificação da NAC no DM. Vale ressaltar que considerando índice Youden, o índice com melhor desempenho foi o HF abs. (Youden = 0,543, considerando um cutoff de 114,0 ms²), indicando que este índice pode ser o mais eficaz e para identificação da NAC nessa população. Além do HF abs, os índices SDNN (Youden= 0,471, considerando cutoff de 24,80ms), RMSSD (Youden = 0,432, considerando um cutoff de 22,35 ms), pNN50 (Youden= 0,344, considerando um cutoff de 215,00 ms) e SD1 (Youden = 0,432, considerando um cutoff de 15,80 ms), podem ser utilizados para avaliar a presença de disfunção autonômica nesta população.

A análise da AUC é uma medida estatística utilizada para avaliar a performance diagnóstica de um determinado teste em relação ao padrão ouro. Nossos achados mostraram uma variação considerável da AUC para a avaliação do repouso, variando entre 0,507 e 0,755, podendo destacar o desempenho superior dos índices HF abs, pNN50, RMSSD e SD1. Esses resultados sugerem que esses índices, que avaliam a função parassimpática, apresentam capacidade diagnóstica superior e são eficazes na identificação de disfunção autonômica. A alta AUC para HF abs neste estudo indica que ele é um marcador eficaz de NAC, corroborando estudos anteriores que associam baixos valores de HF com maior risco cardiovascular e disfunção autonômica em indivíduos com DM (BHATI et al., 2019; LIN et al., 2017). Por outro lado, alguns índices de VFC de repouso, tal como o LF abs, apresentaram valores de AUC ruim ou regular, indicando uma capacidade diagnóstica limitada para a NAC. Essa baixa performance pode ser atribuída ao fato de o LF abs refletir a modulação simpato-vagal de forma menos específica podendo ser influenciado por múltiplos fatores, como a PA e o estado hemodinâmico basal, que não são exclusivos da função autonômica (LIN et al., 2017).

Com relação a capacidade diagnóstica dos índices de RecFC e VFC pós-exercício para identificar a NAC, inicialmente precisamos discutir o teste ISWT entre os indivíduos com NAC+ e NAC-. Nesse sentido, foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação a duração do teste e a distância percorrida, sendo observado um melhor desempenho e maior tolerância ao exercício no grupo com NAC-. Também é importante destacar que assim como previsto por SINGH et al., (1992), o teste manteve a sua característica submáxima nos dois grupos (~66% FCmax).

Contrário à hipótese desse estudo, os índices de VFC e RecFC pós exercício não foram diferentes entre os grupos NAC+ e NAC-. Adicionalmente, esses índices de recuperação pós exercício apresentaram uma performance diagnóstica limitada na identificação para NAC, que foi refletida por valores de AUC variando de 0,582 a 0,672 para RecFC e, entre 0,563 e 0,616

para VFC pós exercício. Apesar do desempenho geral dos índices de recuperação pós-exercício não terem sido satisfatório na identificação da NAC, podemos destacar a capacidade diagnóstica do índice $\Delta\text{RecFC } 2^{\circ}\text{min}$ que apresentou uma especificidade alta (95,2%), indicando que este é o mais eficaz entre os índices de recuperação avaliados para identificar indivíduos que não tem a doença. Esse índice se destacou em comparação com outros parâmetros da RecFC e VFC pós-exercício, que mostraram especificidade e sensibilidade relativamente baixas. Isto indica que, embora não apresente sensibilidade elevada, seu alto valor de especificidade mostra seu potencial para identificar corretamente indivíduos sem disfunção autonômica. Essa característica é importante em contextos clínicos onde a precisão na exclusão de NAC pode evitar intervenções desnecessárias. Podemos destacar ainda, que o $\Delta\text{RecFC } 2^{\circ}\text{min}$ é o índice da recuperação com maior Youden (0,433) e seu Cutoff point é de 24,50 bpm.

A RecFC representa a capacidade do sistema parassimpático em restaurar rapidamente a FC pós exercício. No 2º minuto de recuperação, observa-se que o componente parassimpático já deve ser predominantemente reativado, enquanto o simpático começa a se retirar gradualmente (PEÇANHA et al., 2017; PEÇANHA; SILVA-JÚNIOR; FORJAZ, 2014). Em indivíduos com NAC+, a reativação vagal é mais lenta, resultando também em uma recuperação mais lenta da FC. Assim, o índice ΔRecFC no 2º minuto pode capturar essa diferença, mesmo em protocolos submáximos, quando tais alterações autonômicas são moderadas (PEÇANHA et al., 2017; PEÇANHA; SILVA-JÚNIOR; FORJAZ, 2014). Esses achados sugerem que, em contextos de exercício submáximo, o ΔRecFC no 2º minuto pode ser – na melhor das hipóteses – um índice útil para a triagem de NAC, principalmente quando o objetivo for excluir a condição em indivíduos com baixa probabilidade de disfunção autonômica, ou seja, evitar falsos positivos.

Com exceção do $\Delta\text{RecFC } 2^{\circ}\text{min}$, diferente do que se hipotizava, os resultados deste estudo indicam que índices de recuperação da VFC e da RecFC não apresentaram um desempenho diagnóstico robusto para identificar a disfunção autonômica entre os indivíduos com DM e pré-DM com e sem NAC. Este achado pode estar relacionado ao caráter submáximo do protocolo de exercício utilizado, que pode ter sido insuficiente para induzir a resposta autonômica necessária para distinguir de forma clara os diferentes níveis de função autonômica entre os grupos. Em exercícios máximos, observa-se que a demanda metabólica elevada produz uma estimulação autonômica intensa, com aumento da atividade simpática para suportar o aumento do débito cardíaco e redirecionar o fluxo sanguíneo aos músculos ativos durante o exercício (WHITE; RAVEN, 2014). O retorno à condição de repouso após essa intensa ativação autonômica envolve uma fase de recuperação bem definida. Esse processo resulta em alterações

sensíveis na VFC, que são amplamente utilizadas para avaliar a função autonômica em diferentes populações (PEÇANHA et al., 2017). Estudos anteriores encontraram superioridade dos índices de recuperação em comparação com a VFC de repouso (BHATI et al., 2019; LIN et al., 2017; PEÇANHA et al., 2017); porém, em nossa investigação essa superioridade não foi encontrada. Acredita-se isto se deva ao uso de um protocolo de exercício submáximo, como o ISWT, no qual o grau de estresse autonômico é mais moderado, e a demanda cardiovascular induzida pelo exercício pode não ser suficiente para provocar um aumento significativo na atividade simpática, o que pode limitar a discriminação da recuperação da VFC em indivíduos com e sem NAC, reduzindo assim a sua capacidade diagnóstica. De acordo com a “hipótese da reatividade” proposta por KRANTZ; MANUCK, (1984) a intensidade do estresse afeta diretamente a resposta do SNA; logo, exercícios que não o desafiem suficientemente, podem não ser ideais para “iluminar” e distinguir com precisão diferentes níveis de NAC. Por outro lado, o exercício submáximo apresenta algumas vantagens práticas, como por exemplo, a menor exigência cardiovascular, redução de risco para os indivíduos, especialmente para aqueles com complicações do DM. Além disso, a utilização de testes de campo, como o ISWT para o diagnóstico de NAC, pode ser útil para casos em que exista contraindicações para a realização dos testes máximos e testes reflexos cardiovasculares, ou que não exista equipamentos e mão-de-obra especializada disponível para a realização do mesmo. Porém, seu uso para avaliar a NAC no DM apresenta limitações, conforme evidenciado pelos resultados supracitados deste estudo.

Em resumo, a recuperação autonômica em exercícios submáximos pode não capturar adequadamente as disfunções na resposta vagal e na retirada simpática, limitando a capacidade diagnóstica desses índices. Nossos achados indicam que, embora os índices de recuperação sejam ferramentas úteis em protocolos de exercício máximo, seu uso em exercícios submáximos pode não ser adequado para avaliar a NAC, exceto o índice ΔRecFC no 2º minuto. Por isso, é importante considerar exercícios de maior intensidade, quando possível, disponível e seguro, ou a combinação de exercícios submáximos com outros métodos, como o uso de testes de estresse cardiovasculares não invasivos, que podem ajudar a aprimorar a sensibilidade e especificidade dos índices de recuperação para a detecção de disfunção autonômica.

5.3 DISFUNÇÃO AUTONÔMICA NO DIABETES

O DM é caracterizado por hiperglicemia crônica que pode provocar o estresse oxidativo, inflamação sistêmica e dano endotelial, contribuindo para a neuropatia autonômica

(ROY; GHATAK, 2013). Além disso, a resistência à insulina compromete a integridade das fibras nervosas autonômicas, resultando em uma redução da resposta parassimpática na recuperação pós-exercício (SPALLONE et al., 2011).

Neste estudo, a VFC em repouso demonstrou boa capacidade diagnóstica para identificar a NAC quando comparada ao padrão ouro. Os índices HF ms², SDNN, RMSSD, pNN50 e SD1 apresentaram alta sensibilidade e especificidade, destacando a eficácia da VFC de repouso na detecção precoce de disfunções autonômicas subclínicas.

A recuperação autonômica pós-exercício reflete o reestabelecimento da atividade vagal e a retirada progressiva da atividade simpática, processos mediados por reflexos barorreceptores e pela normalização de variáveis fisiológicas, como pressão arterial e débito cardíaco (WHITE; RAVEN, 2014). Nesse contexto, a RecFC e a VFC pós-exercício são marcadores complementares relevantes, fornecendo informações adicionais sobre ajustes autonômicos não evidentes em repouso. O índice Δ RecFC do 2º minuto demonstrou boa capacidade diagnóstica, evitando falsos positivos ao discriminar indivíduos com NAC.

Logo, a escolha entre métodos de diagnóstico deve considerar a aplicabilidade clínica e os recursos disponíveis. A análise da VFC em repouso oferece uma alternativa prática e menos invasiva aos testes reflexos cardiovasculares, enquanto a RecFC e a VFC pós-exercício complementam a avaliação ao fornecer informações adicionais sobre a função autonômica em indivíduos com DM2.

5.4 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Nossos achados enfatizam o potencial do VFC de repouso, VFC e RecFC pós exercício como ferramentas que podem auxiliar no rastreamento da NAC em populações pré-DM e DM2. Em um contexto clínico do dia a dia, a aplicação rotineira dessas análises poderá facilitar a identificação de indivíduos com maior risco de eventos cardiovasculares, promovendo uma abordagem mais direcionada e personalizada para o manejo de complicações cardiovasculares relacionadas ao DM.

As avaliações propostas em nossa investigação por serem técnicas não invasivas, simples e acessíveis, pode ser particularmente útil em ambientes com limitações de recursos, pois é uma análise que pode ser realizada com o auxílio de tecnologias modernas, como por exemplo relógios esportivos e dispositivos portáteis que capturam o sinal de VFC e FC, seja em repouso, durante ou pós exercício, esses parâmetros podem ser monitorados de forma prática, rápida e eficaz. Além disso, esses dispositivos, estão amplamente disponíveis no

mercado, em sua maioria eles utilizam sensores de FC embutidos ou sistemas de monitoramento óptico, permitindo a coleta e análise de dados em tempo real. Isso facilita o acompanhamento do estado físico dos indivíduos sem a necessidade de equipamentos sofisticados e mão-de-obra especializada, além de possibilitar a realização de avaliações constante, contribuindo para a melhor compreensão das respostas cardiovasculares de cada indivíduo.

A detecção precoce da NAC possibilita intervenções preventivas, como ajustes no estilo de vida e no controle glicêmico. Essa abordagem pode ajudar a retardar a progressão da NAC e, melhorar o prognóstico cardiovascular desses pacientes. Além disso, os resultados reforçam a necessidade de uma maior conscientização sobre a prevalência da NAC e sua relação com alterações glicêmicas, incentivando a implementação de protocolos mais abrangentes para avaliação rotineira em indivíduos com pré-DM.

5.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo apresenta algumas limitações que podem ter influenciado os resultados, como a variabilidade individual das configurações de VFC e RecFC, que podem ser influenciadas por diversos fatores, como idade, sexo, condições clínicas coexistentes (como hipertensão e dislipidemia) e medicações. Em nosso estudo não conseguimos parear os indivíduos dos três grupos iniciais em relação idade e presença de todas as comorbidades. Vale ressaltar também como limitação que não foi possível controlar da temperatura interna e a umidade do laboratório no momento da avaliação, porém estes dados foram coletados e não houve variação significativa entre as sessões. Por fim, podemos destacar o fato de a NAC ser uma condição progressiva e frequentemente assintomática nos estágios iniciais o que reforça a dificuldade de diagnósticos precisos e de estabelecer padrões claros de disfunção autonômica. Tais aspectos sugerem a necessidade de estudos longitudinais e com amostras mais amplas para uma avaliação mais robusta do papel da VFC e RecFC pós exercício como preditores diagnósticos para NAC em diferentes estágios de alteração glicêmica, ou seja, no pré-DM e DM2 e em diferentes condições clínicas.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo investigou a modulação autonômica cardíaca em repouso e em resposta ao exercício em indivíduos com pré-DM, DM2 e normoglicêmicos, com o objetivo de identificar e comparar a capacidade diagnóstica dos índices de VFC de repouso e pós-exercício e da RecFC para detecção da NAC. Os resultados indicaram que a VFC de repouso, com destaque aos índices HF abs. Além disso, o índice Δ RecFC no 2º minuto também demonstrou bom desempenho diagnóstico, indicando sua aplicabilidade como marcador complementar na triagem e monitoramento da NAC.

Para a capacidade discriminativa os índices de recuperação apresentam melhor desempenho, já para capacidade diagnóstica podemos destacar o melhor desempenho dos índices de repouso.

Nossos achados evidenciam a importância de incorporar avaliações da VFC de repouso, eventualmente somadas a avaliações dinâmicas, como a recuperação pós-exercício físico, na prática clínica, uma vez que essas abordagens oferecem informações adicionais sobre a integridade do controle autonômico cardíaco. Sugere-se que estudos futuros são necessários para aprofundar a compreensão sobre a aplicabilidade clínica desses índices em diferentes cenários clínicos.

REFERÊNCIAS

ALVES, R. L. et al. AUTONOMIC MODULATION AND FUNCTIONAL CAPACITY IN DIABETES MELLITUS TYPE 1 AND 2 SUBJECTS. [s.d.].

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. **Diabetes Care**, v. 43, n. Suppl 1, p. S14–S31, jan. 2020.

BARROSO, W. K. S. et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, mar. 2021.

BARTELS, R. et al. SinusCor: an advanced tool for heart rate variability analysis. **Biomedical Engineering Online**, v. 16, n. 1, p. 110, 18 set. 2017.

BENICHOU, T. et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 13, n. 4, p. e0195166, 2 abr. 2018.

BHATI, P. et al. Diagnostic performance of resting and post-exercise heart rate variability for detecting cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. **Autonomic Neuroscience**, v. 219, p. 53–65, jul. 2019.

BOER, C. A.; MOCELIN, A. J.; MATSUO, T. [Ewing's tests validation for autonomic dysfunction assessment]. **Arquivos De Neuro-Psiquiatria**, v. 56, n. 2, p. 250–254, jun. 1998.

CASTRO, R. M. F. DE et al. Diabetes mellitus e suas complicações - uma revisão sistemática e informativa/ Diabetes mellitus and its complications - a systematic and informative review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 3349–3391, 20 fev. 2021.

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

CHACKO, K. M. et al. Heart rate recovery predicts mortality and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 40, n. 2, p. 288–295, fev. 2008.

CHOWDHURY, M. et al. Cardiac autonomic neuropathy and risk of cardiovascular disease and mortality in type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. **BMJ Open Diabetes Research & Care**, v. 9, n. 2, p. e002480, dez. 2021.

COOPMANS, C. et al. Both Prediabetes and Type 2 Diabetes Are Associated With Lower Heart Rate Variability: The Maastricht Study. **Diabetes Care**, v. 43, n. 5, p. 1126–1133, 1 maio 2020.

ELEFTHERIADOU, A. et al. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. **Diabetologia**, v. 64, n. 2, p. 288–303, fev. 2021.

ELSAYED, N. A. et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. **Diabetes Care**, v. 46, n. Suppl 1, p. S19–S40, 1 jan. 2023.

EWING, D. J. et al. The Value of Cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 Years Experience in Diabetes. **Diabetes Care**, v. 8, n. 5, p. 491–498, 1 set. 1985.

EWING, D. J.; CLARKE, B. F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. 1982.

FAWCETT, T. An introduction to ROC analysis. **Pattern Recognition Letters**, v. 27, n. 8, p. 861–874, jun. 2006.

FISHER, V. L.; TAHRANI, A. A. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 10, p. 419–434, 2017.

FREITAS, I. M. G. Universidade Federal de Juiz de Fora Programa de Pós-Graduação em Saúde Doutorado em Saúde – Área de Concentração em Saúde Brasileira. 2017.

HAJIAN-TILAKI, K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. **Caspian Journal of Internal Medicine**, v. 4, n. 2, p. 627–635, 2013.

HARREITER, J.; RODEN, M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019). **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 131, n. 1, p. 6–15, 1 maio 2019.

Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043–1065, 1 mar. 1996.

KRANTZ, D. S.; MANUCK, S. B. Acute psychophysiologic reactivity and risk of cardiovascular disease: A review and methodologic critique. **Psychological Bulletin**, v. 96, n. 3, p. 435–464, 1984.

LAHIRI, M. K. et al. Recovery of heart rate variability and ventricular repolarization indices following exercise. **Annals of Noninvasive Electrocardiology: The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc**, v. 17, n. 4, p. 349–360, out. 2012.

LAVEZZO, M. M.; ZACHARIAS, L. C.; TAKAHASHI, W. Y. Hemorragia submembrana limitante interna em paciente após Valsalva: relato de caso. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 75, n. 6, p. 436–438, dez. 2012.

LIN, K. et al. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. **Medicine**, v. 96, n. 45, p. e8296, nov. 2017.

LUTTRELL, M. J.; HALLIWILL, J. R. Recovery from exercise: vulnerable state, window of opportunity, or crystal ball? **Frontiers in Physiology**, v. 6, p. 204, 2015.

MICHAEL, S.; GRAHAM, K. S.; DAVIS, G. M. Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals-A Review. **Frontiers in Physiology**, v. 8, p. 301, 2017.

MOȚĂȚĂIANU, A. et al. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetes patients. **BMC Neurology**, v. 18, n. 1, p. 126, 27 ago. 2018.

NOBESCHI, L. et al. Impacto do diabetes mellitus na capacidade funcional de pacientes com doença arterial periférica / Impact of diabetes mellitus on functional capacity in patients with peripheral arterial disease. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, 10 jul. 2023.

PAFILI, K. et al. Simplified Diagnosis of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes Using Ewing's Battery. **The Review of Diabetic Studies**, v. 12, n. 1–2, p. 213–219, 2015.

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

PEÇANHA, T. et al. Methods of assessment of the post-exercise cardiac autonomic recovery: A methodological review. **International Journal of Cardiology**, v. 227, p. 795–802, jan. 2017.

PEÇANHA, T. et al. Activation of Mechanoreflex, but not Central Command, Delays Heart Rate Recovery after Exercise in Healthy Men. **International Journal of Sports Medicine**, v. 42, n. 7, p. 602–609, jun. 2021.

PEÇANHA, T.; SILVA-JÚNIOR, N. D.; FORJAZ, C. L. DE M. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 34, n. 5, p. 327–339, set. 2014.

PICARD, M. et al. Effect of exercise training on heart rate variability in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 16, n. 5, p. e0251863, 17 maio 2021.

POP-BUSUI, R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. **Diabetes Care**, v. 33, n. 2, p. 434–441, fev. 2010.

PORTNEY, L. G. **Foundations of clinical research: applications to evidence-based practice**. Fourth edition ed. Philadelphia: F.A. Davis, 2020.

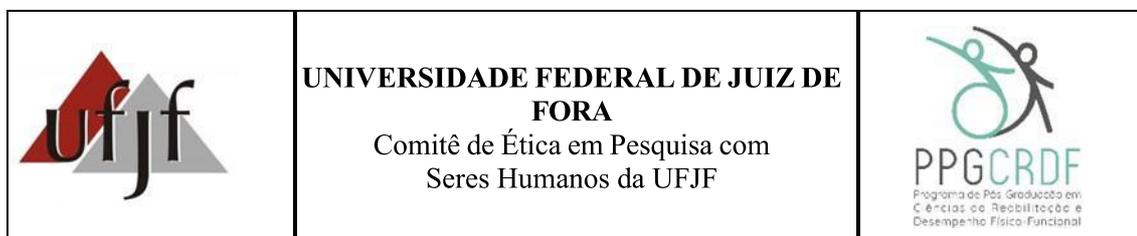
PRADHAPAN, P. et al. Effect of heart rate correction on pre- and post-exercise heart rate variability to predict risk of mortality-an experimental study on the FINCAVAS cohort. **Frontiers in Physiology**, v. 5, p. 208, 2014.

REFAIE, W. Assessment of cardiac autonomic neuropathy in long standing type 2 diabetic women. **The Egyptian Heart Journal**, v. 66, n. 1, p. 63–69, 1 mar. 2014.

ROY, B.; GHATAK, S. Nonlinear methods to assess changes in heart rate variability in type 2 diabetic patients. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, p. 317–327, out. 2013.

- SHARIF, H. et al. A call to reevaluate cardiac autonomic assessment after spinal cord injury. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 315, n. 5, p. H1088–H1090, 1 nov. 2018.
- SILVA, L. P. DA et al. Effects of an Exercise and Lifestyle Education Program in Brazilians living with prediabetes or diabetes: study protocol for a multicenter randomized controlled trial. **Trials**, v. 25, n. 1, p. 701, 21 out. 2024.
- SINGH, S. J. et al. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. **Thorax**, v. 47, n. 12, p. 1019–1024, dez. 1992.
- SPALLONE, V. et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy☆. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 21, n. 1, p. 69–78, jan. 2011.
- SUDO, S. Z. et al. Diabetes-Induced Cardiac Autonomic Neuropathy: Impact on Heart Function and Prognosis. **Biomedicines**, v. 10, n. 12, p. 3258, 15 dez. 2022.
- TARVAINEN, M. P.; RANTA-AHO, P. O.; KARJALAINEN, P. A. An advanced detrending method with application to HRV analysis. **IEEE transactions on bio-medical engineering**, v. 49, n. 2, p. 172–175, fev. 2002.
- VANDERLEI, L. C. M. et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205–217, jun. 2009.
- VINIK, A. I. et al. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: A Predictor of Cardiometabolic Events. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, p. 591, 2018.
- VINIK, A. I.; ERBAS, T.; CASELLINI, C. M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 4, n. 1, p. 4–18, jan. 2013.
- WECHT, J. M.; WEIR, J. P.; BAUMAN, W. A. Blunted heart rate response to vagal withdrawal in persons with tetraplegia. **Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society**, v. 16, n. 6, p. 378–383, dez. 2006.
- WHITE, D. W.; RAVEN, P. B. Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited. **The Journal of Physiology**, v. 592, n. 12, p. 2491–2500, 15 jun. 2014.
- ZYLLA, D. et al. Impact of diabetes and hyperglycemia on health care utilization, infection risk, and survival in patients with cancer receiving glucocorticoids with chemotherapy. **Journal of Diabetes and Its Complications**, v. 33, n. 4, p. 335–339, abr. 2019.

APÊNDICE A



FACULDADE DE FISIOTERAPIA

Pesquisador Responsável: Tiago Peçanha

Telefone: (32) 2102-3843. E-mail: tiagopecanha@usp.br

Equipe de Pesquisa: Deysiane Peres, Camila Alves, Lilian Pinto. Telefone: (32) 99181-6043

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Gostaríamos de convidar você a participar como voluntário (a) da pesquisa **“Modulação autonômica cardíaca em repouso e em resposta ao exercício em indivíduos normoglicêmicos, com pré-diabetes e diabetes tipo 2”**. Nesta pesquisa pretendemos avaliar se pessoas que vivem com diabetes tipo 2 ou com pré-diabetes apresentam prejuízos na atuação do sistema nervoso sobre o coração quando comparados a pessoas sem diabetes.

Caso você concorde em participar, vamos fazer os seguintes testes com você:

1- Avaliação inicial por meio da coleta de informações do participante através de uma ficha de avaliação e de um questionário para avaliar o seu nível de atividade física.

2- Avaliação da modulação autonômica cardíaca em repouso, que será realizada por meio de medidas de variabilidade da frequência cardíaca (VFC de repouso). Para essa medida você estará deitado em repouso usando um dispositivo posicionado para registrar seus batimentos cardíacos.

3- Avaliação da função autonômica cardíaca em resposta a estímulos, que será realizada por meio de testes que irão avaliar como a sua frequência cardíaca e pressão arterial se comportam durante algumas situações. Para os testes será pedido que você: a) assope em um bocal descartável por alguns segundos; b) faça respirações profundas por um minuto; c) se levante da posição deitada e fique de pé; d) mantenha uma força apertando um aparelho que mede a sua força de preensão manual por alguns minutos.

4- Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca após o exercício físico (VFC de recuperação) e frequência cardíaca de recuperação, que serão registradas após a realização de um teste de caminhada. Neste teste, você irá realizar uma caminhada plana, com uma distância de 10 metros marcadas por dois cones, quando você escutar um Bipe sonoro você iniciará a caminhada até o próximo cone, quando escutar três bipes sonoros você deverá aumentar a velocidade para alcançar o próximo cone, sem correr. O teste será finalizado quando você não alcançar o próximo cone, ou quando manifestar o desejo de encerrar por algum outro motivo.

Esta pesquisa tem alguns riscos, que consistem em riscos mínimos semelhantes aos de atividades físicas cotidianas. Na avaliação que envolve aplicação de questionários, os riscos

são relacionados ao constrangimento diante das perguntas. No entanto, você não é obrigado a responder a nenhuma pergunta que não queira, e todos os seus dados e respostas serão protegidos e mantidos em sigilos e só poderão ser acessados por membros da equipe de pesquisa. Para os testes físicos, você poderá sentir um pouco de cansaço ou apresentar algum sintoma como falta de ar ou dor no peito ou nos músculos e juntas. Mas, para diminuir a chance desses riscos acontecerem, os avaliadores serão previamente treinados e familiarizados com todos os instrumentos e procedimentos da coleta. Antes, durante e após a realização dos testes físicos serão feitas medidas de glicemia capilar, FC e PA, oferecendo maior segurança na realização destes. Além disso, se você apresentar qualquer sintoma, os testes serão interrompidos e – se necessário - você será encaminhado para atendimento médico.

Esta pesquisa também irá trazer benefícios para você, tais como te ajudar a conhecer melhor sobre sua condição atual de saúde; realização de ECG de repouso; e conhecimento sobre alterações que podem levar a neuropatia autonômica cardiovascular. Além disso, esta pesquisa irá aumentar o conhecimento de como funciona o coração de pessoas com diabetes tipo 2 e pré-diabetes contribuindo dessa forma, para melhor abordagem e melhor tratamento para estas pessoas.

Para participar deste estudo você não vai ter nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, se você tiver algum dano por causa das atividades que fizermos com você nesta pesquisa, você tem direito a buscar indenização. Você terá todas as informações que quiser sobre esta pesquisa e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Mesmo que você queira participar agora, você pode voltar atrás ou parar de participar a qualquer momento. A sua participação é voluntária e o fato de não querer participar não vai trazer qualquer penalidade ou mudança na forma em que você é atendido (a). O pesquisador não vai divulgar seu nome. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você. Os dados coletados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos. Decorrido este tempo, o pesquisador avaliará os documentos para a sua destinação final, de acordo com a legislação vigente. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Declaro que concordo em participar da pesquisa e que me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante

Assinatura do Pesquisador

Nome do Pesquisador Responsável: Tiago Peçanha
Campus Universitário da UFJF
Faculdade/Departamento/Instituto: Faculdade De Fisioterapia
CEP: 36036-900
Fone: (32) 2102-3843
E-mail: tiagopecanha@usp.br

Rubrica do Participante de pesquisa ou responsável: _____
 Rubrica do pesquisador: _____

APÊNDICE B

FICHA DE AVALIAÇÃO DO PARTICIPANTE

Data: ____/____/____

1) Identificação

Nome: _____ Sexo: () M () F

Idade: _____ anos Data de

Nascimento: ____/____/____

Rua/No./complemento: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Telefone(s): _____ Email: _____

2) Investigação dos hábitos de vida e fatores de risco cardiovascular

Você fuma?	Sim ()	Há quanto tempo?	Quantidade diária: (cigarros/dia)
	Não ()		
	Ex-fumante()	Há quanto tempo parou de fumar?	
Você consome bebidas alcoólicas?	Sim ()	Qual(is) bebida(s) faz uso:	Quantidade e frequência:
	Não ()		
Você bebe café ou chá?	Sim () Não ()		Quantidade diária:
Você se considera uma pessoa estressada?	Sim ()		Não ()
Você tem pressão	Não ()	Há quanto tempo?	Medida da PA: ____/____mmHg

alta/hipertensão ?	Sim ()				
Você tem dislipidemia (alteração das taxas de colesterol)?	Sim ()	Não ()			
	Anote os seguintes dados do exame trazido pelo voluntário:				
	Colesterol Total	LDL	HDL	Triglicérides	Data do exame:
Obesidade	Peso (kg):	Altura:			
Obesidade Central	Medida da circunferência abdominal (cm):				

3) Investigação sobre o Diabetes:

Qual é o tipo do seu Diabetes? Tipo 1 () Tipo 2 () pré-diabetes () normoglicêmico ()

Tempo de diagnóstico: _____

Investigação do controle glicêmico:

Glicemia de jejum: _____ mg/dL Hemoglobina glicada: _____ %

Data do exame: ____/____/____

Glicemia capilar no dia da avaliação: _____ mg/dL

4) Medicções em uso

Você faz uso de insulina? () Sim () Não

Há quanto tempo?

Qual insulina você usa (tipo) e qual a dosagem?

Em qual horário e local você aplica sua insulina?

Quais outros medicamentos você utiliza?

Qual o nome?	Qual é a posologia? (dosagem e horário)	Há quanto tempo usa?	Classe Farmacológica

5) Investigação de outras comorbidades ou eventos agudos anteriores

Você já teve um AVC (derrame) ? () Sim () Não

O médico já disse que você tem alguma obstrução nas veias ou artérias do coração? (DAC) () Sim () Não

Já infartou? (Síndrome coronariana aguda) () Sim () Não

Você tem coração grande ou coração fraco? () Sim () Não

Apresenta algum problema vascular? () Sim () Não

Já teve que amputar algum membro? () Sim () Não

Apresenta outra comorbidade? () Sim () Não. Qual?

6) Investigação de Sinais e Sintomas Relacionados às alterações do Sistema Cardiorrespiratório

Você já teve/sentiu ou costuma ter/sentir...

Lipotímia – tontura: () Sim () Não Em quais situações: _____

Síncope – desmaio: () Sim () Não Em quais situações: _____

Palpitação – coração acelerado: () Sim () Não Em quais situações: _____

Dor Precordial – dor no peito: () Sim () Não Em quais situações: _____

Dispnéia – falta de ar: () Sim () Não Em quais situações: _____

Ortopneia – dificuldade para respirar na posição deitada: () Sim () Não

Dispneia paroxística noturna – falta de ar durante o sono: () Sim () Não

Edema de tornozelos – inchaço nas pernas/tornozelos: () Sim () Não

Desconforto ou formigamento nas pernas quando anda muito tempo: () Sim () Não

Claudicação intermitente - dor tipo câibra na perna ao caminhar e alivia com o repouso: () Sim () Não

Fadiga – cansaço ou falta de ar ao realizar atividades usuais () Sim () Não

Sopro cardíaco – tem diagnóstico de sopro no coração? () Sim () Não

Investigação de complicações do diabetes:

Retinopatia diabética – Perda de visão relacionada ao diabetes () Sim () Não

Neuropatia periférica – Alteração na sensibilidade das pernas e dos pés () Sim () Não

Periodontite – Inflamação na gengiva () Sim () Não

Doença renal crônica/ nefropatia diabética () Sim () Não

Úlcera nos pés ou amputação de algum membro? () Sim () Não

Apresenta algum exame?

7) Você tem alguma Doença musculoesquelética (por exemplo: artrite, artrose, tendinite, etc...): () Sim

() Não - Qual (is)?

8) Você tem alguma outra doença que ainda não me relatou? () Sim () Não - Qual (is)?

9) Você já internou para algum procedimento ou realizou cirurgias anteriores? (motivo/ qual tipo/data):

10) Avaliação Sociodemográfica

Instruções: As informações desta sessão são necessárias para que possamos entender as características dos participantes deste estudo. Por esta razão, é muito importante que você responda a todas estas perguntas. Suas respostas permanecerão confidenciais.

1. Você estudou até qual série? _____.

Isso totaliza quantos anos de estudo? _____ anos

Qual é o seu grau de escolaridade?

APÊNDICE C

INCREMENTAL SHUTTLE WALKING TEST

Data: ____/____/____ Horário: _____

Nome: _____ Idade: _____ anos Sexo: () M () F

Altura: _____ cm Massa: _____ Kg Glicemia: _____ mg/dL PA (sentado-reposo): _____

FC máxima prevista $[210 - (0,65 \times \text{idade})]$: _____ bpm \rightarrow 85% _____ bpmFórmula ISWT prev: $347,7 - (7,2 \times \text{idade (anos)}) - (3 \times \text{peso (kg)}) + (472,3 \times \text{altura (m)}) + (137,2 \times \text{sexo}^*)$ (*atribuir 1 para o sexo masculino e 0 para o sexo feminino)

Previsto = _____ metros Uso de insulina: _____

Níveis	Vel. (m/s)	Vel. (mph)	Vel. (Km/H)	FC Bp m	PA mmHg <u>em pé</u>	PSE	Nº de voltas previstas	Nº de voltas realizadas
Repouso	X	X	X				X	
1	0,50	1,12	1,80				3	
2	0,67	1,50	2,41				4	
3	0,84	1,80	2,89				5	
4	1,01	2,26	3,63				6	
5	1,18	2,64	4,24				7	
6	1,35	3,02	4,86				8	
7	1,52	3,40	5,47				9	
8	1,69	3,78	6,08				10	
9	1,86	4,16	6,69				11	
10	2,03	4,54	7,30				12	
11	2,20	4,92	7,92				13	
12	2,37	5,30	8,53				14	
Final	X	X	X				92	
1' Rec								
2' Rec								

Distância percorrida: _____ m % do previsto: _____ Glicemia final: _____ mg/dL

Tempo total do teste: _____ Motivo de interrupção: _____

Obs: _____ Avaliador: _____

Instruções:

- Fique atento aos critérios descritos no anexo 1 do manual para não realizar/ iniciar o teste com relação aos níveis glicêmico e pressórico.
- O trajeto deve ser identificado por dois cones inseridos a 0,5m de cada extremidade para evitar a mudança bruscas de direção.
- Explicação para o paciente - Padronizada e reproduzida antes do início do teste:
*“Agora você vai fazer um teste para avaliar sua capacidade funcional. Você vai ter que andar de um cone ao outro conforme os sinais sonoros. Toda vez que tocar um sinal você vai até o outro cone, dá a volta atrás dele e fica esperando do lado, marchando no lugar, até um próximo sinal. A cada minuto vai aumentar a velocidade, mas eu irei avisar toda vez que aumentar a velocidade. A qualquer momento você pode pedir pra parar o teste, se sentir qualquer coisa, dor no peito, falta de ar, muito cansado, tonteira...
 Eu vou começar mostrando o primeiro minuto pra você. Não pode correr, se caso tocar o próximo sinal e você não tiver chegado no cone, a gente para o teste. Quando parar o teste você deve ficar marchando no lugar para que eu possa aferir sua PA.”*
- Mostrar o primeiro estágio e a primeira volta do segundo estágio
- Alcançar o cone antes do sinal - instruídos a permanecer até que o sinal indicasse que eles poderiam prosseguir (marchar no lugar)
- O avaliador só vai até o paciente no final da última volta de cada estágio para anotar a FC
- Não é dado nenhum incentivo. O único contato verbal é dado a cada minuto para aumentar um pouco a velocidade da caminhada

Interrupção: Sintoma limitante para manter a velocidade requerida ou

- a) Se o paciente não conseguiu completar um percurso no tempo permitido (estava a mais de 0,5 m de distância do cone quando o bip tocou) – NÃO CONTAR ESSA VOLTA
 - b) Obtenção de 85% da frequência cardíaca máxima prevista [$210 - (0-65 \times \text{idade})$]
- Ao final do teste, medir imediatamente, PA, FC e Borg. (Paciente marchando no lugar).

APÊNDICE D

Ficha de avaliação: VFC Repouso/ Testes de Função autonômica

Participante(código): _____ Data: ____/____/____

Avaliadores: _____

- Restrição à cafeína (12 horas): () sim () não - Horário da última ingestão: _____

- Restrição ao álcool (24 horas): () sim () não - Horário da última ingestão: _____

- Restrição a exercícios físicos extenuantes (24 horas): () sim () não - Tempo, tipo e duração do exercício: _____

- Horário da última refeição: _____ teve boa noite de sono () sim () não

Temperatura sala:

Umidade:

(1) Frequência respiratória em repouso (após 10 minutos de repouso): _____

(Será realizada a contagem com o participante deitado, durante o período de repouso)

(2) VFC Repouso

Hora de início: ____:____ Hora final: ____:____ Duração: ____:____

(Essas informações serão coletadas do monitor do relógio, ao final da coleta do repouso)

(3) Avaliação da resposta imediata da frequência cardíaca e da PA ao ficar de pé

-Medida da PA com participante deitado (braço direito): _____ mmHg

(Com o voluntário ainda deitado, iniciar a gravação dos iRR, aguardar 1 minuto e pedir a ele para ficar de pé)

-Anotar o minuto: segundos em que colocou o pé no chão: ____:____

- 00min:30 seg após colocar o pé no chão, iniciar a aferição da PA no braço direito pelo método auscultatório e anotar o valor medido abaixo.

- Medida da PA no 1º minuto após ficar em pé (braço direito): _____ mmHg

- Finalizar a gravação dos iRR

- Hora de início: ____:____ Hora final: ____:____ Duração: ____:____

(Essas informações serão coletadas do monitor do relógio, ao final da coleta com voluntário em pé)

- 1min:30seg após colocar o pé no chão, iniciar a aferição da PA no braço direito pelo método auscultatório e anotar o valor medido abaixo.

- Medida da PA no 2º minuto após ficar em pé (braço direito): _____ mmHg

- Resultado (diferença das pressões sistólicas deitado e em pé): _____ mmHg
- iRR 15° bpm: _____ ms - iRR 16° bpm: _____ ms
 - iRR 30° bpm: _____ ms - iRR 31° bpm: _____ ms
 - Encurtamento Intervalo iRR entre o 15° e 16° bpm: _____ ms
 - Alongamento Intervalo iRR entre o 30° e 31° bpm: _____ ms
 - Resultado final (Razão 30/15): _____ ms

(4) Avaliação da frequência cardíaca durante a respiração profunda

Iniciar a gravação dos iRR e aguardar 20 seg

- Anotar o minuto: segundos de início da inspiração 1: ____:____
- Anotar o minuto: segundos de início da expiração 1: ____:____
- Menor iRR inspiração: _____ ms - Maior iRR expiração: _____ ms
- Anotar o minuto: segundos de início da inspiração 2: ____:____
- Anotar o minuto: segundos de início da expiração 2: ____:____
- Menor iRR inspiração: _____ ms - Maior iRR expiração: _____ ms
- Anotar o minuto: segundos de início da inspiração 3: ____:____
- Anotar o minuto: segundos de início da expiração 3: ____:____
- Menor iRR inspiração: _____ ms - Maior iRR expiração: _____ ms
- Anotar o minuto: segundos de início da inspiração 4: ____:____
- Anotar o minuto: segundos de início da expiração 4: ____:____
- Menor iRR inspiração: _____ ms - Maior iRR expiração: _____ ms
- Anotar o minuto: segundos de início da inspiração 5: ____:____
- Anotar o minuto: segundos de início da expiração 5: ____:____
- Menor iRR inspiração: _____ ms - Maior iRR expiração: _____ ms
- Anotar o minuto: segundos de início da inspiração 6: ____:____
- Anotar o minuto: segundos de início da expiração 6: ____:____
- Menor iRR inspiração: _____ ms - Maior iRR expiração: _____ ms
- Finalizar a gravação do iRR
- Hora de início: ____:____ Hora final: ____:____ Duração: ____:____

(Essas informações serão coletadas do monitor do relógio, ao final da coleta)

- Resultado final (média da diferença da frequência cardíaca máxima e mínima dos 6 ciclos): _____ ms

(5) Avaliação da resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva

- Iniciar a gravação dos iRR e aguardar 30 seg

Manobra 1:

- Hora de início _____:_____
- Hora final (15 segundos após o início da pressão expiratória): _____:_____
- Hora recuperação (15 segundos após o término da pressão expiratória): _____:_____
- Finalizar a gravação do iRR
- Hora de início: _____:_____ Hora final: _____:_____ Duração: _____:_____

(Essas informações serão coletadas do monitor do relógio, ao final da coleta)

- Duração do maior iRR após a manobra (bradicardia): _____ms
- Duração do menor iRR no esforço (taquicardia): _____ms
- Resultado (Razão entre BRADICARDIA e TAQUICARDIA): _____

Manobra 2:

- Hora de início _____:_____
- Hora final (15 segundos após o início da pressão expiratória): _____:_____
- Hora recuperação (15 segundos após o término da pressão expiratória): _____:_____
- Finalizar a gravação do iRR
- Hora de início: _____:_____ Hora final: _____:_____ Duração: _____:_____

(Essas informações serão coletadas do monitor do relógio, ao final da coleta)

- Duração do maior iRR após a manobra (bradicardia): _____ms
- Duração do menor iRR no esforço (taquicardia): _____ms
- Resultado (Razão entre BRADICARDIA e TAQUICARDIA): _____

Manobra 3:

- Hora de início _____:_____
- Hora final (15 segundos após o início da pressão expiratória): _____:_____
- Hora recuperação (15 segundos após o término da pressão expiratória): _____:_____
- Finalizar a gravação do iRR
- Hora de início: _____:_____ Hora final: _____:_____ Duração: _____:_____

(Essas informações serão coletadas do monitor do relógio, ao final da coleta)

- Duração do maior iRR após a manobra (bradicardia): _____ms
- Duração do menor iRR no esforço (taquicardia): _____ms
- Resultado (Razão entre BRADICARDIA e TAQUICARDIA): _____

- Hora de início: _____:_____ Hora final: _____:_____ Duração: _____:_____

(Essas informações serão coletadas do monitor do relógio, ao final das manobras)

- Resultado final (média das três tentativas): _____ms

(6) Avaliação da pressão arterial à preensão manual sustentada

- Valor da contração voluntária máxima (CVM): _____ kg/f - Valor de 30% da CVM: _____ kg/f

- Iniciar a gravação dos iRR e aguardar 30 seg

- Realizar três medidas sequenciais da PA no braço não dominante, pelo método auscultatório, com o voluntário sentado e anotar os valores aferidos abaixo.

- Medida 1: _____ mmHg

- Medida 2: _____ mmHg

- Medida 3: _____ mmHg

- Iniciar a contração voluntária a 30% da CVM e aguardar 30seg para início das 3 aferições sequenciais da PA no braço não dominante

- Medida 1: _____ mmHg

- Medida 2: _____ mmHg

- Medida 3: _____ mmHg

- Finalizar a gravação do iRR

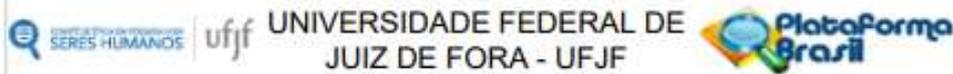
- Hora de início: ____:____ Hora final: ____:____ Duração: ____:____

(Essas informações serão coletadas do monitor do relógio, ao final da coleta)

- Resultado final (diferença entre a maior pressão diastólica durante o esforço e a média das 3 pressões diastólicas determinadas durante o repouso): _____ mmHg

ANEXO 1

PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Modulação autonômica cardíaca em repouso e em resposta ao exercício em indivíduos normoglicêmicos, com pré-diabetes e diabetes tipo 2

Pesquisador: Tiago Peçanha de Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 67245023.5.0000.5147

Instituição Proponente: FACULDADE DE FISIOTERAPIA UFJF DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.090.527

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

"O presente estudo caracteriza-se como observacional com desenho transversal e será realizado após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Serão elegíveis para o presente estudo indivíduos sem diagnóstico de diabetes mellitus (DM), indivíduos com pré-diabetes e indivíduos com DM tipo II. A amostra do estudo será de conveniência e os participantes serão recrutados na comunidade em geral por meio de divulgação ampla e busca ativa por divulgação em mídias sociais. Adicionalmente, será realizado convite de participação aos indivíduos do estudo "Efeito da reabilitação associada a uma intervenção educativa no conhecimento e mudança de comportamento em pacientes com pré-diabetes e diabetes: estudo multicêntrico", estudo este do qual a discente Deysiane Peres faz parte da equipe e tem a liderança da Professora Lillian Pinto da Silva, que também faz parte do presente projeto. O contato com estes potenciais participantes será feito no momento da participação destes no "estudo multicêntrico", e os participantes que estiverem dispostos a participar do presente estudo serão contactados via telefone a posteriori. Os indivíduos recrutados serão divididos em 3 grupos: indivíduos normoglicêmicos (i.e., sem diagnóstico de DM), indivíduos com pré-diabetes e indivíduos com DM tipo II. Estes grupos serão pareados quanto as variáveis idade,

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS. Data prevista para o término da pesquisa: 30/09/2024

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N	CEP: 36.036-900
Bairro: SAO PEDRO	
UF: MG	Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3786	E-mail: cep.propp@ufjf.br

ANEXO 2

QUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FISICA

FORMA CURTA

Nome: _____ Data: ____/____/____

Idade : _____ Sexo: F () M ()

Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não

Quantas horas você trabalha por dia:

Quantos anos completos você estudou: _____

De forma geral sua saúde está:

() Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

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 quão ativos nos somos em relação a pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **NORMAL**, **USUAL** ou **HABITUAL**. 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 de uma semana normal, você realiza atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginastica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em

casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar **BASTANTE** ou aumentem **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

1b. Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades por dia?
horas: _____ Minutos: _____

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

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

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

horas: _____ Minutos: _____

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha 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

3b. Nos dias em que você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gasta caminhando por dia?

horas: _____ Minutos: _____

4a. Estas últimas perguntas são em relação ao tempo que você gasta sentado ao todo no trabalho, em casa, na escola ou faculdade e durante o tempo livre. Isto inclui o tempo que você gasta sentado no escritório ou estudando, fazendo lição de casa, visitando amigos, lendo e sentado ou deitado assistindo televisão.

Quanto tempo por dia você fica sentado em um dia da semana? horas: _____ Minutos: _____

4b. Quanto tempo por dia você fica sentado no final de semana? horas: _____ Minutos: _____