



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Larissa Morete Caieiro da Costa

**Alterações da hemodinâmica vascular
(rigidez e complacência) em pacientes
diabéticos tipo 2 com e sem neuropatia
autônômica cardiovascular**

**São José do Rio Preto
2023**

Larissa Morete Caieiro da Costa

Alterações da hemodinâmica vascular (rigidez e complacência) em pacientes diabéticos tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do título de Mestre no curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Eixo temático: Medicina e Ciências Correlatas.

Orientador: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo

Coorientadora: Profa. Dra Lúcia Helena Bonalume

Tacito

**São José do Rio Preto
2023**

Costa, Larissa Morete Caieiro da
Alterações da hemodinâmica vascular (rigidez e complacência)
em pacientes diabéticos tipo 2 com e sem neuropatia autonômica
cardiovascular/ Larissa Morete Caieiro da Costa
São José do Rio Preto, 2023.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do
Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo

Coorientadora: Profa. Dra Lúcia Helena Bonalume Tacito

Palavras-Chaves: Neuropatia Autonômica Cardiovascular;
Diabetes Mellitus; Variabilidade Frequência Cardíaca;
Hemodinâmica Vascular.

Larissa Morete Caieiro da Costa

Alterações da hemodinâmica vascular (rigidez e complacência) em pacientes diabéticos tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular

BANCA EXAMINADORA
DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo
Coorientadora: Profa. Dra Lúcia Helena Bonalume Tacito

1º Examinador:_____

2º Examinador:_____

Suplentes:_____

São José do Rio Preto, 12 de abril de 2023.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	I
Agradecimentos.....	II
Agradecimento Especial.....	III
Epígrafe.....	IV
Lista de Figuras.....	V
Lista de Tabelas e Quadros.....	IX
Lista de Abreviaturas.....	X
Resumo.....	XIII
Abstract.....	XV
1.Introdução.....	1
1.1 Justificativa.....	8
2.Objetivo.....	9
3. Hipótese.....	10
4. Casuística e Métodos.....	11
4.1. Casuística.....	11
4.1.1- Critérios de Inclusão.....	12
4.1.2- Critérios de exclusão.....	12
4.2 Métodos.....	13
4.2.1- Dados Antropométricos.....	15
4.2.2 Coleta de dados bioquímicos.....	14
4.2.2.1 Glicemia em jejum e hemoglobina glicosilada.....	14
4.2.2.2 Perfil lipídico.....	14
4.2.2.3 Função renal.....	15
4.2.3 Medida da pressão arterial.....	15
4.2.4 Medida da pressão sistólica central.....	16
4.2.5 Avaliação da função autonômica.....	18
4.2.5.1 Análise no domínio do tempo.....	20
4.2.5.2 Análise no domínio da frequência.....	21
4.2.5.3. Análise da VFC por métodos geométricos.....	23
4.2.5.4 Variabilidade da frequência cardíaca na avaliação da função do sistema nervoso autônomo.....	25
4. 2. 5. 5. Índice do sistema nervoso parassimpático (SNP).....	26
4.2.5.6. Índice do sistema nervoso simpático (SNS).....	28
4.2.6 Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).....	30
4.2.7 Registro eletrocardiográfico contínuo sistema <i>HOLTER</i>	30
4.2.8 Ecocardiograma.....	30
4.3. Desenho do estudo.....	31
5. Análise Estatística	32
6. Resultados	33

6.1 Dados demográficos clínicos e antropométricos.....	33
6.2 Características hemodinâmicas.....	36
6.3 Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).....	37
6.4 Hemodinâmica central e velocidade da onda de pulso.....	38
6.5 Avaliação da atividade autonômica utilizando o índice do sistema nervoso parassimpático (SNP).....	39
6.6 Avaliação da atividade autonômica utilizando o índice do sistema nervoso simpático (SNS).....	40
6.7 Análise no domínio do tempo.....	41
6.8 Análise no domínio da frequência.....	45
6.9 Análise da VFC por métodos geométricos.....	51
6.10 Correlação entre índice SNS e hemodinâmica vascular.....	53
6.11. Correlação entre índice SNP e hemodinâmica central (pressão sistólica central e velocidade de onda de pulso).....	54
6.12. Correlação entre índice SNS e hemodinâmica central (pressão sistólica central e velocidade de onda de pulso).....	55
6.13.. Correlação entre índice SNS e hemodinâmica central (pressão sistólica central e velocidade de onda de pulso).....	56
7.	
Discussão.....	547
8. Conclusões.....	63
9. Referências Bibliográficas.....	64
10. Anexos.....	75
Anexo I – Termo de Consentimento.....	75
Anexo II – Aprovação do Comitê de Ética.....	79

A **Deus**,
por toda força e sabedoria dada durante todo percurso.

Aos meus pais **Fátima e Roberto Caieiro**,
Por todo apoio e incentivo dado ao longo de toda minha formação profissional e, por
sempre acreditarem em todos meus sonhos.

Ao meu irmão **João Lucas**,
por me enxergar como exemplo e a quem quero sempre ser motivo de inspiração.

Ao meu marido **Alexandre**,
que nunca me deixou desistir. Que sempre esteve ao meu lado ajudando nas horas mais
difíceis.

A **Deus**, em primeiro lugar.

Aos meus pais **Fatima e Caieiro**, irmão **João Lucas** e marido **Alexandre**, a quem já dediquei essa tese.

A toda **equipe do Ambulatório de Hipertensão Arterial Resistente** pela cooperação e aprendizado.

À **equipe do ambulatório de Diabetes do serviço de Endocrinologia da FAMERP** por tanto ajudar na triagem dos pacientes para o estudo.

Aos Colaboradores do Hospital de Base e Ambulatório de Especialidades pelo suporte e exímio trabalho que desempenham, em especial, ao **Sr. Claudio** que oferece todo suporte necessário ao Ambulatório de Hipertensão Arterial Resistente.

À **Banca de Qualificação** que teceram comentários valiosos.

À **Banca de Defesa** pelo tempo e atenção dedicada.

À **Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP** que por 12 anos foi a minha “casa”, por ser referência e pela oportunidade.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FAMERP** e todos os seus colaboradores, pela oportunidade oferecida, atenção, eficiência e auxílio necessários.

A todos os **Professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FAMERP**, pelos ensinamentos essenciais para minha formação teórica neste período.

Aos meus **grandes professores da residência de Endocrinologia e Metabologia** da FAMERP, que sempre me inspiraram e que tanto me ensinaram.

Aos **meus professores e chefes da residência de Clínica Médica da FAMERP**, a que considero minha grande primeira especialidade e onde aprendi enxergar a medicina de forma mais humana.

A todos os **meus professores da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto** que sem os ensinamentos durante seis anos, eu não teria conseguido chegar até aqui.

A todos os **pacientes**, os quais me fazem buscar incessantemente o conhecimento e aperfeiçoamento.

Aos meus orientadores:

Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo e Profa. Dra Lúcia Helena

Bonalume Tacito

Pela oportunidade dada em realizar mais essa conquista e sonho.
Por toda dedicação e empenho em me ajudarem quando eu estava me
sentindo perdida.

Pelos ensinamentos não somente científicos, mas, também de vida.

Pelas palavras amigas, de conforto e de sabedoria.

Pelas horas em que deixaram tudo de lado para me orientarem.

Nem todas as palavras “obrigada” do mundo seriam capazes de transmitir a
minha verdadeira gratidão a vocês.

Meu muito obrigada!

“O êxito da vida não se mede pelo caminho que você conquistou, mas sim pelas dificuldades que superou no caminho.”

Abraham Lincoln

“O segredo, querida Alice, é rodear-se de pessoas que te façam sorrir o coração. É então, e só então, que você estará no país das maravilhas.”

Lewis Cannoll – Alice nos país das maravilhas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Progressão da Neuropatia Autonômica Cardiovascular – NAC.....	2
Figura 2: Resumo dos mecanismos que relacionam a hiperglicemia às complicações microvasculares, como a neuropática autonômica cardiovascular em pacientes com diabetes.....	5
Figura 3: Dispositivo SphygmoCor® utilizado para avaliação não-invasiva da hemodinâmica central	17
Figura 4: Resultados obtidos por meio de avaliação hemodinâmica por meio de Sphygmocor® - registro do estudo.....	18
Figura 5. Sinal do ECG com suas respectivas ondas eletrocardiográficas (onda P, complexo QRS, onda T) e intervalo RR.....	18
Figura 6: Frequencímetro (heart rate sensor) Polar® H7 utilizado na avaliação da variabilidade da frequência cardíaca.....	19
Figura 7: Frequencímetro posicionado sobre o processo xifóide e captação do sinal eletrocardiográfico em tempo real- registro do estudo	20

Figura 8: Apresentação de resultados obtidos por meio de análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo registro do estudo.....	21
Figura 9: Resultado obtido em exame no domínio da frequência – registro do estudo.....	22
Figura 10: Análise da variabilidade de frequência cardíaca (VFC) no domínio da frequência (espectral). Adaptado de Fischer e cols. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2017.....	23
Figura 11: Índice triangular obtido por meio de registro da variabilidade da frequência cardíaca – registro do estudo	24
Figura 12: Plotagem de Poincare obtida por meio de registro da variabilidade da frequência cardíaca – registro do estudo	25
Figura 13: Índice do sistema nervoso parassimpático (SNP).....	28
Figura 14: Índice do sistema nervoso parassimpático (SNP).....	29
Figura 15: Desenho do Estudo. DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.....	31
Figura 16: Avaliação da atividade autonômica utilizando o índice do sistema nervoso parassimpático (SNP).....	40

Figura 17: Avaliação da atividade autonômica utilizando o índice do sistema nervoso simpático (SNS).....	41
Figura 18: Frequência cardíaca média durante monitorização da variabilidade da frequência.....	42
Figura 19: Variabilidade RR durante monitorização da frequência cardíaca.....	42
Figura 20: Desvio padrão dos intervalos RR durante monitorização da frequência cardíaca.....	43
Figura 21: Raiz quadrada do desvio padrão dos intervalos RR (NN) durante monitorização da frequência cardíaca.....	44
Figura 22: Comparação da porcentagem das diferenças sucessivas entre intervalos RR (NN) adjacentes superiores a 50 ms em relação ao total de RR normais durante monitorização da frequência cardíaca.....	45
Figura 23: Análise da VFC no domínio da frequência, baseada na função da densidade espectral do tacograma. O componente espectral de muito baixa frequência (VLF) $\leq 0,04$ Hz foi comparado nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos.....	46

Figura 24: Análise da VFC no domínio da frequência, baseada na função da densidade espectral do tacograma. O componente espectral de muito baixa frequência (LF) 0,04-0,15 Hz foi comparado nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos.....	47
Figura 25: Análise da VFC no domínio da frequência, baseada na função da densidade espectral do tacograma. O componente espectral de muito baixa frequência (HF) >0,15 Hz foi comparado nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos.....	48
Figura 26: Análise da VFC no domínio da frequência, baseada na função da densidade espectral do tacograma utilizando a potência LF em unidades normalizadas (LF u.n.).....	49
Figura 27: Análise da VFC no domínio da frequência, baseada na função da densidade espectral do tacograma utilizando a potência HF em unidades normalizadas (HF u.n.).....	50
Figura 28: Razão LF/HF (ms ²) / HF (ms ²).....	51
Figura 29: Comparação do índice triangular (RRtri). Número total de intervalos RR dividido pela altura do histograma de todos os intervalos RR nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos.....	52
Figura 30: Comparação da interpolação triangular de histograma de intervalos NN (TINN) nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos.....	53

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1: Características Clínicas expressos em média e desvio padrão.....	34
Tabela 2: Características clínicas Grupo1 DM < 10 anos Grupo 2 DM > 10 anos.....	35
Tabela 3: Características bioquímicas.....	36
Tabela 4: Características hemodinâmicas.....	37
Tabela 5: Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) 24 h.....	38
Tabela 6: Hemodinâmica central.....	39
Tabela 7: Correlação entre índice SNP e hemodinâmica vascular (MAPA).....	54
Tabela 8: Correlação entre índice SNS e hemodinâmica vascular (MAPA).....	55
Tabela 9: Correlação entre índice SNP e hemodinâmica vascular (pressão sistólica central e velocidade de onda de pulso)	56
Tabela 10: Correlação entre índice SNS e hemodinâmica vascular (pressão sistólica central e velocidade de onda de pulso)	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Aix: aumentagtion index ou índice de incremento

AGEs: Produtos da glicação avançada

ANP: peptídeo natriurético atrial

BB: betabloqueador

BCC: bloqueador dos canais de cálcio

BNP: peptídeo natriurético cerebral

BRA: bloqueador do receptor de angiotensina 2

CT: colesterol total

DCNT: doença crônica não transmissível

DCV: doença cardiovascular

DM: diabetes mellitus

DM1: diabetes mellitus tipo 1

DM2: diabetes mellitus tipo 2

DRC: doença renal crônica

DT: diurético tiazídico

FAMERP: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

FC: frequência cardíaca

HA: hipertensão arterial sistêmica

HAR: hipertensão arterial resistente

HAR-BB: hipertensão arterial resistente em uso de betabloqueador

HAR-C: hipertensão arterial resistente controlada

HAR-NC: hipertensão arterial resistente não controlada

HAR-Ref: hipertensão arterial resistente refratária

HDL: lipoproteína de alta intensidade

HF: componente de alta frequência

HRV: heart rate variability – variabilidade da frequência cardíaca

HTN: hipertensão arterial

IAS: sympathetic nervous system index ou índice de atividade do sistema nervoso simpático

IAP: parasympathetic nervous system index ou índice de atividade do sistema nervoso parassimpático

iDDP4: inibidor da enzima DDP4.

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina

IMC: índice de massa corpórea

iSGLT2: inibidor da SGLT2

LDL: lipoproteína de baixa densidade

LF: componente de baixa frequência

MRPA: monitorização residencial da pressão arterial

MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial

NAC: neuropatia autonômica cardiovascular

NAD: neuropatia autonômica diabética

NO: óxido nítrico

PA: pressão arterial

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média

PAS: pressão arterial sistólica

PCR: proteína C reativa ultrasensível

PP: pressão de pulso

PSC: pressão sistólica central

pNN50: porcentagem das diferenças sucessivas entre intervalos

NN RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças de intervalos RR sucessivos

RAGEs: Receptores dos AGEs

RELAÇÃO A/C: Relação Albumina/Creatinina

RR: recurrence rate ou taxa de recorrência

SARS-CoV-2: doença causada pelo vírus corona

SDANN: desvio padrão da média de intervalos NN em todos os segmentos de 5 minutos de um registro contínuo do eletrocardiograma de 24 horas

SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais, num intervalo de tempo (expresso em ms)

SNA: sistema nervosa autônomo

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

SNS: sistema nervoso simpático

SNP: sistema nervoso parassimpático

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada

ULF: componente de ultrabaixa frequência

VFC: variabilidade da frequência cardíaca

VLF: componente de muito baixa frequência

VOP: velocidade da onda de pulso

Introdução. A Neuropatia Autonômica Cardiovascular (NAC) é uma importante complicação do Diabetes Mellitus (DM) e hipertensão arterial (HA), pois a sua presença está associada a pior prognóstico e declínio da qualidade de vida. Porém, mesmo com alta prevalência e importante impacto sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular; essa condição clínica é subdiagnosticada. **Objetivo:** Avaliar a relação entre duas complicações severas do Diabetes Mellitus tipo 2 - a neuropatia autonômica e as alterações hemodinâmicas (rigidez e complacência arterial), utilizando o teste de avaliação de neuropatia autonômica cardiovascular proposta por Ewing, avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e a avaliação da mecânica vascular (rigidez arterial). **Casuística e Métodos:** Oitenta e um pacientes foram divididos em dois grupos, 1) pacientes com duração de DM menor que 10 anos (Grupo DM<10 anos – N=50); 2) pacientes com duração de DM maior que 10 anos (Grupo DM>10 anos – N=31) submetidos à avaliação da função autonômica por meio da variabilidade da frequência cardíaca e, da hemodinâmica vascular por meio da velocidade da onda de pulso (VOP), utilizando o aparelho SphygmoCor. **Resultados:** Na análise descritiva observou-se maior prevalência do gênero feminino e associação do DM com outras comorbidades como dislipidemia, tabagismo, etilismo e sedentarismo. Em relação às características bioquímicas não tiveram diferença, exceto a análise de relação albumina/creatinina que no grupo 2 foi de 54 mg/g ($p=0,007$). Analisando as características hemodinâmicas centrais: Pressão arterial sistólica central, Augmentation Index (AI e AI 75%) e Velocidade da Onda de Pulso, não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,846$, $p=0,279$, $p=-0,554$). Na Avaliação da atividade autonômica encontramos valores de índice SNP negativos em relação à média populacional para mesma faixa etária, isto é, 0,86 DP abaixo da média no grupo DM < 10 anos e 1,27 DP abaixo da média no grupo DM > 10 anos. Entretanto, em comparação entre os grupos DM < 10 anos versus DM > 10 anos não mostrou diferença estatística ($p = 0,27$). Os valores de índice SNS estão aumentados em relação à média populacional para mesma faixa etária, estando 1,64 DP acima da média no grupo DM < 10 anos e 2,86 DP acima da média no grupo DM > 10 anos. Todavia a comparação deste parâmetro entre os grupos DM < 10 anos versus DM > 10 anos não mostrou

diferença estatística ($p = 0,22$). A análise de regressão linear entre o índice SNS e os valores pressóricos registrados no MAPA em ambos os grupos mostraram baixos/moderados índices de correlação entre aumento da atividade do sistema simpático e valores de pressão arterial nos diferentes períodos de monitorização, exceto para PAD que mostrou importante correlação entre elevação da PAD em vigília e aumento do tônus simpático ($r = 0,45$, $p = 0,003$). **Conclusões:** Os resultados deste trabalho confirmam a presença de disfunção autonômica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com história de diagnóstico há menos de 10 ou mais de 10 anos. A gravidade da disfunção do sistema parassimpático e do sistema nervoso simpático, resulta do tempo de exposição à doença e descontrolo glicêmico. Alterações estruturais como rigidez arterial e alteração da hemodinâmica central não se correlacionaram com alterações do desempenho da função autonômica neste estudo. Porém, este estudo, mostrou elevação significativa da PAD em vigília registrada durante monitorização ambulatorial da PA (MAPA), o que pode estar associada ao aumento da ativação simpática constante.

Palavras-Chave: Neuropatia Autonômica Cardiovascular; Diabetes Mellitus; Variabilidade Frequência Cardíaca; Hemodinâmica Vascular.

Introduction. Cardiovascular Autonomic Neuropathy (CAN) is an important complication of Diabetes Mellitus (DM) and hypertension (AH), since its occurrence is associated with worse prognosis and reduced quality of life, but even with high prevalence and important impact on cardiovascular morbidity and mortality; this clinical condition is underdiagnosed. **Objective:** To evaluate the relationship between two severe complications of type 2 Diabetes Mellitus - autonomic neuropathy and hemodynamic changes (arterial stiffness and compliance) using the Ewing's cardiovascular autonomic neuropathy assessment test, heart rate variability assessment, and vascular mechanics assessment (arterial stiffness). **Casuistic and Methods:** Eighty-one patients were divided into two groups, 1) patients with DM duration less than 10 years (DM Group <10 years - N=50); 2) patients with DM duration greater than 10 years (DM Group >10 years - N=31) submitted to the evaluation of autonomic function through heart rate variability and, vascular hemodynamics through pulse wave velocity (PWV), using the SphygmoCor device. **Results:** According to descriptive analysis, it was observed a higher prevalence of female gender and association of DM with other comorbidities such as dyslipidemia, smoking, alcoholism and sedentary lifestyle. Regarding the biochemical characteristics had no difference, except the analysis of albumin/creatinine ratio that in group 2 was positive, with a result of 54 mg/g ($p=0.007$). Analyzing the central hemodynamic characteristics: Central systolic arterial pressure, Augmentation Index (AI and AI 75%) and Pulse wave velocity, there was no statistical difference between groups ($p=0.846$, $p=0.279$, $p=-0.554$). In the evaluation of autonomic activity we found negative SNP index values in relation to the population mean for the same age group, that is 0.86 SD below the mean in the group DM < 10 years and 1.27 SD below the mean in the group DM > 10 years. However, the comparison of this parameter between the groups DM < 10 years versus DM > 10 years showed no statistical difference ($p = 0.27$). The SNS index values are increased compared to the population mean for the same age group, that is 1.64 SD above the mean in the group DM < 10 years and 2.86 SD above the in the group DM > 10 years. However the comparison of this parameter between groups DM < 10 years versus DM > 10 years showed no statistical difference ($p = 0.22$). Linear regression

analysis between SNS index and blood pressure values recorded during ABPM in both groups showed low/moderate correlation indexes between increased sympathetic system activity and blood pressure values in the different monitoring periods, except for DBP that showed an important correlation between increased DBP in vigil and increased sympathetic tone ($r = 0.45$, $p = 0.003$). **Conclusions:** The results of this study have supported the presence of autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus with a history of diagnosis less than 10 or more than 10 years ago. The severity of dysfunction of the parasympathetic system and the sympathetic nervous system results from the time of exposure to the disease and glycemic uncontrol. Structural changes such as arterial stiffness and altered central hemodynamics did not correlate with changes in the performance of autonomic function in this study. However, this study, has showed significant elevation of the DBP at wakefulness recorded during ambulatory BP monitoring (ABPM), which may be associated to increased constant sympathetic activation.

KeyWords: Cardiovascular Autonomic Neuropathy; Diabetes Mellitus; Heart Rate Variability; Vascular Hemodynamics.

1. INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença crônica altamente prevalente no mundo e representa um dos maiores problemas de saúde pública do século XXI. As elevadas incidência e prevalência são atribuídas ao envelhecimento populacional e, especialmente, ao estilo de vida atual, caracterizado por inatividade física e hábitos alimentares que predisõem à obesidade e síndrome metabólica (1)

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2) e a International Diabetes Federation (2015), a prevalência do *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) alcança 8,8 % da população mundial. (3) No Brasil pesquisas apontam expansão de 5,3% (2006) para 7,6%, (2016,) podendo alcançar índices de 10,2% em algumas capitais. Índices que contribuem para um aumento significativo na morbimortalidade desses pacientes que comumente apresentam fatores de risco associados como excesso de peso e obesidade. (4)

A neuropatia diabética autonômica é a complicação mais freqüente e representa uma das suas complicações crônicas mais graves, diretamente relacionadas ao alto índice de mortalidade nos seus portadores, tornando os estudos a seu respeito de extrema importância. (5).

A prevalência da NAD tem estreita relação com o tempo da doença e a metodologia de investigação. Recentes evidências encontraram uma prevalência > 50% (6, 7). Sabe-se também, que essa manifestação é subdiagnosticada e pouco estudada.

As alterações neuropáticas afetam tanto o sistema nervoso somático quanto o autonômico e abrangem um grupo de deformações relacionadas à estrutura e funcionalidade das fibras nervosas, manifestando-se de formas variadas e diretamente relacionadas à fibra nervosa acometida. A neuropatia focal (forma menos frequente) é

usualmente aguda e autolimitada. Já, o acometimento difuso é consequência da exposição prolongada à hiperglicemia, caracterizada por polineuropatia sensitiva e motora simétrica e distal (PND), ou como neuropatia autonômica diabética (NAD) comprometendo vários órgãos e sistemas, entre esses o sistema cardiovascular, o trato gastrointestinal, geniturinário e ocular. Essas manifestações comprometem a qualidade de vida e sobrevivência dos pacientes, com aumento do risco cardiovascular (8).

O comprometimento do sistema autonômico cardiovascular no diabético (neuropatia autonômica cardiovascular - NAC), quando se manifesta, pode se apresentar de forma aguda ou crônica, reversível ou não e, corresponde à disfunção de um ou dos dois componentes do sistema nervoso autonômico (SNA), simpático ou parassimpático.

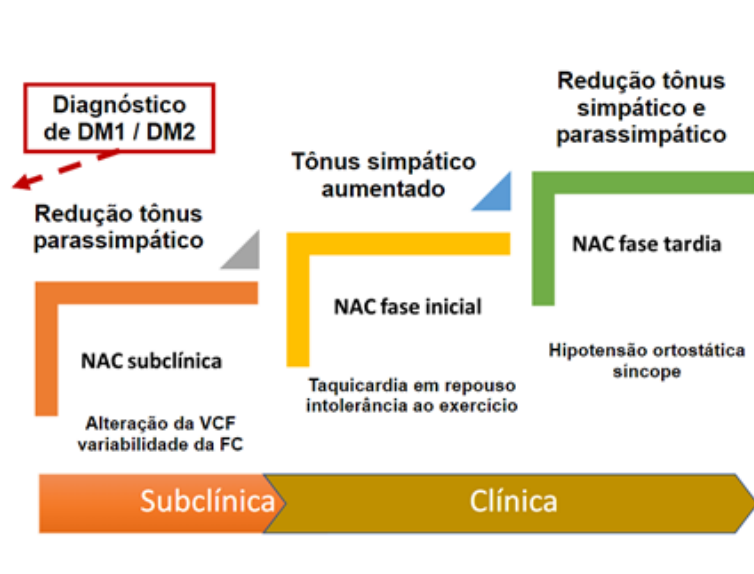


Figura 1. Progressão da Neuropatia Autonômica Cardiovascular – NAC (adaptado de Yugar-Toledo, Juan Carlos- Neuropatia autonômica cardiovascular em pacientes com Diabetes Mellitus e sem Diabetes Mellitus, 2019.(9)

A prevalência da NAC varia amplamente. Para DM1 foi registrada uma prevalência entre 17-66% e para DM2 31-73% (10). Variação justificada pela utilização de diferentes métodos de avaliação da NAC, amostras populacionais heterogêneas e presença de fatores de risco associados. A taxa de mortalidade em cinco anos nos pacientes com NAC em diabéticos é de 27% dos casos, contra 8% nos pacientes sem NAC (11-13).

A NAC manifesta-se por distúrbios funcionais ou condições clínicas, que envolvem desajustes de reflexos cardiovasculares, incapacidade de adaptação cardiovascular a diversas modificações funcionais às quais o organismo está sujeito, incapacidade para um adequado desempenho físico, disfunção miocárdica contrátil, disfunção elétrica do coração traduzida por arritmias, isquemia miocárdica silenciosa e morte súbita (14). A NAC aumenta com a idade e com a duração do diabetes, e sua presença está associada à retinopatia, nefropatia e neuropatia periférica.

Os testes diagnósticos alteram-se muito antes do aparecimento desses sintomas, e o risco da NAC aumenta com a duração do diabetes, o alcance do controle glicêmico e de forma concomitante do acometimento de outros sistemas e órgãos-alvos (15). São fatores de risco associados à NAC, duração do DM2, dislipidemia, hipertensão arterial, tabagismo e obesidade (16).

A fisiopatologia da neuropatia autonômica cardiovascular em pacientes com DM é complexa; resulta da interação entre controle glicêmico, duração do diabetes, valores de pressão arterial sistólica e diastólica, bem como morte neuronal relacionada à idade. No estudo DCCT, foi demonstrado que o fator isolado mais importante no desenvolvimento das complicações crônicas do DM - como a NAC - foi a hiperglicemia. Recentes avanços sobre o reconhecimento dos mecanismos moleculares e bioquímicos

que levam à neuropatia em pacientes com DM contribuíram para melhor compreensão dessa entidade.

A hipótese metabólica considera que a entrada excessiva de glicose nas células endoteliais e neuronais, estimula uma cascata de múltiplos mecanismos e vias metabólicas. Com isso advém aumento do estresse oxidativo que ocorre por desequilíbrio entre nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP) e sua forma reduzida (NADPH) - importante cofator da síntese de óxido nítrico (NO) –, consequentemente, diminuição da biodisponibilidade ON e redução da vasodilatação. Ainda, a hiperglicemia resulta em glicação não enzimática de proteínas (hemoglobina, albumina, lipoproteínas, fibrina e colágeno - AGEs) e expressão de fatores de crescimento que culminam com alterações estruturais do tecido nervoso e morte neuronal. A ligação dos AGEs com seus receptores (RAGEs) cria uma cascata crônica de inflamação e lesão tecidual, destruindo os mecanismos de controle autonômico. Outro importante mecanismo está relacionado a um aumento da atividade da aldolase redutase (importante regulador da via dos poliois), que leva a acúmulo de sorbitol e frutose, com depleção de mioinositol, associado à redução da síntese e do turnover de fosfoinositol. A depleção do mioinositol promove diminuição da velocidade de condução nervosa e sua suplementação pode reverter esta situação.

O componente vascular também se associa à perda das fibras mielinizadas características no DM devido à isquemia e hipóxia provocada pela doença vascular periférica subjacente, levando à redução do fluxo sanguíneo no tecido nervoso, associada aumento da resistência vascular, remodelamento vascular e disfunção endotelial.

Aumento de marcadores inflamatórios, como PCR, IL6, TNF α também tem sido associado à NAC. No entanto, a relação entre inflamação e NAC não é clara e pode ser

bidirecional. Vinik e cols. sugeriram que a resposta inflamatória é controlada por um circuito neural no qual o arco aferente consiste de nervos que detectam a lesão e transmitem a informação pelo nervo vago ao tronco encefálico, que, por sua vez, ativa as vias colinérgicas antinflamatórias que modulam esta resposta.

Estimulação parassimpática, via nervo vago, para o baço reduz a resposta inata do sistema imunológico e suprime a inflamação. Portanto, mudanças na atividade vagal devido à NAC podem ter um impacto na resposta inflamatória. Figura 2

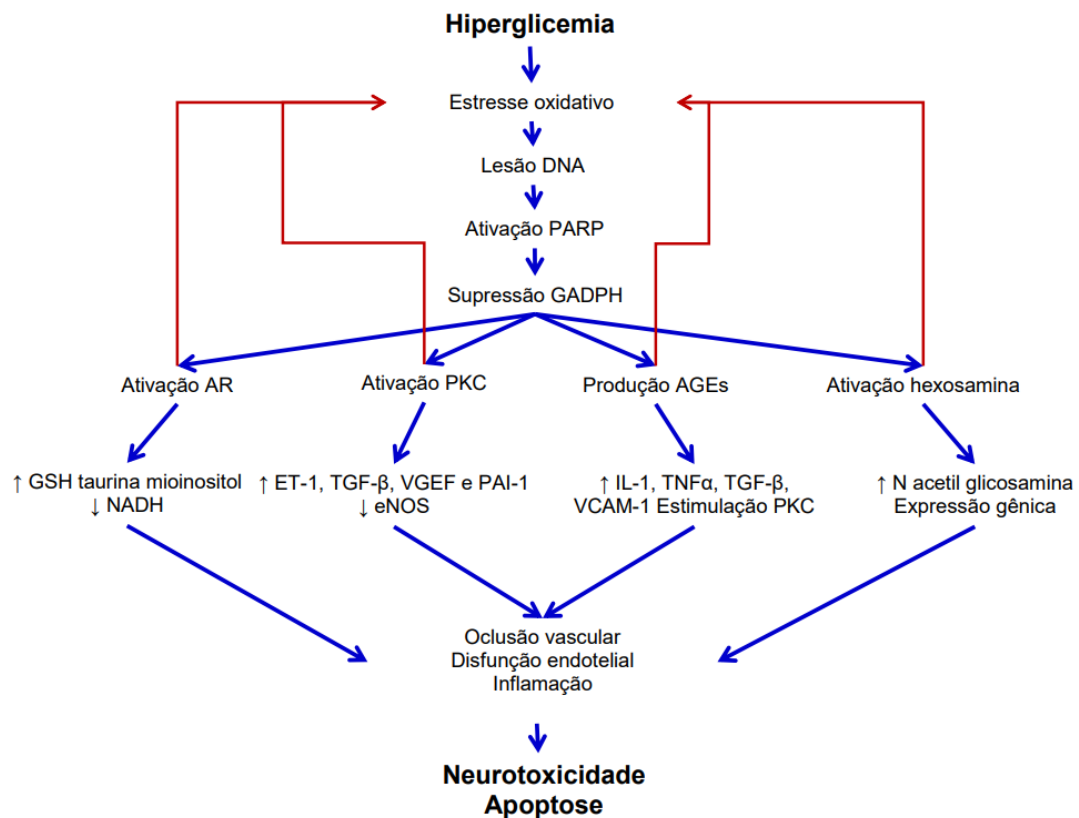


Figura 2. Resumo dos mecanismos que relacionam a hiperglicemia às complicações microvasculares, como a neuropática autonômica cardiovascular em pacientes com diabetes. (Adaptado de Agashe S. Review Methods DeBakey Cardiovasc J | 14 (4)

A primeira manifestação é, em geral, taquicardia de repouso e redução da variabilidade da frequência cardíaca (18). Posteriormente, a frequência cardíaca pode retornar ao normal, mas os ajustes fisiológicos são perdidos (19). A arritmia sinusal fásica (respiratória) está nitidamente comprometida em indivíduos diabéticos (20) e a tolerância ao exercício comprometida com redução da variabilidade dos ajustes da frequência cardíaca e da pressão arterial (21). Além disso, podem ser observadas redução da fração de ejeção, disfunção sistólica e diminuição do período de enchimento diastólico de ventrículo esquerdo por redução da complacência (22).

A hipotensão postural, definida como uma queda na pressão sistólica de pelo menos 20 mmHg ou na diastólica de 10 mmHg, dentro de três minutos, após a aquisição da posição ereta (15), é uma manifestação potencialmente grave que promove síncope postural. Resulta da disfunção das fibras vasomotoras simpáticas eferentes, principalmente, dos vasos esplâncnicos (23-25) e da diminuição da resistência vascular total que pode ser agravada pelo uso de antidepressivos tricíclicos e por episódios de diarreia (19).

Os pacientes com NAC podem desenvolver isquemia miocárdica silenciosa em função da deservação cardíaca. Alguns estudos sugerem que isso se dá pelo comprometimento das fibras sensitivas aferentes no sistema nervoso autônomo (10, 26).

Vários testes foram propostos para avaliar a função autonômica no sistema cardiovascular, como o comportamento da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC) diante de diferentes estímulos como a respiração, o exercício físico e as mudanças posturais (6, 18).

NAC subclínica é usualmente detectada por testes reflexos do sistema cardiovascular, os quais permitem detectar precocemente anormalidades na integridade parassimpática e simpática (5, 27-29)

São cinco os testes clássicos propostos por Ewing (18) considerados padrão ouro por sua fácil execução; não serem invasivos, segurança, sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade; indicados como método de diagnóstico e seguimento da neuropatia autonômica diabética cardiovascular.

São eles: as respostas da frequência cardíaca às manobras de valsalva, ficar em pé e respiração profunda, e as respostas da pressão arterial ao ortostatismo e à contração isométrica sustentada.

Os testes apresentam valor prognóstico, a presença de sintomas associados a testes cardiovasculares alterados é preditiva de taxa elevada de mortalidade (56%) em cinco anos (6, 15).

Testes da função autonômica, mais sensíveis foram propostos como monitorização eletrocardiográfica de 24h e métodos que avaliam o ritmo circadiano da FC e da PA (análise espectral) (27, 30-33).

A "*American Diabetes Association*" (ADA) recomenda "rastreamento" para NAC no momento do diagnóstico de DM2 e, cinco anos após o diagnóstico de DM1 (34). A investigação deve incluir uma história e exame físico buscando sinais de disfunção autonômica e pelo menos três testes cardiovasculares da função autonômica.

Os testes de variabilidade da FC podem ser indicados, incluindo a razão expiração / inspiração, a resposta à manobra de valsalva, e resposta ao ortostatismo. Se o rastreamento for negativo, os testes devem ser repetidos anualmente. Além disso, paciente

com taquicardia não explicada, hipotensão ortostática, pouca tolerância ao exercício ou com outros sintomas de disfunção autonômica, também deverá ser submetido à avaliação para neuropatia autonômica (11, 34).

1.1. JUSTIFICATIVA:

O diabetes mellitus tipo 2 é uma doença crônica e, desta forma, quando não atingido o controle glicêmico adequado, apresenta complicações ao longo dos anos de doença. Está justificado, então, nesses pacientes a investigação completa de NAC em assintomáticos e na presença das manifestações clínicas (taquicardia de repouso, hipotensão ortostática, síncope, intolerância ao exercício físico), além da pesquisa das alterações cardiovasculares e hemodinâmicas associadas.

2. OBJETIVO

O presente estudo investigou a relação entre duas complicações severas do Diabetes Mellitus tipo 2 - a neuropatia autonômica e as alterações hemodinâmicas (rigidez e complacência arterial,) utilizando o teste de avaliação de neuropatia autonômica cardiovascular proposta por Ewing, avaliação da variabilidade da frequência cardíaca usando a monitorização computadorizada registro contínuo com programa de avaliação da função autonômica Kubios e a avaliação da mecânica vascular (rigidez arterial) foi realizada com tonômetro de aplanção Sphygmocor.

O estudo também correlacionou os resultados encontrados com o tempo de diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2. Desta forma, possibilitou a classificação estágio da neuropatia autonômica cardiovascular em relação ao tempo e resultados encontrados nos exames realizados.

3. HIPÓTESE

Diabetes Mellitus tipo 2, o tempo de duração da doença e o controle glicêmico associam-se à disfunção autonômica cardiovascular e às alterações hemodinâmicas (rigidez e complacência arterial), contribuindo para maior risco de eventos cardiovasculares.

Avaliação de neuropatia autonômica cardiovascular, utilizando parâmetros de avaliação da variabilidade da frequência cardíaca obtidos durante monitorização computadorizada, permite detecção precoce da disfunção autonômica cardiovascular e dos parâmetros hemodinâmicos em pacientes com obesidade, síndrome metabólica e diabetes mellitus, podendo estar relacionados a outras complicações microvasculares e macrovasculares.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. CASUÍSTICA

A amostra foi composta por 81 indivíduos, de ambos os gêneros, com idade maior ou igual a 18 anos e inferior a 80 anos, do Ambulatório de *Diabetes Mellitus* da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da FAMERP. Foram pareados por sexo e por tempo de diagnóstico clínico de DM2 (> 10 anos e < 10 anos) e, posteriormente, submetidos à avaliação com exames laboratoriais, monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e registro eletrocardiográfico contínuo sistema Holter. Em adição ao ecocardiograma, avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e pressão sistólica central para investigação de sinais diretos e indiretos de Neuropatia autonômica cardiovascular.

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto CAAE: 16076719.2.0000.5415; Parecer: 3.463.947. Os pacientes foram esclarecidos do protocolo por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo I), que foi detalhado verbalmente a todos os participantes, em seguida àqueles que tinham instrução intelectual, leram e assinaram o TCLE e, após a sua concordância foram realizados os procedimentos protocolares.

Nenhum procedimento foi realizado antes da assinatura do Termo de Consentimento, concordância e ciência do participante. Todos os pacientes foram esclarecidos sobre o estudo e tiveram total liberdade para escolherem participar ou não do estudo, com todos os seus direitos garantidos. O termo de consentimento livre e esclarecido informava sobre a liberdade de participação, integridade e preservação de todos os seus dados.

A coleta de dados iniciou-se, em 2019, e interrompida em março de 2020 devido à pandemia do SARS-CoV-2 (COVID-19) limitando as atividades do Ambulatório de *Diabetes Mellitus* da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia e do Ambulatório de Hipertensão Arterial Resistente da FAMERP – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, bem como, em todo o mundo. As atividades presenciais foram retomadas em junho de 2020, porém os pacientes se recusavam às consultas presenciais e à realização de exames, postergando a coleta de dados a meados de dezembro do mesmo ano para alcançar o número mínimo para análises deste estudo.

4.1.1- Critérios de Inclusão

1. Pacientes portadores de DM2 (mesmo com glicemia controlada devido tratamento estabelecido).
2. Pacientes com níveis de glicemia de jejum acima de 126 e hemoglobina glicada acima de 6,5% no diagnóstico.
3. Homens e mulheres com idade superior a 18 anos e inferior a 80 anos.

4.1.2- Critérios de exclusão

1. Uso de marca-passo artificial cardíaco.
2. Insuficiência Cardíaca Congestiva.
3. Doença Renal Crônica (Clearance de Creatinina ou taxa de Filtração Glomerular estimada TFG_e < 30ml).
4. Hipertensão Arterial Resistente.

5. Arritmia Cardíaca, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular.
6. Síndrome coronariana aguda.
7. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).
8. Recusa da assinatura do termo de consentimento.
9. Incapacidade de seguir protocolos dos testes.
10. Distúrbios psiquiátricos, déficit cognitivo e afasia.

4.2 MÉTODOS

4.2.1- Dados Antropométricos

Os dados antropométricos foram coletados na visita inicial e utilizados para a avaliação do estado nutricional. Os dados obtidos foram: peso (kg), altura (m) e índice de massa corpórea (Kg/m^2).

Estes dados foram obtidos de acordo com o seguinte protocolo:

1. Peso: mensurado em Quilograma (Kg), obtido por meio de pesagem em balança tipo plataforma, digital, calibrada, sem sapatos e usando roupas de tecidos leves.
2. Altura: obtida em metros, com uso da haste da balança tipo plataforma, com o paciente de costas para a haste graduada, encostado na mesma, ereto, sem sapatos, com os calcanhares juntos e olhando para a linha do horizonte.
3. Índice de Massa Corpórea (IMC): dado pela razão do peso e o quadrado da estatura e classificado de acordo com a Organização Mundial de Saúde, 1997. São

considerados eutróficos valores para IMC de 18,5 – 24,9 kg/m², sobrepeso de 25,0 – 29,9 kg/m² e obesidade $\geq$ 30kg/m².

4.2.2 Coleta de dados bioquímicos:

Os pacientes foram submetidos às coletas de sangue para análise bioquímica ao mesmo tempo da realização dos demais exames do protocolo. Os seguintes dados laboratoriais foram coletados na primeira visita.

4.2.2.1 Glicemia em jejum e hemoglobina glicosilada:

Foram coletadas amostras de sangue venoso de indivíduos em jejum para dosagem dos níveis séricos de glicemia e porcentagem de hemoglobina glicosilada A1 total. O diagnóstico de diabetes mellitus havia sido confirmado previamente pela presença de duas dosagens de glicemia de jejum $\geq$ 126 mg/dL, após um jejum mínimo de oito horas e/ou hemoglobina glicada $>$ ou $=$ 6,5%.

4.2.2.2 Perfil lipídico:

Foram coletadas amostras de sangue venoso de indivíduos em jejum para dosagem dos níveis séricos de colesterol total, HDL colesterol e triglicérides. A fração LDLc foi calculada utilizando-se a fórmula de Friedewald [LDLc (mg/dL) = CT – HDLc – TG/5 (para TG < 400mg/dL)].

4.2.2.3 Função renal:

A avaliação da função renal foi realizada a por meio da dosagem sanguínea de creatinina e o cálculo da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) foi realizada por meio da fórmula CKD-EPI Cre: creatinina sérica; κ : 0,7 para mulheres -0,9 para homens; α : -0,329 para mulheres -0,411 para homens; min: mínimo de Cre/ κ ou 1; max; máximo de Cre / κ ou 1.

4.2.3 Medida da pressão arterial:

A PA foi medida pelo método indireto, conforme as Diretrizes Brasileiras para o Tratamento da Hipertensão Arterial 2020. (35) Em todos os grupos do estudo foram verificadas a pressão arterial periférica sistólica e diastólica por meio do aparelho oscilométrico de Pressão Omron (9200 Japan), validado pela European Society Hypertension (36), com braçadeiras apropriadas ao tamanho do braço, com o indivíduo na posição sentada, após 10 minutos de repouso, braço direito e braço esquerdo apoiados ao nível do coração. A seguir foi colocada a braçadeira do aparelho cerca de 3cm acima da fossa antecubital, centralizando a bolsa de borracha sobre a artéria umeral, obedecendo as regras de verificação da pressão arterial. Foi adotado como PA o valor pressórico médio (média de três medidas).

Foram excluídas medidas com diferença maior que 4mmHg para PAS e PAD. Foi realizada sempre que possível, a medida da pressão arterial fora do consultório para esclarecimento diagnóstico, identificação da hipertensão do avental branco e hipertensão mascarada.

4.2.4 Medida da pressão sistólica central

Para avaliação da pressão arterial central e rigidez arterial utilizamos uma técnica não-invasiva; a análise do Augmentation Index (Aix) ou Índice de incremento por meio da tonometria de aplanção. A determinação da rigidez vascular foi determinada por meio da velocidade da onda de pulso (VOP), utilizando o aparelho SphygmoCor CPV (AtCor Medical, USA) que, sincronizado com eletrocardiograma, permite calcular a VOP entre as artérias carótida e a femoral e carótida e a braquial. A distância entre as duas artérias divididas pelo tempo do trânsito do pulso entre os dois sítios de interesse corresponde a VOP em metros/segundo (m/s). (37, 38)

Quanto mais rígida for a “árvore arterial” em estudo, menor será o tempo para o pulso percorrer os dois sítios pesquisados e, portanto, maior será a velocidade da onda. Valores de VOP acima de 10 m/s são considerados alterados e compatíveis com aumento da rigidez arterial. (39, 40)

Outro parâmetro de avaliação da onda de pulso gerada a cada ejeção do ventrículo esquerdo (VE) que se propaga por toda árvore arterial é representada pelas modificações do perfil da onda de pulso que ocorrem por influência das ondas anterógrada (ejeção) e retrógrada (reflexão periférica) que se somam alterando o perfil da onda de pulso, aspecto utilizado para estimar o valor da pressão sistólica central. Esse perfil de onda pode ser registrado de forma não-invasiva por um sistema denominado Tonometria de Aplanção (TA) da artéria radial, que utiliza de forma indireta velocidade da onda de pulso, por pelo menos 10 minutos.

Este método oferece informações sobre a condição funcional do leito arterial pela análise do Augmentation Index (Índice de Incremento), que detecta e calcula a razão entre onda refletida e a onda de ejeção. (38, 41, 42) Este sistema consegue prever precocemente, por meio de cálculo de transformação matemática, o risco cardiovascular aumentado em indivíduos expostos, ou seja, funciona como um marcador de risco cardiovascular de alta confiabilidade.(43)

Partindo desta premissa, quanto maior a rigidez da parede arterial, maior será a velocidade das ondas que percorrem a parede arterial traduzindo diretamente redução da complacência arterial. As diversas causas de alteração da função vascular como disfunção endotelial e de alterações estruturais que comprometem a rigidez vascular podem ser detectadas pelo método de tonometria de aplanção. (44)

O paciente foi orientado anteriormente à realização da coleta chegar ao consultório em jejum de pelo menos quatro horas (não devendo ter ingerido bebida alcoólica ou qualquer tipo de estimulante, como café, nem ter fumado nas horas que antecederam ao exame). Também deveria estar com a bexiga vazia. O paciente era colocado em ambiente tranquilo, confortável, submetido a repouso de dez minutos. (45) Figuras 3 e 4.



Figura 3. Dispositivo SphygmoCor® utilizado para avaliação não-invasiva da hemodinâmica central.

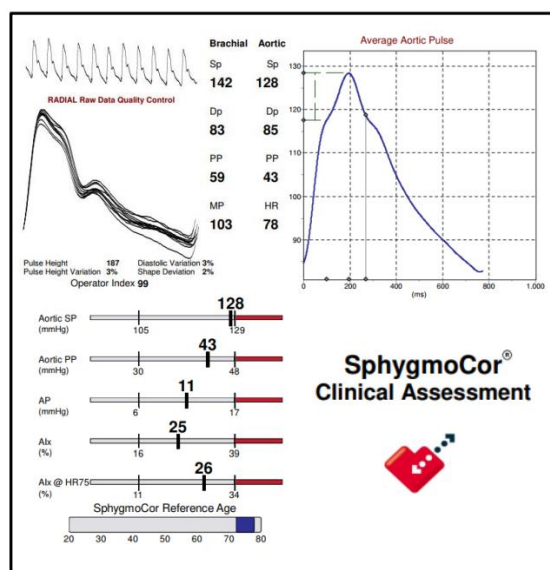


Figura 4: Resultados obtidos por meio de avaliação hemodinâmica por meio do Sphygmocor® - registro do estudo.

4.2.5 Avaliação da função autonômica

Para a avaliação da função autonômica foi realizada análise da variabilidade espontânea de uma série de intervalos RR do eletrocardiograma no domínio do tempo (análise temporal) e no domínio da frequência (análise espectral), de forma combinada ou exclusiva. Figura 5.

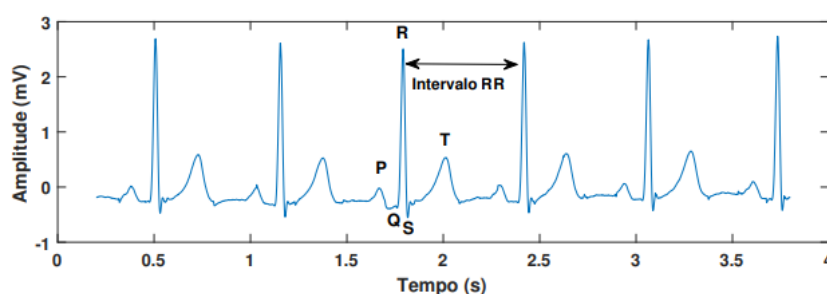


Figura 5. Sinal do ECG com suas respectivas ondas eletrocardiográficas (onda P, complexo QRS, onda T) e intervalo RR.

Com auxílio de um frequencímetro Polar® heart rate sensor H7 (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia), higienizado a cada utilização com álcool 70%, era posicionado no tórax sobre o processo xifóide do paciente, em jejum, decúbito dorsal e repouso prévio de dez minutos. A captação do sinal era realizada pelo período de 20 minutos. Figura 6.



Figura 6: Frequencímetro (heart rate sensor) Polar® H7 utilizado na avaliação da variabilidade da frequência cardíaca.

A captação do sinal eletrocardiográfico proveniente do frequencímetro, era detectada por meio do aplicativo para Android® Elite HRV e, posteriormente, transferida via bluetooth ao computador, onde os dados foram analisados por meio do software HRV Analysis disponível em <http://kubios.uku.fi/>. Figura 7.

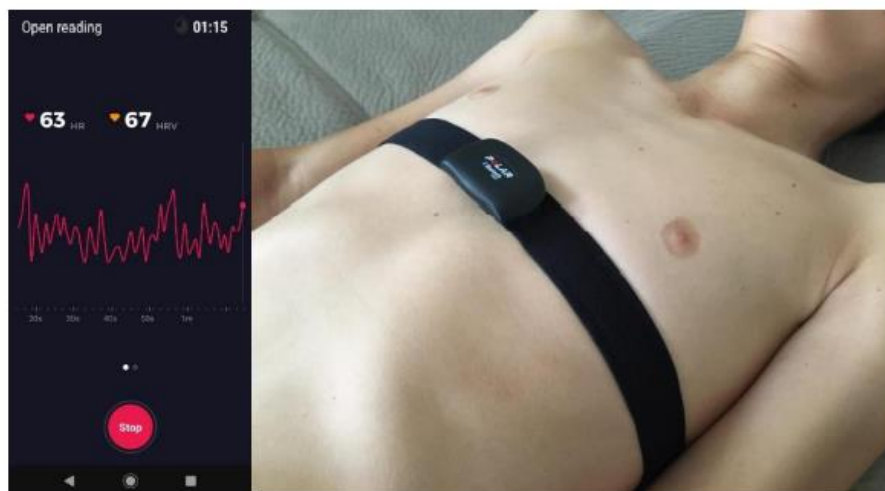


Figura 7: Frequencímetro posicionado sobre o processo xifóide e captação do sinal eletrocardiográfico em tempo real- registro do estudo.

A análise da FC foi realizada nos domínios do tempo e frequência utilizando-se das seguintes medidas:

4.2.5.1 Análise no domínio do tempo

- SDNN (Standard deviation at all NN intervals): representa o desvio-padrão em todos os intervalos de acoplamento de todos os batimentos normais consecutivos (NN). SDNN é um índice global da VFC, obtido a partir de um registro contínuo do eletrocardiograma em 24 horas. (46, 47)

- SDANN (Standard deviation of the mean of NN intervals): representa o desvio padrão da média de intervalos NN em todos os segmentos de cinco minutos de um registro contínuo do eletrocardiograma de 24 horas. (48-50)

- RMSSD (Root mean square of successive difference between RR intervals): representa a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças de intervalos R-R sucessivos. Isto

é a média das diferenças entre RR adjacentes. Fisiologicamente, RMSSD nos diz sobre as mudanças de intervalos RR consecutivos. Esse parâmetro reflete, principalmente, a atividade do sistema nervoso parassimpático. (48-50)

- pNN50 (Percentage of the difference between NN intervals greater than 50 ms): representa porcentagem das diferenças sucessivas entre intervalos NN adjacentes superiores a 50 ms, em relação ao total de R-R normais. Esse parâmetro reflete, principalmente, a atividade do sistema nervoso parassimpático e constitui um excelente marcador de falência da modulação autonômica em pacientes diabéticos,(51) Figura 8.

Time-Domain Results		
Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	917
Mean HR*	(bpm)	65
Min HR	(bpm)	57
Max HR	(bpm)	80
SDNN	(ms)	58.9
RMSSD	(ms)	73.8
NN50	(beats)	527
pNN50	(%)	54.11
RR triangular index		16.53
TINN	(ms)	323.0
Stress Index (SI)		6.5

Figura 8: Apresentação de resultados obtidos por meio de análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo – registro do estudo.

4.2.5.2 Análise no domínio da frequência

A análise no domínio da frequência (densidade espectral) descreve as oscilações do sinal da frequência cardíaca, decomposto em diferentes frequências e amplitudes. Além disso, fornece informação sobre a quantidade das suas intensidades relativas no ritmo cardíaco sinusal. A análise espectral foi executada - por meio de um método não-

paramétrico, o Fast Fourier Transformation (FFT), que registra picos espectrais para os vários componentes da frequência.(17, 51, 52).

A amplitude total do espectro da VFC consiste de quatro bandas, a banda de frequência ultrabaixa (ULF $< 0,003$ Hz) a banda frequência muito baixa (VLF 0.003-0.04 Hz), a banda de baixa frequência (LF 0,04-0,15 Hz) e a banda de alta frequência (HF 0,15-0,5 Hz). Figura 9.

O componente VLF está relacionado com as flutuações do tônus vasomotor envolvido na termorregulação e sudorese (controle simpático). 24 O componente LF está associado ao controle dos barorreceptores (controle simpático com modulação parassimpática).(53, 54)

O componente HF está relacionado com a atividade parassimpática. A razão LH/HF eflète a atividade simpática/parassimpática. Figura 10.

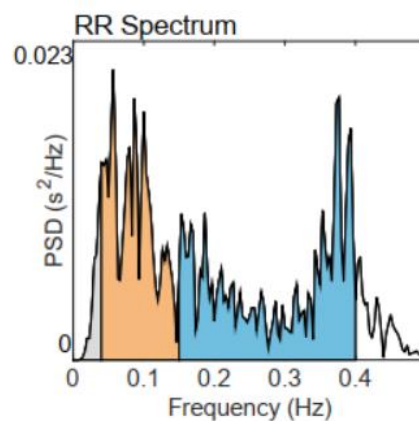


Figura 9: Resultado obtido em exame no domínio da frequência – registro do estudo.

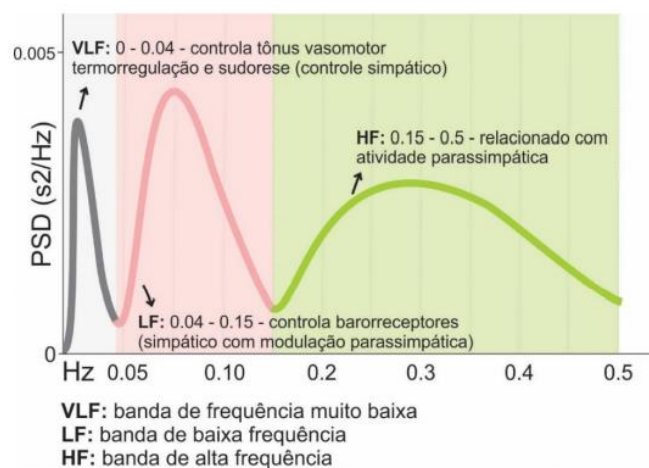


Figura 10. Análise da variabilidade de frequência cardíaca (VFC) no domínio da frequência (espectral). Adaptado de Fischer e cols. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2017. (10)

4.2.5.3. Análise da VFC por métodos geométricos.

Diversos métodos geométricos para avaliar a VFC podem ser utilizados, entre os quais destacamos: o índice triangular (RRtri), a interpolação triangular de histograma de intervalos NN (TINN - triangular interpolation of the highest peak of the histogram of all NN intervals) e a plotagem de Poincaré. Esses métodos convertem os intervalos RR em padrões geométricos e permitem analisar a VFC por meio das propriedades geométricas ou gráficas do padrão resultante (51, 55). Figura 11.

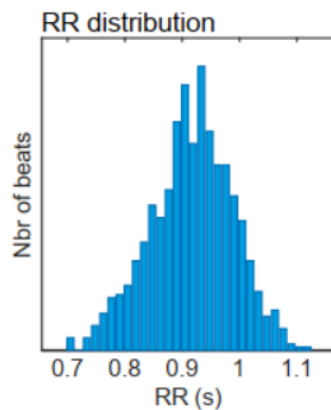


Figura 11. Índice triangular obtido por meio de registro da variabilidade da frequência cardíaca – registro do estudo.

A plotagem de Poincare é uma representação gráfica bidimensional da correlação entre intervalos RR consecutivos. Nesse método, cada intervalo é plotado contra o próximo intervalo e a análise pode ser feita de forma qualitativa, por meio da avaliação da Figura apresentada. Ela mostra o grau de complexidade dos intervalos RR, ou de forma quantitativa, pelo ajuste de uma elipse à figura formada pela plotagem, de onde se obtém os índices: SD1 (variabilidade instantânea batimento-batimento assinalado como marcador da modulação parassimpática), SD2 variabilidade em longo prazo de intervalos RR contínuos assinalado com marcador da modulação parassimpática e simpática) e a razão SD1/SD2.(51, 56, 57) Figura 12.

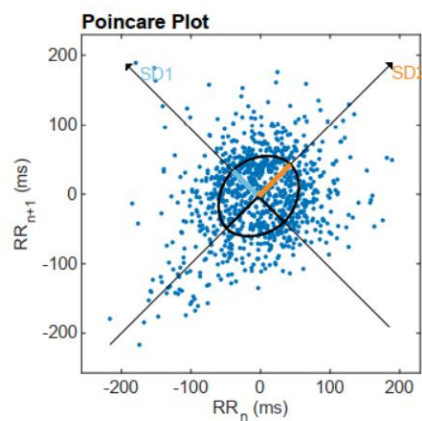


Figura 12: Plotagem de pincare obtida por meio de registro da variabilidade da frequência cardíaca – registro do estudo.

4. 2. 5. 4 Variabilidade da ferquência cardíaca na avaliação da função do sistema nervoso autônomo.

A VFC reflete variações entre intervalos consecutivos entre batimentos (intervalos RR. Ambos os sistemas, simpático e parassimpático estão envolvidos na regulação da frequência cardíaca (FC). A atividade do sistema nervoso parassimpático (SNP) (estimulação vagal) é conhecida por diminuir a frequência cardíaca e aumentar a variabilidade da frequência cardíaca. A atividade do sistema nervoso simpático (SNS) tem o efeito oposto na frequência cardíaca e na variabilidade da frequência cardíaca, ou seja, aumenta a FC e diminui a VFC. Portanto, a FC é mais baixa e a VFC é mais alta quando estamos em repouso e totalmente recuperados. Durante situações estressantes, quando a atividade nervosa simpática aumenta; a frequência cardíaca em repouso é elevada e a variabilidade da frequência cardíaca diminui. (47, 58)

4. 2. 5. 5. Índice do sistema nervoso parassimpático (SNP)

A atividade cardíaca parassimpática é conhecida por 1) diminuir a frequência cardíaca (ou seja, aumentar o intervalo de tempo entre batimentos cardíacos sucessivos), 2) aumentar a VFC por meio do componente de arritmia sinusal respiratória (ASR), ou seja, aumentar as rápidas mudanças no intervalo RR ligadas à respiração – encurtamento de intervalos RR durante a inspiração e alongamento dos intervalos RR durante a expiração e finalmente, 3) diminuir a razão entre as oscilações de frequência mais baixas e mais alta na série temporal de VFC (ou seja, aumentar a quantidade relativa de flutuações rápidas originadas pela ASR na VFC em comparação com as flutuações mais lentas de curto prazo. (51, 59, 60)

Com base no exposto, o índice do sistema nervoso parassimpático (índice SNP) é calculado no software Kubios VFC com base nos três parâmetros, a seguir:

1. Intervalo **RR médio**. Intervalo RR médio mais longo significa frequência cardíaca mais baixa e ativação cardíaca parassimpática mais alta.
2. **Raiz quadrada média das diferenças sucessivas do intervalo RR (RMSSD)**, que é um parâmetro VFC de domínio de tempo comumente usado que captura as mudanças rápidas de batimento a batimento no intervalo RR e, portanto, fortemente vinculado à magnitude do componente ASR. Valores altos de RMSSD indicam forte componente ASR e alta ativação cardíaca parassimpática.
3. **Índice do gráfico de Poincaré SD1 em unidades normalizadas**. Uma abordagem comumente usada para estimar o equilíbrio simpatovagal do SNA é calcular a razão de potência de baixa frequência (LF) para alta frequência (HF) do espectro de VFC. No entanto, no caso de respiração espontânea, especialmente, quando a taxa de respiração natural do sujeito é baixa (abaixo de

0,15 Hz ou 9 respirações/min), o componente ASR é parcial ou mesmo totalmente sobreposto ao componente LF. Nesses casos, a relação LF/HF fornece uma interpretação inválida do de ativação do sistema nervoso autonômico. Como o índice do gráfico de Poincaré SD1 é conhecido por estar ligado ao RMSSD (61) e a relação SD2/SD1 correlaciona-se com a relação LF/HF, o valor SD1 normalizado é usado no Kubios VFC como o terceiro parâmetro de entrada para o cálculo do índice do sistema nervoso parassimpático..

Cada valor de parâmetro é primeiro comparado com seus valores populacionais normais conforme publicado por Nunan et al. (62) O valor normal para o SD1 é derivado com base em sua dependência da variável de domínio do tempo RMSSD, conforme descrito por Brennan M, et al.. (61) Os valores dos parâmetros são , então, comparados com os desvios padrão da população normal e, finalmente, uma ponderação apropriada é aplicada para obter um valor de índice do sistema nervoso parassimpático (SNP) robusto e confiável.

A interpretação do índice SNP é simples. Um valor de índice SNP de zero significa que os três parâmetros que refletem a atividade parassimpática são, em média, iguais à média da população normal. Correspondentemente, um valor de índice SNP positivo informa quantos DPs acima da média da população normal estão os valores dos parâmetros, enquanto um valor negativo informa quantos DPs abaixo da média da população normal estão os valores dos parâmetros. Figura 13.

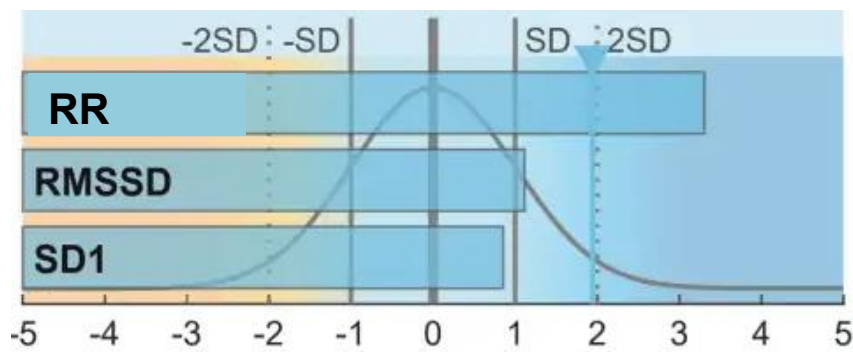


Figura 13. Índice do sistema nervoso parassimpático (SNP).

4.2.5.6. Índice do sistema nervoso simpático (SNS)

Sabe-se que a atividade cardíaca simpática 1) aumenta a frequência cardíaca, 2) diminui a VFC, reduzindo alterações especialmente rápidas relacionadas à arritmia sinusal respiratória no intervalo RR e 3) aumenta a razão entre as oscilações de frequência mais baixa e mais alta nos dados da VFC.(51, 60, 61)

O índice do sistema nervoso simpático (índice SNS) é calculado no software Kubios HRV com base nos três parâmetros a seguir:

1. Intervalo **médio de FC**. Uma frequência cardíaca mais alta está ligada a uma ativação cardíaca simpática mais alta.
2. **Índice de estresse de Baevsky (SI)**, que é uma medida geométrica da VFC refletindo o estresse do sistema cardiovascular. Valores altos de SI indicam variabilidade reduzida e alta ativação simpática cardíaca.(55)
3. **Índice do gráfico de Poincaré SD2 em unidades normalizadas**. Conforme mencionado acima (na descrição do índice SNP), a relação de potência LF/HF é comumente usada para avaliar o equilíbrio simpatovagal do SNA, que, no entanto, é sensível à frequência respiratória. Assim, o índice SD2 do gráfico de Poincaré normalizado, que é conhecido por estar ligado a SDNN e para

correlacionar com a relação LF/HF, é usado no Kubios HRV como o terceiro parâmetro de entrada para o cálculo do índice SNS.

Cada valor de parâmetro é primeiro comparado com seus valores populacionais normais (62). O valor normal para o SD2 é derivado com base em sua dependência da variável SDNN no domínio do tempo, conforme descrito por Brennan et. al. (61). Os valores normais para o índice de estresse de Baevsky são retirados de Baevsky et al. (55). Os valores dos parâmetros são , então, escalados com os desvios padrão da população normal e, finalmente, uma ponderação apropriada é aplicada para se obter o valor do índice SNS.

A interpretação do índice SNS é semelhante ao índice SNP. Um valor de índice SNS de zero significa que os três parâmetros que refletem a atividade simpática normal, em média, iguais à média da população normal. Correspondentemente, um valor de índice SNS positivo informa quantos DPs acima da média da população normal estão os valores dos parâmetros; um valor negativo informa quantos DPs abaixo da média da população normal estão os valores dos parâmetros. Figura 14.

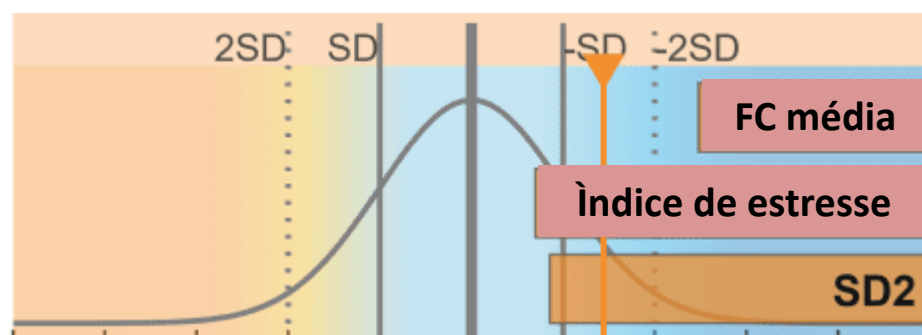


Figura 14. Índice do sistema nervoso parassimpático (SNP).

4.2.6 Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA):

A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) permite o registro indireto e intermitente da pressão arterial durante 24 horas, enquanto o paciente realiza suas atividades habituais e também durante o sono. Para essa finalidade, foi instalado um manguito para medida da pressão arterial no braço do paciente. Esse manguito é acoplado a um pequeno gravador, que fica na cintura ou em uma pequena bolsa. O manguito deve ser sempre colocado no braço. Não existe validação para medição da pressão arterial em outros locais.

Procuramos analisar nesse exame o comprometimento do sistema nervoso autônomo diante da presença ou ausência de descenso noturno, assim como, a possibilidade de hipotensão postural. A MAPA foi realizada no setor de Métodos Gráficos do Hospital de Base de São José do Rio Preto.

4.2.7 Registro eletrocardiográfico contínuo sistema *HOLTER*:

O registro eletrocardiográfico contínuo sistema Holter foi realizado com um gravador padronizado (DMS – Brasil), que permite o registro contínuo do eletrocardiograma por um período de 24 horas ou mais. A finalidade do exame é detectar, registrar, quantificar e calcular a variação do ritmo cardíaco durante as atividades diárias habituais do paciente. O registro sistema Holter foi realizado no setor de Métodos Gráficos do Hospital de Base de São José do Rio Preto.

4.2.8 Ecocardiograma:

Os pacientes foram submetidos ao exame de ecocardiografia transtorácica bidimensional com doppler no setor de Ecocardiograma do Hospital de Base de São

José do Rio Preto. A finalidade de tal exames era avaliar as dimensões cavitárias do coração ,assim como, a presença ou não de disfunção diastólica.

4.3. DESENHO DO ESTUDO

Os dados coletados foram obtidos a partir de avaliações de cada paciente, conforme desenho do estudo. Os pacientes eram submetidos a anamnese e, após preencherem os critérios de inclusão, prosseguimos com solicitação e realização dos exames determinados no projeto. Figura 15.

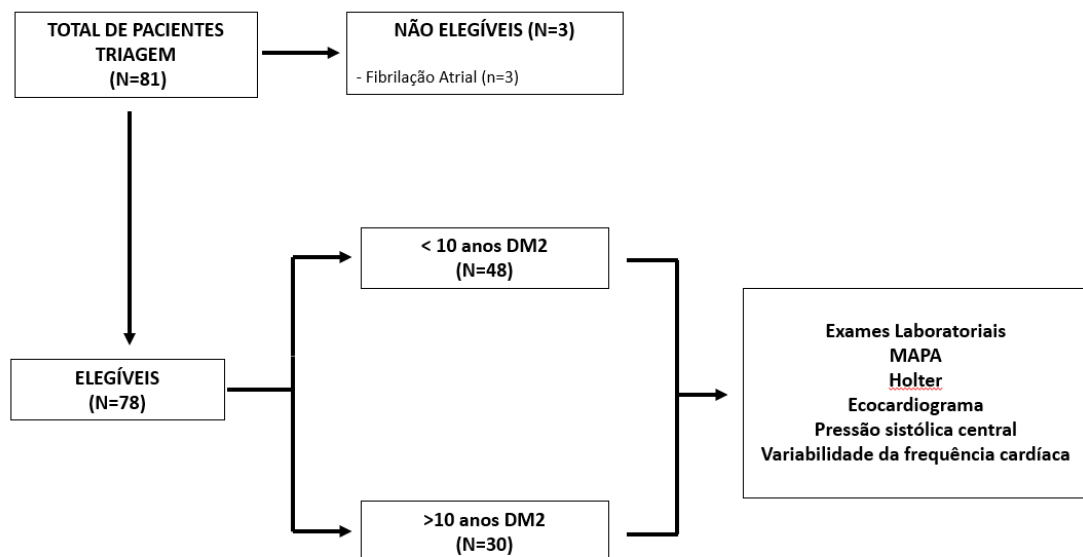


Figura 15: Desenho do Estudo. DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As comparações das variáveis contínuas foram realizadas por meio do Teste t pareado ou Wilcoxon expressados como média $\pm$ desvio padrão para dados paramétricos, ou como mediana com intervalo interquartil para dados não paramétricos. Os dados categóricos foram expressos como porcentagens e números absolutos.

Para a análise dos dados, foram utilizados os programas GraphPad Prism versão 6 para software Windows (GraphPad Software, San Diego Califórnia EUA), e SPSS 24 (USA). A significância estatística adotada foi $\alpha < 0,05$.

6. RESULTADOS

No total, foram avaliados 81 pacientes, divididos em dois grupos de acordo com o tempo do diagnóstico de *Diabetes Mellitus*: 50 pacientes de ambos os sexos com histórico de DM2 < 10 anos e 31 pacientes DM2 com tempo de doença >10 anos.

6.1 Dados demográficos clínicos e antropométricos

A Tabela 1 apresenta as principais características clínicas e antropométricas de todos os pacientes incluídos no estudo. Os resultados estão expressos em média, desvio padrão e intervalo de confiança 95% (IC 95%). As características analisadas incluíram idade, gênero, peso, altura, índice de massa corporal e cintura abdominal, Assim como, presença de fatores de risco (diabetes, dislipidemia, sedentarismo).

Dentre as medicações para o tratamento do Diabetes Mellitus, os pacientes faziam uso das seguintes classes: biguanida (Metformina), sulfaniurêas, iDDP4, iSGLT2 e insulina. Para o tratamento da Hipertensão Arterial, os pacientes faziam uso das seguintes classes: Tiazídicos, Diuréticos de Alça (Furosemida), IECA, BRA e Bloqueadores de Canais de Cálcio.

Tabela 1. Características Clínicas expressos em média e desvio padrão.

	Média	Desvio padrão	Intervalo de Confiança (IC 95%)	
Idade	62,57	10,76	60,19	64,95
Gênero M/F	33/48	-	-	-
Peso	80,33	20,51	75,79	84,86
Altura	162,8	9,859	160,6	165,0
IMC	29,85	5,890	28,55	31,16
PAS	137,7	15,86	133,5	142,0
PAD	74,57	10,15	71,85	77,28
Frequência cardíaca	74,50	11,90	71,31	77,69
Tabagismo S/N	9/72	-	-	-
Etilismo S/N	8/73	-	-	-
Sedentarismo S/N	74/7	-	-	-
Dislipidemia S/N	56/25	-	-	-
Hipertensão arterial S/N	72/9	-	-	-
N	81	81	81	81

IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corpórea; M: masculino; F: feminino;

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; S: sim; N: não

A Tabela 2 mostra as características clínicas por grupo. As variáveis avaliadas (idade, gênero, peso, altura, IMC, PAS, PAD e FC) não mostraram diferenças estatísticas entre o grupo 1 e grupo 2. O grupo 1 mostrou uma média de tempo de DM de 5,06 anos, e o grupo 2 de 15,71 anos, com diferença estatística relevante.

Tabela 2. Características clínicas Grupo1 DM < 10 anos Grupo 2 DM > 10 anos.

	Grupo1 DM < 10 anos	Grupo 2 DM > 10 anos	
	Média ± DP	Média ± DP	P
Idade	61,69±10,49	63,71±11,26	0,455
Gênero M/F	20/30	13/18	NS
Peso	81,90±22,09	77,79±17,71	0,383
Altura	163,1±9,94	162,40±9,87	0,753
IMC	30,30±5,67	29,14±6,26	0,391
PAS	135,50±17,15	133,2±13,77	0,591
PAD	76,22±10,73	72,00±8,81	0,129
Frequência cardíaca	76,26±12,87	71,79±9,99	0,172
Tempo DM	5,06±1,79	15,71±5,77	<0,0001
N	50	31	

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea; M: masculino; F: feminino; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial; DM: diabetes mellitus

A Tabela 3 mostra características bioquímicas de cada grupo analisado. Os resultados estão expressos em média e desvio padrão. Em relação às características bioquímicas não tiveram diferença; exceto a análise de relação albumina/creatinina que no grupo 2 foi positiva, com resultado de 54 mg/g (> 30 mg-g), enquanto no grupo 1 foi normal com valor de 18 mg/g, mostrando diferença estatística entre os grupos.

Tabela 3. Características bioquímicas.

	Grupo 1 DM < 10 anos	Grupo 2 DM > 10 anos	
	Média ± DP	Média ± DP	P
Glicemia	155,90±59,03	164,10±62,09	0,551
Hemoglobina A1C	7,94±1,15	8,20±1,33	0,345
Creatinina	0,96±0,30	1,02±0,33	0,474
Sódio	136,90±22,25	139,40±3,58	0,618
Potássio	4,515±0,47	4,62±0,41	0,394
Relação A/C	18,14±39,23	54,14±92,36	0,0007
Colesterol total	166,70±48,70	157,10±39,55	0,363
HDL colesterol	45,59±14,16	49,23±11,39	0,237
LDL colesterol	103,5±49,31	86,00±28,79	0,080
Triglicérides	178,70±97,82	143,7±63,79	0,082
TGO	25,00±11,38	21,05±7,66	0,183
TGP	27,12±23,19	22,58±10,88	0,582
N	50	31	

(DP: desvio padrão; A/C: albumina/creatinina)

6.2 Características hemodinâmicas.

A Tabela 4 mostra as características hemodinâmicas basais dos grupos 1 e grupo 2. Não foram observadas diferenças significantes para PAS, PAD, PP, PAM e FC entre os dois grupos.

Tabela 4. Características hemodinâmicas

	Grupo 1 DM < 10 anos	Grupo 2 DM > 10 anos	
	Média ± DP	Média ± DP	P
PAS	136,52±17,14	133,18±13,77	0,59
PAD	76,22±10,73	71,99±8,86	0,13
PP	59,29±16,88	61,18±15,79	0,67
FC	72,25±12,86	71,78±9,88	0,17
N	50	31	

PAS: pressão: arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica, PP: pressão de pulso;

FC: frequência cardíaca

6.3 Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).

A Tabela 5 mostra o comportamento da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e da frequência cardíaca durante os períodos de vigília e durante o sono. Não houve diferença estatística entre os valores analisados. Ambos os grupos mostraram atenuação do descenso noturno tanto para a pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica noturnas.

Tabela 5. Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) 24 h

	Grupo 1 DM < 10 anos	Grupo 2 DM > 10 anos	
	Média ± DP	Média ± DP	P
PAS 24 h	130,50±17,40	131,3±15,13	0,877
PAD 24 h	73,15±12,02	73,75±8,09	0,849
PP 24 h	57,38±10,87	57,55±14,39	0,964
PAS vigília	134,30±22,37	134,90±19,00	0,929
PAD vigília	75,23±13,21	77,20±9,41	0,575
PP vigília	59,12±14,46	57,70±15,69	0,7526
PAS sono	127,00±19,35	129,29±16,51	0,693
PAD sono	71,12±13,38	71,19±8,02	0,982
PP sono	55,28±11,51	51,86±32,96	0,629
DN PAS	3,27±7,74	2,20±12,81	0,724
DN PAD	1,85±0,84	2,60±6,58	0,710
N	50	31	

PAS: pressão: arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica, DN: descenso noturno

6.4. Hemodinâmica central e velocidade da onda de pulso.

A Tabela 6 mostra as características hemodinâmicas centrais. Pressão arterial sistólica central, Augmentation Index (AI e AI 75%) e Velocidade da onda de Pulso, corrigidos pela frequência cardíaca. Os resultados estão expressos em média e desvio padrão. Não houve diferença estatística nesses parâmetros.

Tabela 6. Hemodinâmica central. (AiX 75 corrigido pela frequência Cardíaca).

	Grupo 1 DM < 10 anos	Grupo 2 DM > 10 anos	
	Média ± DP	Média ± DP	P
PASC	129,40±24,47	128,00±15,17,40	0,846
AiX	54,32±21,92	46,93±17,47	0,279
VOP	11,99±3,65	11,27±3,51	0,554
N	50	31	

PASC: pressão arterial sistólica central; AIX: augmentation index. VOP: velocidade de onda mde pulso.

6.5 Avaliação da atividade autonômica utilizando o índice do sistema nervoso parassimpático (SNP).

O índice do sistema nervoso parassimpático (índice SNP) calculado no software Kubios VFC com base nos três parâmetros: média dos intervalos RR, Raiz quadrada média das diferenças sucessivas do intervalo RR (RMSSD) e o índice do gráfico de Poincaré SD1 em unidades normalizadas mostrou valores de índice SNP negativos em relação à média populacional para mesma faixa etária calculado pelo software Kubios. Estando 0,86 DP abaixo da média (para populações normais) no grupo DM < 10 anos e 1,27 DP abaixo da média (para populações normais) no grupo DM > 10 anos. Todavia a comparação deste parâmetro entre os grupos DM < 10 anos versus DM > 10 anos. Não mostrou diferença estatística $p = 0,27$. Figura 16.

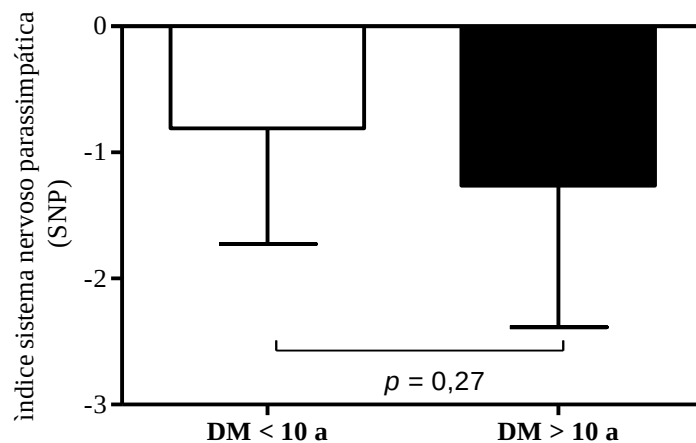


Figura 16. Avaliação da atividade spectral, utilizando o índice do sistema nervoso parassimpático (SNP).

6.6 Avaliação da atividade 40spectral40 utilizando o índice do sistema nervoso simpático (SNS)

O índice do sistema nervoso parassimpático (índice SNP) calculado no software Kubios VFC com base nos três parâmetros: média dos intervalos RR, Raiz quadrada média das diferenças sucessivas do intervalo RR (RMSSD) e o índice do gráfico de Poincaré SD1 em unidades normalizadas mostrou valores de índice SNS aumentados em relação à média populacional para mesma faixa etária calculado pelo software Kubios. Estando 1,64 DP acima da média (para populações normais) no grupo DM < 10 anos e 2,86 DP acima da média (para populações normais) no grupo DM > 10 anos. Todavia a

comparação deste parâmetro entre os grupos DM < 10 anos versus DM > 10 anos não mostrou diferença estatística $p = 0,22$. Figura 17.

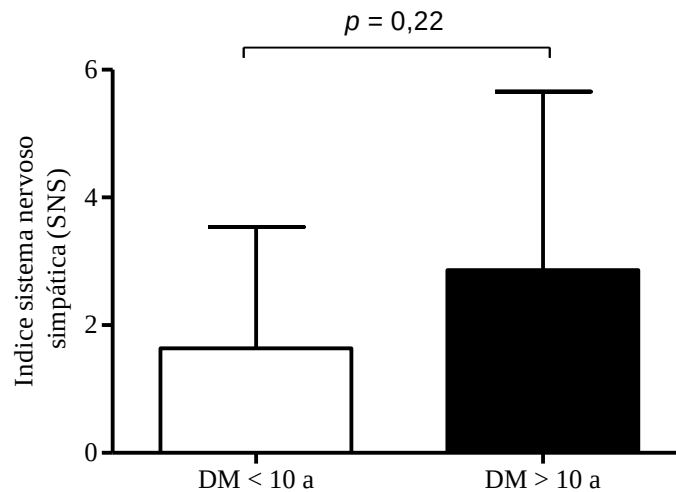


Figura 17. Avaliação da atividade spectral, utilizando o índice do sistema nervoso simpático (SNS).

6.7 Análise no domínio do tempo

A Figura 18 mostra a comparação da frequência cardíaca média durante monitorização da variabilidade da frequência nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos. O teste t não pareado não mostrou diferença significativa entre os grupos analisados. ($p = 0,50$)

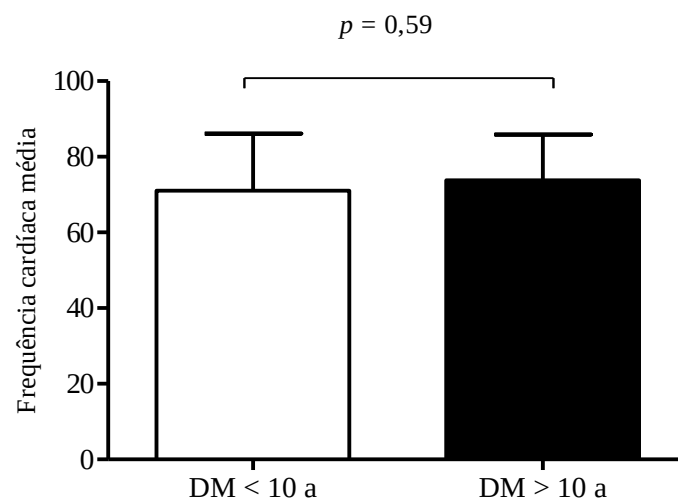


Figura 18. Frequência cardíaca média durante monitorização da variabilidade da frequência.

A Figura 19 mostra a comparação da variabilidade RR durante monitorização da variabilidade da frequência nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos. O teste t não pareado não mostrou diferença significativa entre os grupos analisados. ($p = 0,43$)

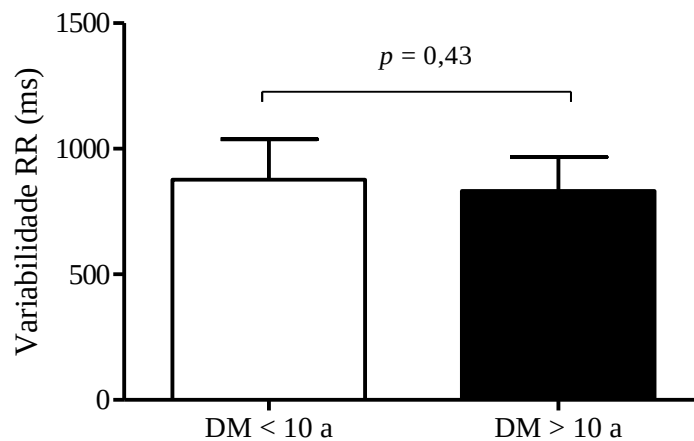


Figura 19. Variabilidade RR durante monitorização da frequência cardíaca.

A Figura 20 mostra a comparação dos desvios 43spect dos intervalos RR (NN) durante monitorização da variabilidade da frequência nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos. O teste t não pareado não mostrou diferença significativa entre os grupos analisados. ($p = 0,55$). Entretanto, a análise da variância (teste F) mostrou diferença significativa entre os grupos DM < 10 anos e DM > 10 ($p = 0,044$).

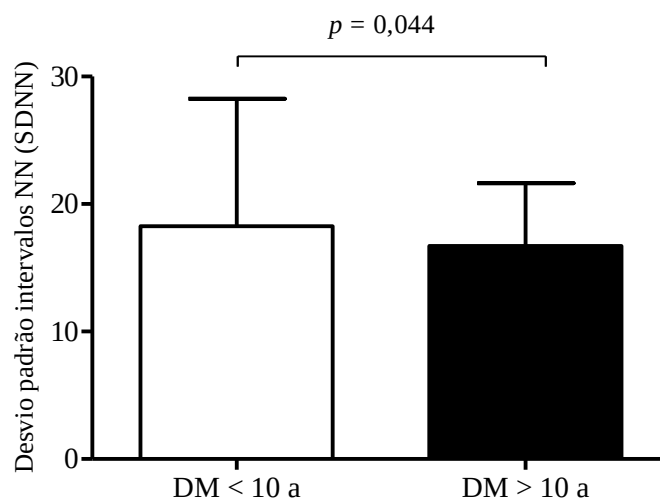


Figura 20. Desvio padrão dos intervalos RR durante monitorização da frequência cardíaca.

A Figura 21 mostra a comparação da raiz quadrada dos desvios 44spect dos intervalos RR (NN) durante monitorização da variabilidade da frequência nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos. O teste t não pareado não mostrou diferença significativa entre os grupos analisados. ($p = 0,34$). Entretanto, a análise da variância (teste F) mostrou diferença significativa entre os grupos DM < 10 anos e DM > 10 ($p = 0,0037$).

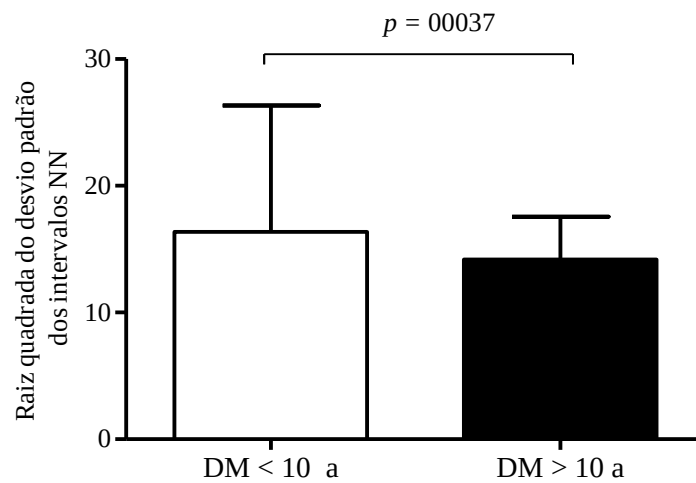


Figura 21. Raiz quadrada do desvio padrão dos intervalos RR (NN) durante monitorização da frequência cardíaca.

A Figura 22 mostra a comparação da porcentagem das diferenças sucessivas entre intervalos RR (NN) adjacentes superiores a 50 ms em relação ao total de RR normais durante monitorização da variabilidade da frequência nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos. O teste t não pareado não mostrou diferença significativa entre os grupos analisados. ($p = 0,34$). Entretanto, a análise variância (teste F) mostrou diferença significativa entre os grupos DM < 10 anos e DM > 10 ($p = 0,027$).

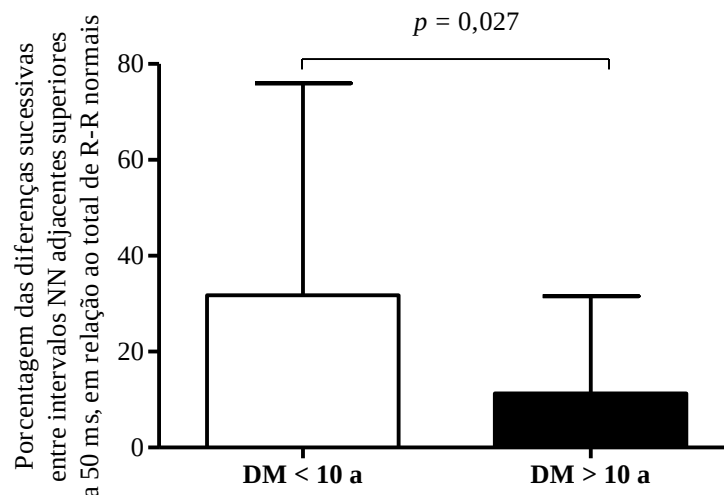


Figura 22. Comparação da porcentagem das diferenças sucessivas entre intervalos RR (NN) adjacentes superiores a 50 ms em relação ao total de RR normais durante monitorização da frequência cardíaca.

6.8. Análise no domínio da frequência.

A Figura 23 mostra a análise da VFC no domínio da frequência, baseada na função da densidade 45spectral do tacogramaos. O componente espectral de muito baixa frequência (VLF) $\leq 0,04$ Hz foi comparado nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos. O teste t não pareado não mostrou diferença significativa entre os grupos analisados ($p = 0,15$).

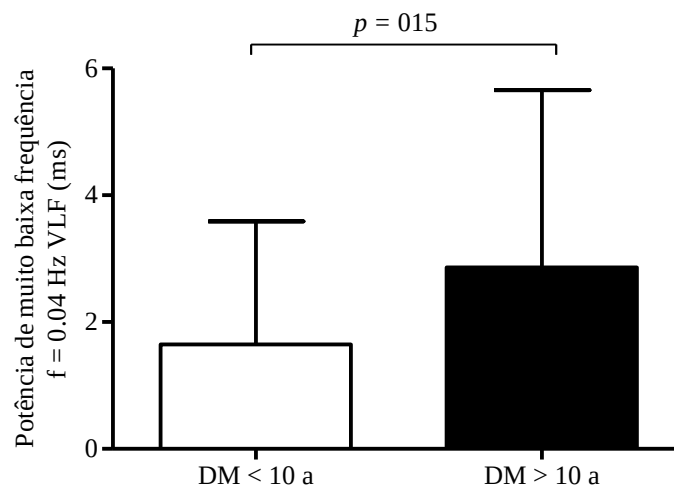


Figura 23. Análise da VFC no domínio da frequência, baseada na função da densidade espectral do tacograma. O componente espectral de muito baixa frequência (VLF) $\leq 0,04$ Hz foi comparado nos grupos DM < 10 anos e DM > 10. anos.

A Figura 24 mostra a análise da VFC no domínio da frequência, baseada na função da densidade 46espectral do tacograma. O componente espectral de muito baixa frequência (LF) 0.04-0,15 Hz foi comparado nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos. O teste t não pareado não mostrou diferença significativa entre os grupos analisados ($p = 0,52$).

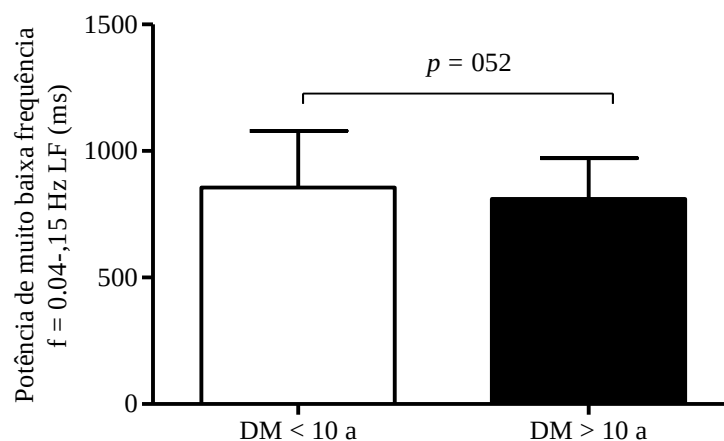


Figura 24. Análise da VFC no domínio da frequência, baseada na função da densidade espectral do tacograma. O componente espectral de baixa frequência (LF) 0,04-0,15 Hz foi comparado nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos.

A Figura 25 mostra a análise da VFC no domínio da frequência, baseada na função da densidade espectral do tacograma. O componente espectral de muito baixa frequência (HF) >0,15 Hz foi comparado nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos. O teste t não pareado não mostrou diferença significativa entre os grupos analisados ($p = 0,22$).

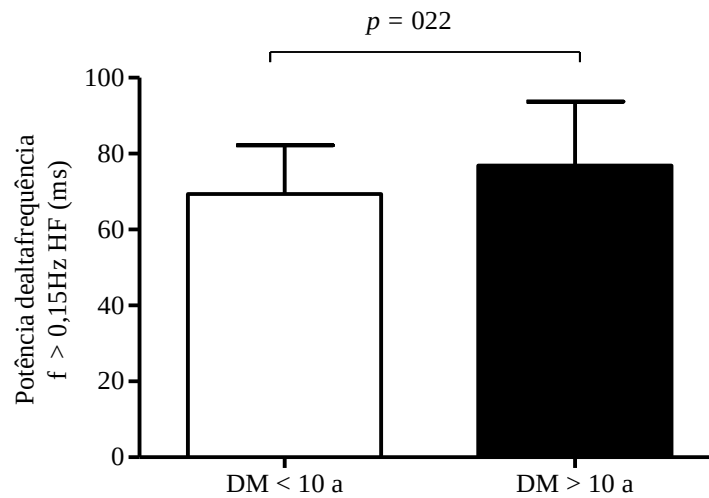


Figura 25. Análise da VFC no domínio da frequência, baseada na função da densidade espectral do tacograma. O componente espectral de alta frequência (HF) >0,15 Hz foi comparado nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos.

A Figura 26 mostra a análise da VFC no domínio da frequência, baseada na função da densidade espectral do tacograma. O componente espectral de baixa frequência (LF) 0.04-0.15 Hz foi comparado, utilizando a potência LF em unidades normalizadas (LF u.n.) nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos. O teste t não pareado não mostrou diferença significativa entre os grupos analisados ($p = 0,96$).

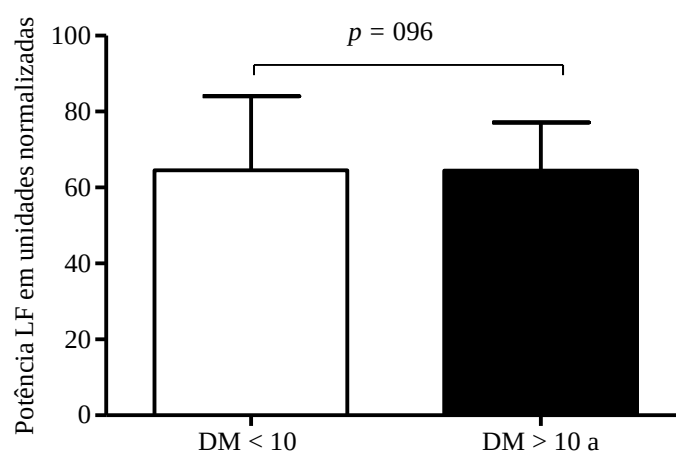


Figura 26. Análise da VFC no domínio da frequência, baseada na função da densidade espectral do tacograma, utilizando a potência LF em unidades normalizadas (LF u.n.).

A Figura 27 mostra a análise da VFC no domínio da frequência, baseada na função da densidade espectral do tacograma. O componente espectral de baixa frequência (HF) 0.15-0.4 Hz foi comparado, utilizando a potência HF em unidades normalizadas (HF u.n.) nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos. O teste t não pareado não mostrou diferença significativa entre os grupos analisados ($p = 0,97$).

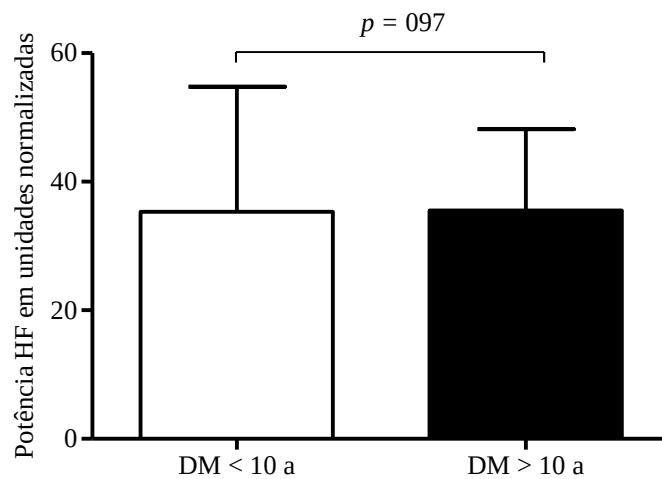


Figura 27. Análise da VFC no domínio da frequência, baseada na função da densidade espectral do tacograma, utilizando a potência HF em unidades normalizadas (HF u.n.).

A Figura 28 mostra a razão LF/HF (ms^2) / HF (ms^2) utilizada para comparar o balanço simpático-vagal nos grupos $DM < 10$ anos e $DM > 10$ anos. O teste t não pareado não mostrou diferença significativa entre os grupos analisados ($p = 0,19$).

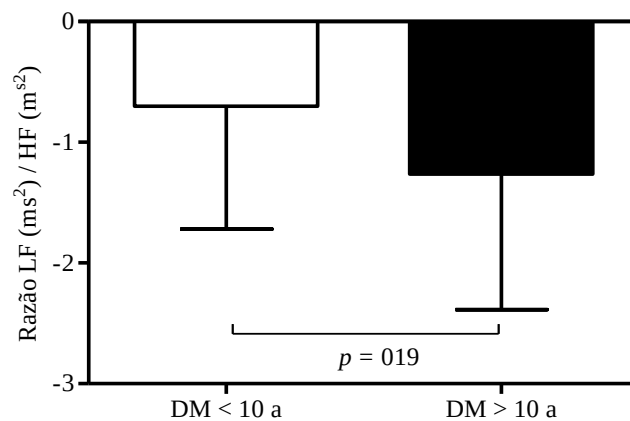


Figura 28. Razão LF/HF (ms²)

6.9 Análise da VFC por métodos geométricos.

A Figura 29 mostra a comparação do índice triangular (RRtri). Número total de intervalos RR dividido pela altura do histograma de todos os intervalos RR, medidos numa escala discreta, nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos. O teste t não pareado não mostrou diferença significativa entre os grupos analisados. ($p = 0,98$).

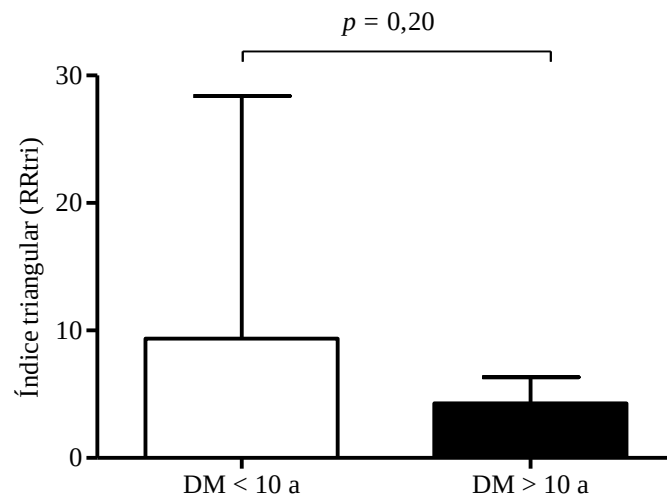


Figura 29. Comparação do índice triangular (RRtri). Número total de intervalos RR dividido pela altura do histograma de todos os intervalos RR nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos.

A Figura 30 mostra a comparação da interpolação triangular de histograma de intervalos NN (TINN) nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos. O teste t não pareado não mostrou diferença significativa entre os grupos analisados. ($p = 0,98$).

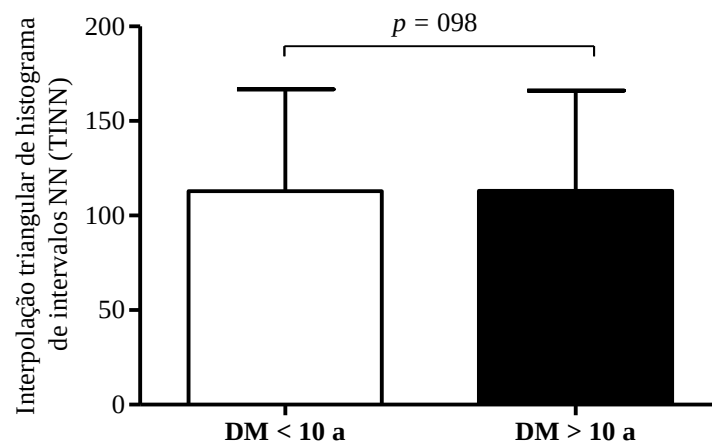


Figura 30. Comparação da interpolação triangular de histograma de intervalos NN (TINN) nos grupos DM < 10 anos e DM > 10 anos.

6.10. Correlação entre índice SNP e hemodinâmica vascular.

A análise de regressão linear entre o índice SNP e os valores pressóricos registrados durante monitorização ambulatorial da PA (MAPA) em ambos os grupos estudados, mostraram baixos/moderados índices de correlação entre redução da atividade do sistema parassimpático e valores de pressão arterial nos diferentes períodos de monitorização;

Tabela 7. Correlação entre índice SNP e hemodinâmica vascular (MAPA).

	Índice sistema parassimpático		
	Intercepto	r	p
PAS 24 horas	0,347	0,19	0,405
PAD 24 horas	0,179	0,12	0,610
PAS vigília	0,436	0,27	0,210
PAD vigília	1,276	0,37	0,090
PAS sono	0,436	0,27	0,220
PAD sono	0,330	0,25	0,250
DN PAS	0,923	0,27	0,220
DN PAD	0,990	0,27	0,220

PAS: pressão: arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica, DN: descenso

noturno

6.11. Correlação entre índice SNS e hemodinâmica vascular.

A análise de regressão linear entre o índice SNS e os valores pressóricos registrados durante monitorização ambulatorial da PA (MAPA) em ambos os grupos estudados mostraram baixos/moderados índices de correlação entre aumento da atividade do sistema simpático e valores de pressão arterial nos diferentes períodos de monitorização, exceto para PAD que mostrou importante correlação entre elevação da PAD em vigília e aumento do tônus simpático ($r = 0,45$, $p = 0,003$)

Tabela 8. Correlação entre índice SNS e hemodinâmica vascular (MAPA).

	Índice sistema simpático		
	Intercepto	r	p
PAS 24 horas	-2,341	0,26	0,250
PAD 24 horas	-1,151	0,20	0,379
PAS vigília	-2,002	0,32	0,322
PAD vigília	-5,016	0,45	0,003*
PAS sono	-1,724	0,29	0,183
PAD sono	-1,629	0,28	0,281
DN PAS	-2,197	0,22	0,331
DN PAD	-2,333	0,21	0,354

PAS: pressão: arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica, DN: descenso noturno

6.12. Correlação entre índice SNP e hemodinâmica central (pressão sistólica central e velocidade de onda de pulso).

A análise de regressão linear entre o índice SNP e os valores da pressão sistólica central registrados em ambos os grupos estudados mostraram baixos índices de correlação entre redução da atividade do sistema parassimpático e valores de pressão arterial central, augmentation index (AiX) e velocidade de onda de pulso (VOP). Tabela 9.

Tabela 9. Correlação entre índice SNP e hemodinâmica central (pressão sistólica central e velocidade de onda de pulso).

	Índice sistema parassimpático		
	Intercepto	r	p
PASC	-1,071	0,06	0,648
Aix	-0,312	0,15	0,588
VOP	-0,774	0,02	0,933

PASC: pressão arterial sistólica central; AIX: augmentation index. VOP: velocidade de onda mde pulso.

6.13. Correlação entre índice SNS e hemodinâmica central (pressão sistólica central e velocidade de onda de pulso).

A análise de regressão linear entre o índice SNS e os valores da pressão sistólica central registrados em ambosos grupos estudados mostraram baixos índices de correlação entre redução da atividade do sistema parassimpático e valores de pressão arterial central, augmentation indexc (AiX) e velocidade de onda de pulso (VOP)

Tabela 10. Correlação entre índice SNS e hemodinâmica central (pressão sistólica central e velocidade de onda de pulso).

	Índice sistema simpático		
	Intercepto	r	p
PASC	-2,736	0,08	0,758
Aix	1,771	0,01	0,971
VOP	-0,610	0,17	0,588

PASC: pressão arterial sistólica central; AIX: augmentation index. VOP: velocidade de onda mde pulso.

7. DISCUSSÃO

O *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença crônica altamente prevalente do mundo e representa um dos maiores problemas de saúde pública do século XXI. As elevadas incidência e prevalência são atribuídas ao envelhecimento populacional e , especialmente, ao estilo de vida atual, caracterizado por inatividade física e hábitos alimentares que predisõem à obesidade e síndrome metabólica.

O aparecimento de complicações macrovasculares e microvasculares está diretamente associado ao tempo de doença e, também, descontrolado glicêmico. Por se tratar de complicações com alta morbidade e mortalidade, as mesmas exigem uma investigação precoce e periódica.

A NAC é uma complicação microvascular progressiva que pode inicialmente permanecer subclínica, afetando apenas a função parassimpática, o que dificulta o diagnóstico precoce, mas pode progredir para manifestações mais graves comprometendo inclusive a função simpática.(63)

A avaliação autonômica de pacientes com diabetes tipo 2 utilizando a análise da VFC é bastante complexa, exibindo características não estacionárias, dependência de termo longo e heteroscedasticidade. Todavia, com o auxílio de metodologias apropriadas é possível analisar a VFC sob várias circunstâncias, inclusive presença de comorbidades.

Os exames de diagnóstico incluem avaliação da integridade do sistema nervoso autonômico cardiovascular, que são baseados nas respostas da frequência cardíaca e da pressão arterial diante de diferentes estímulos (mudança postural, manobra de Valsalva, esforço sustentado - hand-grip) e avaliação da variabilidade da frequência cardíaca mediante monitorização eletrocardiográfica de curta duração ou de 24 horas.(10, 18, 30, 64-67)

O presente trabalho de investigação utilizou metodologias lineares e não lineares, para determinar e caracterizar os registros da VFC, em grupos de indivíduos com diabetes tipo 2 com menos de 10 anos e mais de 10 anos de diagnóstico.

Os principais achados deste trabalho incluem: 1) valores de índice SNP negativos em relação à média populacional para mesma faixa etária calculado pelo software Kubios. Estando 0,86 DP abaixo da média (para populações normais) no grupo DM < 10 anos e 1,27 DP abaixo da média (para populações normais) no grupo DM > 10 anos. Entretanto, a comparação deste parâmetro entre os grupos DM < 10 anos versus DM > 10 anos, não mostrou diferença estatística $p = 0,27$. 2) . Os valores de índice SNS estão aumentados em relação à média populacional para mesma faixa etária calculados pelo software Kubios. Estando 1,64 DP acima da média (para populações normais) no grupo DM < 10 anos e 2,86 DP acima da média (para populações normais) no grupo DM > 10 anos. Todavia a comparação deste parâmetro entre os grupos DM < 10 anos versus DM > 10 anos não mostrou diferença estatística $p = 0,22$.

Esses achados confirmam a importância da detecção precoce da disfunção autonômica em pacientes diabéticos tipo 2, independente do tempo de duração da doença; desta forma sendo importante as avaliações periódicas desde o seu diagnóstico.

A VFC como ferramenta de pesquisa é alvo de diversos estudos, em diferentes áreas da saúde, com o propósito de relacionar com determinadas patologias. Entre essas a Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC): que pode ser detectada precocemente por métodos não invasivos, baseados na análise do intervalo RR (68-70) Síndrome coronariana aguda que apresenta predominância da atividade simpática, redução da modulação cardíaca parassimpática e diminuição na VFC.(71) Nessa condição clínica o adequado controle da atividade simpática reduz o risco de fibrilação ventricular, que em casos extremos acarreta danos irreversíveis. (72-74).

A importância da análise da VFC em arritmias cardíacas melhorou a compreensão exata do fenômeno e a consequente detecção e classificação das arritmias cardíacas (74)

Em pacientes com diabetes, a disfunção autonômica severa pode promover alterações hemodinâmicas incapacitantes. Wheeler e Watkins (1973) (75) foram os pioneiros a descrever a variabilidade entre batimentos, durante a respiração profunda, em casos de pacientes com neuropatia diabética. Outros estudos centraram-se na comparação entre os testes de função autônoma cardíaca e os índices da VFC.(14, 15, 17, 20, 30, 63, 64, 66, 76-83) É usual uma diminuição da atividade cardíaca parassimpática em pacientes diabéticos, antes dos sintomas clínicos da neuropatia se manifestarem. Em pacientes com

insuficiência renal têm sido detectadas alterações da função autónoma.(19, 84) utilizando a análise espectral da VFC (85).

A análise da função autónoma revelou lesão do SNP e a análise espectral detectou uma redução acentuada na potência espectral da FC, tanto a nível simpático como a nível parassimpático. Zoccali C et. al. e Lerma C et. al. (84, 86) que, comparando indivíduos saudáveis e pacientes com insuficiência crónica renal; a potência de alta frequência é superior nos indivíduos saudáveis e a potência de baixa frequência é superior nos pacientes com insuficiência renal.

A disfunção do SNA é potencializada pela idade, género, ansiedade, stresse, obesidade e causas orgânicas contribuindo para o aparecimento de patologias cardiovasculares. A idade é um dos principais fatores de risco nas doenças cardiovasculares e, quando associada à DM com mais de 10 anos de diagnóstico. O descontrolo glicémico tem um incremento de risco importante. A VFC reduzida está relacionada com o aumento da morbilidade e da mortalidade cardiovascular, em idosos. A análise do sistema cardiovascular de idosos, revela uma mudança significativa da modulação autónoma da FC, preferencialmente do sistema nervoso simpático. A relação entre a idade e a VFC pode estar associada às alterações cardiovasculares, do ponto de vista estrutural. Em pacientes idosos e com diagnóstico de NAC temos um comprometimento cardiovascular maior. (87)

No sexo feminino a VFC é mais ativa em mulheres jovens.(88) Estudos mostraram a dominância do tom vagal, no controle autónomo do coração das mulheres e, em contraste, uma preponderância de respostas mediadas pelo SNS, nos homens. (89, 90). As diferenças encontradas entre mulheres jovens e homens jovens podem ser atribuídas às divergências hormonais, culminando na alteração do balanço simpático-vagal.(88) No envelhecimento, o desaparecimento do fator género, pode ser explicado pela reestruturação hormonal, possivelmente devido à menopausa na mulher e à andropausa no homem. Dessa forma, é possível considerar, em indivíduos saudáveis, que a VFC diminui com a idade e tem efeito superior no homem (89).

Embora, significativa, as alterações da atividade autonômica em pacientes com diabetes mellitus há menos de 10 anos e, após esse período, não se correlacionaram com alterações hemodinâmicas, exceptuando-se elevação significativa da PAD em vigília registrada durante monitorização ambulatorial da PA (MAPA), o que pode estar relacionado a aumento da ativação simpática constante. Correlacionando com os estágios de evolução clínica da NAC, esses pacientes já estariam em fase inicial clínica. Assim, a avaliação da PAD pode se tornar um novo marcador de investigação e diagnóstico precoce, com possível evolução para disfunção diastólica ventricular.

Os valores de pressão arterial sistólica central, *augmentaion index* e velocidade de onda de pulso mostraram baixa correlação com VFC em pacientes com DM < 10 anos e DM > 10 anos.

A NAC aumenta com a idade e com a duração do diabetes, e sua presença está associada à retinopatia, nefropatia e neuropatia periférica.(7, 82). Porém, não encontramos na literatura e neste estudo uma correlação direta com os níveis de HBA1C. Contudo, acreditamos, que como se trata de uma doença microvascular também esteja relacionada com níveis elevados, principalmente, antes dos 10 anos de doença instalada, não apresentando grandes melhoras mesmo com o controle de hba1c, após doença já instalada. O controle intensivo de hba1c, desde o diagnóstico, reduziu muito o desenvolvimento e evolução da doença microvasculares, como foi descrito no estudo DDCT.(67), corroborando ainda mais com a necessidade de investigação precoce e padronização dos métodos para diagnósticos.

Neste estudo, realizamos a análise em um grupo pequeno de pacientes; o que pode ser um fator limitante. Desta forma, devido à importância do assunto e o impacto no morbi-mortalidade da NAC nos pacientes diabéticos, mais estudos são necessários para se confirmar novos sinais precoces diagnósticos e, também, a padronização dos critérios de investigação.

8. CONCLUSÕES

Os resultados deste trabalho confirmam a presença de disfunção autonômica em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 com história de diagnóstico há menos de 10 ou mais de 10 anos. Estando a gravidade da disfunção do sistema parassimpático e do sistema nervoso simpático, caracterizada por diferentes índices de atividade parassimpática e simpática, resultado do tempo de exposição à doença e descontrole glicêmico.

Alterações estruturais como rigidez arterial e alteração da hemodinâmica central não se correlacionaram com alterações do desempenho da função autonômica neste estudo. Porém, este estudo, mostrou elevação significativa da PAD em vigília registrada durante monitorização ambulatorial da PA (MAPA); o que pode estar relacionado ao aumento da ativação simpática constante.

As repercussões destas manifestações de extremo valor prescindem de mais estudos para melhor caracterização da NAC nos pacientes diabéticos, novos sinais precoces diagnósticos e, também, padronização dos critérios de investigação.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moulis G, Ibanez B, Palmaro A, Aizpuru F, Millan E, Lapeyre-Mestre M, et al. Cross-national health care database utilization between Spain and France: results from the EPICHRONIC study assessing the prevalence of type 2 diabetes mellitus. Clin Epidemiol. 2018;10:863-74.
2. Organization WH. Global report on diabetes, 2016 [Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1.
3. IDF. Diabetes Atlas. 2017.
4. SBD. Novas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes São Paulo - Brasil 2015 [Available from: <http://www.diabetes.org.br/images/2015/atlas-idf-2015.pdf>.
5. Schmid H. [Cardiovascular impact of the autonomic neuropathy of diabetes mellitus]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007;51(2):232-43.
6. Foss-Freitas MC, Marques Junior W, Foss MC. Neuropatia autonômica: uma complicação de alto risco no diabetes melito tipo 1. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2008;52:398-406.
7. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013;42(4):747-87.
8. Lee PG, Halter JB. The Pathophysiology of Hyperglycemia in Older Adults: Clinical Considerations. Diabetes Care. 2017;40(4):444-52.
9. Yugar-Toledo JC. Neuropatia autnômica cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus. Cardiologia SBd, editor. Porto Alegre: ARtMed Panamericana; 2019. 41 p.
10. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. Diabetes Metab Syndr Obes. 2017;10:419-34.

11. Bissinger A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? *J Diabetes Res*. 2017;2017:5374176.
12. Dafaalla MD, Nimir MN, Mohammed MI, Ali OA, Hussein A. Risk factors of diabetic cardiac autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3(2):e000336.
13. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med*. 1991;79(290):495-502.
14. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: Do we have any treatment perspectives? *World J Diabetes*. 2015;6(2):245-58.
15. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2018;9(1):1-24.
16. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93.
17. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2018;14(4):251-6.
18. Ewing DJ. Diabetic autonomic neuropathy and the heart. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996;30 Suppl:31-6.
19. Said G. Diabetic neuropathy--a review. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(6):331-40.
20. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Hilsted J, Parving HH. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2006;29(2):334-9.

21. Roy TM, Peterson HR, Snider HL, Cyrus J, Broadstone VL, Fell RD, et al. Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. *Am J Med.* 1989;87(4):382-8.
22. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med.* 2001;68(11):928-30, 32, 34-44.
23. Low PA, Walsh JC, Huang CY, McLeod JG. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain.* 1975;98(3):341-56.
24. Hilsted J. Testing for autonomic neuropathy. *Ann Clin Res.* 1984;16(2):128-35.
25. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation.* 2007;115(3):387-97.
26. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(1):72-7.
27. Razanskaite-Virbickiene D, Danyte E, Mockeviciene G, Dobrovolskiene R, Verkauskiene R, Zalinkevicius R. Can coefficient of variation of time-domain analysis be valuable for detecting cardiovascular autonomic neuropathy in young patients with type 1 diabetes: a case control study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):34.
28. Rolim LC, Sa JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(4):e24-31.
29. Yun JS, Kim JH, Song KH, Ahn YB, Yoon KH, Yoo KD, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):235-41.

30. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, Tauveron I, Pfabigan D, Maqdasy S, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2018;13(4):e0195166.
31. Silva A, Christofaro DGD, Bernardo AFB, Vanderlei FM, Vanderlei LCM. Sensitivity, Specificity and Predictive Value of Heart Rate Variability Indices in Type 1 Diabetes Mellitus. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(3):255-62.
32. Qiu SH, Xue C, Sun ZL, Steinacker JM, Zugel M, Schumann U. Attenuated heart rate recovery predicts risk of incident diabetes: insights from a meta-analysis. *Diabet Med*. 2017;34(12):1676-83.
33. Qiu S, Cai X, Sun Z, Li L, Zuegel M, Steinacker JM, et al. Heart Rate Recovery and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5).
34. 3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities:Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S28-S37.
35. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandao AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658.
36. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.

37. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
38. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease-is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis*. 2011;218(2):263-71.
39. Alsharari R, Lip GYH, Shantsila A. Assessment of Arterial Stiffness in Patients With Resistant Hypertension: Additional Insights Into the Pathophysiology of This Condition? *American journal of hypertension*. 2020;33(2):107-15.
40. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018;19(11 Suppl 1):3S-73S.
41. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *American journal of hypertension*. 2005;18(1 Pt 2):3s-10s.
42. Nowak KL, Rossman MJ, Chonchol M, Seals DR. Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. *Hypertension*. 2018;71(3):389-402.
43. Cohen JB, Mitchell GF, Gill D, Burgess S, Rahman M, Hanff TC, et al. Arterial Stiffness and Diabetes Risk in Framingham Heart Study and UK Biobank. *Circ Res*. 2022;131(6):545-54.
44. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1237-63.

45. Cecelja M, Jiang B, Keehn L, Hussain T, Silva Vieira M, Phinikaridou A, et al. Arterial stiffening is a heritable trait associated with arterial dilation but not wall thickening: a longitudinal study in the twins UK cohort. *Eur Heart J*. 2018.
46. 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. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81.
47. Rogers B, Schaffarczyk M, Gronwald T. Estimation of Respiratory Frequency in Women and Men by Kubios HRV Software Using the Polar H10 or Movesense Medical ECG Sensor during an Exercise Ramp. *Sensors*. 2022;22(19):7156.
48. Baselli G, Cerutti S, Civardi S, Liberati D, Lombardi F, Malliani A, et al. Spectral and cross-spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure variability signals. *Comput Biomed Res*. 1986;19(6):520-34.
49. Baselli G, Cerutti S, Civardi S, Lombardi F, Malliani A, Merri M, et al. Heart rate variability signal processing: a quantitative approach as an aid to diagnosis in cardiovascular pathologies. *Int J Biomed Comput*. 1987;20(1-2):51-70.
50. Mateo J, Laguna P. Improved heart rate variability signal analysis from the beat occurrence times according to the IPFM model. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2000;47:985-96.
51. 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*. 1996;93(5):1043-65.
52. Achten J, Jeukendrup AE. Heart Rate Monitoring. *Sports Medicine*. 2003;33(7):517-38.

53. Marple SL. Digital spectral analysis: with applications. Journal of the Acoustical Society of America. 1986;86:2043-.
54. Van Dongen HP, Olofsen E, VanHartevelt JH, Kruyt EW. Searching for biological rhythms: peak detection in the periodogram of unequally spaced data. J Biol Rhythms. 1999;14(6):617-20.
55. Baevsky RM, Bennett BS, Bungo MW, Charles JB, Goldberger AL, Nikulina GA. Adaptive responses of the cardiovascular system to prolonged spaceflight conditions: assessment with Holter monitoring. J Cardiovasc Diagn Proced. 1997;14(2):53-7.
56. Carrasco S, Gaitán MJ, González R, Yáñez O. Correlation among Poincaré plot indexes and time and frequency domain measures of heart rate variability. J Med Eng Technol. 2001;25(6):240-8.
57. Nayak SK, Bit A, Dey A, Mohapatra B, Pal K. A Review on the Nonlinear Dynamical System Analysis of Electrocardiogram Signal. J Healthc Eng. 2018;2018:6920420.
58. Lipponen JA, Tarvainen MP. A robust algorithm for heart rate variability time series artefact correction using novel beat classification. Journal of Medical Engineering & Technology. 2019;43(3):173-81.
59. Berntson GG, Bigger JT, Jr., Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. Psychophysiology. 1997;34(6):623-48.
60. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. Med Biol Eng Comput. 2006;44(12):1031-51.

61. Brennan M, Palaniswami MS, Kamen P. Do existing measures of Poincare plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2001;48:1342-7.
62. Nunan D, Sandercock GR, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(11):1407-17.
63. Balcioglu AS, Muderrisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2015;6(1):80-91.
64. Balcioglu S, Arslan U, Turkoglu S, Ozdemir M, Cengel A. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*. 2007;100(5):890-3.
65. Boer-Martins L, Figueiredo VN, Demacq C, Martins LC, Consolin-Colombo F, Figueiredo MJ, et al. Relationship of autonomic imbalance and circadian disruption with obesity and type 2 diabetes in resistant hypertensive patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:24.
66. Cha SA, Yun JS, Lim TS, Min K, Song KH, Yoo KD, et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Predicts Recurrent Cardiovascular Diseases in Patients with Type 2 Diabetes. *PloS one*. 2016;11(10):e0164807.
67. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care*. 2006;29(2):340-4.
68. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Trevano FQ, Bombelli M, Scopelliti F, et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin

sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens*. 2003;21(9):1761-9.

69. Laitio T, Jalonen J, Kuusela T, Scheinin H. The Role of Heart Rate Variability in Risk Stratification for Adverse Postoperative Cardiac Events. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;105(6):1548-60.

70. Pradhapan P, Tarvainen MP, Nieminen T, Lehtinen R, Nikus K, Lehtimäki T, 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*. 2014;5.

71. Oliveira NL, Ribeiro F, Alves AJ, Teixeira M, Miranda F, Oliveira J. Heart rate variability in myocardial infarction patients: effects of exercise training. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(9):687-700.

72. Salavatian S, Yamaguchi N, Hoang J, Lin N, Patel S, Ardell JL, et al. Premature ventricular contractions activate vagal afferents and alter autonomic tone: implications for premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(3):H607-h16.

73. Shimoike E, Ueda N, Maruyama T, Kaji Y, Kanaya S, Fujino T, et al. Heart rate variability analysis of patients with idiopathic left ventricular outflow tract tachycardia: role of triggered activity. *Jpn Circ J*. 1999;63(8):629-35.

74. Reed MJ, Robertson CE, Addison PS. Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arrhythmias. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2005;98(2):87-95.

75. Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J*. 1973;4(5892):584-6.

76. Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao D. Prospective Investigation of Autonomic Nervous System Function and the Development of Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2003;107(17):2190-5.
77. Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao D. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998. *Circulation*. 2003;107(17):2190-5.
78. John APP, Udupa K, Avangapur S, Sujan MU, Inbaraj G, Vasuki PP, et al. Cardiac autonomic dysfunctions in type 2 diabetes mellitus: an investigative study with heart rate variability measures. *Am J Cardiovasc Dis*. 2022;12(4):224-32.
79. Pappachan JM, Sebastian J, Bino BC, Jayaprakash K, Vijayakumar K, Sujathan P, et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgrad Med J*. 2008;84(990):205-10.
80. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434-41.
81. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
82. Tarvainen MP, Laitinen TP, Lipponen JA, Cornforth DJ, Jelinek HF. Cardiac Autonomic Dysfunction in Type 2 Diabetes – Effect of Hyperglycemia and Disease Duration. *Frontiers in Endocrinology*. 2014;5.
83. Yu TY, Lee MK. Autonomic dysfunction, diabetes and metabolic syndrome. *J Diabetes Investig*. 2021;12(12):2108-11.

84. Zoccali C, Ciccarelli M, Maggiore Q. Defective reflex control of heart rate in dialysis patients: evidence for an afferent autonomic lesion. *Clin Sci (Lond)*. 1982;63(3):285-92.
85. Axelrod S, Lishner M, Oz O, Bernheim J, Ravid M. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron*. 1987;45(3):202-6.
86. Lerma C, Minzoni AA, Infante O, José MV. A mathematical analysis for the cardiovascular control adaptations in chronic renal failure. *Artificial organs*. 2004;28 4:398-409.
87. Rubio TA, Rodrigues B, da Costa LMC, Ferreira-Melo SE, Tacito LHB, Moreno B, et al. Linear and non-linear analyses of autonomic modulation in uncontrolled and controlled elderly resistant hypertensives. *Exp Gerontol*. 2022;159:111686.
88. Voss A, Schroeder R, Heitmann A, Peters A, Perz S. Short-term heart rate variability--influence of gender and age in healthy subjects. *PloS one*. 2015;10(3):e0118308.
89. Bonnemeier H, Wiegand UKH, Brandes A, Kluge N, Katus HA, Richardt G, et al. Circadian Profile of Cardiac Autonomic Nervous Modulation in Healthy Subjects. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2003;14.
90. Metelka R. Heart rate variability--current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014;158(3):327-38.

ANEXO I - Termo de Consentimento

TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAR DE PROJETO DE PESQUISA

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto Autarquia Estadual – LEI Nº 8899 de 27/09/94 (Reconhecida pelo Decreto Federal nº 74179 de 14/06/74) Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416 – CEP 15090-000 São José do Rio Preto – São Paulo – Brasil

Projeto: Avaliação e Diagnóstico de Neuropatia Autonômica Cardiovascular em Pacientes com *Diabetes Mellitus* Tipo 2

Objetivos do estudo:

Estamos realizando um estudo de avaliação do comprometimento do sistema nervoso (neuropatia autonômica cardiovascular - NAC) em pacientes com diabetes e tempo de início superior e inferior a dez anos.

O Sr.(a) está sendo convidado a participar do estudo. Leia as explicações abaixo e solicite todos os esclarecimentos que desejar para decidir se quer participar.

Como será o estudo:

Para participar do estudo de avaliação e Diagnóstico de comprometimento do sistema nervoso em pacientes com *Diabetes* é necessário ser diabético tipo 2 em tratamento com boa adesão às orientações sobre tratamento com mudanças de estilo de vida e tratamento

medicamentoso. Nesse período todos os participantes serão orientados a seguir medidas de estilo de vida saudável, juntamente com o uso da terapia recomendada.

Serão realizadas 03 consultas em intervalos mensais, a primeira para confirmação do diagnóstico, uma de revisão e a última para verificar os resultados. Nas consultas será coletada história clínica, realizado exame físico, medida da pressão arterial com aparelho automático, realizados os testes de avaliação do comprometimento do sistema nervoso mediante observação das respostas do batimento cardíaco frente às manobras como ficar em pé e respirar profundamente. Assim como, as respostas da pressão arterial quando se levanta e permanece nessa posição por três minutos e durante contração muscular sustentada. As avaliações serão realizadas com um eletrocardiograma e utilizando gravação do eletrocardiograma por 24 horas sistema Holter.

Para avaliação da pressão central será realizado um equipamento que registra a pressão arterial no braço e no punho. (*Sphygmocor*).

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) consiste em um registro da pressão arterial de 24 horas (período diurno e noturno de forma contínua) com aparelho apropriado para esta finalidade.

Os resultados dos exames de sangue serão consultados por meio do Sistema de prontuários (ficha médica com dados do paciente) que ficam disponíveis nos computadores do Hospital de Base e Ambulatório da FAMERP- Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto se o participante autorizar o acesso neste termo.

Riscos e desconfortos

A verificação da pressão ocasiona um pouco de desconforto quando o aparelho enche para medir a pressão e aperta o braço. O aparelho de Holter pode ocasionar desconforto quando colocado, pois, será fixado no peito do paciente cabos que deverão permanecer

por 24 horas e não devem ser desconectados. O paciente não deve molhar o aparelho e, por isso, ele não deverá tomar banho ou utilizar piscina no período em que estiver realizando o exame.

Benefícios ao participar

Não haverá remuneração pela participação no estudo. Como benefício o participante terá a avaliação clínica e receberá orientações sobre estilo de vida que contribuem para uma vida saudável. Os participantes colaborarão para que se possa diminuir o risco eventos cardiovasculares na população de pacientes com DM2.

Privacidade e confidencialidade

É assegurado o anonimato aos participantes. Os resultados serão divulgados em artigos científicos sem que sejam identificados os participantes do estudo.

Ao concordar em participar do estudo, o participante se comprometerá a seguir as orientações do estudo e comparecer às consultas previstas. Se mudar de idéia durante o estudo, pode desistir de participar a qualquer momento, mas deverá comparecer para realizar a consulta de encerramento do estudo. A recusa em participar também em nada afetará atendimentos futuros na Instituição. Se tiver alguma dúvida, deve perguntar antes de se decidir.

Este documento foi elaborado em duas vias, sendo que uma via será entregue ao participante do estudo.

Este projeto será aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto e pode ser contatado pelo telefone (17) 3201-5813. O pesquisador responsável pelo estudo é: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo que poderá

ser contatado pelos telefones (17) 3201 -5727/ (17) 9155-5084 ou Dr^a. Larissa Morete
Caieiro da Costa que poderá ser contatada pelo telefone (17) 981276768

O (a) senhor (a) concorda em participar?

() SIM () NÃO

O (a) senhor (a) concorda que o pesquisador poderá acessar as informações de seu
prontuário (ficha médica)?

() SIM () NÃO

Declaro que me foram dadas as informações descritas acima e que concordo em
participar do estudo.

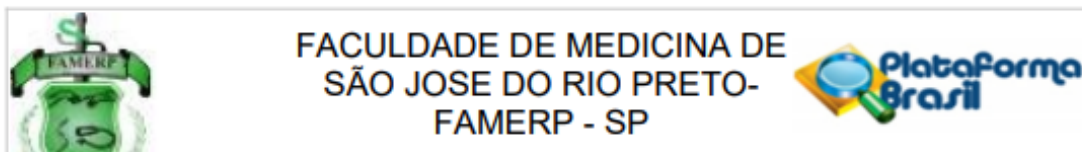
Participante

Testemunha

Pesquisador

São José do Rio Preto: _____/_____/20____.

ANEXO II – Aprovação do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações da hemodinâmica vascular (rigidez e complacência) em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular

Pesquisador: Juan Carlos Yugar Toledo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 16076719.2.0000.5415

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto- FAMERP - SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.570.940

Apresentação do Projeto:

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica altamente prevalente do mundo e representa um dos maiores problemas de saúde pública do século XXI. As elevadas incidência e prevalência são atribuídas ao envelhecimento populacional e especialmente ao estilo de vida atual, caracterizado por inatividade física e hábitos alimentares que predispõem à obesidade e síndrome metabólica. De acordo com a Organização Mundial da Saúde e a International Diabetes Federation (2015), a prevalência do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) alcança 8,8 % da população mundial. (3) No Brasil pesquisas apontam expansão de 5,3% (2006) para 7,6%, (2016,) podendo alcançar índices de 10,2% em algumas capitais. Índices que contribuem para um aumento significativo na morbimortalidade desses pacientes que comumente apresentam fatores de risco associados como excesso de peso e obesidade. A neuropatia diabética autonômica é a complicação mais freqüente e representa uma das suas complicações crônicas mais graves, diretamente relacionadas ao alto índice de mortalidade nos seus portadores, tornando os estudos a seu respeito de extrema importância. A prevalência da NAD tem estreita relação com o tempo da doença e a metodologia de investigação. Recentes evidências encontraram uma prevalência > 50%. Sabe-se também, que essa manifestação é sub diagnosticada e pouco estudada. As alterações neuropáticas afetam tanto o sistema nervoso somático quanto o autonômico, e abrange um grupo de deformações relacionadas à estrutura e funcionalidade das fibras nervosas, manifestando-se de formas variadas e diretamente relacionadas à fibra nervosa acometida. A neuropatia focal (forma menos frequente),

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 3.570.940

usualmente aguda e autolimitada. O acometimento difuso, é consequência da exposição prolongada à hiperglicemia, caracterizada por polineuropatia sensitiva e motora simétrica e distal (PND), ou como neuropatia autonômica diabética (NAD) comprometendo vários órgãos e sistemas, entre esses o sistema cardiovascular, o trato gastrointestinal, geniturinário e ocular. Essas manifestações comprometem a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes. O comprometimento do sistema autonômico cardiovascular no diabético (neuropatia autonômica cardiovascular - NAC), quando se manifesta, pode apresentar-se de forma aguda ou crônica, reversível ou não e corresponde à disfunção de um ou dos dois componentes do sistema nervoso autonômico (SNA), simpático ou parassimpático. A prevalência da NAC varia amplamente. Para DM1 foi registrada uma prevalência entre 17-66% e para DM2 31-73% (9). Variação justificada pela utilização de diferentes métodos de avaliação da NAC, amostras populacionais heterogêneas e presença de fatores de risco associados. A taxa de mortalidade em cinco anos nos pacientes com NAC em diabéticos é de 27% dos casos, contra 8% nos pacientes sem NAC. A NAC está associada com risco elevado para infarto do miocárdio silencioso e maior mortalidade. A NAC se manifesta por distúrbios funcionais ou condições clínicas, que envolvem desajuste de reflexos cardiovasculares, incapacidade de adaptação cardiovascular a diversas modificações funcionais às quais o organismo está sujeito, incapacidade para um adequado desempenho físico, disfunção miocárdica contrátil, disfunção elétrica do coração traduzida por arritmias, isquemia miocárdica silenciosa e morte súbita. Os testes diagnósticos alteram-se muito antes do aparecimento desses sintomas e o risco da NAC aumenta com a duração do diabetes, o alcance do controle glicêmico e de forma concomitante do acometimento de outros sistemas e órgãos-alvos. São fatores de risco associados à NAC, duração do DM2, dislipidemia, hipertensão arterial, tabagismo e obesidade. A primeira manifestação é, em geral, taquicardia de repouso e redução da variabilidade da frequência cardíaca. Posteriormente, a frequência cardíaca pode retornar ao normal, mas os ajustes fisiológicos são perdidos. A arritmia sinusal básica (respiratória) está nitidamente comprometida em indivíduos diabéticos e a tolerância ao exercício comprometida com redução da variabilidade dos ajustes da frequência cardíaca e da pressão arterial. Além disso, podem ser enchimento diastólico de ventrículo esquerdo por redução da complacência. A hipotensão postural, definida como uma queda na pressão sistólica de pelo menos 20 mmHg ou na diastólica de 10 mmHg, dentro de 3 minutos após a aquisição da posição ereta, é uma manifestação potencialmente grave que promove síncope postural. Resulta da disfunção das fibras vasomotoras simpáticas eferentes, principalmente dos vasos esplâncnicos e da diminuição da resistência vascular total, pode ser agravada pelo uso de antidepressivos tricíclicos e por episódios de diarreia. Os pacientes com NAC

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SÃO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 3.570.940

podem desenvolver isquemia miocárdica silenciosa em função da deservação cardíaca. Alguns estudos sugerem que isso se dá pelo comprometimento das fibras sensitivas aferentes no sistema nervoso autônomo. Indivíduos não diabéticos apresentam predominância do tônus vagal e diminuição do tônus parassimpático durante o sono, associado com redução na PA noturna. Em pacientes com NAC por DM este padrão está alterado resultando em predominância do simpático durante o sono com consequente hipertensão noturna, também conhecida como ausência de descenso noturno (não-dipper) ou inclusive elevação noturna da PA (dipper reverso). Esses achados são associados com maior prevalência de hipertrofia ventricular esquerda e eventos cardiovasculares fatais e não fatais em pacientes DM com NAC. Vários testes foram propostos para avaliar a função autonômica no sistema cardiovascular, como o comportamento da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC) frente a diferentes estímulos como a respiração, o exercício físico e as mudanças posturais. NAC subclínica é usualmente detectada por testes reflexos do sistema cardiovascular, os quais permitem detectar precocemente anormalidades na integridade parassimpática e simpática. São cinco os testes clássicos propostos por Ewing considerados padrão ouro por sua fácil execução, não invasibilidade, segurança, sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade; indicados como método de diagnóstico e seguimento da neuropatia autonômica diabética cardiovascular. São eles: as respostas da frequência cardíaca às manobras de valsalva, ficar em pé e respiração profunda, e as respostas da pressão arterial ao ortostatismo e à contração isométrica sustentada. Os testes apresentam valor prognóstico, a presença de sintomas associados a testes cardiovasculares alterados é preditiva de taxa elevada de mortalidade (56%) em cinco anos. Testes da função autonômica, mais sensíveis foram propostos como monitorização eletrocardiográfica de 24h e métodos que avaliam o ritmo circadiano da FC e da PA (análise espectral). A "American Diabetes Association" (ADA) recomenda "rastreamento" para NAC por ocasião do observada redução da fração de ejeção, disfunção sistólica e diminuição do período de diagnóstico de DM2 e 5 anos após o diagnóstico de DM1. A investigação deve incluir uma história e exame físico buscando sinais de disfunção autonômica e pelo menos três testes cardiovasculares da função autonômica. Os testes de variabilidade da FC podem ser indicados, incluindo a razão expiração / inspiração, a resposta à manobra de valsalva, e resposta ao ortostatismo. Se o rastreamento for negativo, os testes devem ser repetidos anualmente. Além disso, paciente com taquicardia não explicada, hipotensão ortostática, pouca tolerância ao exercício ou com outros sintomas de disfunção autonômica, também deverá ser submetida à avaliação para neuropatia autonômica.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416
Bairro: VILA SÃO PEDRO **CEP:** 15.090-000
UF: SP **Município:** SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
Telefone: (17)3201-5813 **Fax:** (17)3201-5813 **E-mail:** cepfamerp@famerp.br

Página 03 de 07



Continuação do Parecer: 3.570.940

Pacientes portadores de DM2 Homens e mulheres com idade superior a 18 anos e inferior a 80 anos

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Uso de marca-passo artificial cardíaco Insuficiência Cardíaca Congestiva Insuficiência Renal Crônica (Clearance de Creatinina ou taxa de Filtração Glomerular estimada TFG_e < 30ml) Hipertensão Arterial Resistente Arritmia Cardíaca, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular Síndrome coronariana aguda Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) Cetoacidose Hemoglobina glicada >11% Recusa da assinatura do termo de consentimento Incapacidade de seguir protocolos dos testes Distúrbios psiquiátricos, déficit cognitivo e afasia Hipótese

Hipótese

A neuropatia autonômica cardíaca (NAC) é uma complicação do diabetes mellitus (DM) que permanece subdiagnosticada, apesar do alto risco de morbidade e mortalidade associada a essa doença. Os exames de diagnóstico incluem avaliação da integridade do sistema nervoso autonômico cardiovascular, que são baseados nas respostas da

frequência cardíaca e da pressão arterial frente a diferentes estímulos (mudança postural, manobra de Valsalva, esforço sustentado -hand-grip) e avaliação da variabilidade da frequência cardíaca mediante monitorização eletrocardiográfica de curta duração ou de 24 horas Avaliação das alterações hemodinâmicas vasculares: pressão sistólica central, Índice de incremento (AI 75) e velocidade de onda de pulso (VOP) - marcadores de rigidez e complacência arterial – e o comportamento circadiano da pressão arterial em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 permitirá melhor estratificação de risco cardiovascular e prevenção da progressão da NAC e do envelhecimento vascular precoce nessa população de alto risco.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário

Investigar neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) e alterações hemodinâmicas vasculares: pressão sistólica central, índice de incremento (AI 75) e velocidade de onda de pulso (VOP) - marcadores de rigidez e complacência arterial – e, avaliar o comportamento circadiano da pressão arterial em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2.

Objetivo secundário

Correlacionar NAC com alterações hemodinâmicas vasculares (rigidez e complacência arterial) em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. Identificar marcadores de risco cardiovascular em

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SÃO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SÃO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 3.570.940

pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 e alterações hemodinâmicas vasculares.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Quanto aos riscos e benefícios, conforme resolução CNS 466/12, toda pesquisa com seres humanos, apresenta riscos de tipos e graduações variadas. Com relação ao estudo em tela, o TCLE traz sobre riscos, faltando apenas acrescentar os desconfortos do exame de holter, mas no Projeto original, está descrito que não tem riscos. Solicita-se adequação.

Sobre os benefícios, o projeto traz o seguinte:

Prevenção da progressão da NAC

Prevenção de eventos cardiovasculares

Prevenção do envelhecimento vascular e no TCLE, estão descritos como benefícios:

Como benefício o participante terá a avaliação clínica e receberá orientações sobre estilo de vida que contribuem para uma vida saudável. Os participantes estarão colaborando para que se possa diminuir o risco eventos cardiovasculares na população de pacientes com DM2. Solicita-se esclarecimentos sobre como atingirão estes benefícios apresentados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional, no qual serão selecionados 160 pacientes com diabetes DM2, com idade 18 anos e inferior a 80 anos. Posteriormente serão pareados por sexo e por tempo de diagnóstico clínico de DM2 (> 10 anos e < 10 anos) e subdivididos por faixa etária em dois grupos (>45 anos e < que 45 anos)

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos, embasados nos quais o parecer final foi emitido: Cronograma CRONOGRAMA.doc Folha de Rosto FOLHA_ROSTO.pdf TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência TCLE.doc Declaração de Instituição e Infraestrutura INFRAESTRUTURA.pdf Brochura Pesquisa Brochura_Pesquisa.docx Orçamento ORCAMENTO.doc TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência TCLE.doc Orçamento ORCAMENTO.doc Projeto Detalhado / Brochura Investigador Projeto_Larissa_MC_Costa.docx Folha de Rosto FOLHA_ROSTO.pdf TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência TCLE.doc Informações Básicas do Projeto PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_206027.pdf Projeto Detalhado / Brochura Investigador Projeto_Larissa_MC_Costa.docx Declaração de Instituição e Infraestrutura INFRAESTRUTURA.pdf Brochura Pesquisa Brochura_Pesquisa.docx Cronograma CRONOGRAMA.doc

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SÃO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 3.570.940

Recomendações:

Nada a recomendar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências . Todas as solicitações feitas, foram atendidas para adequar às questões éticas do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_206027.pdf	21/08/2019 21:21:40		Aceito
Outros	Carta_de_Resposta_ao_Parecer_consultado_do_CEP.docx	21/08/2019 21:19:58	LARISSA MORETE CAIEIRO DA COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido_para_CEP.docx	21/08/2019 21:19:03	LARISSA MORETE CAIEIRO DA COSTA	Aceito
Brochura Pesquisa	brochura_projeto_completo.docx	21/08/2019 21:18:00	LARISSA MORETE CAIEIRO DA COSTA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	INFRAESTRUTURA.pdf	18/06/2019 21:44:07	Tatiane de Azevedo Rubio	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.pdf	18/06/2019 21:43:50	Tatiane de Azevedo Rubio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Larissa_MC_Costa.docx	04/06/2019 20:56:49	LARISSA MORETE CAIEIRO DA COSTA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.doc	04/06/2019 10:54:50	Tatiane de Azevedo Rubio	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.doc	04/06/2019 10:53:49	Tatiane de Azevedo Rubio	Aceito

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSE DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 3.570.940

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO JOSE DO RIO PRETO, 12 de Setembro de 2019

Assinado por:

GERARDO MARIA DE ARAUJO FILHO
(Coordenador(a))

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br