

MARIA VICTÓRIA FONSECA ZITTI

ASSOCIAÇÃO ENTRE O NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA, VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM DIABÉTICOS TIPO1.

UBERABA

2021

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

Z72a Zitti, Maria Victória Fonseca
Associação entre o nível de atividade física, velocidade de onda de pulso e variabilidade da frequência cardíaca em diabéticos tipo 1 / Maria Victória Fonseca Zitti. -- 2021.
60 p. : graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Educação Física)-- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2021
Orientador: Prof. Dr. Octávio Barbosa Neto
Coorientador: Prof. Dr. Markus Vicinius Campos de Souza

1. Diabetes Mellitus tipo 1. 2. Atividade física. 3. Frequência cardíaca.
I. Barbosa Neto, Octávio. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro.
III. Título.

CDU 616.379-008.64

Amanda Franzão R Silva
CRB-6/3461

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

Maria Victória Fonseca Zitti

ASSOCIAÇÃO ENTRE O NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA, VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO E VARIBILIDADE DA FREQUENCIA CARDIACA EM DIABÉTICOS TIPO1.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Esporte e Saúde (linha de pesquisa: Aspectos psicobiologicos da atividade física relacionados à Saúde e ao Desempenho”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Orientador: Dr. Octávio Barbosa Neto

UBERABA

2021

Maria Victória Fonseca Zitti

ASSOCIAÇÃO ENTRE O NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA, VELOCIDADE DA PRESSÃO DE PULSO E VARIABILIDADE DA FREQUENCIA CARDÍCA EM DIABÉTICOS TIPO1.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Esporte e Saúde (linha de pesquisa: Aspectos psicobiológicos da atividade física relacionados à Saúde e ao Desempenho”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Orientador: Dr. Octávio Barbosa Neto

Aprovada em 29 de outubro de 2021.

BANCA EXAMINADORA:

Dr. Octávio Barbosa Neto – Orientador
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dr. Mário Antônio de Moura Simim
Universidade Federal do Ceará

Dr. Lucas Felipe de Oliveira
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

O amor nasce na escuta e morre na não escuta. Rubem Alves

RESUMO

A rigidez arterial pode ser um caminho importante que liga o diabetes melítus tipo 1 (DM1) a alterações da modulação autonômica cardíaca independente do tempo de diagnóstico da doença. Em contrapartida, o nível de atividade pode induzir alterações nos marcadores desses sistemas, representados pela velocidade de onda pulso (VOP) e variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Com isso, nosso objetivo foi avaliar a associação entre o nível de atividade física, VOP e VFC em indivíduos com DM1. Nossa amostra conteve quarenta pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de DM1, com idade entre 20 e 40 anos participaram voluntariamente desse estudo onde foram alocados em 2 grupos: diabéticos com DM1 fisicamente ativos (DM1FA) e diabéticos com DM1 fisicamente inativos (DM1FI). Foram avaliados o nível de atividade física, parâmetros hemodinâmicos basais, perfil metabólico, VOP e VFC. O grupo DM1FA apresentou menores concentrações de glicose pós prandial, hemoglobina glicada e creatinina. Observou-se menores valores de frequência cardíaca, duplo produto e resistência vascular e maior débito cardíaco de repouso no grupo DM1FA. Os DM1FA apresentaram menor atividade simpática e maior modulação parassimpática cardíaca, a VOP também se apresentou atenuada no grupo DM1FA. Evidenciou-se uma correlação entre o aumento da VOP e a diminuição da VFC. Logo, concluímos que nossos dados nos permitem afirmar que a medida em que a VOP aumenta, a modulação parassimpática cardíaca diminui em diabéticos tipo 1. Por outro lado, pacientes DM1 fisicamente ativos possuem menor rigidez arterial aliada a maior VFC comparados à DM1 fisicamente inativos.

Palavras-chave: Diabetes. Velocidade de onda de pulso. Variabilidade da Frequência Cardíaca. Atividade física.

FIGURAS

Figura 1 FREQUÊNCIA CARDÍACA	41
Figura 2 PARÂMETROS HEMODINÂMICOS PERIFÉRICOS DA PAS, PAD, PAM E PP	42
Figura 3 PARÂMETROS HEMODINÂMICOS CENTRAIS DA PAS, PAD, PAM E PP	43
Figura 4 DUPLO PRODUTO	44
Figura 5 DÉBITO CARDÍACO	44
Figura 6 – VALORES MEDIANOS	44
Figura 7 RESISTÊNCIA VASCULAR TOTAL	45
Figura 8 VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO E ÍNDICE DE AUMENTAÇÃO	47
Figura 9 – VALORES MEDIANOS	47
Figura 10 CORRELAÇÃO ENTRE RIGIDEZ ARTERIAL, MODULAÇÃO SIMPÁTICA CARDÍACA E RESISTÊNCIA VASCULAR.....	48
Figura 11 CORRELAÇÃO ENTRE RIGIDEZ ARTERIAL E MODULAÇÃO AUTONÔMICA PARASSIMPÁTICA CARDÍACA.....	49

TABELAS

Tabela 1 Características gerais e clínicas dos pacientes participantes no presente estudo de acordo com o nível de atividade física.....	35
Tabela 2 Parâmetros bioquímicos dos pacientes participantes no presente estudo de acordo com o nível de atividade física.	40
Tabela 3 Valores médios associados à VFC no domínio do tempo (DT) e da frequência (DF) de repouso dos pacientes participantes no presente estudo de acordo com o nível de atividade física.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS

DM – Diabetes Mellitus

DM1 – Diabetes tipo 1

DM2 – Diabetes tipo 2

DAC – Doença Arterial Coronariana

AVE – Acidente Vascular Encefálico

NAC – Neuropatia Autonômica Cardíaca

FC – Frequência Cardíaca

VFC – Variabilidade da Frequência Cardíaca

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

SNP – Sistema Nervoso Parassimpático

SNS – Sistema Nervoso Simpático

PA – Pressão Arterial

RFC – Recuperação da Frequência Cardíaca

DCNT – Doenças Crônicas Não transmissíveis

IDF – International Diabetes Federation

DC – Débito Cardíaco

iRR – Intervalo entre as ondas R

ECG – Eletrocardiograma

DT – Domínio do Tempo

DF – Domínio da Frequência

SDNN – Desvio Padrão de todos os iRR normais

SDANN – Desvio Padrão das médias dos iRR normais

RMSSD – Raiz Quadrada da Média do Quadrado das diferenças entre iRR normais

PNN50 – Porcentagem dos iRR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms

TRF – Transformação Rápida de Fourier

ULF – Banda Ultra Low Frequency

VLF – Banda Very Low Frequency

LF – Banda Low Frequency

HF – Banda High Frequency

nu – Unidade Normalizadas

PT – Potencia Total do Espectro

RVP – Reativação Vagal Plena

HC-UFTM – Hospital das Clinicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

DCE – Departamento de Ciência do Esporte

DMFA – Diabéticos Fisicamente Ativos

DMIA – Diabéticos Insuficientemente ativos

NAF – Nível de Atividade Física

IPAQ – International Physical Activity Questionnaire

CV – Coeficiente de Variação

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAM – Pressão Arterial Média

IMC – Índice de Massa Corporal

%G – Percentual de Gordura Corporal

MCM – Massa Corporal Magra

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVO GERAL	16
3	HIPOTESE	16
4	REFERENCIAL TEORICO	17
4.1	EPIDEMIOLOGIA DA DIABETES	17
4.2	FISIOPATOLOGIA DA DIABETES	18
4.3	COMPLICAÇÕES DO DIABETES	22
4.4	DIABETES, DOENÇAS CARDIOVASCULARES E RIGIDEZ ARTERIAL	25
4.5	VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO DM	29
4.5	ATIVIDADE FÍSICA FÍSICO NO DM	30
5	MATERIAL E MÉTODOS	33
5.1	DESENHO EXPERIMENTAL	33
5.2	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	34
5.3	5.3 AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA	35
5.2	AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS	36
5.3	PARÂMETROS HEMODINÂMICOS	36
5.4	ANÁLISE DA RIGIDEZ ARTERIAL PELO MÉTODO DA VOP	36
5.5	AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA PELA VFC	37
5.6	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	39
5.7	PERFIL BIOQUÍMICO	40
5.8	– FREQUENCIA CARDIACA	41
5.9	– PARAMETROS HEMODINAMICOS	42
5.10	PARÂMETROS HEMODINÂMICOS CENTRAIS DA PAS, PAD, PAM E PP	43
5.11	– DUPLO PRODUTO	44
5.12	DÉBITO CARDIACO	44
5.13	RESISTENCIA VASCULAR TOTAL	45
5.14	VARIABILIDADE DA FREQUENCIA CARDIACA	46

5.15	VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO E ÍNDICE DE AUMENTAÇÃO.....	47
5.16	VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO E ÍNDICE DE AUMENTAÇÃO.....	47
5.16	CORRELAÇÃO ENTRE RIGIDEZ ARTERIAL, MODULAÇÃO SIMPÁTICA CARDÍACA E RESISTÊNCIA VASCULAR.....	48
5.17	CORRELAÇÃO ENTRE RIGIDEZ ARTERIAL E MODULAÇÃO AUTONÔMICA PARASSIMPÁTICA CARDÍACA.....	49
6	DISCUSSÃO	50
7	CONCLUSÃO	54

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) possui uma elevada prevalência em todo o mundo, sendo caracterizado como uma doença endócrino-metabólica devido ao seu estado de hiperglicemia, e encontra associado a complicações, disfunções e insuficiências de órgãos alvos, que incluem o cérebro, olhos, rins, sistema nervoso, coração e vasos sanguíneos (SBD, 2019).

O DM é um importante e crescente problema de saúde para todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento. De acordo com a *International Diabetes Federation* (IDF) desde aquela primeira edição em 2000, a prevalência estimada de diabetes (tipo 1 e tipo 2 combinado, ambos menores e não diagnosticados em pessoas com idade entre 20-79 anos aumentou de 151 milhões (4,6% da população global na época) para 463 milhões (9,3%) hoje. Sem ação suficiente para enfrentar a pandemia, prevemos 578 milhões pessoas (10,2% da população) terão diabetes em 2030. Esse número saltará para impressionantes 700 milhões (10,9%) até 2045. (IDF, 2019)

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 16 milhões de brasileiros sofriam de DM em 2017 e sua taxa de incidência cresceu 61,8 % nos últimos dez anos. O Rio de Janeiro aparece como a capital brasileira com maior prevalência de diagnóstico médico da doença, com 10,4 casos a cada 100 mil habitantes. O DM é considerado como sendo uma epidemia global e o Brasil ocupa atualmente o 4º lugar no ranking dos países com o maior número de casos, ficando atrás somente da China, Índia e Estados Unidos. A pesquisa da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) do Ministério da Saúde divulgada em 2016 mostrou ainda que as mulheres registram mais diagnósticos da doença, sendo que o grupo passou de 6,3% para 9,9% no período, contra índices de 4,6% e 7,8% registrados entre os homens (BRASIL, 2016).

Estudos prévios apontam um aumento crescente do DM, principalmente em países em desenvolvimento, com estimativa de concentração nas faixas etárias a partir dos 45 anos. Nestes estudos a prevalência de DM aumentou com o avanço da idade (GRILLO; GORINI, 2007; FERREIRA et al., 2010). Em 2012, houve 1,5 milhões de óbitos no mundo causadas diretamente pelo DM, sendo classificada como a oitava principal causa de morte entre os sexos e a quinta principal causa de morte em mulheres (OMS, 2016).

Segundo a Associação Americana de Diabetes (ADA), atualmente a classificação do DM é baseada na etiologia e não no tipo de tratamento. Sendo assim, ela é dividida em quatro classes clínicas, as quais incluem o DM tipo 1 (DM1) e DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos e diabetes gestacional (DG). Os tipos mais frequentes são o DM1 e o DM2. O primeiro compreende cerca de 10% do total de casos e o DM2 atinge 90% do total de casos (ADA, 2015; OMS, 2016).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, as complicações do DM são categorizadas como distúrbios micro e macrovasculares, que resultam em retinopatia, nefropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica. Além de distúrbios vasculares, indivíduos diabéticos também podem apresentar distúrbios no controle do sistema nervoso sobre o coração, representado pela Neuropatia Autonômica Cardíaca (NAC). A NAC é considerada uma complicação comum em pessoas com DM, causando anormalidades no controle da frequência cardíaca (FC) e disfunção vascular, sendo considerada a causa mais importante de mortalidade em pacientes com DM1 (ANARUMA et al., 2016).

No entanto, o diagnóstico da NAC só é detectado quando complicações já estão estabelecidas e avançadas, com o desfecho em geral, irreversível (ANARUMA et al., 2016). Assim, é fundamental identificar quaisquer sinais de NAC na fase inicial do DM1 na tentativa de prevenir suas complicações. Nesse sentido, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem sido amplamente utilizada como um método indireto como indicador da função do sistema nervoso autônomo (SNA). Aumento da atuação simpática ou atividades parassimpáticas diminuídas foram associadas a alto risco de morte súbita (JAVORKA et al., 2008). Na verdade, vários estudos mostraram que os pacientes com DM1 e DM2 apresentam disfunção autonômica cardíaca. A disfunção autonômica cardíaca está associada a um aumento da incidência de distúrbios vasculares, dentre eles a rigidez arterial (COLHOUN et al., 2001).

O aumento da rigidez arterial frequentemente acompanhado por uma complacência reduzida da parede arterial. O nível de rigidez arterial pode se dar pelo aumento da pressão de pulso (PP) e da hipertensão sistólica isolada. O aumento da rigidez da aorta acarreta a elevação da pressão arterial sistólica (PAS) e na diminuição da pressão arterial diastólica (PAD). Fatores esses que se associam ao aumento da pós carga no ventrículo esquerdo (VE), podendo resultar na hipertrofia do mesmo, agravando assim a isquemia coronária e o aumento do estresse na parede vascular, o que pode facilitar a ruptura de placas ateroscleróticas.

A medida de velocidade de onda de pulso (VOP), é um método não invasivo, amplamente utilizado e mais reprodutível para avaliar a rigidez arterial. Expressa a relação entre enrijecimento, elasticidade e complacência arterial, traduzindo-se em um elevado valor de VOP, conforme maior for o nível de rigidez da artéria (PIZZI et al., 2006). Dados transversais demonstraram que pessoas com DM1 têm maior velocidade de onda de pulso do que indivíduos não diabéticos (TOUGAARD et al., 2020). Além disso, tratamentos não farmacológicos são amplamente recomendados para a manutenção da saúde e a prevenção de complicações decorrentes do DM.

A Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association - ADA*), recomenda 150 minutos ou mais de atividade física moderada a vigorosa por semana (ADA, 2017). Embora as evidências apontem os benefícios crônicos da atividade física, principalmente voltados para o controle glicêmico, a VFC pode ser potencializada através da prática regular de atividade física concomitante a uma melhor velocidade de onda de pulso em DM1. Porém, ainda não se encontra elucidado na literatura se o tempo de diagnóstico do DM1 pode influenciar essas respostas e a associação do atividade física físico com essas variáveis.

Com base no exposto acima, buscamos avaliar se ocorre uma associação entre a evolução da rigidez arterial com o comportamento da modulação autonômica cardíaca em pacientes DM1, bem como se nível de atividade física pode influenciar esses parâmetros, pois até onde sabemos, se encontra escassas estas informações na literatura acadêmica.

2 OBJETIVO GERAL

Avaliar a comparação entre o nível de atividade física, velocidade de onda de pulso e variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos com DM1.

3 HIPOTESE

Pacientes com DM1 fisicamente ativos (que praticam atividades físicas \geq do que 150 minutos por semana), apresentarão melhores índices de VOP associados a maior VFC, independente do tempo de diagnóstico da doença.

4 REFERENCIAL TEORICO

4.1 EPIDEMIOLOGIA DA DIABETES

Definida como uma doença heterogênea devido a uma anormalidade endócrino-metabólica, o DM apresenta características diferentes em sua etiologia e fisiopatologia e se caracteriza por um estado hiperglicêmico crônico decorrente de uma deficiência do hormônio insulina ou por uma resistência à ação desta, o que interfere na entrada de glicose na célula, aumentando sua concentração plasmática (ADA, 2014). Trata-se de uma doença complexa e crônica que requer cuidados contínuos, estratégias de redução de riscos multifatoriais, além do controle glicêmico (GOMES, COBAS, 2011; LALLI, TSUKUMO, 2012; ADA, 2017), acrescida de complicações, disfunções e insuficiência de diversos órgãos, apresenta elevada incidência em todo o mundo (SBD, 2006). O DM é uma doença multifatorial constituindo-se em problema de saúde pública de elevada magnitude por sua prevalência e morbimortalidade (AGUIAR et al., 2008), o que justifica ser considerada como uma epidemia oculta e uma emergência mundial para a saúde do século XXI (FREITAS et al; 2014).

Entre 1980 e 2014, o número de pessoas com diabetes alavancou de 108 milhões para 402 milhões, entre adultos com mais de 18 anos, esses valores aumentaram de 4,7% para 8,5% (USRDS, 2014). Em 2015, estimou-se que 1,6 milhões de mortes foram diretamente causadas pelo diabetes. Outras 2,2 milhões de mortes foram atribuídas à glicemia elevada em 2012. Quase metade de todas as mortes atribuídas à glicose alta ocorre antes dos 70 anos de idade (BOURNE et al., 2013). A estimativa de prevalência global atual aponta que 415 milhões de adultos têm DM no mundo e 318 milhões possuem tolerância à glicose alterada, com forte tendência a desenvolver a doença futuramente. A OMS projeta que o diabetes será a 7ª principal causa de morte em 2030 (OMS, 2016). Estima-se também que no ano de 2040 o número de pessoas com DM seja de 642 milhões. Na região das Américas Central e do Sul, em meados de 2015 eram de 29,6 milhões e, para 2040, calculam-se 48,8 milhões. O Brasil ocupa o 3º lugar para diabetes infantil e o 4º lugar para o diabetes no adulto no ranking mundial (IDF, 2019)

Nos países desenvolvidos, estima-se que entre 87 % e 91 % das pessoas com diabetes têm DM2, de 7 % a 12 % têm DM1 e 1 a 3 % possuem outros tipos de diabetes. Há estimativa de que 193 milhões de pessoas estejam com diagnóstico de DM e apresentem maiores riscos de desenvolverem complicações. Ainda se estima que um de

cada 15 adultos apresente tolerância à glicose alterada e um em cada sete nascidos se vê afetado por DG, essas duas condições estão associadas com maior risco de desenvolver DM2 com o passar do tempo (IDF, 2019). A prevalência de diabetes tem aumentado mais rapidamente em países de renda média e baixa, sendo mais significativa na faixa dos 45 aos 64 anos (GROSS, 2002).

Mundialmente, o DM responde direta ou indiretamente por elevados números de atendimentos ambulatoriais e hospitalares, ocasionando um impacto econômico substancial para os países e os sistemas nacionais de saúde. Isso se deve ao aumento do uso de serviços de saúde, como problemas de doença renal e problemas relacionados à visão e ao sistema cardiovascular. Grande parte dos países gasta entre 5 % a 20 % das despesas totais de saúde em diabetes. Com custos tão elevados, o DM representa um desafio significativo para os sistemas de saúde e um obstáculo ao desenvolvimento econômico sustentável (IDF, 2014; SBD, 2016; ADA, 2017).

4.2 FISIOPATOLOGIA DA DIABETES

O DM é resultante de defeitos na secreção de insulina e/ou em sua ação. A hiperglicemia se manifesta por sintomas como poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia e visão turva ou por complicações agudas que podem levar a risco iminente de morte: a cetoacidose diabética e a síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica (REGIGONDA, 2016). O diagnóstico do DM esteia-se fundamentalmente nas alterações da glicose plasmática de jejum ou após uma sobrecarga de glicose por via oral. Os critérios diagnósticos baseiam-se na glicose plasmática de jejum (8-10 horas), nos pontos de jejum e de 2h após sobrecarga oral de 75g de glicose (teste oral de tolerância à glicose – TOTG) e na medida da glicose plasmática casual sintomática, além de elevação da hemoglobina glicada (HbA1c) superior a 6,5 % (MARASHIN, 2010; IDF, 2014; ADA, 2016).

Apesar das últimas diretrizes nacionais e internacionais classificarem o diabetes em DM1, DM2, DG e outros tipos. Existem ainda duas categorias que são referidas como pré-diabetes, são elas: glicemia de jejum alterada e a intolerância à glicose diminuída. Apesar de não serem entidades clínicas, são caracterizadas como fatores de risco para desencadear diabetes e DCV (SBD, 2019).

O DM1 é o resultado da destruição de células β pancreáticas com consequente deficiência de insulina. Os principais marcadores imunológicos do comprometimento

pancreático são os anticorpos anti-ilhota, anti-insulina e antidecarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD) e estão presentes em 90 % dos pacientes por ocasião do diagnóstico. O DM1 ocorre habitualmente em crianças e adolescentes, entretanto, pode manifestar-se também em adultos, geralmente de forma mais insidiosa. Pacientes com esse tipo de diabetes necessariamente dependem da administração de insulina. O fenótipo é peculiar, pois os pacientes não são obesos, têm diagnóstico detectado em idade precoce, às vezes, compatível com diagnóstico de DM2, o qual tem sua doença inicialmente controlada com agentes orais, mas apresentam sinais de progressiva perda de função da célula β e eventualmente necessitam de insulina, para controle glicêmico (SALES-PERES et al., 2016).

O DM1 é responsável por cerca de 5 % a 10 % de todos os casos de diabetes, sendo subdividido em tipo 1A (DM1A) e tipo 1B (DM1B). O DM1A é bem mais frequente na infância e na adolescência, mas pode ser diagnosticado em adultos, que podem desenvolver uma forma lentamente progressiva da doença, denominada *Latent Autoimmune Diabetes in Adults* (LADA). A fisiopatologia deste tipo de DM envolve fatores genéticos e os principais genes associados ao desenvolvimento da doença são os genes que estão no sistema do antígeno leucocitário humano (HLA) classe II. Os fatores ambientais potenciais para desenvolver autoimunidade estão associados a infecções virais, fatores nutricionais e deficiência de vitamina D, entre outros. No que tange ao DM-1B, denominada idiopática, o próprio nome indica, não há uma causa conhecida para este tipo de DM. Responde pela minoria dos casos de DM1, caracteriza-se pela ausência de marcadores de autoimunidade contra as células β e não associação com o sistema HLA (SBD, 2016; LALLI, TSUKUMO, 2012). O diagnóstico apresenta limitações e pode ser confundido com outras formas de DM diante da não detecção dos autoanticorpos circulantes, de modo concomitante com a necessidade precoce de insulino terapia (SBD, 2019).

O DM2 é responsável por mais de 90 % dos casos de diabetes, não tem componente autoimune, acontece em geral após os 30 anos, em indivíduos com história familiar positiva. O tratamento em geral envolve dieta e agentes hipoglicemiantes orais, com ou sem necessidade do uso de insulina e treinamento físico. O DM2 é complexo e envolve a interação entre a genética e fatores ambientais, entre esses especialmente a obesidade proveniente do sedentarismo e oferta alimentar excessiva (GROSS, 2002), que afetam a secreção de insulina pelas células β do pâncreas e simultaneamente a sensibilidade de alguns tecidos como músculo, fígado, tecido adiposo e pâncreas à ação

da insulina (SCHEEN, 2003; KAKU, 2010). A hereditariedade é um fator preponderante no aparecimento da DM-2. A presença de antecedentes familiares de DM2 aumenta em 2,4 vezes o risco de ter esta doença crônica (STUMVOLL, GOLDSTEIN, HAEFTEN, 2005). Entre 15-25 % de familiares diretos de DM2, têm uma menor tolerância à glicose ou desenvolvem diabetes. Se um dos pais é DM2, o risco de um descendente ter esta doença ao longo da vida é de 38 %, mas se ambos os pais tiverem a doença, 60 % dos seus descendentes aos 60 anos terão desenvolvido o DM2 (STUMVOLL, GOLDSTEIN, HAEFTEN, 2005).

Uma das manifestações metabólicas da DM2 é a hiperglicemia, que resulta da resistência à ação da insulina e de um aumento na secreção do glucagon em resposta a insulina. A insulina que regula o metabolismo da glicose é produzida nas células do pâncreas, conhecidas como ilhotas de Langerhans. Existem dois tipos de células no pâncreas, as α e as β . As Células α ocupam cerca de 30% do pâncreas e têm a função de secretar o glucagon quando existe uma atenuação dos níveis plasmáticos de glicose. As células β ocupam cerca de 60% do mesmo órgão e têm como função produzir insulina que é liberada na corrente sanguínea em resposta à elevação dos níveis plasmáticos de glicose (CABRERA et al., 2006). A interação entre a atividade das células α e β permite ao organismo regular o equilíbrio entre o armazenamento e a disponibilidade plasmática de glicose. A resposta metabólica à ingestão de hidratos de carbono é extremamente diferente entre indivíduos com uma tolerância normal à glicose em relação aos DM2. Nos indivíduos com metabolismo da glicose normal, depois da sua ingestão existe um aumento dos níveis plasmáticos de glicose, bem como, um aumento de secreção de insulina e uma diminuição da secreção de glucagon. Nos DM2, após uma refeição, os níveis plasmáticos de glicose aumentam mais do que nos indivíduos não diabéticos, o pico plasmático de insulina é menor e os níveis de glucagon aumentam ligeiramente (SPELLMAN, 2010).

Em relação à genética do DM2, alguns genes têm sido confirmados, como os genes da calpaína-10, PPAR γ 2 e Kir6, especialmente se combinados, mas ainda é necessário se avançar mais na elucidação do papel desses e de outros genes (GROSS, 2002). Devido à neuropatia que acontece na DM2 e as lesões endoteliais, juntamente com os fatores ambientais e comportamentais, as DCV acontecem em número significativo nos indivíduos diabéticos (PINHO, 2015).

Atualmente os critérios para diagnóstico para DM envolvem sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual ≥ 200 mg/dL; outro

seria a glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL; e por fim glicemia de 2h pós sobrecarga (TOTG) de 75g de glicose ≥ 200 mg/dL. Existe uma recomendação da *International Federation diabetes* (IDF) para o ponto de corte da glicemia em jejum igual de 100 mg/dL. A tolerância à glicose diminuída ocorre quando, após o teste de TOTG, o valor de glicemia de 2h situa-se entre 140 e 199 mg/dL. O método preferencial para determinação da glicemia é sua aferição no plasma. O sangue deve ser coletado em um tubo com fluoreto de sódio, centrifugado, com separação do plasma, que deverá ser analisado no momento para posterior utilização. Caso não se disponha desse reagente, a determinação da glicemia deverá ser imediata ou o tubo mantido a 4°C por, no máximo, 2h. A IDF propõe a utilização de HbA1c como critério de diagnóstico para o DM. A medida da HbA1c avalia o grau de exposição à glicemia durante o tempo e os valores se mantêm estáveis após a coleta. Em janeiro de 2010, a ADA modificou o critério inicial. As recomendações atuais são as seguintes: HbA1c $\geq 6,5$ % a ser confirmada em demais coletas (dispensável em caso de glicemia ≥ 200 mg). Indivíduos diabéticos com HbA1c superior a 8 % são considerados metabolicamente descompensados (SBD, 2016).

Definida como qualquer grau de intolerância à glicose que apresenta magnitude variável com início ou primeira detecção durante a gravidez, a DG pode ocorrer em 1 % a 14 % das gestações e, em geral, é detectado na segunda metade da gravidez. Relaciona-se com o aumento da morbidade e mortalidade perinatais. Cerca de 7 % das gestações sofrem complicações por hiperglicemia. Na maioria dos casos de ocorrência de DG, dá-se reversão para tolerância normal após gravidez, no entanto, há risco de 10 % a 63 % de desenvolvimento de DM2, em período de 5 a 16 anos após o parto (SBD, 2016; IDF, 2016; GOMES, COBAS, 2011).

Uma síndrome poliúrica conhecida é o Diabetes *Insipidus*, decorrente de dois principais mecanismos fisiopatológicos: deficiência total ou parcial na síntese do hormônio antidiurético (ADH) ou diminuição da sensibilidade renal a esse hormônio. Com base nisto, a Diabetes *Insipidus* é classificado, respectivamente, como Central e Nefrogênica (NAVES et al., 2003). A Diabetes *Insipidus* Central pode associar-se a causas congênitas, envolvendo mutações que aumentam a degeneração de neurônios magnocelulares vasopressinérgicos nos núcleos supraóptico (NSO) e paraventricular (PVN) do hipotálamo. Na Diabetes *Insipidus* Nefrogênica, existem defeitos no receptor para a vasopressina tipo 2 (V₂R), inibindo a ativação da proteína kinase A (PKA) e consequente excitose dos canais de aquaporina 2 (AQP₂) na membrana luminal das

células do ducto coletor e porção ascendente da alça de Henle do néfron (CALVO et al., 1999; ROCHA et al., 2000; NAVES et al., 2003).

4.3 COMPLICAÇÕES DO DIABETES

As complicações decorrentes do DM se manifestam diferencialmente como sendo agudas e crônicas. Uma complicação metabólica aguda do DM, caracterizada pelo quadro de hiperglicemia, cetose e acidose, é a cetoacidose diabética. Este quadro ocorre quando há defeitos na produção de insulina, estimulando a liberação de hormônios contrarreguladores como glucagon, cortisol, epinefrina, norepinefrina e hormônio do crescimento (BARONE et al., 2007; DAMIANI, DAMIANI, 2008). Esta resposta hormonal faz os tecidos dependentes de insulina metabolizarem os lipídeos ao invés dos carboidratos. Iniciam-se os processos de lipólise e proteólise, além de outros substratos (glicerol, alanina, lactato) são utilizados na gliconeogênese, o que promove aumento do glicogênio hepático com posterior utilização, logo, ocorre secreção de glicose pela célula hepática, agravando o quadro hiperglicêmico (BARONE et al., 2007; RODACKI et al., 2007; ANDRADE et al., 2007).

No processo de lipólise, os triacilgliceróis do adipócito são hidrolisados pela ação da enzima lipase hormônio sensível (LHS), liberando ácidos graxos (AG) de cadeia longa e glicerol na circulação. Os AG mobilizados são captados pelos tecidos, inclusive pelas células hepáticas. A enzima carnitina transferase 1 (CAT-1) carrega os AG livres presentes no citosol dos hepatócitos para o interior da mitocôndria. Todavia, a atividade da CAT-1 é controlada pela malonil-CoA. Devido ao grande catabolismo, atenua malonil-CoA e deixa livre a CAT-1, que transporta os AG livre para crista mitocondrial, ativando o processo de β -oxidação com conversão dos AG livre em acetil-CoA. Em uma situação onde a produção de acetil-Coa supera a oxidação hepática, ocorre a produção de corpos cetônicos. A retenção plasmática de corpos cetônicos desencadeia a acidose metabólica, característica da cetoacidose diabética (RODACKI et al., 2007; ANDRADE et al., 2007; DAMIANI, DAMIANI, 2008).

O excesso de triacilglicerol possui uma alta relação com a cetoacidose diabética. Em razão de uma queda dos níveis de insulina, ocorre aumento do fluxo hepático de AG livre com esterificação a triacilglicerol. Ocorre secreção na circulação como a lipoproteína de muito baixa densidade (*very low density lipoproteins* - VLDL), mas devido à redução da atividade da lipase lipoproteica (LPL), diminui-se o clearance de

VLDL, aumentando a concentração plasmática (DAMIANI, DAMIANI, 2008; LUCCHETTI et al., 2009).

As complicações crônicas do DM estão ligadas diretamente as DCV, que são divididas em microvasculares e macrovasculares. As principais doenças microvasculares são: nefropatia, retinopatia e neuropatia. Entre as macrovasculares, destacam-se a Doença Arterial Coronariana (DAC), Acidente Vascular Encefálico (AVE) e a Doença Vascular Periférica (DVP). O DM tem relação com a precocidade da DCV, adiantando sua ocorrência em torno de 15 anos, nos indivíduos diabéticos não controlados (CARVALHO, 2016).

A nefropatia diabética é uma complicação crônica do diabetes que afeta 20 % a 30 % das pessoas com DM1 ou DM2 (ANDERSEN et al., 1983; SINGH et al., 2014), sendo responsável por aproximadamente metade dos novos casos de insuficiência renal nos indivíduos em diálise e tendo sido associada ao aumento da mortalidade, principalmente cardiovascular (MOLITCH et al., 2010). A presença de pequenas quantidades de albumina na urina representa o estágio inicial desta complicação. O estágio avançado se caracteriza por macroalbuminúria ou proteinúria, já a fase terminal se encontra a insuficiência renal. Indivíduos com nefropatia diabética apresentam outras condições crônicas associadas, como retinopatia diabética, doença macrovascular e hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Responsável principal por novos casos de perda de visão em diabéticos entre 20 e 70 anos de idade, a retinopatia diabética ocorre mais comumente em DM1 e sua incidência está associada ao tempo da doença. Esta complicação está presente em aproximadamente 25 % dos indivíduos com DM1 após cinco anos do diagnóstico, aumentando progressivamente com o aumento da idade (FRANK, 2004). Todavia, as alterações nas retinas são raras antes da fase de puberdade, independentemente do tempo de duração do diabetes. No DM2 a retinopatia diabética já está presente em 21 % dos indivíduos recém-diagnosticados e pode atingir 60 % dos pacientes após 20 anos de doença. Um controle rigoroso do estado glicêmico pode ter a capacidade de prorrogar o aparecimento da retinopatia diabética. Entretanto, é importante destacar que alguns pacientes podem desenvolver esta complicação mesmo com bom controle glicêmico (KEENAN et al., 2007). A retinopatia diabética pode ser classificada em proliferativa e não proliferativa.

Uma das complicações tardia mais frequente no diabetes é a neuropatia diabética. No DM2 pode ser evidenciada muitas vezes no momento do diagnóstico, enquanto no

DM1 geralmente aparece cinco anos ou mais após o diagnóstico (WILKINSON et al., 2003). É de difícil ocorrência na infância, porém pode ser considerada em adolescentes com diabetes de longa duração. Das complicações crônicas microvasculares, o comprometimento do sistema nervoso periférico é uma das manifestações clínicas mais frequentes, afetando em torno de 50 % dos DM2 e em menor frequência nos DM1 (BOULTON et al., 2005). A neuropatia diabética abrange um grupo de alterações relacionadas ao envolvimento estrutural e funcional de fibras nervosas sensitivas, motoras e autonômicas, que podem ser reversíveis ou permanentes (FIGUEROA-ROMERO, SADIDI, FELDMAN, 2008). A polineuropatia periférica é a complicação mais comum quer da DM1, quer da DM2, sendo que aproximadamente 25 % dos DM1 desenvolvem sintomas de neuropatia após um período de sete anos. A DM é considerada a causa mais comum de neuropatia periférica em todo o mundo (ALBERS et al., 2014)

A polineuropatia é uma alteração dependente do comprimento das fibras nervosas periféricas, caracterizada por uma perda de sensibilidade dos axônios dos nervos periféricos das regiões mais distais para as mais proximais e por sua vez da função neural, envolvendo diferentes tipos de nervos e mecanismos patológicos, nomeadamente metabólicos, isquêmico, imunológico e compressivo. As formas de neuropatia podem ser classificadas conforme a sua distribuição anatômica, em proximal, distal, simétrico, assimétrico, focal, multifocal ou difuso, conforme o curso clínico em agudo, subagudo ou crônico, ou ainda em doloroso ou não doloroso, sensorial, motor ou autonômico (CALLAGHAN et al., 2012).

Os indivíduos com neuropatia periférica manifestam sinais de disfunção motora, sensitiva e autonômica. Como a microcirculação é regulada pelo sistema nervoso autônomo (SNA), os indivíduos com alterações a este nível vão ter uma resposta vasodilatadora diminuída e conseqüentemente uma diminuição do fluxo sanguíneo tornando o membro vulnerável à isquemia local e com difícil cicatrização de feridas, A neuropatia pode resultar em bolhas e úlceras que irão se desenvolver sobre as áreas de pressão, geralmente na sequência de um trauma indolor (HARTEMANN et al., 2011). As complicações crônicas macrovasculares do DM, são também denominadas de DCV, pois alvejam o miocárdio, o cérebro e os membros inferiores, e acometem tanto os DM1 quanto os DM2. Porém, pacientes com DM2 têm risco 2 a 4 vezes maior para mortalidade por DCV (BERTOLUCI et al., 2014). As maiores causas de óbito nesses casos são em decorrência das DCV, tais como infarto agudo do miocárdio (IAM), doença arterial coronariana (DAC), o acidente vascular cerebral isquêmico (AVC) e a

doença arterial periférica (DAP) (SCHEFFEL et al., 2004). Diversos mecanismos participam do aumento do risco de complicações macrovasculares no DM. A hiperglicemia é um deles, além do mais, se encontram envolvidos também a hipertensão arterial, a dislipidemia e o tabagismo. Entretanto, a hiperglicemia crônica se associa a risco aumentado de desfechos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas no DM2, independentemente de outros fatores de risco convencionais (ZHANG et al., 2012).

4.4 DIABETES, DOENÇAS CARDIOVASCULARES E RIGIDEZ ARTERIAL

As DCV são a causa de morte em 50 a 75 % dos indivíduos com DM (STAMLER et al., 1993). O DM vem se tornando mais importante como causa de DCV porque sua prevalência vem crescendo progressivamente (MOKDAD et al., 2000; SCHAAN et al., 2004), assim como tem havido aumento da prevalência de obesidade das populações (WILD et al., 2004).

Homens e mulheres com DM apresentam risco aumentado de DCV maior que 2 % ao ano. As DCV, como por exemplo, a DAC, são as principais complicações em pacientes com DM2 e são as principais causas de morbidade e mortalidade nessa população. Os indivíduos com DM sofrem de 2 a 4 vezes maior aumento do risco de DCV fatal em comparação com pacientes sem diabetes. Por conseguinte, DCV são as principais contribuintes para os custos relativos à esta disfunção em pacientes com DM. A detecção precoce do diabetes é, portanto, considerado um abordagem de redução de custos, juntamente com a possibilidade de secundária prevenção e capacitação dos doentes após diagnóstico (SBD, 2016).

Além de maior risco para DCV, indivíduos diabéticos com DCV têm pior prognóstico, apresentando menor sobrevida em curto prazo, maior risco de recorrência da doença e de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e pior resposta ao tratamento cirúrgico (BLOOMGARDEN, 2003). A partir destas informações, o DM vem ganhando cada vez maior importância dentre os fatores de risco para DCV e até mesmo sendo efetivamente considerado uma DCV (LEDRU et al., 2001).

A relação entre DCV e desequilíbrio metabólico estabelece uma associação entre a disordem metabólica e o aumento desses fatores. Este desequilíbrio leva a uma deficiência da vasodilatação endotélio dependente. A persistência dessa vasodilatação durante um período prolongado de tempo resulta no primeiro estágio de alterações

ateroscleróticas o que pode resultar em complicações como a doença coronariana (SCHÖNDORF, 2016). As alterações ateroscleróticas são caracterizadas por aumento da rigidez arterial e, por consequência o aumento da pressão arterial (PA) sistêmica. A HAS é uma condição comum que geralmente coexiste com diabetes e agrava a complicações do DM e a morbimortalidade cardiovascular (PINHO, 2015).

A combinação entre HAS e DM é grave porque aumenta o risco de eventos cerebrovasculares e DAC. O desenvolvimento de hipertensão em pacientes com DM2 pode ser facilitado por características como obesidade, sobrepeso, sedentarismo e altos níveis de triacilglicerol. A distribuição central da gordura corporal parece estar relacionada à hipertensão, mesmo quando o índice de massa corporal (IMC) está dentro dos valores normais (PINHO, 2015).

Tanto os pacientes com DM1 como DM2 são considerados fatores de risco independentes para DAC, a qual é com frequência assintomática nestes pacientes (LEDRU et al., 2001). Além do mais, tais pacientes apresentam distintivamente múltiplas doenças arteriais. As placas ateroscleróticas que provocam IAM bem como morte súbita em geral são leves a moderadas em severidade, em indivíduos com ou sem intolerância à glicose. O emprego do ultrassom intravascular evidenciou que estes pacientes exibem comprometimento arterial extenso e difuso, embora modesto quanto à severidade da estenose, apresentando oclusões de 25 % a 75 % do lúmen arterial (FUKUMOTO et al., 1998). Opostamente, estudos que avaliaram o conteúdo de células musculares lisas nos ateromas de pacientes com DM demonstram que existe tendência à formação de placas ateroscleróticas instáveis e mais vulneráveis à ruptura (NISHIKAWA et al., 2000).

As argumentações para a aterosclerose acelerada manifestada em pacientes com DM ainda não se encontram totalmente elucidadas, possíveis especulações têm sido propostas, dentre elas se encontram os efeitos tóxicos diretos da glicemia sobre a vasculatura, a resistência à insulina e a associação do diabetes a demais fatores de risco para a DAC (BROWNLEE, 2001). Estes dois últimos fatores representam, em última análise, a frequente associação de DM à Síndrome Metabólica, presente em até 80 % dos pacientes com DM (ISOMAA et al., 2001). Em adição, fatores de risco clássicos para DAC em indivíduos não diabéticos, tais como hipercolesterolemia, tabagismo e HAS, demonstram-se aditivos ao DM em aumentar o risco de DAC (STAMLER et al., 1993).

O manejo da HAS na presença de DM está associado a mais benefícios e menos risco de morbidade cardiovascular. Anormalidades estão presentes na função endotelial, na elasticidade arterial, na estrutura e na espessura da parede arterial e do miocárdio. A procura por novos métodos, que permitam o diagnóstico precoce e a monitorização das alterações estruturais e funcionais no coração e artérias, é a prioridade na pesquisa da HAS. O enrijecimento arterial determina grande diminuição da sua complacência. Diversos métodos vêm sendo utilizados para determinação de índices de enrijecimento. Um desses métodos, entre tantos outros que merecem ser ressaltados, tem trazido à luz conhecimentos clínicos de implicações diagnóstica, terapêutica e prognóstica na HAS e doenças metabólicas: a medida da VOP, que expressa a relação entre enrijecimento, elasticidade e complacência arterial (PIZZI, 2006).

A VOP tem sido utilizada como uma medida da rigidez arterial e seu aumento está associado com a aterosclerose e isquemia miocárdica. O aumento da VOP também tem sido associado com um risco aumentado de doença cardiovascular, incluindo AVC clínico.

Além do aumento da rigidez arterial e elevação dos níveis pressóricos, a fisiopatologia das DCV no DM está relacionada com a disfunção autonômica, visto que a hiperglicemia tem como consequência a neuropatia. A neuropatia autonômica é uma importante complicação do diabetes. Em indivíduos assintomáticos, observou-se que até 20 % deles apresentaram prejuízo da função autonômica cardiovascular. A disfunção autonômica cardiovascular está associada a um aumento do risco (duas vezes maior) de isquemia miocárdica silenciosa e mortalidade. Estas complicações são comumente encontradas tanto no DM1 quanto no DM2 (ANGELIS et al, 2007).

Sabe-se que cerca de um em cada diabético apresentará DCV silenciosa e um em cada quinze apresentará DCV grave. Os conhecimentos das alterações iniciais na VOP podem diminuir e prevenir os casos de DCV ou minimizar os agravos dessas doenças, o que sugere uma redução do número de internações e de mortalidade (SBD, 2016).

Por tratar-se de uma doença evolutiva, diabéticos requerem mudanças positivas no estilo de vida, os quais incluem hábitos alimentares e atividade física associadas com tratamento clínico. Nesse contexto, a monitorização desses indivíduos é um fator de extrema importância, pois reflete o grau de controle dos parâmetros metabólicos e, ao mesmo tempo, funciona como um fator educativo para o paciente (BRASIL, 2016).

Os atendimentos em centros especializados é parte integrante do conjunto de intervenções e componente essencial de uma efetiva estratégia terapêutica para o

controle adequado do diabetes. Este procedimento permite acompanhar as respostas individuais de cada paciente à terapia, possibilitando também avaliar se as metas glicêmicas recomendadas estão sendo efetivamente atingidas.

Os resultados encontrados neste tipo de intervenção podem ser úteis na prevenção de descompensações glicêmicas assintomáticas e no ajuste da conduta terapêutica medicamentosa e não medicamentosa, tanto para DM1 como para os DM2, variando apenas a frequência recomendada, a qual deve ser definida pelas necessidades individuais e pelas metas de cada paciente (SBD, 2008).

Em virtude do acometimento sistêmico do diabetes, é sabido que essa doença aumenta o risco para desenvolvimento de DCV assemelhando-se ao aumento de risco ocasionado após IAM (JUUTILAINEN et al., 2005). O risco cardiovascular em uma população diabética pode chegar a 18,2 % e esse elevado risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares ocorre em virtude da aceleração do processo de formação de placas ateroscleróticas por acúmulo de partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) na parede dos vasos sanguíneos que desenvolvem cronicamente lesão endotelial, inflamação no local e posteriormente rigidez arterial (OLIVEIRA et al., 2007).

Estudo anterior tem evidenciado que a manutenção do nível glicêmico elevado cronicamente provoca injúria, disfunção e falência de diversos sistemas corpóreos (ADA, 2012). A evolução da doença associada a uma adesão ineficaz ao tratamento pode comprometer os vasos de grande calibre provocando doenças macrovasculares e os vasos de pequeno calibre desencadeando doenças microvasculares principalmente na retina, nos rins e no sistema nervoso periférico (FOWLER, 2011). Em um estudo desenvolvido na região sul do país, verificou-se que a complicação macrovascular mais frequente em pacientes com DM2 foi a cardiopatia isquêmica presente em 36 % dos diabéticos, também foi encontrado na pesquisa uma porcentagem significativa da amostra com acometimento retiniano, renal e nervoso (SCHEFFEL et al., 2004)

Devido ao aumento do risco cardiovascular em pacientes diabéticos é importante que haja um acompanhamento multiprofissional contínuo associado à educação do paciente acerca da própria doença, pois a partir desses componentes consegue-se reduzir ou evitar as complicações durante o curso da doença (ADA, 2012). Visto que determinados fatores provocam aumento do risco para doenças cardiovasculares, é importante a identificação desses componentes para auxiliar no melhor manejo desses pacientes, garantindo um aumento da sobrevida e, também, um aumento da qualidade de vida (PREIS et al., 2009). Conseqüentemente se houver um controle adequado da

doença associado a uma intervenção sobre os outros fatores de risco cardíacos e vasculares poder-se-ia contribuir para uma melhoria na qualidade de vida desses indivíduos reduzindo o risco de complicações cardíacas e vasculares que aumentam a morbimortalidade desses pacientes.

4.5 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO DM

A VFC consiste na mudança da distância ou intervalo entre um batimento cardíaco e o batimento seguinte (TASK FORCE, 1996). Esta VFC é obtida a partir dos intervalos entre as 24 ondas R (iRR) registrados por meio de um eletrocardiograma (ECG), com o qual são construídos os sinais de tacograma. Levando-se em consideração que as variações da FC são controladas pelo SNA, a quantificação destas variações refere-se ao efeito da modulação autonômica sobre a atividade cardíaca (KLEIGER; STEIN; BIGGER, 2005). A análise da VFC pode ser realizada por meio de métodos lineares, domínio do tempo (DT) e da frequência (DF), ou por métodos não lineares. A análise no DT é obtida por índices estatísticos efetuados na medida de cada batimento cardíaco normal, durante um determinado período (em milissegundos - ms).

Os índices obtidos a partir desta análise são: SDNN (desvio padrão de todos os iRR normais gravados em um determinado tempo, expresso em ms); SDANN (desvio padrão das médias dos iRR normais, a cada cinco minutos, em um intervalo de tempo, expresso em ms) representando tanto atividade simpática quanto parassimpática. Já os índices RMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre iRR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms); pNN50 (porcentagem dos iRR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms) representam especificamente atividade parassimpática (TASK FORCE, 1996).

A análise da variabilidade da frequência cardíaca é considerada, de fato, um padrão não invasivo, método para avaliação do Sistema Nervoso Autônomo. Menor VFC é frequentemente relacionado a uma função autonômica mais fraca. No estudo (TOUGAARD et al., 2020) em ambos os sexos, o diabetes foi associado com uma redução significativa na variabilidade cardíaca total comparado com não diabéticos. Na verdade, vários estudos mostraram que os pacientes com DM1 e DM2 mostraram disfunção autonômica. Curiosamente, a maioria dos estudos tem como foco os pacientes com DM2 e apenas alguns estudos investigaram DM1 e autonômica disfunção (ANARUMA et al., 2016).

Essa disfunção autonômica é conhecida como NAC. Pode apresentar sinais ou sintomas como: intolerância a atividade física físico, taquicardia de repouso e hipotensão ortostática (VINIK et al., 2003). Devido ao fato de a baixa VFC ser associada ao aumento na incidência de arritmias e mortes súbitas, Maser et al., (2003) verificou que indivíduos diabéticos que apresentam NAC possuem um risco de morte 3,45 vezes maior comparados àqueles sem a presença de NAC. Confirmando este achado, Lacigova et al., (2016) observaram em seu estudo, por um período de dez anos, que grupos diagnosticados com NAC apresentaram mortalidade 5 vezes maior em comparação aqueles que não possuíam NAC.

4.5 ATIVIDADE FÍSICA FÍSICO NO DM

A prática regular de atividade física s físicos juntamente com o controle nutricional são considerados intervenções não farmacológicas de controle do DM, por este motivo, a *American Diabetes Association*, (2016a) e a *World Health Organization*, (2010) recomendam a realização de atividade física s físicos aeróbicos de intensidade moderada, por pelo menos 150 minutos por semana, assim como uma redução do tempo em atividades sedentárias. Esta adoção à prática regular de atividade física s físicos pode proporcionar a melhoria da qualidade de vida em indivíduos diabéticos (MYERS et al., 2013).

Diversos estudos mostram que a prática de atividade física, em sua forma crônica, deve ser usada como terapia coadjuvante no tratamento e manutenção da DM1 e DM2 (VANCINI; LIRA, 2004). Entre os benefícios, está o aumento da ação da insulina e aumento da captação de glicose pelo músculo. Já quando relacionado a rigidez arterial, a atividade física regular reduz a inflamação, melhora a função endotelial e promove efeitos benéficos na complacência arterial (atenua a rigidez arterial), garantindo melhor saúde sistêmica (TANAKA; SAFAR; 2005).

Estes efeitos são mais evidenciados no DM2, já que à melhora no controle glicêmico do DM1 não está associada à prática de atividade física s físicos (LIGTENBERG et al., 1999), porém a melhora na sensibilidade à insulina exógena auxilia na diminuição da dose necessária para o controle glicêmico destes indivíduos (RABASA-LHORET et al., 2001).

Na DM1, entretanto, a atividade física deve ser acompanhada por algumas precauções: é importante se ater ao nível de insulina no indivíduo, que deve ser

suficiente para os gastos energéticos referentes ao atividade física /atividade física. Todavia, segundo Angelis e colaboradores (2006), em uma de suas pesquisas, o atividade física continua sendo recomendado para indivíduos portadores desse tipo de diabetes, em razão dos efeitos benéficos no controle metabólico e como forma de prevenção de acidentes cardiovasculares, além de ser influente na prevenção de outras doenças crônicas.

Além da redução dos fatores de risco associados ao DM, estudos anteriores têm demonstrados que o treinamento físico também pode proporcionar benefícios ao SNA, aumentando o tônus vagal cardíaco e reduzindo o tônus simpático, tanto em humanos quanto em animais experimentais (CHEN; CHANDLER; DICARLO, 1997; DIXON et al., 1992). Com relação à função autonômica cardiovascular de indivíduos diabéticos, alguns estudos também têm demonstrados sua eficácia, seja em humanos ou em modelos animais (BHAGYALAKSHMI et al., 2007; DE ANGELIS et al., 2000; FISHER et al., 2007; GOIT et al., 2014; HOWORKA et al., 1997; MOSTARDA et al., 2009; PAGKALOS et al., 2008; SHIN et al., 2014; SRIDHAR et al., 2010; ZOPPINI et al., 2007).

O ponto em comum destes estudos é o fato de utilizarem o atividade física físico aeróbio para proporcionarem tais resultados, porém Mostarda et al., (2014) verificaram que o treinamento resistido de baixa intensidade também foi eficaz em induzir melhorias no controle autonômico cardiovascular de ratos *Wistar*. No entanto, Kang; Ko; Baek, (2016) e Sacre et al., (2014) ao avaliarem o efeito do treinamento resistido e aeróbio combinados sobre a VFC não obtiveram diferenças significativas.

Por outro lado, Liu et al., (2016) verificaram que treinamento aeróbio e resistido combinado de doze semanas resultaram em melhorias na VFC de indivíduos com DM2, o que é um indicador de melhoria da disfunção autonômica cardíaca decorrente do DM. Além disso, Ribisl et al.,(2012), verificaram que uma mudança no estilo de vida com aplicação de atividade física s físicos e controle alimentar, objetivando a perda de peso, também proporcionaram uma melhora significativa no controle autonômico de pacientes com DM.

Desse modo, busca-se pontuar os benefícios e vantagens da prática regular especificada de atividade físicas sob a realização de atividade que não chega ao nível de recomendação da OMS. Ademais, busca-se compreender, também, se a rigidez arterial e a modulação autonômica cardíaca acompanhada na DM1 passa por alterações positivas

quando submetida ao atividade física regular especificado, em detrimento das atividades físicas em grupos que praticam em um nível abaixo do recomendado pela OMS.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 DESENHO EXPERIMENTAL

O estudo se caracteriza como de caráter experimental por procedimentos. Inicialmente foi realizado contato via correio eletrônico com o Escritório de Processos e Projetos do HC-UFTM - Filial Ebserh/SGPTI, responsável pelo controle de aprovações de consultas de prontuários, para ter acesso ao Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU) com objetivo de obter informações dos pacientes com DM1 atendidos no ambulatório de especialidades do HC-UFTM.

A abordagem aos pacientes foi realizada nos dias e horários habituais destinados a consultas de rotina, nesse momento, os pesquisadores discorreram de todas as informações sobre a pesquisa e convidarão os mesmos a participarem voluntariamente do estudo com a apresentação verbal e por escrito do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para posterior preenchimento e assinatura de autorização.

Após as etapas iniciais de apresentação do estudo e seleção dos voluntários, os pesquisadores acessaram os prontuários dos pacientes onde foi coletado informações referentes aos dados pessoais, antecedentes familiares, história da moléstia atual, estilo de vida relacionado à saúde, hábitos comportamentais, prática regular de atividade física e exames laboratoriais coletados em até 90 dias que antecedam aos testes da VOP e VFC. O estudo utilizou um delineamento com visitas experimentais, as quais foram separadas por pelo menos 4 dias.

Na primeira visita, os voluntários comparecerão de acordo com sua disponibilidade ao laboratório de Biodinâmica do Desempenho do Departamento de Ciências do Esporte (DCEs) da UFTM onde exames físicos foram realizados para obtenção do perfil antropométrico e parâmetros hemodinâmicos da FC e PA em repouso, bem como de um registro eletrocardiográfico para posterior análise da modulação autonômica cardíaca.

Posteriormente, todos os voluntários foram encaminhados ao Centro de Diagnóstico Cardiológico (CDC) para a realização do exame de averiguação da rigidez arterial de acordo com a disponibilidade de cada voluntário.

Para este propósito, todos os voluntários foram previamente instruídos a absterem de drogas estimulantes, cafeína, tabaco, bebidas alcoólicas, ingestão de alimentos ricos em gordura, medicamentos que possam interferir no comportamento na modulação autonômica

cardíaca e atividade física por pelo menos 24 horas antes do teste. As sessões experimentais serão realizadas em condição basal (posição supina) em sala de laboratório clínico à temperatura ambiente (21-25°C) no período matutino, 2 horas após o primeiro café da manhã regular, aproximadamente na mesma hora do dia pois há alterações em horários diferentes.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra do presente foi composta por pacientes com DM, por conveniência, atendidos rotineiramente no Ambulatório de Diabetes da Disciplina de Endocrinologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM) entre os anos de 2010 e 2018.

O diagnóstico de DM foi definido de acordo com os critérios da ADA (2003). Os critérios de inclusão do respectivo estudo foi pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de DM1, com idade entre 20 e 40 anos, nível de alfabetização básico completo ou em andamento e que estejam participando da rotina de atendimentos do Ambulatório de Diabetes da Disciplina de Endocrinologia do HC-UFTM. Os critérios de não inclusão foi o histórico de cetoacidose, evidência clínica ou bioquímica de insuficiência renal, presença de doenças do tecido conjuntivo que sabidamente afetam a vascularização arterial, história de doença renal não diabética ou obstrutiva, hematúria microscópica ou macroscópica, história de glomerulonefrite ou nefrolitólitíase, diabetes gestacional, história de alcoolismo, tabagismo, cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular e doença vascular periférica.

Com os resultados destas avaliações, juntamente com os resultados do nível de atividade física, os voluntários selecionados para participar do presente estudo foram alocados em dois grupos:

- **Grupo DM1FA:** composto por diabéticos com DM1 fisicamente ativos;
- **Grupo DM1IA:** composto por diabéticos com DM1 insuficientemente ativos.

Os dados referentes às características gerais, antropométricas, tempo de diagnóstico da doença e nível de atividade física estão relacionados na tabela 1. Analisando estes parâmetros, nota-se que não houve diferenças em relação à idade, tempo de diabetes, sexo, peso corporal, estatura e IMC. Todavia, como esperado,

evidenciou-se maior tempo de caminhada semanal nos pacientes com DM1FA em comparação aos DM1FI.

Tabela 1 Características gerais e clínicas dos pacientes participantes no presente estudo de acordo com o nível de atividade física.

	DM1 FI (n = 24)	DM1 FA (n = 16)	Valores <i>p</i>
Idade (<i>anos</i>)	35,3 ± 3,1	36,4 ± 3,1	0,281*
Tempo de diabetes (<i>anos</i>)	14,3 ± 6,6	16,2 ± 5,2	0,361*
Sexo Masc. n (%)	12 (50,0)	09 (56,2)	0,512 [#]
Sexo Fem. n (%)	12 (50,0)	07 (43,8)	0,251 [#]
Massa corporal (<i>kg</i>)	72,1 ± 6,7	67,5 ± 9,7	0,081*
Estatura (<i>cm</i>)	167,2 ± 8,9	166,1 ± 8,8	0,698*
IMC (<i>kg/m²</i>)	25,1 [24,6-26,4]	24,8 [23,5-25,5]	0,132 [†]
Caminhada semanal (<i>min</i>)	35,0 [25,0-80,0]	280,0 [210,0-376,5]	< 0,001 [†]

Valores apresentados como n (%), médias ± DP (desvio padrão), medianas (percentis de 25% e 75%). FI: fisicamente inativo; FA: fisicamente ativo; IMC: índice de massa corporal.

*valores para comparações entre grupos por amostras independentes pelo teste “t”.

[†]valores para comparações entre grupos pelo teste Mann-Whitney.

[#]valores para comparações entre grupos pelo teste Qui-quadrado.

5.3 5.3 AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA

Para avaliar o nível de atividade física foi utilizado a forma curta do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), validado para população brasileira com idade entre 18 e 65 anos por Craig et al., (2003). Este questionário apresenta questões relacionadas com as atividades físicas realizadas em uma semana habitual, com intensidades moderadas e vigorosas, por pelo menos 10 minutos contínuos. Além da avaliação do tempo sentado em um dia de semana e um dia de final de semana.

Os indivíduos foram classificados em fisicamente ativos ou insuficientemente ativos, de acordo com os critérios estabelecidos pela *World Health Organization*, (2010). Esta categorização será realizada pelo tempo total dispendido em atividades de intensidade moderada/ vigorosa, obtidos pelo IPAQ, sendo classificados da seguinte forma:

- Insuficientemente ativos (< 150 minutos/semana de atividade física de intensidade moderada ou < 75 minutos/semana de atividade física vigorosa);
- Fisicamente ativos (\geq 150 minutos/semana de atividade física de intensidade moderada ou \geq 75 minutos/semana de atividade física vigorosa);

5.2 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

A avaliação antropométrica foi realizada por profissionais de Educação Física previamente treinados para realização dos protocolos de avaliação física. Para definir a massa corporal será utilizada uma balança digital (Design Clean HD313 - Tanira®). Para averiguar a estatura será utilizado um estadiômetro (E120p – Tonelli®). A partir desses dados será quantificado o IMC, dado pela razão entre o peso corporal (kg) e a altura ao quadrado (m²). A circunferência de cintura será mensurada no ponto médio entre a última costela e a porção superior da crista ilíaca. A circunferência abdominal será mensurada no ponto da cicatriz umbilical. A avaliação da composição corporal será realizada aplicando o protocolo de dobras cutâneas de Pollock & Jackson (1984) utilizando-se adipômetro científico da marca Cescorf®.

5.3 PARÂMETROS HEMODINÂMICOS

A FC de repouso foi obtida pela derivação II de um eletrocardiograma (ECG-5, Ecafix Funbec, São Paulo, Brasil). Os níveis pressóricos basais serão aferidos utilizando-se um esfigmomanômetro digital automático (Omron M3 Intellisense®) devidamente calibrado, aferida em milímetros de mercúrio (mmHg), identificando respectivamente a PA sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM). Será avaliado o índice relativo do trabalho cardíaco através do duplo produto (DP), cujo cálculo foi estipulado pelo resultado da PAS x FC.

5.4 ANÁLISE DA RIGIDEZ ARTERIAL PELO MÉTODO DA VOP

A análise não invasiva da onda de pulso será realizada utilizando-se o aparelho Mobil-O-Graph® versão 4.6 I.E.M. GmbH (Industrielle Entwicklung Medizintechnik und Vertriebsgesellschaft mbH – Germany) e o software Hypertension Management Software Client-Server® a partir da versão 4.6 (HMS CS).

Formas de onda de pulso da artéria braquial serão registradas durante 15 minutos. Este método, que capta oscilometricamente a forma de onda de pulso da artéria braquial por um manguito de braço, será validado anteriormente (Wassertheurer et al., 2010). As gravações serão realizadas no nível de PAD por aproximadamente 10 segundos usando um manguito de PA convencional e um sensor de pressão de alta fidelidade (MPX5050, Freescale Inc., Tempe, AZ). O sensor é conectado a um conversor A/D de 12 bits por meio de um filtro ativo de graves analógicos (<0,> 25 Hz). Após a digitalização, o processamento do sinal será realizado usando um algoritmo de três níveis. Num primeiro passo, as ondas de pressão únicas serão verificadas quanto à sua plausibilidade, testando a posição dos mínimos e os correspondentes comprimentos de onda. Durante o segundo estágio, todas as ondas de pressão individuais serão comparadas entre si para reconhecer os artefatos. Depois disso, uma onda de pulso aórtica será gerada por meio de uma função de transferência generalizada.

A ideia por trás de uma função de transferência é a modificação de uma determinada faixa de frequência dentro do sinal de pulso adquirido para obter a onda de pressão aórtica (Wassertheurer et al., 2010). O primeiro cruzamento de zero positivo da derivada de tempo de quarta ordem da onda de pulso aórtica gerada representa o ponto de inflexão desejado. Na última etapa, a coerência dos parâmetros medidos será verificada. Portanto, o ponto de inflexão de cada onda de pulso será comparado com o ponto médio de inflexão.

O tempo de registro do sinal oscilométrico no nível diastólico permite a derivação de parâmetros hemodinâmicos centrais, como pressões arteriais centrais, $A_{Ix@75}$ (ajustado para uma FC de 75 bpm), e débito cardíaco (DC) e resistência periférica total (RPT) da forma de onda de pulso por meio de uma função de transferência. Para o cálculo do DC, os pacientes serão medidos automaticamente usando software usando fator de calibração específico do paciente, FC, complacência, área da curva de pressão e conformidade, conforme descrito previamente (Wassertheurer et al., 2008).

5.5 AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA PELA VFC

Após um período mínimo de dez minutos de repouso para estabilização da FC na posição supina, um registro do sinal eletrocardiográfico de repouso será realizado com o voluntário por um período de cinco minutos, com eletrodos na posição CM5 (utilizando-se eletrocardiograma *ADInstruments*, Austrália). Os sinais de ECG registrados serão transportados através de conversor analógico-digital (*PowerLab*, sistema de aquisição de dados de 4 canais, *ADInstruments*, Austrália) com uma frequência de amostragem de 1024 Hz. Um segmento sem

artefatos ou batimentos ectópicos de 5 minutos do ECG será analisado utilizando-se o *software LabChart 8.0.10 Copyright© 1994-2015 ADInstruments*, o qual permitirá a inspeção visual do sinal de ECG bruto e dos sinais respiratórios, de modo a obter os parâmetros de VFC.

A VFC será obtida a partir dos intervalos entre as ondas R (iRR) registrados por meio de um eletrocardiograma (ECG), com o qual são construídos os sinais de tacograma. Levando-se em consideração que as variações da FC são controladas pelo sistema nervoso autônomo (SNA), a quantificação destas variações refere-se ao efeito da modulação autonômica sobre a atividade cardíaca (KLEIGER; STEIN; BIGGER, 2005).

A análise da VFC será realizada por meio de métodos lineares, domínio do tempo (DT) e da frequência (DF), ou por métodos não lineares. A análise no DT será obtida por índices estatísticos efetuados na medida de cada batimento cardíaco normal durante um determinado período (em milissegundos - ms). Os índices obtidos a partir desta análise são: SDNN (desvio padrão de todos os iRR normais gravados em um determinado tempo, expresso em ms); SDANN (desvio padrão das médias dos iRR normais, a cada cinco minutos, em um intervalo de tempo, expresso em ms); SDNN (média do desvio padrão dos iRR normais a cada cinco minutos expresso em ms) representando tanto atividade simpática quanto parassimpática. Já os índices rMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre iRR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms); pNN50 (porcentagem dos iRR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms) representam especificamente atividade parassimpática (TASK FORCE, 1996).

Para a análise da VFC no DF utilizam-se métodos autoregressivos e a transformação rápida de Fourier (TRF) para quantificar as flutuações cíclicas do iRR. Nesta análise a VFC será decomposta em quatro componentes espectrais: Muita Baixa Frequência (VLF – *Very Low Frequency* – variando entre 0,01 e 0,04 Hz); Baixa Frequência (LF – *Low Frequency* – variando entre 0,04 e 0,15 Hz, decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância simpática); Alta Frequência (HF – *high Frequency* – variando entre 0,15 a 0,4 Hz, correspondente à modulação respiratória e é um indicador de atividade parassimpática). (DRAGHICI; TAYLOR, 2016; TASK FORCE, 1996).

Com o intuito de verificar a interação absoluta e relativa entre os ramos simpáticos e parassimpáticos pode-se calcular a razão LF/HF para verificação do equilíbrio simpatovagal sobre o coração. Estas amplitudes de frequência podem ser avaliadas em valores absolutos de potência (ms^2), valores relativos (%) ou unidades normalizadas (nu). Os valores em unidades normalizadas indicam o valor relativo da amplitude das componentes de frequência, presentes nas bandas LF e HF, em proporção à potência total do espectro (PT) sem a interferência da

banda VLF, variando entre 0 e 100 (TARALOV; TERZIYSKI; KOSTIANEV, 2016; TASK FORCE, 1996).

5.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Todos os dados coletados foram analisados com SigmaStat (Software Científico Jandel, SPSS, Chicago, IL, EUA). As variáveis contínuas paramétricas foram apresentadas como média \pm desvio padrão (DP), os dados não paramétricos foram apresentados como mediana e percentil (25 e 75), e as variáveis categóricas como porcentagens. As comparações entre os grupos foram feitas usando o teste “*t*” de Student não pareado ou o teste U de Mann-Whitney de acordo com a presença ou não de normalidade de distribuição e/ou homogeneidade da variância. O teste Qui-quadrado foi aplicado para as variáveis categóricas. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para a análise da correlação entre o nível de atividade física e os índices da VOP e da VFC. Valores de probabilidade $< 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

5.7 PERFIL BIOQUÍMICO

As análises bioquímicas de ambos os grupos deste estudo estão evidenciadas na tabela 2. Os pacientes DM1FI obtiveram uma maior concentração de glicose pós prandial quando comparados aos DM1FA ($p=0,018$), o que também foi constatado nas variáveis da HbA1c ($p=0,026$), creatinina ($p<0,001$) e HDL ($p=0,020$). Não se observaram diferenças na glicemia de jejum, frutossamina, clearance, ureia, ácido úrico, colesterol total, LDL e triglicérides.

Tabela 2 Parâmetros bioquímicos dos pacientes participantes no presente estudo de acordo com o nível de atividade física.

	DM1 FI (n = 24)	DM1 FA (n = 16)	Valores <i>p</i>
Glicose em jejum (mg/dL)	93,75 ± 8,9	89,9 ± 8,6	0,188*
Glicose pós-prandial (mg/dL)	136,9 [130,6-140,5]	130,8 [117,5-132,8]	0,018 †
HbA1c (mg/dL)	6,9 ± 1,1	6,1 ± 0,8	0,026 *
Frutossamina (umol/L)	254,4 ± 28,5	243,8 ± 27,9	0,254*
Creatinina (mg/dL)	1,7 ± 0,3	1,1 ± 0,4	< 0,001 *
Clearance (mL/min)	86,9 [75,9-93,7]	79,2 [49,7-112,0]	0,649†
Ureia (mg/dL)	35,5 [27,2-42,4]	34,4 [30,0-37,1]	0,490†
Ácido úrico (mg/dL)	6,2 ± 1,4	6,1 ± 1,2	0,923*
Colesterol total (mg/dL)	126,7 [119,9-142,6]	123,5 [108,2-140,1]	0,423*
HDL (mg/dL)	39,5 [35,0-48,0]	51,0 [45,5-58,5]	0,020 †
LDL (mg/dL)	92,7 [76,0-100,1]	89,6 [79,0-101,1]	0,934†
TG (mg/dL)	113,0 [90,0-137,5]	116,5 [85,5-129,5]	0,978†

5.8 – FREQUENCIA CARDIACA

A figura 1 representa os valores basais da FC. Foi observado que para o grupo fisicamente ativo, houve menor FC de repouso comparado ao grupo inativo.

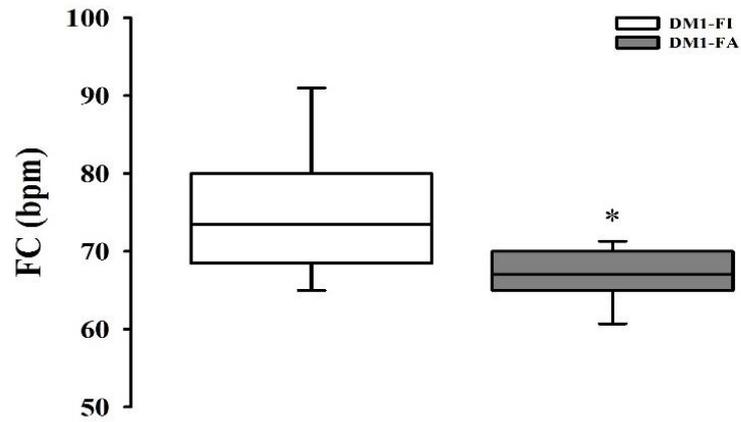


Figura 1 FREQUÊNCIA CARDÍACA

Valores medianos (percentis de 25% e 75%) da frequência cardíaca (FC) basal entre os pacientes DM1FI e DM1FA. * $p < 0,05$.

5.9 – PARAMETROS HEMODINAMICOS

A figura 2 representa os resultados hemodinâmicos das pressões periféricas sistólica (a), diastólica (b), média (c) e de pulso (d). Não houve diferenças significativas dos parâmetros analisados entre os grupos DM1FI e DM1FA.

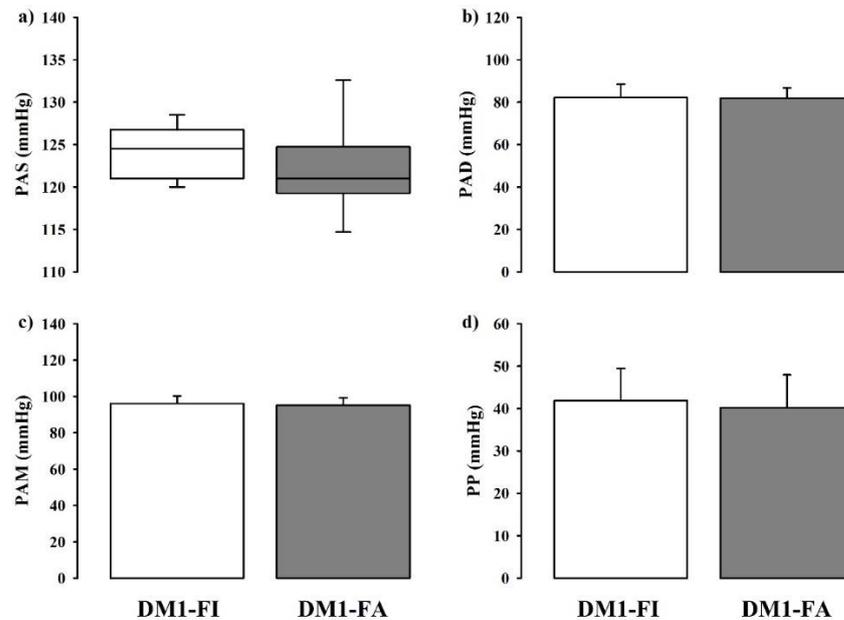


Figura 2 PARÂMETROS HEMODINÂMICOS PERIFÉRICOS DA PAS, PAD, PAM E PP

Valores medianos (percentis de 25% e 75%) da pressão arterial sistólica periférica (a), valores da média (\pm dpm) da pressão arterial diastólica periférica (b), pressão arterial média periférica (c) e pressão de pulso periférica (d) de repouso entre os pacientes DM1FI e DM1FA.

5.10 PARÂMETROS HEMODINÂMICOS CENTRAIS DA PAS, PAD, PAM E PP

A figura 3 representa os resultados hemodinâmicos das pressões centrais sistólica (a), diastólica (b), média (c) e de pulso (d). de forma similar às pressões periféricas, também não foi observado diferenças significativas dos parâmetros analisados entre os grupos DM1FI e DM1FA.

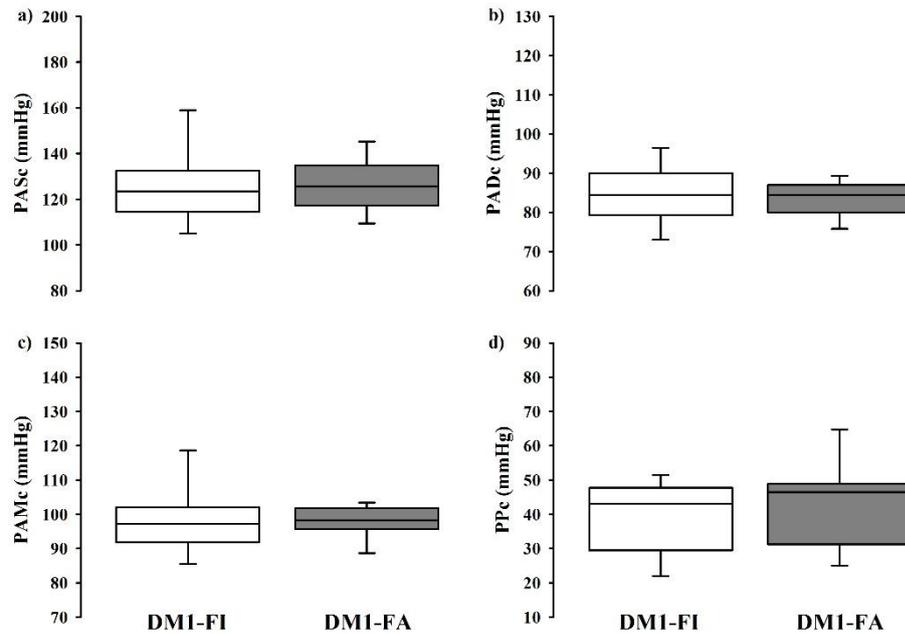


Figura 3 PARÂMETROS HEMODINÂMICOS CENTRAIS DA PAS, PAD, PAM E PP

Valores medianos (percentis de 25% e 75%) da pressão arterial sistólica central (a), pressão arterial diastólica central (b), pressão arterial média central (c) e pressão de pulso central (d) de repouso entre os pacientes DM1FI e DM1FA.

5.11 – DUPLO PRODUTO

A figura 4 representa os valores do DP, onde foi evidenciado um menor índice de DP nos pacientes DM1FA.

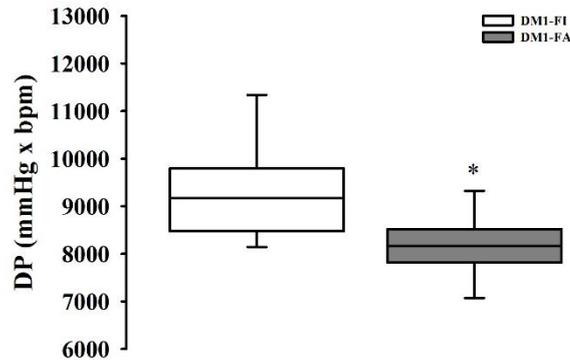


Figura 4 DUPLO PRODUTO

Valores medianos (percentis de 25% e 75%) do duplo produto (DP) entre os pacientes DM1FI e DM1FA. * $p < 0,05$.

5.12 DÉBITO CARDÍACO

A figura 5 representa os valores médios do DC. Os pacientes DM1FA apresentaram valores significativamente superior do DC ao serem comparados aos DM1FI.

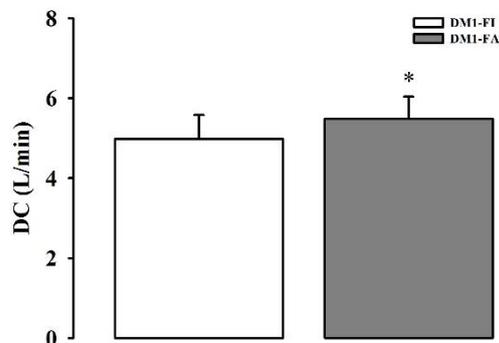


Figura 5 DÉBITO CARDÍACO

Figura 6 - Valores medianos (percentis de 25% e 75%) do débito cardíaco (DC) entre os pacientes DM1FI e DM1FA. * $p < 0,05$.

5.13 RESISTENCIA VASCULAR TOTAL

O grupo de pacientes diabéticos FA obtiveram menores índices de RVT em comparação aos diabéticos FI.

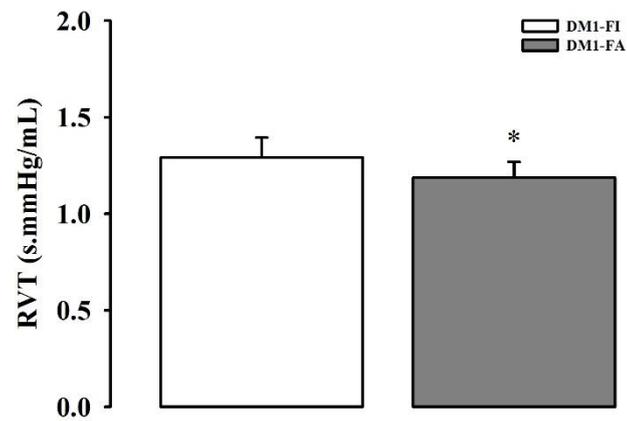


Figura 7 RESISTÊNCIA VASCULAR TOTAL

Valores da média (\pm dpm) da resistência vascular total (RVT) entre os pacientes DM1FI e DM1FA. * $p < 0,05$.

5.14 VARIABILIDADE DA FREQUENCIA CARDIACA

A tabela 3 evidencia os resultados referentes à VFC no DT, DF e por métodos não lineares. Nas análises do DT o grupo DM1-FI apresentou maiores índices de SDNN e menores índices de rMSSD e pNN50 em comparação ao grupo DM1-FA. Resultados semelhantes foram observados quanto às análises no DF, onde o grupo DM1-FI também obteve maior valores dos componentes do espectro LFnu e relação LF/HF aliado e menores valores dos componentes das bandas HF absoluto e HF normalizado (HFnu). Ao analisar a VFC pelo método não linear do Plot Poincaré, evidenciou-se maiores índices de SD1 e SD2 no grupo DM1-FA quando comparados ao grupo DM1-FI.

Tabela 3 Valores médios associados à VFC no domínio do tempo (DT) e da frequência (DF) de repouso dos pacientes participantes no presente estudo de acordo com o nível de atividade física.

	DM1 FI (n=24)	DM1 FA (n = 16)	Valores p
SDNN (<i>ms</i>)	76,1 ± 12,4	63,1 ± 15,8	0,006*
rMSSD (<i>ms</i>)	38,9 [25,7-49,9]	59,1 [37,6-75,4]	0,035[†]
pNN50 (%)	12,6 [10,1-22,3]	35,1 [20,4-48,1]	<0,001[†]
VLF (<i>ms</i> ²)	540,1 [428,7-735,2]	496,8 [399,7-591-5]	0,533 [†]
LF (<i>ms</i> ²)	993,2 [716,2-1134,9]	869,2 [404,2-1139,2]	0,327
LFnu (%)	58,3 ± 14,4	43,7 ± 9,6	0,001*
HF (<i>ms</i> ²)	194,3 [132,1-1151,9]	1078,1 [620,3-1431,4]	0,008[†]
HFnu (%)	47,0 ± 13,8	70,4 ± 10,5	<0,001*
Relação LF/HF	3,4 [0,8-7,0]	0,8 [0,6-0,9]	0,004[†]
SD1 (<i>ms</i>)	27,9 ± 7,6	36,4 ± 9,5	0,003*
SD2 (<i>ms</i>)	35,5 ± 13,8	52,9 ± 14,5	<0,001*

5.15 VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO E ÍNDICE DE AUMENTAÇÃO

Foi observado uma menor VOP no grupo DM1FA comparado ao grupo DM1FI (a). comportamento semelhante pode ser observado no AiX, onde os DM1FA evidenciaram menores valões ao serem confrontados aos DM1FI (b).

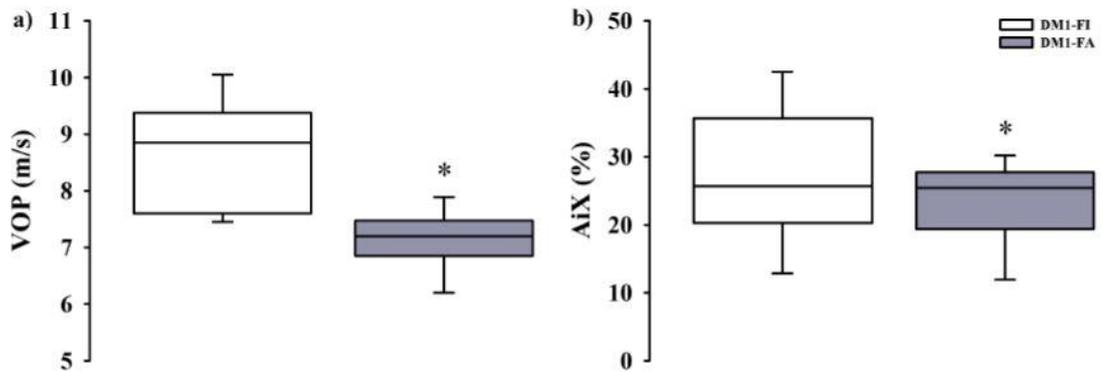


Figura 8 VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO E ÍNDICE DE AUMENTAÇÃO

5.16 VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO E ÍNDICE DE AUMENTAÇÃO

Figura 9 - Valores medianos (percentis de 25% e 75%) da velocidade de onda de pulso (VOP) (a) e índice de aumento (AiX) (b) entre os pacientes DM1FI e DM1FA. * $p < 0,05$.

5.16 CORRELAÇÃO ENTRE RIGIDEZ ARTERIAL, MODULAÇÃO SIMPÁTICA CARDÍACA E RESISTÊNCIA VASCULAR

Nota-se que ocorreu uma correlação positiva, fraca e não significativa entre a rigidez arterial (VOP) e a modulação autonômica simpática cardíaca, representada pela banda de baixa frequência normalizada (a). Por outro lado, pode-se observar uma correlação positiva, moderada e significativa entre a VOP e a RVT (b).

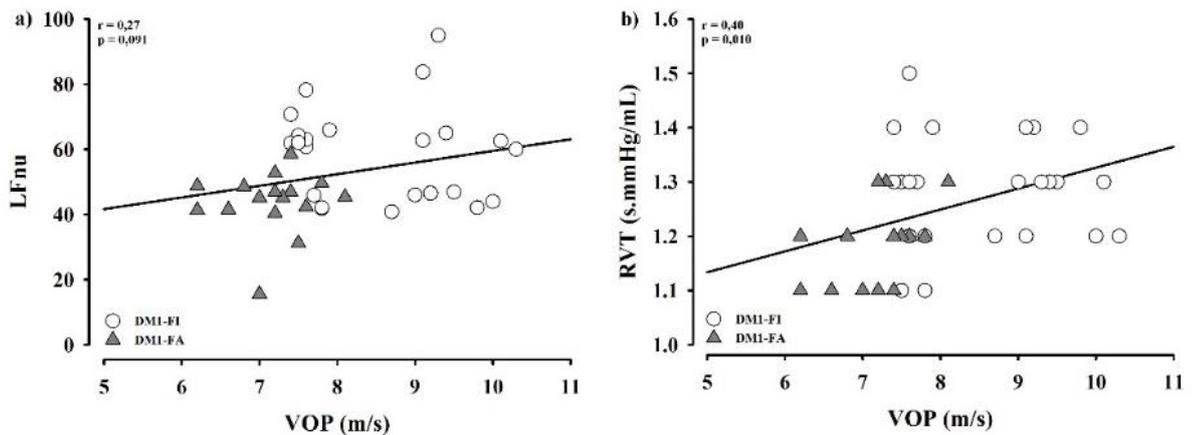


Figura 10 CORRELAÇÃO ENTRE RIGIDEZ ARTERIAL, MODULAÇÃO SIMPÁTICA CARDÍACA E RESISTÊNCIA VASCULAR

Coefficiente de correlação de Pearson entre a velocidade de onda de pulso (VOP) e os valores normalizados da banda de baixa frequência da VFC (LFnu) (a), velocidade de onda de pulso (VOP) e a resistência vascular total (RVT) (b) entre os pacientes DM1FI e DM1FA.

5.17 CORRELAÇÃO ENTRE RIGIDEZ ARTERIAL E MODULAÇÃO AUTONÔMICA PARASSIMPÁTICA CARDÍACA

A figura 9 evidencia a correlação entre VOP e a modulação autonômica parassimpática cardíaca no DT (a) e (b), no DF (c) e por métodos não lineares (d). Nossas análises apontam uma significativa e negativa correlação entre a VOP e o pNN50 e rMSSD, bem como uma correlação significativa e negativa entre a VOP e o componente normalizado da banda HF e índice não linear da VFC (SD1).

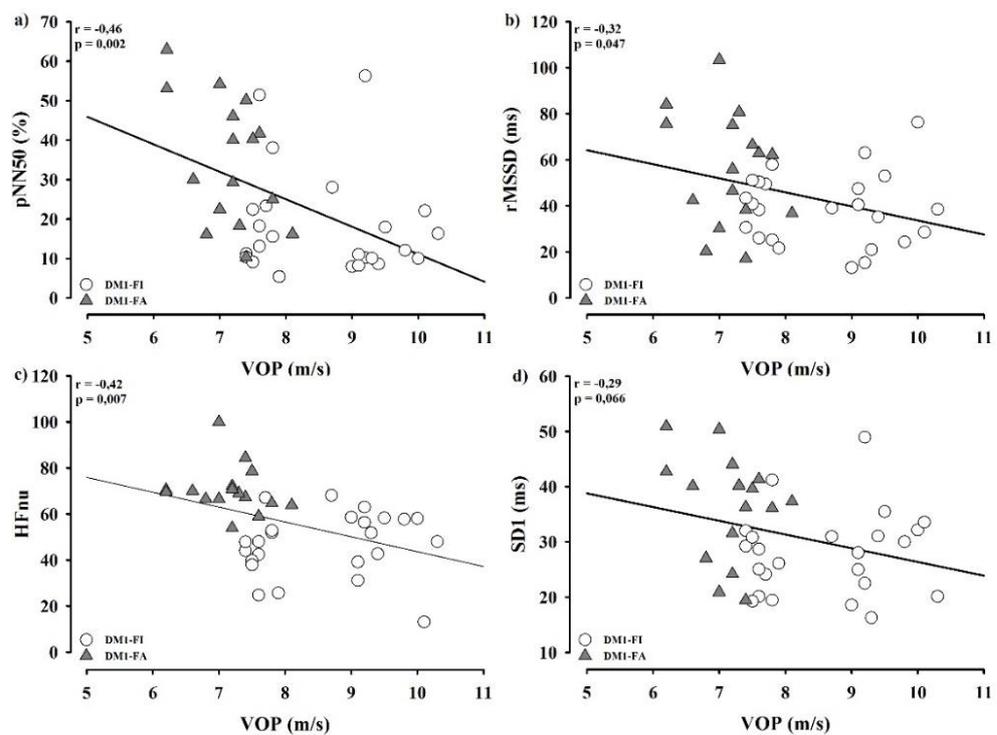


Figura 11 CORRELAÇÃO ENTRE RIGIDEZ ARTERIAL E MODULAÇÃO AUTONÔMICA PARASSIMPÁTICA CARDÍACA

Coeficiente de correlação de Pearson entre a velocidade de onda de pulso (VOP) e a porcentagem dos iRR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms (pNN50) (a), raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre iRR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms (rMSSD) (b), o componente de espectro de alta frequência normalizado (HFnu) (c) e o índice de registro instantâneo da variabilidade batimento-a-batimento (SD1) (d) entre os pacientes DM1FI e DM1FA..

6 DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo foi que encontramos uma correlação entre o aumento da rigidez arterial (representado pela VOP) e uma redução da modulação parassimpática cardíaca (representada pelos índices rMSSD e pNN50 do DT, pelo índice HFnu do DF e pela análise não linear SD1). Em adição, conseguimos confirmar a hipótese do nosso estudo, onde demonstramos que independente do tempo de diagnóstico da doença, os pacientes DM1 fisicamente ativos apresentaram menor rigidez arterial aliada a uma maior ação vagal sobre o coração, ou seja, uma maior VFC, em comparação aos pacientes DM1 insuficientemente ativos.

Alguns investigadores têm demonstrado alterações funcionais e estruturais de grandes artérias em decorrência da rigidez arterial e parâmetros clínicos em diversas populações com doenças crônicas não transmissíveis (ALBALADEJO et al., 2003; MILLASSEAU et al., 2005; LI et al., 2006), dentre elas, o diabetes mellitus (SCARPELLO; MARTIN; WARD, 1980; BERRY et al., 1999; RONNBACK et al., 2004; WESTERBACKA et al., 2005). Em nosso estudo também foi observada a relação entre a rigidez arterial em diabéticos do tipo 1 e esses fatores clínicos.

O risco de DCV em pacientes com DM1 é particularmente elevado, tem sido observado que pacientes com DM1 têm artérias mais rígidas do que indivíduos não diabéticos da mesma faixa etária, e que este processo de enrijecimento arterial se inicia antes que qualquer sinal das complicações microvasculares ou macrovasculares possa ser detectado (BERRY *et al.*, 1999; GIANNATTASIO *et al.*, 1999). Mas vários importantes fatores, como idade do paciente, duração da doença, artéria estudada, sexo, o grau de controle com o tratamento, e as complicações da doença, podem influenciar os efeitos do DM1 sobre as grandes artérias. Assim, os resultados de alguns estudos são conflitantes.

Ryden et al. (1995) relatou aumento da rigidez da carótida e da aorta em mulheres, mas não em homens com DM1, sendo que nessas mulheres houve correlação entre rigidez aórtica, duração da doença e disfunção autonômica. Giannattasio et al. (1999), os autores mostraram em pacientes com DM1 enrijecimento e espessamento da parede arterial difuso, mesmo em pacientes sem qualquer complicação clínica vascular, demonstrando que a hipertrofia e a rigidez de grandes artérias são marcadores precoces de dano vascular nesta doença.

A VOP, por definição, é a distância percorrida pelo fluxo sanguíneo subtraída pelo tempo que este leva para percorrer a distância (ROCHA, 2011). É um método que possui uma aplicabilidade não invasiva sendo considerada o padrão ouro da medida da rigidez aórtica.

Melhores diagnósticos estão associados com menores valores da VOP, o que significa que as artérias são distensíveis e elásticas. Em outras palavras, com o aumento da rigidez arterial a VOP é maior, a complacência dos vasos encontra-se reduzida, e ocorre uma redução precoce do diâmetro vascular, o que resulta em uma diminuição da normal descontinuidade de impedância. Nossos dados evidenciaram que uma menor rigidez arterial ocorreu em pacientes com DMFA e que a mesma se apresentou correlacionada com menores índices de hemoglobina glicada e glicose pós prandial.

Constatamos que os pacientes DM1FI obtiveram uma maior concentração de glicose pós prandial quando comparados aos DM1FA ($p=0,018$), o que também foi constatado nas variáveis da HbA1c ($p=0,026$), creatinina ($p<0,001$) e HDL ($p=0,020$). Valores de HbA1c em média de 6,9% estão associados ao risco de doenças cardiovasculares (VERGÈS, 2020). Além disso, a AF mostrou potencial benefício, também, sobre o Índice de Massa Corporal (IMC), HbA1c, triglicerídeos e colesterol total em crianças e jovens com DM1 (MARÇAL et al., 2018). O valor alto da glicemia pós prandial também está associado com uma menor HbA1c, indivíduos com uma glicemia pobre tem uma diminuição dos níveis de HbA1c. Alguns estudos ao calcular os valores médios de HbA1c demonstraram que a distensibilidade aórtica se encontra menor em indivíduos que possuem níveis elevados de HbA1c (DCCT/EDIC, 1993; DCCT/EDIC, 2010).

Apesar de o agravamento da RA ter relação direta com o envelhecimento, quando se analisa o impacto da atividade física entre pessoas dessa mesma faixa etária (adultos), observa-se que grupos treinados se distinguem dos grupos não treinados nos valores marcadores de rigidez arterial (NICOLAU, 2015). Os benefícios da atividade física são notáveis na prevenção e tratamento da obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome metabólica, diabetes mellitus e da inflamação e disfunção endotelial, que por sua vez correspondem a fatores de risco para o aumento da rigidez arterial, o que denota uma contribuição indireta (BASSUK E MANSON, 2003).

De fato, nota-se a importância da prática de atividade física físico como mecanismo de tratamento e prevenção da Diabetes mellitus. Diversos estudos mostram que a prática de atividade física, em sua forma crônica, deve ser usada como terapia coadjuvante no tratamento e controle da diabetes tipo 1 e 2 (VANCINI; LIRA, 2004). Entre os benefícios, está o aumento da ação da insulina e aumento da captação de glicose periférica. Já quando relacionado a rigidez arterial, o atividade física regular reduz a inflamação, melhora a função endotelial e promove efeitos benéficos na complacência arterial (atenua a rigidez arterial), garantindo melhor saúde sistêmica (TANAKA; SAFAR; 2005).

Ademais, a partir do estudo realizado por Gando et al (2010), que propõe uma comparação entre grupos que praticaram atividades físicas de diferentes intensidades (leves, moderada e rigorosa), observa-se que o grupo que praticou mais AF leve apresentou, em relação ao grupo com menos AF leve e mais AF moderada e rigorosa, melhores níveis de VOP. Nota-se, também, que os praticantes com menos tempo de AF leve parecem ter efeitos negativos a saúde, com a prevalência de risco relacionados com o aumento da rigidez arterial

No estudo de Chimen et al. 2012 demonstraram que o atividade física melhora aptidão física, perfil lipídico, resistência à insulina, bem-estar, além de auxiliar na diminuição de riscos cardiovasculares e mortalidade em pessoas diagnosticadas com DM1 a muito tempo. O que vai de encontro com nossos resultados, uma vez que o grupo DM1FA que realizava em torno de 280 minutos por semana de caminhada, demonstraram mais bem resultados da VOP, melhor modulação autonômica, menor hemoglobina glicada, maior HDL, menor glicose pós prandial, menor FC em repouso e maior DC.

Em relação aos níveis baixos de colesterol do DM1FI influencia negativamente a incidência de micro e complicações macrovasculares. Os valores de HDL do grupo fisicamente ativo são maiores do que no grupo fisicamente inativos. Estudos comprovam que altos valores de HDL são menos propensos a desenvolver a NAC (CHILLARÓN et al., 2014).

No presente estudo foi evidenciado que o grupo DM1FA apresentou uma menor frequência cardíaca de repouso. Nossos resultados corroboram com outros estudos que observaram bradicardia de repouso induzida por treinamento físico ou pela adoção de um estilo de vida saudável, utilizando a prática regular de atividade física como os estudos de Ribisl et al., (2012) e Sacre et al., (2014) que observaram redução da FC de repouso, em indivíduos diabéticos, após intervenções por meio de treinamento físico e mudanças nos hábitos comportamentais. Esta redução na FC de repouso observada no grupo DM1FA, pode ser explicada pelo seu maior NAF, pois estudos anteriores têm demonstrado que a realização crônica de atividade física s físicos proporciona bradicardia de repouso, quando comparados a sujeitos sedentários, tendo seus efeitos mais evidenciados com o treinamento aeróbio (CONRAD; NAGLE; CORLISS, 1982; SOBIESZCZANSKA et al., 2007). Esta bradicardia induzida pela prática de atividade física s físicos pode ser explicada pela melhora na modulação autonômica cardíaca, caracterizado pelo aumento na modulação parassimpática cardíaca e redução da atividade simpática cardíaca (BLOMQVIST; SALTIN, 1983; DIXON et al., 1992; 53 GOLDSMITH et al., 1992).

Os resultados do DC e DP estão relacionados com a frequência cardíaca. Um menor duplo produto onde a sua definição é pressão arterial sistólica multiplicada pela frequência

cardíaca e um maior débito cardíaco, significa que o coração consegue mandar mais sangue para todo o corpo trabalhando menos. Pois o débito cardíaco é essencial para saber o desempenho cardíaco do paciente. Além disso o grupo DMFA tem menor valores de RVT comparado ao inativo, o quadro de resistência vascular aumentada faz com que a pressão aumente para vencer a resistência, ou seja uma menor RVT significa menores riscos vasculares.

Os valores de LF – Banda *Low Frequency* (marcador do simpático e parassimpático, com predominância no simpático. A figura 8 A nos mostra que a medida em que a VOP aumenta o simpático também aumenta. Não é benéfico o sistema nervoso simpático aumentar, levando uma piora na modulação autonômica cardíaca. A figura B representa a VOP e a resistência vascular total, sendo que a medida em que a VOP aumenta a resistência vascular também aumenta.

Quanto aos resultados da análise da variabilidade da frequência cardíaca da tabela 3 dos voluntários avaliados, observamos que o grupo DM1FA apresentou elevados índices no DT (SDNN, RMSSD e PNN50) comparados ao grupo DM1FI que vai de encontro ao estudo feito por Anaruma et al., 2016. O maior índice SDNN no grupo de diabéticos fisicamente ativos representa, tanto uma maior atividade simpática, quanto parassimpática cardíaca, enquanto que os maiores índices RMSSD e PNN50 são indicativos de uma maior atividade vagal cardíaca.

No que diz respeito à análise da VFC no DF, nossos resultados revelaram que o grupo DMFA apresentou uma maior VFC (representado pelo índice PT), assim como uma maior atividade vagal cardíaca, representado pelo maior índice HF. Em suma a análise da VFC, tanto no DT quanto no DF, indicam que o maior nível de atividade física do grupo de indivíduos fisicamente ativos foi eficaz em proporcionar melhorias no controle autonômico cardíaco, evidenciados principalmente pelos maiores índices de atividade parassimpática cardíaca, refletindo-se na bradicardia encontrada neste grupo. Nossos resultados corroboram com estudos anteriores, em humanos e modelos animais, que encontraram melhorias no controle autonômico da FC decorrentes do atividade física físico regular (BHAGYALAKSHMI et al., 2007, 2007; GOIT et al., 2014; GOULOPOULOU et al., 2010; PAGKALOS et al., 2008). O DM1FA tiveram maiores valores para SD1 índice de registro instantâneo da variabilidade batimento-a-batimento e representa a atividade parassimpática, enquanto que o índice SD2 representa a VFC, em registros de longa duração, e reflete a variabilidade global (VANDERLEI et al., 2009).

Desse modo, a partir dos resultados evidenciados em nosso estudo, bem como dos estudos acima citados, é possível constatar que a prática de atividade física habitual por portadores de Diabetes tipo 1, pode estar associada a menores níveis de rigidez arterial tanto de

forma direta, quanto de modo indireto, que são consideradas fatores de risco para aumento da rigidez arterial.

7 CONCLUSÃO

Nossos dados nos permitem concluir que o aumento da rigidez arterial com a evolução do DM acarreta uma atenuação da atividade vagal cardíaca, reduzindo dessa forma o efeito cardioprotetor desse sistema, por outro lado, a prática de atividade física regular tem influência positiva sobre os sistemas vascular e autonômico, podendo trazer benefícios a saúde de modo geral, diminuindo assim o risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares no quadro de DM.

Este estudo sugere também que, independentemente da intensidade da atividade física, uma rotina de caminhar superior a 150 minutos semanais está associada à menor índice de rigidez arterial concomitante a maior modulação autonômica cardíaca. Dessa forma, é altamente recomendável destacar ainda mais a importância da atividade física nas diretrizes de saúde cardiovascular nessa população.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, C.C.T. et al. Instrumentos de avaliação de qualidade de vida relacionada á saúde no diabetes melito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.52, n.6, p.931-939, 2008.
- ALBERS, J.W.; POP-BUSUI, R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 14, n. 8, p. 473, 2014.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care**, v. 39, n. Supplement 1, p. S13–S22, jan. 2016.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care**, v. 38, n. 1, p. S8-S16, 2015.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in Diabetes. **The journal of clinical and applied research and education**, v. 40, n. 1, p. S1-S132, 2017.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes de 2014. **Diabetes Care**, v. 37, n. 1, p. S14-S80, 2014.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**, v. 35, n. 1, p. 11-63, 2012.
- ANARUMA, C. P. et al. Heart rate variability and plasma biomarkers in patients with type 1 diabetes mellitus: Effect of a bout of aerobic exercise. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 111, p. 19–27, jan. 2016.
- ANARUMA, C. P. et al. Heart rate variability and plasma biomarkers in patients with type 1 diabetes mellitus: Effect of a bout of aerobic exercise. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 111, p. 19–27, jan. 2016.
- ANDRADE, O.V.B.; IHARA, F.O.; TROSTER, E.J. Metabolic acidosis in childhood: why, when and how to treat. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 2, p. S11-S21, 2007.
- ALBALADEJO, P. *et al.* Influence of sex on the relation between heart rate and aortic stiffness. **Journal of Hypertension**, v. 21, n. 3, p. 555-562, 2003.
- BARONE, B. et al. Diabetic ketoacidosis in adults: update of an old complication. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 51, n. 9, p. 1434-1447, 2007.
- BERTOLUCI, M.C. et al. Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice - position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 20, n. 6, p. 1-18, 2014.
- BHAGYALAKSHMI, S. et al. Effect of supervised integrated exercise on heart rate variability in type 2 diabetes mellitus. **Kardiologia Polska**, v. 65, n. 4, p. 363–368; discussion 369, abr. 2007.

- BLOOMGARDEN, Z.T. Cardiovascular disease and diabetes. **Diabetes Care**, v. 26, n. 1, p. 230-237, 2003.
- BLOMQUIST, C. G.; SALTIN, B. Cardiovascular adaptations to physical training. **Annual Review of Physiology**, v. 45, p. 169–189, 1983.
- BOULTON, A.J. et al. Diabetic neuropathies: **A statement by the American Diabetes Association**. **Diabetes Care**, v. 28, n. 4, p. 956-962, 2005.
- BOURNE, R.R. et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. **Lancet Global Health**, v. 1, n. 6, p. e339-349, 2013.
- BERRY, K.L. *et al.* Systemic arterial compliance is reduced in young patients with IDDM. **American Journal of Physiology**, v. 276, n. (6 Pt 2), p. H1839-H1845, 1999.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, VIGITEL Brasil, 2016.
- BROWNLEE, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 813-820, 2001.
- CABRERA, O. et al. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 7, p. 2334-2339, 2006.
- CALLAGHAN, B.C.; HUR, J.; FELDMAN, E.L. Diabetic neuropathy: one disease or two? *Current Opinion in Neurology*, v. 25, n. 5, p. 536-541, 2012.
- CALVO, B. et al. Molecular analysis in familial neurohypophyseal diabetes insípida: Early diagnosis of an asymptomatic carrier. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 84, n. 9, p. 3351-3353, 1999.
- CARVALHO, F.P.B. et al. Prevalência de doença arterial coronariana em pacientes diabéticos. **Revista de enfermagem UFPE on line**, v. 10, n. 2, p. 750-755, 2016.
- COLHOUN, H. M. et al. The Association of Heart-Rate Variability With Cardiovascular Risk Factors and Coronary Artery Calcification: A study in type 1 diabetic patients and the general population. **Diabetes Care**, v. 24, n. 6, p. 1108–1114, 1 jun. 2001.
- DAMIANI, D.U.; DAMIANI, D.A. Complicações Hiperglicêmicas Agudas no Diabetes Mellitus Tipo 1 do Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 52, n. 2, p. 367-374, 2008.
- DE ANGELIS, K. L. D. et al. Effects of exercise training on autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, n. 6, p. 635–641, jun. 2000.
- DIXON, E. M. et al. Neural regulation of heart rate variability in endurance athletes and sedentary controls. **Cardiovascular Research**, v. 26, n. 7, p. 713–719, jul. 1992.

- FERREIRA, C.C.C. et al. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em idosos usuários do Sistema Único de Saúde de Goiânia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 5, p. 621-628, 2010.
- FIGUEROA-ROMERO, C.; SADIDI, M.; FELDMAN, E.L. Mechanisms of disease: The oxidative stress theory of diabetic neuropathy. **Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders**, v. 9, n. 4, p. 301-314, 2008.
- FISHER, M. A. et al. Physiological improvement with moderate exercise in type II diabetic neuropathy. **Electromyography and Clinical Neurophysiology**, v. 47, n. 1, p. 23–28, fev. 2007.
- FOWLER, M.J. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. **Clinical Diabetes**, v. 29, n. 3, p. 116-122, 2011.
- FRANK, R.N. Diabetic retinopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 1, p. 48-58, 2004.
- FREITAS, S.S. et al. Analysis of the selfcare of diabetics according to by the Summary of Diabetes Self-Care Activities Questionnaire (SDSCA). **Acta Scientiarum Health Sciences**, v.36, n.1, p.73-81, 2014.
- FUKUMOTO, H. et al. Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. **Journal of Atherosclerosis & Thrombosis**, v. 5, n. 1, p. 29-35, 1998.
- GOIT, R. K. et al. Mild-to-moderate intensity exercise improves cardiac autonomic drive in type 2 diabetes. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 5, n. 6, p. 722–727, nov. 2014.
- GIANNATTASIO, C. *et al.* Early impairment of large artery structure and function in type I diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 42, n. 8, p. 987-994, 1999
- GOMES, M.B.; COBAS, R. Diabetes Mellitus. In: GROSSI, S.A.A.; PASCALI, P.M. organizadoras. Cuidados de Enfermagem em Diabetes Mellitus. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2011. p. 1-12.
- GRILLO, M.F.F.; GORINI, M.I.P.C. Caracterização de pessoas com Diabetes mellitus Tipo 2. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 60, n. 1, p. 49-54, 2007.
- GROSS, J.L. et al. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 46, n. 1, p. 16-26, 2002.
- HARTEMANN, A. et al. Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management. **Diabetes and Metabolism**, v. 37, n. 5, p. 377-388, 2011.
- HOWORKA, K. et al. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. **Cardiovascular Research**, v. 34, n. 1, p. 206–214, abr. 1997.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF diabetes atlas. Brussels: International Diabetes Federation, 2015. (Vicente)

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. International Diabetes Federation World Diabetes Congress 2019. **Diabetes Atlas**, v. 9. N. 3, p. 5, 2019.

JAVORKA, M. et al. Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus. **Clinical Neurophysiology**, v. 119, n. 5, p. 1071–1081, maio 2008.

JUUTILAINEN, A. et al. Type 2 Diabetes as a “Coronary Heart Disease Equivalent”. **Diabetes Care**, v. 28, n. 12, p. 2901-2907, 2005.

KAKU, K. Pathophysiology of type 2 diabetes and its treatment policy. **JMAJ**, v. 53, n. 1, p. 41-46, 2010.

KANG, S.-J.; KO, K.-J.; BAEK, U.-H. Effects of 12 weeks combined aerobic and resistance exercise on heart rate variability in type 2 diabetes mellitus patients. **Journal of Physical Therapy Science**, v. 28, n. 7, p. 2088–2093, 2016.

KEENAN, H.A. et al. Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: The 50-year medalist study. **Diabetes Care**, v. 30, n. 8, p. 1995-1997, 2007.

KLEIGER, R. E.; STEIN, P. K.; BIGGER, J. T. Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 10, n. 1, p. 88–101, 1 jan. 2005.

LACIGOVA, S. et al. The influence of cardiovascular autonomic neuropathy on mortality in type 1 diabetic patients; 10-year follow-up. **Biomedical Papers**, 5 jan. 2016.

LACIGOVA, S. et al. The influence of cardiovascular autonomic neuropathy on mortality in type 1 diabetic patients; 10-year follow-up. **Biomedical Papers**, 5 jan. 2016.

LALLI, C.A.; TSUKUMO, D.M.L. Conceito, Diagnóstico, Classificação e Complicações Crônicas do Diabete Melito. In: LIMA, M.H.M.; ARAÚJO, E.P. organizadores. **Paciente Diabético: cuidados de enfermagem**. Rio de Janeiro: MedBook, 2012. p. 3-22.

LEDRU, F. et al. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. **Journal of the American College Cardiology**, v. 37, n. 6, p. 1543-1550, 2001.

LIGTENBERG, P. C. et al. No effect of long-term physical activity on the glycemetic control in type 1 diabetes patients: a cross-sectional study. **The Netherlands Journal of Medicine**, v. 55, n. 2, p. 59–63, ago. 1999.

LIU, Y. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 7, n. 4, p. 615–621, jul. 2016.

LUCCHETTI, G. et al. Severe hypertriglyceridemia in diabetic ketoacidosis: case report. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 7, p. 880-883, 2009.

MARASCHIN, J.D.F. et al. Diabetes mellitus classification. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 2, p. 40-46, 2010.

- MASER, R. E. et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 26, n. 6, p. 1895–1901, jun. 2003.
- MOKDAD, A.H. et al. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. **Diabetes Care**, v. 23, n. 9, p. 1278-1283, 2000.
- MOLITCH, M.E. et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. **Diabetes Care**, v. 33, n. 7, p. 1536-1543, 2010.
- MILLASSEAU, S.C. *et al.* Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity - Influence of timing algorithm and heart rate. **Hypertension**, v. 45, n. 2, p. 222-226, 2005.
- MOSTARDA, C. et al. Benefits of exercise training in diabetic rats persist after three weeks of detraining. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 145, n. 1, p. 11–16, 28 jan. 2009.
- MYERS, V. H. et al. Exercise Training and Quality of Life in Individuals With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 36, n. 7, p. 1884–1890, 1 jul. 2013.
- NAVES, L.A. et al. Distúrbios na secreção e ação do hormônio antidiurético. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 47, n. 4, n. 467-481, 2003.
- NISHIKAWA, T.; EDELSTEIN, D.; BROWNLEE M. The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. **Kidney International Supplement**, v. 77, p. S26-S30, 2000.
- OLIVEIRA, D.S. et al. Avaliação do risco cardiovascular segundo os critérios de Framingham em pacientes com diabetes tipo 2. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 51, n. 2, p. 268-274, 2007.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Relatório global sobre o diabetes. Geneva: OMS, 2016.
- PAGKALOS, M. et al. Heart rate variability modifications following exercise training in type 2 diabetic patients with definite cardiac autonomic neuropathy. **British Journal of Sports Medicine**, v. 42, n. 1, p. 47–54, jan. 2008.
- PINHO, L. et al. Hipertensão e dislipidemia em pacientes diabetes mellitus tipo 2: uma revisão integrativa. **Revista Norte Mineira de Enfermagem**, v. 4, n. 1, p. 87-101, 2015.
- PINSKER, J. E. et al. Techniques for Exercise Preparation and Management in Adults with Type 1 Diabetes. **Canadian Journal of Diabetes**, v. 40, n. 6, p. 503–508, dez. 2016.
- PIZZI, O. et al. Velocidade de onda de pulso: o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 13, n. 1, p. 59-62, 2006.
- PREIS, S.R. et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1959 to 2005. **Circulation**, v. 119, n. 13, p. 1728-1735, 2009.

- RABASA-LHORET, R. et al. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). **Diabetes Care**, v. 24, n. 4, p. 625–630, abr. 2001.
- ROCHA, J.L. et al. Diabetes Insipidus Nefrogênico: Conceitos Atuais de Fisiopatologia e Aspectos Clínicos. Arquivos **Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 44, n. 4, p. 290-299, 2000.
- RODACKI, M. et al. Case report: diabetes Flatbush - from ketoacidosis to non pharmacological treatment. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 51, n. 1, p. 131-135, 2007.
- RONNBACK, M. *et al.* Altered age-related blood pressure pattern in type 1 diabetes. **Circulation**, v. 110, n. 9, p. 1076-1082, 2004.
- RYDEN AHLGREN, A. *et al.* Increased arterial stiffness in women, but not in men, with IDDM. **Diabetologia**, v. 38, n. 9, p. 1082-1089, 1995.
- SACRE, J. W. et al. A six-month exercise intervention in subclinical diabetic heart disease: Effects on exercise capacity, autonomic and myocardial function. **Metabolism - Clinical and Experimental**, v. 63, n. 9, p. 1104–1114, 1 set. 2014.
- SALES-PERES, S.H.C. et al. Lifestyle of patients with diabetes mellitus type 1: a systematic review. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 4, p. 1197-1206, 2016.
- SCHAAN, B.; HARZEIM, E.; GUS, I. Cardiac risk profile in diabetes mellitus and impaired fasting glucose. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n. 4, p. 1-7, 2004.
- SCHEEN, A.J. Pathophysiology of type 2 diabetes. **Acta Clinica Belgica**, v. 58, n. 6, p. 335-341, 2003.
- SCHEFFEL, R.S. et al. Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 3, p. 263-267, 2004.
- SCARPELLO, J.H.; MARTIN, T.R.; WARD, J.D. Ultrasound measurements of pulse wave velocity in the peripheral arteries of diabetic subjects. **Clinical Science (Lond)**, v. 58, n. 1, p. 53-57, 1980.
- SCHÖNDORF, T. et al. Increased prevalence of cardiovascular disease and risk biomarkers in patients with unknown type 2 diabetes visiting cardiology specialists: results from the DIASPORA study. **Diabetes & Vascular Disease Research**, v. 7, n. 2, p. 145-150, 2010.
- SHIN, K. O. et al. Exercise training improves cardiac autonomic nervous system activity in type 1 diabetic children. **Journal of Physical Therapy Science**, v. 26, n. 1, p. 111–115, jan. 2014.
- SINGH, V.P. et al. Advanced glycation end products and diabetic complications. **Korean Journal of Physiology & Pharmacology**, v. 18, n. 1, p. 1-14, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes** 2015-2016. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus – **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2019

SPELLMAN, C.W. Pathophysiology of type 2 diabetes: targeting islet cell dysfunction. *The Journal of the American Osteopathic Association*, v. 110, n. 3, p. S2-S7, 2010.

SRIDHAR, B. et al. Increase in the Heart Rate Variability with Deep Breathing in Diabetic Patients after 12-Month Exercise Training. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 220, n. 2, p. 107–113, 2010.

STAMLER, J. et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. **Diabetes Care**, v. 16, n. 2, p. 433-444, 1993.

STUMVOLL, M.; GOLDSTEIN, B.J.; HAEFTEN, T.W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. **Lancet**, v. 365, n. 9467, p. 1'333-1346, 2005.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043–1065, 1 mar. 1996.

TOUGAARD, N. H. et al. Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity as a Risk Marker for Development of Complications in Type 1 Diabetes Mellitus. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 19, 6 out. 2020.

UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM. Annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and **Digestive and Kidney Diseases**, USRDS, p. 188-210, 2014.

VINIK, A. I. et al. Diabetic Autonomic Neuropathy. **Diabetes Care**, v. 26, n. 5, p. 1553– 1579, 1 maio 2003.

VINIK, A. I. et al. Diabetic Autonomic Neuropathy. **Diabetes Care**, v. 26, n. 5, p. 1553–1579, 1 maio 2003.

WILD, S. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, v. 27, n. 5, p. 1047-1053, 2004.

WILKINSON, C.P. et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. **Ophthalmology**, v. 110, n. 9, p. 1677-1682, 2003.

WESTERBACKA, J. *et al.* Increased augmentation of central blood pressure is associated with increases in carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. **Diabetologia**, v. 48, n. 8, p. 1654-1662, 2005.

ZHANG, Y. et al. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: **A systematic review and meta-analysis**. *PLoS ONE*, v. 7, n. 8, p. e42551, 2012.

ZOPPINI, G. et al. Effect of moderate aerobic exercise on sympatho-vagal balance in Type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, v. 24, n. 4, p. 370–376, abr. 2007.