

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
**FACULDADE DE FISIOTERAPIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO E**  
**DESEMPENHO FÍSICO-FUNCIONAL**

**Camila Alves Quintino de Souza**

**Função autonômica cardíaca em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 um ano ou mais  
após o diagnóstico de COVID- 19**

**Juiz de Fora**

**2023**

**Camila Alves Quintino de Souza**

**Função autonômica cardíaca em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 um ano ou mais após o diagnóstico de COVID- 19**

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

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Lilian Pinto da Silva - UFJF

Coorientador: Prof. Dr. Tiago Peçanha

**Juiz de Fora**

**2023**

---

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Souza, Camila Alves Quintino de.

Função autonômica cardíaca em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 um ano ou mais após o diagnóstico de COVID- 19 / Camila Alves Quintino de Souza. -- 2023.

98 f.

Orientadora: Lilian Pinto da Silva

Coorientador: Tiago Peçanha

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Fisioterapia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação e Desempenho Físico-Funcional, 2023.

1. Diabetes mellitus. 2. Função autonômica cardíaca. 3. Variabilidade da frequência cardíaca. I. Silva, Lilian Pinto da , orient. II. Peçanha, Tiago , coorient. III. Título.

**CAMILA ALVES QUINTINO DE SOUZA**

**Função autonômica cardíaca em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 um ano ou mais após o diagnóstico de COVID- 19**

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

Aprovada em 16 de outubro de 2023.

**BANCA EXAMINADORA**

**Profa. Dra. Lilian Pinto da Silva** - Orientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Tiago Peçanha** - Coorientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Profa. Dra. Gabriela Alves Trevizani**

Universidade Salgado de Oliveira

**Prof. Dr. Leonardo Barbosa de Almeida**

Universidade Salgado de Oliveira

Juiz de Fora, 19/10/2023.



Documento assinado eletronicamente por **Tiago Peçanha de Oliveira, Usuário Externo**, em 19/10/2023, às 12:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lilian Pinto da Silva, Professor(a)**, em 19/10/2023, às 12:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **LEONARDO BARBOSA DE ALMEIDA, Usuário Externo**, em 19/10/2023, às 13:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gabriela Alves Trevizani, Usuário Externo**, em 20/10/2023, às 13:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf ([www2.ufjf.br/SEI](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1534713** e o código CRC **15AE7A33**.

Dedico este trabalho aos meus pais, que sempre acreditaram que eu poderia ir mais longe e nunca mediram esforços para que eu alcançasse meus sonhos.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me permitir trilhar novos caminhos e me sustentar em todos os momentos. Aos meus pais, Oswaldo Quintino de Souza e Penha Cristina Alves de Souza, pelo apoio e incentivo desde cedo aos meus estudos e por nunca medirem esforços para que eu alcançasse meus objetivos. As minhas irmãs, Stefany e Stela e meus sobrinhos, Bruna, Lucas e Lara por me inspirarem a ser sempre melhor. A minha filha Manuela, que mesmo antes de nascer, tem sido minha maior motivação para concretizar esse sonho. Ao meu tio avô Beonídio e minha avó Terezinha, que estiveram ao meu lado desde o início dessa caminhada, mas que infelizmente me deixaram antes que esse sonho se concretizasse, a vocês, minha eterna gratidão. Ao meu esposo Mauro Sérgio Lovatino, pela infinita compreensão durante os momentos de distância, pelo apoio e contribuição para que esse sonho fosse alcançado. A Fernanda e Daniela por me hospedarem em Juiz de Fora e tornarem esses dias, embora corridos e desgastantes, em momentos de descontração e boas risadas. A Angélica, minha amiga de todos os momentos, por todo apoio e incentivo, mesmo estando longe. A minha turma do mestrado pela oportunidade de compartilhar tantas experiências, em especial à Samara, minha amiga desde a graduação, pelas conversas durante o processo seletivo e pela parceria durante as aulas. As colegas de mestrado, Larissa e Deysiane, pela parceria e troca de conhecimento. As alunas de graduação, Amanda e Laryssa, por toda a ajuda nas coletas. Aos voluntários, pois sem eles esse trabalho não teria acontecido. Aos meus orientadores, Lilian Pinto da Silva e Tiago Peçanha pela paciência e por todo o conhecimento compartilhado. Aos membros da banca examinadora, Gabriela Alves Trevizani, Leonardo Barbosa de Almeida, Daniel Godoy Martinez e Patrícia Fernandes Trevizan Martinez e por terem aceitado participar da construção desse trabalho. A toda a equipe do Projeto de Pesquisa Diabetes College Brasil por suas contribuições tão valiosas.

“Grande fé é o produto de grandes lutas. Grandes testemunhos são o resultado de grandes testes. Grandes triunfos só podem sair de grandes ensaios.”

Smith Wigglesworth

## RESUMO

O diabetes *mellitus* (DM) pode favorecer o surgimento de alterações autonômicas, como a neuropatia autonômica cardíaca, especialmente em pacientes com controle glicêmico inadequado. Assim como o DM, a infecção por COVID-19 pode causar elevação da glicemia plasmática e está associada com disfunções autonômicas cardíacas a longo prazo, além de causar redução da capacidade funcional. Ainda faltam informações sobre a ação conjunta do DM e da COVID-19 sobre a função autonômica cardíaca, bem como sobre a capacidade funcional de indivíduos com diabetes acometidos por COVID-19 a longo prazo. Sendo assim, foi conduzido um estudo caso-controle transversal incluindo indivíduos com DM tipo 2, com (grupo DM2COV) e sem histórico de COVID-19 (grupo DM2) há um ano ou mais, a fim de comparar a função autonômica cardíaca em condição estática e de estresse, bem como a capacidade funcional entre os dois grupos. A função autonômica cardíaca foi avaliada por meio de medidas de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em repouso e na recuperação pós-exercício, da frequência cardíaca (FC) no 1º. (REC1) e 2º. minuto (REC2) de recuperação pós-exercício incremental e de cinco testes de reflexos autonômicos cardiovasculares. A capacidade funcional foi avaliada a partir da distância percorrida no *Incremental Shuttle Walking Test* (ISWT). Os dados categóricos estão apresentados como frequência absoluta e relativa e os dados numéricos como média  $\pm$  desvio padrão. A comparação de variáveis categóricas entre os dois grupos foi realizada por meio do teste qui-quadrado, e do teste t para amostras independentes ou teste de Mann-Whitney e da ANOVA two-way para variáveis numéricas. Para os testes estatísticos foi adotado um nível de significância de 5%. Trinta e seis indivíduos de ambos os sexos participaram do estudo, sendo 18 do grupo DM2COV e 18 do grupo DM2 ( $60,6 \pm 10,8$  vs.  $57,4 \pm 10,0$  anos,  $P=0,378$ ; 61% vs. 50% homens,  $P=0,738$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto às medidas de VFC em repouso, na recuperação após o exercício e na capacidade funcional. A REC1 foi significativamente menor no grupo DM2COV em comparação ao grupo DM2 ( $20,1 \pm 10,9$  bpm vs.  $28,6 \pm 11,5$  bpm;  $P=0,037$ ). O grupo DM2COV apresentou resposta pressórica reduzida ao teste de prensão manual sustentada ( $10,1 \pm 4,9$  mmHg vs.  $17,0 \pm 9,8$  mmHg;  $P=0,015$ ) em comparação ao grupo DM2. Os achados deste estudo revelaram que a infecção por COVID-19 promove prejuízos autonômicos mesmo um ano após a sua ocorrência em indivíduos com DM2. Adicionalmente, observou-se que a avaliação da função autonômica cardíaca em condição de estresse foi mais eficaz para identificação destes prejuízos.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Função autonômica cardíaca. Variabilidade da frequência cardíaca. COVID-19.

## ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) can favor the development of autonomic changes, such as cardiac autonomic neuropathy, especially in patients with inadequate glycemic control. Like DM, COVID-19 infection can cause an elevation in plasma glucose and is associated with long-term cardiac autonomic dysfunctions, as well as reduced functional capacity. There is still a lack of information about the combined action of DM and COVID-19 on cardiac autonomic function, as well as on the long-term functional capacity of individuals with diabetes affected by COVID-19. Therefore, a cross-sectional case-control study was conducted including individuals with type 2 diabetes, with a history of COVID-19 (DM2COV group) and without (DM2 group) one year or more ago, to compare cardiac autonomic function in static and stress conditions, as well as functional capacity between the two groups. Cardiac autonomic function was assessed through measures of heart rate variability (HRV) at rest and during post-exercise recovery, heart rate (HR) at the 1st (REC1) and 2nd minute (REC2) of incremental post-exercise recovery, and five cardiovascular autonomic reflex tests. Functional capacity was assessed based on the distance covered in the Incremental Shuttle Walking Test (ISWT). Categorical data are presented as absolute and relative frequency, and numerical data as mean  $\pm$  standard deviation. The comparison of categorical variables between the two groups was performed using the chi-square test, and the t-test for independent samples, or the Mann-Whitney test, and two-way ANOVA for numerical variables. A significance level of 5% was adopted for the statistical tests. Thirty-six individuals of both sexes participated in the study, 18 in the DM2COV group and 18 in the DM2 group ( $60.6 \pm 10.8$  vs.  $57.4 \pm 10.0$  years,  $P = 0.378$ ; 61% vs. 50% men,  $P = 0.738$ ). There was no significant difference between the groups regarding the measures of HRV at rest, in recovery after exercise, and functional capacity. REC1 was significantly lower in the DM2COV group compared to the DM2 group ( $20.1 \pm 10.9$  bpm vs.  $28.6 \pm 11.5$  bpm;  $P=0.037$ ). The DM2COV group exhibited reduced blood pressure response to the sustained handgrip test ( $10.1 \pm 4.9$  mmHg vs.  $17.0 \pm 9.8$  mmHg;  $P=0.015$ ) compared to the DM2 group. The findings of this study revealed that COVID-19 infection promotes autonomic impairment even one year after its occurrence in individuals with DM2. Additionally, it was observed that the assessment of cardiac autonomic function under stress conditions was more effective in identifying these impairments.

Keywords: Diabetes mellitus. Cardiac autonomic function. Heart rate variability. COVID-19.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Teste da RFC – FP.....	23
Figura 2	– Teste da RPA – FP.....	24
Figura 3	– Teste da RFC – RP.....	25
Figura 4	– Teste da RFC – MV.....	26
Figura 5	– Teste da RPA – PM.....	27
Figura 6	– Avaliação da recuperação autonômica pós exercício e da capacidade funcional através do ISWT.....	29
Figura 7	– Sequência temporal do protocolo experimental.....	29
Gráfico 1	- Gráfico1 – Comparação da recuperação autonômica cardiovascular pós-exercício através do índice RMSSD30.....	43
Gráfico 2	- Gráfico 2 – Comparação da recuperação autonômica cardiovascular pós-exercício através do índice RMSSD30 do grupo DM2COV dividido em hospitalizado e não hospitalizado.....	46

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Critérios laboratoriais para diagnóstico de DM2 e pré-diabetes.....	8
Tabela 2	– Descrição das medidas da variabilidade da frequência cardíaca.....	20
<b>Artigo</b>		
Tabela 1	– Características sociodemográficas e clínicas dos participantes DM2COV e DM2.....	40
Tabela 2	– Dados da VFC de repouso, testes de reflexos autonômicos cardiovasculares, FC e VFC de recuperação pós exercício e capacidade funcional para ambos os grupos.....	42
Tabela 3	– Caracterização sociodemográfica, clínica e resultado da análise da VFC de repouso, testes de reflexos autonômicos cardiovasculares recuperação da frequência cardíaca e autonômica e capacidade funcional do grupo DM2COV divididos em grupos de hospitalizados e não hospitalizados.....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
mg/dl	Miligrama por decilitros
HbA1c	Hemoglobina glicada
NAC	Neuropatia autonômica cardíaca
PA	Pressão arterial
FC	Frequência cardíaca
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
R-R	Intervalos dos batimentos cardíacos consecutivos
iNN	Intervalos R-R de origem sinusal
SDNN	Desvio padrão dos iNN em milisegundos
RMSSD	Raiz média quadrática das diferenças entre batimentos cardíacos sucessivos em milisegundos
RMSSD30	Raiz média quadrática das diferenças entre batimentos cardíacos sucessivos em milisegundos avaliados em 30 segundos
pNN50	Porcentagem de iNN sucessivos cuja diferença de duração entre os mesmos é maior que 50ms
SD1	Dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade em milisegundos
SD2	Dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade em milisegundos
LF	Baixa frequência
HF	Alta frequência
ms <sup>2</sup>	Milissegundos ao quadrado

u.n.	Unidades normalizadas
RFC - FP	Resposta da frequência cardíaca ao ficar de pé
RPA - FP	Resposta da pressão arterial ao ficar de pé
RFC - RP	Resposta da frequência cardíaca a respiração profunda
RFC - MV	Resposta da frequência cardíaca a manobra de valsalva
RPA - PM	Resposta da pressão arterial a prensão manual
REC1	Recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto pós-exercício
REC2	Recuperação da frequência cardíaca no segundo minuto pós-exercício
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	Porcentagem
$<$	Menor do que
$\geq$	Maior ou igual
$\leq$	Menor ou igual
$>$	Maior do que
$=$	Igual
$\Delta$	Delta

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>7</b>
1.1	DIABETES MELLITUS.....	7
1.2	DIABETES E NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDÍACA.....	8
1.3	MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA....	9
<b>1.3.1</b>	<b>Variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de repouso.....</b>	<b>9</b>
<b>1.3.2</b>	<b>Testes de reflexos autonômicos cardiovasculares.....</b>	<b>10</b>
<b>1.3.3</b>	<b>Recuperação autonômica cardíaca.....</b>	<b>10</b>
1.4	DIABETES e COVID – 19.....	11
1.5	COVID- 19 E DISFUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA A LONGO PRAZO.....	12
1.6	COVID-19 E DIABETES NA REDUÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL A LONGO PRAZO.....	14
1.7	COVID- 19 E EFEITOS DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR.....	15
1.8	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	16
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO.....	17
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	17
<b>3</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>18</b>
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO E ASPÉCTOS ÉTICOS.....	18
3.2	SELEÇÃO DOS SUJEITOS.....	18
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	18
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	19
3.5	MEDIDAS E PROCEDIMENTOS.....	19

<b>3.5.1</b>	<b>Avaliação da função autonômica cardíaca.....</b>	<b>19</b>
3.5.1.1	<i>VFC de Repouso.....</i>	19
3.5.1.2	<i>Testes de reflexos autonômicos cardiovasculares.....</i>	22
3.5.1.3	<i>Recuperação autonômica pós-exercício .....</i>	29
3.5.1.4	<i>Capacidade funcional.....</i>	29
3.6	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>	<b>30</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>31</b>
4.1	ARTIGO: FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM PESSOAS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 UM ANO OU MAIS APÓS O DIAGNÓSTICO DE COVID-19.....	31
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS DA DISSERTAÇÃO.....</b>	<b>56</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>57</b>
	<b>APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</b>	<b>64</b>
	<b>APÊNDICE B – Ficha de avaliação do participante.....</b>	<b>66</b>
	<b>APÊNDICE C – Ficha do Incremental Shuttle Walking Test.....</b>	<b>71</b>
	<b>APÊNDICE D – Ficha de avaliação dos testes autonômicos cardiovasculares.....</b>	<b>75</b>
	<b>ANEXO A – Parecer substanciado do CEP .....</b>	<b>77</b>
	<b>ANEXO B – Questionário Internacional de Atividade Física.....</b>	<b>83</b>
	<b>ANEXO C – Escore de estratificação de risco cardiovascular de Framingham.....</b>	<b>86</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 DIABETES MELLITUS

O Diabetes *mellitus* (DM) é caracterizado por suas alterações metabólicas, nas quais os índices glicêmicos permanecem elevados. Sua etiologia pode estar relacionada à deficiência na produção de insulina, na ação desta, ou em ambos os fatores. (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019-2020). Trata-se de uma condição crônica em que a insulina, hormônio produzido no pâncreas e responsável pelo transporte de glicose da corrente sanguínea até as células do organismo para que esta seja transformada em energia, não funciona com eficiência (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021).

O DM pode ser classificado em: (1) DM tipo 1 (DM1) que se trata de uma doença autoimune, com deficiência completa da produção de insulina, decorrente da destruição das células  $\beta$  pancreáticas; (2) DM tipo 2 (DM2), que é a forma mais comum da doença, muito associado à obesidade e ao envelhecimento, ocorrendo pela perda progressiva na secreção de insulina, ou então, pelo aumento da resistência celular à ação da insulina. Existem outros tipos de diabetes ligados à algumas condições específicas como DM gestacional, síndromes monogênicas, neonatal, início da puberdade, doenças do pâncreas exócrino, secundário ao uso de medicamentos e substâncias químicas, secundário a infecções, secundário a endocrinopatias, entre outros (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020; DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2023).

Com o passar do tempo, o DM pode cursar com comprometimentos sistêmicos, favorecendo uma série de complicações que incluem disfunções microvasculares, como retinopatia, nefropatia e neuropatia; e disfunções macrovasculares, como doença arterial periférica, doença cerebrovascular e doença arterial coronariana (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2023).

Dentre as principais consequências do DM está o elevado risco cardiovascular. Indivíduos com DM são mais propensos a desenvolverem doenças cardiovasculares, devido a apresentarem maiores níveis de glicose no sangue e esse risco pode ser ainda maior quando o DM é associado a outros fatores de risco cardiovascular, como, hipertensão, hipercolesterolemia e tabagismo (ROSENGREN E DIKAIYOU, 2023 ).

Considerando-se as pessoas com DM, mais de 90 % são diagnosticadas com DM2 e essa grande prevalência sofre influência de fatores socioeconômicos,

demográficos, ambientais e genéticos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION,2021). O DM2 está associado à maior morbimortalidade cardiovascular e maior risco de insuficiência cardíaca (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2023).

A Sociedade Brasileira de Diabetes (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2023) utiliza os seguintes critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e DM2 (tabela 1).

Tabela 1 – Critérios laboratoriais para diagnóstico de DM2 e pré - diabetes

	<b>Glicose em jejum (mg/dL)</b>	<b>Glicemia ao acaso (mg/dL)</b>	<b>Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)</b>	<b>HbA1c (%)</b>
Normoglicemia	< 100	-	< 140	< 5,7
Pré - diabetes	≥ 100 e < 126	-	≥ 140 e < 200	≥ 5,7 e < 6,5
DM2	≥ 126	≥ 200	≥ 200	≥ 6,5

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023).

## 1.2 DIABETES E NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDÍACA

Outra complicação grave já conhecida do DM, mas muito negligenciada, é a neuropatia autonômica cardíaca (NAC), que está associada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade nessa população (VNIK, ZIEGLER, 2007). Além da propensão à NAC, já apresentada pelo DM, a combinação com outras condições, como idade avançada, maior duração do DM, controle glicêmico ruim, polineuropatia diabética, retinopatia e nefropatia, hipertensão, obesidade e dislipidemia podem aumentar as chances de desenvolver NAC (SPALLONE, 2019).

A evolução da NAC pode ser dividida em (1) fase subclínica, na qual o nervo vago é atingido inicialmente, acarretando desequilíbrio do sistema nervoso autonômico que, quando não tratado, pode evoluir para a (2) fase clínica, que inicialmente, cursa com predomínio da atividade simpática, resultando em redução da tolerância ao

exercício e taquicardia ao repouso (DIMITROPOULOS et al., 2014). No DM2 a atividade simpática pode ainda ser potencializada pela resistência à insulina (WILLIAMS et al., 2022). No estágio avançado da fase clínica ocorre também a denervação simpática associada a ocorrência de hipotensão postural (DIMITROPOULOS et al., 2014).

A NAC é uma condição muito impactante na qualidade de vida dos indivíduos com DM, visto que pode propiciar o surgimento de eventos limitantes, como síncope, hipotensão ortostática, taquicardia, intolerância ao exercício por bloqueio das respostas cronotrópica e inotrópica, isquemia e infarto do miocárdio, disfunção diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo, riscos aumentados de nefropatia, insuficiência renal crônica, acidente vascular cerebral e morte súbita de origem cardíaca. Isso torna a NAC uma complicação grave do DM que necessita de grande atenção, devido a importância de suas manifestações clínicas e risco de mortalidade elevado (BISSINGER, 2017; ROLIM et al., 2008).

### 1.3 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA

#### 1.3.1 Variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de repouso

A modulação do sistema nervoso autônomo (SNA) sobre o coração pode ser avaliada a partir de medidas de VFC, que descrevem as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, os intervalos R-R, os quais são modulados pela ação do SNA sobre o nódulo sinusal. Devido às vastas possibilidades de aplicação, a forma não-invasiva de coleta de dados e a facilidade para obtenção das medidas utilizando softwares específicos para este fim, a VFC é uma medida amplamente utilizada para avaliação da modulação do SNA sobre o coração (PUMPRLA et al., 2002; VANDERLEI et al., 2009). As medidas de VFC são calculadas a partir de séries temporais de longa (24 horas) ou de curta duração (2,5,15 minutos) e podem ser obtidas por meio de métodos lineares e não-lineares, nos domínios do tempo e da frequência (AUBERT et al., 2003, TASK FORCE, 1996, VANDERLEI et al., 2009). Silva et al. (2016) mostraram que as medidas de VFC são eficazes para reconhecer disfunção autonômica cardíaca na população com DM e são capazes de distinguir pessoas com diabetes daquelas sem diabetes, sendo que, alguns índices como o SD1/SD2, SDANN e HF possuem maior poder discriminatório.

### 1.3.2 Testes de reflexos autonômicos cardiovasculares

Os testes de reflexos cardiovasculares são ferramentas comumente utilizadas para avaliação da função autonômica cardíaca em pessoas com DM, sendo considerados padrão ouro para o diagnóstico da NAC (SPALLONE et al.,2011). Tais testes são não invasivos, reprodutíveis e padronizados, e apresentam grande relevância clínica, boa sensibilidade e especificidade (VINIK et al., 2013). A partir deles, são avaliadas as respostas da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC) mediante manobras provocativas ao sistema nervoso autônomo (SNA), sendo eles (1) resposta da FC à manobra de Valsalva (RFC-MV), (2) resposta da FC durante a respiração profunda (RFC-RP), (3) resposta imediata da FC ao ficar em pé (RFC-FP), (4) resposta da pressão arterial ao ficar em pé (RPA-FP) e (5) resposta da pressão arterial à preensão manual sustentada (RPA-PM) (EWING e CLARKE, 1982). As respostas de FC avaliadas nos três primeiros testes são representativas da atuação parassimpática e as respostas de PA nos dois últimos testes refletem a atuação simpática sobre o coração (EWING e CLARKE, 1982; SPALLONE et al.,2011).

### 1.3.3 Recuperação autonômica cardíaca

A avaliação da recuperação autonômica cardíaca por meio da exposição a situações de estresse e exercício pode ser uma forma de abordagem diagnóstica efetiva para avaliar disfunções autonômicas cardíacas em condição dinâmica, considerando-se que uma boa reatividade cardíaca em situações estressoras, assim como a capacidade de recuperação após cessado o estresse, são compatíveis com melhor saúde cardiovascular (BHATI et al., 2019; HEAPONIEMI et al., 2007).

Para essa finalidade, temos que a utilização da FC durante a recuperação pós-exercício pode ajudar na avaliação da função autonômica cardíaca. Uma recuperação lenta da frequência cardíaca pós-exercício pode indicar comprometimento da função parassimpática e isso é um importante preditor de mortalidade (COLE et al., 1999), visto que já foi demonstrado que reduções da FC de recuperação menores que 12 bpm no primeiro minuto e menores que 28 bpm no segundo minuto estão associados a maior índice de mortalidade e eventos cardiovasculares em indivíduos com diabetes (CHACKO et al, 2008).

Além da recuperação da FC, a função autonômica cardíaca também pode ser avaliada no período de recuperação pós-exercício, a partir de medidas de VFC que se

correlacionam com os efeitos parassimpáticos presentes nesse momento. Durante o exercício há uma redução da modulação parassimpática e um predomínio da modulação simpática sobre o coração, sendo estes ajustes proporcionais à intensidade do exercício. Imediatamente após o exercício ocorre um efeito inverso ocasionado pela retomada parassimpática ou reativação vagal e inibição simpática (MICHAEL et al., 2017). É de grande importância avaliar a reativação vagal após o exercício, mediante a sua relevância clínica em relação a saúde cardiovascular. Para isso, temos o índice RMSSD30 (raiz média quadrática das diferenças quadradas de intervalos RR sucessivos calculado em 30 segundos) que é capaz de avaliar a reativação vagal no período de recuperação pós-exercício (DUPUY et al., 2022; GOLDBERGER et al., 2006).

#### 1.4 DIABETES e COVID-19

Surgiu na China no final de 2019 um novo coronavírus denominado SARS-CoV-2, o qual foi responsável pela pandemia de COVID-19 que se espalhou rapidamente e desafiou a medicina, a economia e a saúde pública (MOHAMADIAN et al., 2021). Os sintomas mais comuns no início da doença são, febre, tosse e fadiga. No entanto, casos graves podem resultar em síndrome respiratória aguda grave (SARS), insuficiência respiratória e levar a morte (CHEN et al., 2020; SHAW et al., 2021). Algumas particularidades podem influenciar no curso da doença, como: idade avançada; doença cardiovascular; doença cerebrovascular; doença pulmonar obstrutiva, doença renal crônica e câncer; comorbidades, incluindo hipertensão e DM, que podem ser fatores de risco para complicações e piores desfechos (FANG et al., 2020).

Por isso, indivíduos com DM que foram infectados com a COVID-19 podem desenvolver um quadro clínico mais grave. Kumar et al. (2020) mostraram que o DM está significativamente associado ao risco de mortalidade por COVID-19 e ao desenvolvimento de formas graves da doença, incluindo risco de SARS, necessidade de internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e necessidade de ventilação mecânica invasiva. O DM, assim como os níveis aumentados de glicose plasmática, são preditores independentes de morte e morbidade em paciente com SARS (YANG et al., 2006). Isso pode ser explicado pelo fato de que pessoas com DM são mais suscetíveis à entrada do vírus nas células, apresentam eliminação viral e função celular diminuídas, e são mais propensos à hiperinflamação e síndrome de tempestade de citocinas (MUNIYAPPA e GUBBI, 2020). Essa maior predisposição pode ocorrer pelo fato do

SARS-CoV-2 usar como receptor para entrar nas células a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2) que tem maior expressão no organismo de pessoas com DM, deixando-as mais susceptíveis às complicações nos principais órgãos do corpo, como pulmão, rim e coração (LIM et al., 2021).

### 1.5 COVID- 19 E DISFUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA A LONGO PRAZO

Algumas doenças virais têm potencial de causar descontrole glicêmico e, conseqüentemente, aumentar a predisposição à NAC, o que pode ocorrer na COVID-19, em que a doença pode provocar situações de estresse e aumento da secreção de hormônios hiperglicêmicos, como glicocorticóides e catecolaminas, estimulando, assim, o aumento da glicose no sangue e pior controle glicêmico em pessoas com DM (YANG et al., 2010; HUSSAIN et al., 2020; WANG et al., 2020). A NAC pode ser uma característica duradoura na COVID-19, visto que, além dos sintomas em sua fase aguda, a COVID – 19 pode cursar com sintomas persistentes, a chamada COVID longa. A COVID longa foi reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2021), que a definiu como sendo uma condição pós-COVID-19 que ocorre em indivíduos com histórico de infecção provável ou confirmada por SARS CoV-2, geralmente 3 meses após o início da COVID-19, com sintomas que duram pelo menos 2 meses e não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo. Alguns dos sintomas podem incluir fadiga, dispneia, disfunção cognitiva, além de outros que também podem surgir.

Adicionalmente, já foi observado que COVID-19 pode ter potencial de ocasionar disfunção no sistema nervoso autônomo cardíaco na sua fase longa (GONZÁLEZ-HERMOSILLO et al., 2023). É o que foi descrito no estudo de Kurtoğlu et al. (2022) que utilizou as medidas de VFC para avaliar a função autonômica cardíaca, comparando indivíduos que tiveram diagnóstico de COVID- 19 há  $20,0 \pm 11,4$  semanas e que não necessitaram de internação e não desenvolveram nenhuma complicação grave em órgãos importantes com indivíduos saudáveis, sem histórico de COVID-19. Os resultados mostraram valores reduzidos em todas as medidas de VFC avaliadas no domínio do tempo (SDNN, SDANN, SDNNi e HRVI) e redução das medidas de VFC que refletem a modulação vagal (RMSSD, pNN50, HF em potência absoluta e em unidades normalizadas), indicando alteração da função autonômica cardíaca com comprometimento da modulação parassimpática cardíaca nessa população. Shah et al. (2022) também encontraram medidas de VFC com valores reduzidos em pessoas

recuperadas de COVID-19 quando comparadas à indivíduos saudáveis, demonstrando que a VFC se mostrou um marcador importante para identificar disfunção autonômica cardíaca pós-COVID-19, sendo capaz de diferenciar pessoas que tiveram a doença de indivíduos saudáveis.

Ainda não se sabe com exatidão, porque mesmo após recuperados, indivíduos com história pregressa de COVID-19 apresentam disfunção autonômica cardíaca. Contudo, algumas condições como dor, febre, anorexia, sudorese noturna, estresse emocional, repouso prolongado no leito, distúrbios do sono, hipóxia, e inflamação que podem ocorrer em diferentes estágios da COVID-19 podem ser responsáveis por hiperativar o sistema nervoso simpático, trazendo como consequência a disfunção autonômica (KURTOĞLU et al., 2022; BARIZIEN et al., 2021). Jammoul, et al. (2022) levantaram a teoria de que a disfunção autonômica possa ser induzida através da invasão direta do hipotálamo ou da medula pelo SARS-CoV-2, podendo ocorrer por meio de rotas neuronais ou pela corrente sanguínea. Esta disfunção pode ajudar a explicar a presença de alterações cardiovasculares em pacientes na fase pós aguda da recuperação de COVID-19. De fato, Xie et al. (2022) observaram em seu estudo que, mesmo após 12 meses, indivíduos com histórico de COVID-19 apresentaram maiores riscos de doenças cardiovasculares, incluindo distúrbios cerebrovasculares, arritmias, doença cardíaca inflamatória, doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca, doença tromboembólica e outras doenças cardíacas. Esses riscos foram evidentes mesmo naqueles indivíduos que não tinham nenhuma doença cardiovascular antes da exposição ao vírus SAR-CoV-2.

Contudo, pouco se sabe sobre os efeitos da ação conjunta do DM2 e da COVID-19 na função autonômica cardíaca a longo prazo. Estudos que investigaram tais disfunções nessa população são escassos. Até onde se sabe, apenas um estudo de Durans et al. (2023) avaliou indivíduos com DM2 na COVID longa. No entanto, esse estudo foi composto apenas por mulheres idosas, no período de até um ano desde o diagnóstico de COVID-19. Não existem estudos que tenham abrangido uma amostra representativa da população com DM2 com histórico de COVID-19 após um ano ou mais do diagnóstico.

## 1.6 COVID-19 E DIABETES NA REDUÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL A LONGO PRAZO

A redução da capacidade funcional em pessoas com DM parece estar associada, ao pobre controle glicêmico, redução da força muscular e da capacidade cardiorrespiratória (LUCENA, 2021). De fato, o controle inadequado da glicose sanguínea pode comprometer a funcionalidade de vasos sanguíneos em diversos tecidos do organismo, resultando em redução do aporte de sangue para os tecidos (GUYTON; HALL, 2011). Adicionalmente, o declínio de força e massa muscular pode ocorrer em função de alterações neuromusculares que impactam na capacidade funcional e afetam a independência para realização das atividades de vida diária (VOLPATO et al., 2012). Além disso, o risco de se desenvolver alguma incapacidade física ou funcional em adultos com DM aumenta cerca de 50 a 80% quando comparado a adultos saudáveis da mesma faixa etária (KUZIEMSKI et al., 2019).

Outra limitação imposta pela COVID-19 a longo prazo é a redução da capacidade funcional, identificada em revisão sistemática por Sanchez-Ramirez et al. (2021), mesmo após seis meses do contágio da doença. Sirayder et al. (2022) também observaram redução da capacidade funcional em pacientes com COVID-19 grave após 6 meses da alta hospitalar avaliados através do teste de caminhada de 6 minutos (TC6) e comparados a controles sem histórico da doença. Esses achados se tornam ainda mais preocupantes, se levarmos em consideração que, indivíduos com DM já podem apresentar prejuízos funcionais, independentemente da COVID-19. Foi o que observaram Kuziemski et al. (2019) que encontraram capacidade funcional significativamente reduzida em indivíduos com DM1 e DM2, quando comparados a indivíduos saudáveis, avaliados por meio do teste de caminhada de 6 minutos. Tais prejuízos podem ocorrer em associação com a disfunção autonômica cardíaca, em que a capacidade funcional e as medidas de VFC, assim como a recuperação da frequência cardíaca, podem estar prejudicados entre os indivíduos com DM2 (VUKOMANOVIC et al., 2019). O baixo desempenho em testes que avaliam a capacidade funcional pode estar relacionado a uma maior taxa de mortalidade (PFEIFER et al., 2022). Contudo, ainda faltam estudos que tenham avaliado a capacidade funcional na população de DM2 com histórico de COVID-19 há um ano ou mais, sendo necessária essa investigação diante de sua relevância clínica.

## 1.7 COVID-19 E OS EFEITOS DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR

O fato de algumas pessoas desenvolverem formas mais graves da infecção por COVID-19 e necessitarem de internação hospitalar, principalmente em unidades de terapia intensiva (UTI), pode ser um agravante no processo de recuperação da doença. Isso porque, a imobilidade no leito é extremamente debilitante para esses pacientes, que podem desenvolver a fraqueza generalizada adquirida em UTI, que afeta músculos periféricos e respiratórios. A fraqueza adquirida em UTI é capaz de gerar consequências não só no período de internação, mas também à longo prazo, cursando com distúrbios físicos, mentais e cognitivos que podem ser persistentes e impactar na qualidade de vida desses indivíduos que sobrevivem às doenças críticas (HERMANS et al., 2015).

Pacientes com COVID-19 que precisaram de cuidados de terapia intensiva, podem apresentar maior redução da capacidade funcional, principalmente em decorrência da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), desenvolvida por grande parte dos indivíduos acometidos por formas graves da doença (SIRAYDER et al., 2022). As complicações ocasionadas pela SDRA como, lesões pulmonares secundárias, diminuição da complacência, alterações na troca gasosa, inflamação e edema pulmonar que estão intimamente relacionadas ao tempo prolongado de ventilação mecânica invasiva (VMI), em associação com o imobilismo no leito e ao uso de corticoides, podem explicar a redução da capacidade funcional (SIRAYDER et al., 2022).

Alguns estudos já revelaram aumento de disfunção autonômica cardíaca em pacientes de UTI, relacionando as condições impostas pela doença crítica no ambiente hospitalar à degeneração de fibras nervosas somáticas e autonômicas (BOLTON et al., 2007; LATRONICO et al., 2013). No entanto, ainda não está claro se indivíduos hospitalizados por COVID-19 podem apresentar maior disfunção autonômica cardíaca e maior declínio da capacidade funcional em comparação aos indivíduos que não necessitaram de hospitalização.

## 1.8 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Considerando que, assim como o DM, a infecção por COVID-19 apresenta características fisiopatológicas que podem afetar a função autonômica cardíaca, é razoável hipotetizar que a combinação dessas duas doenças distintas possa potencializar o desenvolvimento de disfunções autonômicas cardíacas, reduzindo ainda mais a capacidade funcional de indivíduos com DM2 a longo prazo e a necessidade de hospitalização possa piorar tais comprometimentos.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

Avaliar se, a longo prazo, indivíduos com DM2 que tiveram COVID- 19, apresentam prejuízos na função autonômica cardíaca quando comparados à indivíduos com DM2 sem histórico de COVID- 19.

### **2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

Avaliar se, indivíduos com DM2 que necessitaram de internação hospitalar devido à COVID-19 apresentam função autonômica cardíaca diferente daqueles que não tiveram esta necessidade.

Avaliar se, indivíduos com DM2 que tiveram COVID- 19, apresentam prejuízos na capacidade funcional quando comparados à indivíduos com DM2 sem histórico de COVID- 19.

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E ASPÉCTOS ÉTICOS

O presente estudo caracteriza-se como observacional com desenho caso-controle transversal e foi realizado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) (CAAE: 58643922.10000.5147) (ANEXO A). Todos os indivíduos receberam os esclarecimentos quanto ao estudo e assinaram espontaneamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação (Apêndice A) antes de serem incluídos no estudo.

#### 3.2 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

O estudo teve amostragem por conveniência e os participantes foram recrutados a partir do Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário da UFJF e demais serviços de saúde da cidade de Juiz de Fora, bem como por meio de divulgação do estudo em mídias sociais. Adicionalmente, foi realizado convite de participação aos indivíduos voluntários que participaram das etapas já concluídas do estudo “Efeito da reabilitação associada a uma intervenção educativa no conhecimento e mudança de comportamento em pacientes com pré-diabetes e diabetes: estudo multicêntrico” (CAAE: 77831517.0.2002.5133).

Foram elegíveis ao presente estudo indivíduos com DM2 e histórico de infecção por COVID-19 ocorrida há pelo menos um ano (grupo DM2COV) ou sem histórico de contaminação por COVID-19 (grupo DM2).

Os participantes dos dois grupos foram pareados quanto as variáveis idade, sexo, índice de massa corporal, complicações do diabetes, tempo de diagnóstico do diabetes, nível de atividade física avaliado - por meio do Questionário Internacional de Atividade Física - IPAQ (anexo B) – e escore de estratificação de risco cardiovascular de Framingham (BRASIL, 2010) (anexo C).

#### 3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Indivíduos de ambos os sexos, com idade igual ou maior a 18 anos, com diagnóstico clínico de DM2, sem uso de betabloqueadores e com histórico de

diagnóstico de COVID-19 (grupo DM2COV), comprovado por teste PCR positivo para SARS-CoV-2, sorológico (anticorpos IgG contra SARS-CoV-2) ou sintomas clínicos, radiológicos típicos (opacidades em vidro fosco multifocais bilaterais) e características bioquímicas consistentes com COVID-19 que foram tratados como COVID-19 realizado há pelo menos um ano; ou indivíduos sem histórico de COVID-19, segundo autorrelato (grupo DM2).

### 3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram considerados fatores de exclusão: condição clínica que contraindicasse a realização do teste de avaliação da capacidade funcional, como insuficiência cardíaca sintomática, doença arterial coronariana instável e quadro hipo ou hiperglicêmico (respectivamente, glicemia capilar < 80 mg/dL; > 300 mg/dL); histórico de internação hospitalar por motivos respiratórios no último ano; arritmias ventriculares complexas; uso de marcapasso e/ou cardioversor desfibrilador implantável; limitações osteomioarticulares que impossibilitem o participante de caminhar.

### 3.5 MEDIDAS E PROCEDIMENTOS

A coleta de dados foi realizada no Laboratório de Avaliação Cardiorrespiratória e Metabólica da Faculdade de Fisioterapia da Universidade Federal de Juiz de Fora. O avaliador foi cego em relação ao grupo de alocação do participante (PORTNEY, 2020). Primeiramente, foram explicados aos participantes todos os procedimentos da coleta de dados, e após isso foi conduzida uma anamnese envolvendo a coleta de dados antropométricos (peso, altura, circunferência abdominal), situação de saúde, tabagismo, aspectos referentes à COVID-19 e características sociodemográficas por meio de uma ficha de avaliação elaborada pela equipe de pesquisa (apêndice B). Em seguida, foram realizadas as avaliações descritas a seguir.

#### **3.5.1 Avaliação da função autonômica cardíaca**

##### *3.5.1.1 VFC de repouso*

Os batimentos cardíacos foram coletados por um monitor de frequência cardíaca modelo V800 (Polar®, Kempele, Finland). A coleta dos batimentos cardíacos aconteceu no período da manhã e o participante foi orientado previamente, por telefone, a não consumir cafeína nas últimas 12 horas, não consumir álcool ou realizar exercícios

físicos extenuantes nas últimas 24 horas, ter boa noite de sono e ingerir uma refeição leve até 1 hora antes da coleta.

No dia da avaliação, primeiramente, o participante foi orientado quanto aos procedimentos a serem realizados. Para início da coleta, o sensor do monitor de frequência cardíaca foi posicionado no tórax do participante. O participante permaneceu em repouso na posição supina e foi orientado a permanecer o mais relaxado possível, não falar, evitar mexer ou dormir, permanecendo com os olhos abertos e respirando espontaneamente durante toda a coleta. A gravação dos batimentos cardíacos teve início após 10 minutos de repouso inicial, e duração de 10 minutos. A frequência respiratória foi monitorada no primeiro minuto de gravação.

Foram utilizados os 5 minutos finais da série temporal coletada na condição de repouso para o cálculo das medidas de VFC de repouso. Cada série temporal foi transferida para o software Kubios HRV Analysis, versão 3.4.0, onde foi realizada a correção de artefatos utilizando o filtro de nível médio. Foram calculadas a frequência cardíaca média e as medidas de VFC obtidas no domínio do tempo e da frequência descritas adiante. As medidas no domínio do tempo foram obtidas usando cálculos estatísticos e geométricos, explorando a variabilidade dos intervalos R-R (iRR) considerando os valores absolutos de todos os iRR ou a diferença entre iRR sucessivos. Também foram calculadas as medidas de VFC no domínio da frequência utilizando a Transformada Rápida de Fourier (MALIK, CAMM, 1994). Para isso, foi realizada a remoção da componente de tendência da série temporal de iRR pelo método de suavização a priori (TARVAINEN, RANTA-AHO, KARJALAINEN, 2002), e a interpolação por meio da *spline* cúbica a uma frequência de 4Hz. A tabela 1 descreve as medidas lineares que foram calculadas nos domínios do tempo e da frequência.

**Tabela 2.** Descrição das medidas da VFC (TASK FORCE, 1996; VANDERLEI et al., 2009).

<b>Domínio do tempo</b>		
<b>Variável</b>	<b>Descrição</b>	<b>Interpretação fisiológica</b>
SDNN	Desvio padrão dos iNN em milisegundos	Reflete a participação de todos os componentes rítmicos responsáveis pela VFC (VFC global), sendo relacionada a modulação simpática e

---

		vagal
RMSSD	Raiz média quadrática das diferenças entre batimentos cardíacos sucessivos em milisegundos	Reflete as variações rápidas entre batimentos cardíacos sucessivos, produzidas pela modulação vagal
pNN50	Porcentagem de iNN sucessivos cuja diferença de duração entre os mesmos é maior que 50ms	Reflete as variações rápidas entre batimentos cardíacos sucessivos, produzidas pela modulação vagal
SD1	Dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade em milisegundos	Parece ser um índice de registro instantâneo da variabilidade batimento a batimento
SD2	Dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade em milisegundos	Representa a VFC em registros de longa duração

---

#### **Domínio da frequência**

---

LF ms <sup>2</sup>	Componente espectral de baixa frequência em unidades absolutas - com variação entre 0,04 e 0,15Hz	Reflete as variações de baixa frequência dos iNN relacionadas à - mecanismos barorreflexos, representando ação conjunta da modulação simpática e vagal
HF ms <sup>2</sup>	Componente espectral de alta frequência em unidades absolutas -com variação de 0,15 a 0,4Hz	Reflete as variações de alta frequência dos iNN, relacionadas à arritmia sinusal respiratória e mediadas exclusivamente pelo vago
LF (u.n.)	Componente espectral de baixa frequência em unidades normalizadas -	Há controvérsia em relação ao seu significado fisiológico, mas comumente é associado à modulação simpática predominantemente

HF (u.n.)	Componente espectral de alta frequência em unidades normalizadas	Reflete a modulação vagal cardíaca
LF/HF	Razão entre os componentes espectrais de baixa e alta frequência	Reflete o balanço simpato-vagal cardíaco

---

iNN= intervalos R-R de origem sinusal.

### 3.5.1.2 Testes de reflexos autonômicos cardiovasculares

A avaliação da função autonômica foi realizada por meio de cinco testes que avaliam os reflexos cardiovasculares. Estes são baseados nas respostas da frequência cardíaca e pressão arterial à uma variedade de estímulos estressores e podem refletir alterações no sistema nervoso autônomo parassimpático e simpático - (1) RFC - FP, (2) RPA - FP, (3) RFC RP, (4) RFC - MV, (5) RPA – PM (EWING e CLARKE, 1982). A avaliação foi conduzida de acordo com o roteiro de avaliação dos testes reflexos cardiovasculares elaborado pela equipe de pesquisa (apêndice C).

#### 3.5.1.2.1 RFC - FP

A avaliação da RFC - FP, foi realizado por meio do teste da razão 30/15. Inicialmente, o participante permanecia deitado para coleta contínua dos batimentos cardíacos por meio de um monitor de frequência cardíaca (Polar, modelo V800) por 20 minutos. Em seguida era solicitado que ele se levantasse de uma só vez. O momento em que ele colocava o pé no chão era anotado e os batimentos cardíacos continuavam sendo coletados até o 31º batimento. O encurtamento do intervalo R-R, entre o 15º e o 16º batimento, e o alongamento do intervalo R-R entre o 30º e o 31º batimento eram identificados e a taxa cardíaca calculada a partir da razão 30/15. Durante a transição da posição deitada para a posição de pé, espera-se que a FC aumente de forma rápida, atingindo seu valor máximo por volta do 15º batimento cardíaco após ficar de pé, sendo seguida por uma tendência a bradicardia, que é máxima no 30º batimento cardíaco após ficar de pé. Indivíduos com diabetes e neuropatia autonômica podem apresentar uma redução deste aumento esperado ou até mesmo ausência de elevação da FC ao ficar de

pé (BOER, et al., 1998; EWING e CLARKE, 1982). Os valores de referência para interpretação do resultado são os seguintes: taxa cardíaca  $\geq 1,04$  (normal); taxa cardíaca entre 1,01 e 1,03 (limítrofe); taxa cardíaca  $\leq 1,00$  (anormal). A figura 1 ilustra a execução do teste.

Figura 1 – Teste da RFC -FP



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

#### 3.5.1.2.2 RPA - FP

Para avaliar a RPA - FP ao ficar de pé foram obtidas as medidas de PA pelo método auscultatório utilizando um esfigmomanômetro (Premium®) e um estetoscópio (Littman®). As medições foram realizadas sempre no braço direito. A medida era conduzida primeiramente após permanecer por um período de 20 minutos deitado e relaxado e posteriormente no primeiro minuto após ficar de pé. O cálculo da resposta da PA ao ficar de pé foi realizado por meio da diferença entre os valores das pressões sistólicas aferidas nas posições deitado e em pé. Na posição de pé ocorre maior acúmulo de sangue nos membros inferiores resultando em queda da PA, que é em situações normais reparada por meio de uma vasoconstrição periférica. O resultado do teste é anormal quando houver grave comprometimento do sistema simpático quando a PA diminuí na posição de pé e seus valores permanecem mais baixos do que na posição deitada (BOER, et al., 1998; EWING e CLARKE, 1982). Os valores de referência para

interpretação do resultado são os seguintes: resposta  $\leq 10$  mmHg (normal); resposta entre 11 e 29 mmHg (limítrofe); resposta  $\geq 30$  mmHg (anormal). A figura 2 ilustra a execução do teste.

Figura 2 - Teste de RPA - FP



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

### 3.5.1.2.3 RFC - RP

Para a avaliação da RFC - RP, o participante permanecia sentado e era solicitado que ele fizesse seis respirações profundas em um minuto, inspirando durante 5 segundos e expirando pelos 5 segundos seguintes. Para orientar o participante quanto aos momentos da respiração, foi utilizado um metrônomo por aplicativo de celular, programado para emitir sinais sonoros a cada 5 segundos. Nesse período foram coletados os batimentos cardíacos por meio de um monitor de frequência cardíaca (Polar, modelo V800), marcando-se o momento de início de cada inspiração e expiração. O menor intervalo R-R da inspiração e o maior da expiração, em cada ciclo, foram convertidos em batimentos por minutos (bpm). O resultado foi expresso como a média da diferença entre a FC máxima e a mínima dos 6 ciclos. Quando a função parassimpática está íntegra a FC varia constantemente, sendo essa variação mais visível

em batimentos cardíacos mais lentos no decorrer da respiração profunda e em pessoas mais jovens. Em pessoas com diabetes e neuropatia autonômica essa variação está reduzida ou até mesmo abolida (BOER, et al., 1998; EWING e CLARKE, 1982). Os valores de referência para interpretação do resultado são os seguintes: resposta  $\geq 15$  bpm (normal); resposta entre 11 e 14 bpm (limítrofe); resposta  $\leq 10$  bpm (anormal). A figura 3 ilustra a execução do teste.

Figura 3 – Teste de RFC - RP



Fonte: Fonte: Elaborado pela autora (2023)

#### 3.5.1.2.4 RFC - MV

Para avaliação da RFC - MV, o participante permanecia sentado, soprando em um bocal conectado a um manovacuômetro analógico (Murenas, modelo 718881VF) mantendo pressão expiratória de 54 cmH<sub>2</sub>O por 15 segundos (Ewing e Clarke, 1982 descreveram o teste usando um manômetro de mercúrio e realizando uma pressão expiratória de 40 mmHg, nós convertemos esse valor em cmH<sub>2</sub>O). Simultaneamente, foram coletados os batimentos cardíacos por meio de um monitor de frequência cardíaca (Polar, modelo V800), desde o início do procedimento até 15 segundos após o término da manobra. A manobra era realizada 3 vezes, com intervalo de 1 minuto entre elas. O

resultado este teste é definido em taxa de valsalva, que é a razão entre as durações do maior intervalo R-R após a manobra (bradicardia) e do menor intervalo R-R durante o esforço (taquicardia do esforço). O valor da taxa de valsalva foi obtido a partir do cálculo da média das medidas advindas de cada uma das três manobras executadas. dentro dos seguintes parâmetros: normal,  $\geq 1,21$  mm/seg; limítrofe, 1,11 a 1,21 mm/seg; anormal,  $\leq 1,10$  mm/seg. Durante o esforço da manobra de valsalva, a tendência é que a PA caia e a FC aumente, quando o esforço é cessado ocorre efeito inverso, a PA aumenta extrapolando o valor de repouso e a FC diminui. Na presença de comprometimento da função parassimpática as respostas da PA ocorrem de forma mais lenta e não ocorre nenhuma alteração da FC (BOER, et al., 1998; EWING e CLARKE, 1982). Os valores de referência para interpretação do resultado são os seguintes: resposta  $\geq 1,21$  mm/seg (normal); resposta entre 1,11 e 1,21 mm/seg (limítrofe); resposta  $\leq 1,10$  mm/seg (anormal). A figura 4 ilustra a execução do teste.

Figura 4 – Teste de RFC - MV



Fonte: Fonte: Elaborado pela autora (2023)

#### 3.5.1.2.5 RPA - PM

A avaliação da RPA - PM era realizada com o participante em repouso na posição sentada. Inicialmente era aferida a pressão arterial no braço não dominante por

3 vezes por meio do método auscultatório utilizando um esfigmomanômetro (Premium®) e um estetoscópio (Littman®) com intervalo de 1 minuto entre as medidas. Previamente à execução do teste era determinada a contração voluntária máxima usando um dinamômetro analógico de mão (Saehan®). Em seguida era solicitado que o participante mantivesse uma preensão manual de 30% do valor da contração máxima, por 3 minutos, utilizando o membro superior dominante. A pressão arterial era aferida no braço não dominante, em intervalos de 1 minuto, por 3 vezes durante todo o tempo de preensão. O resultado do teste é expresso como a diferença entre a maior pressão diastólica, durante o esforço, e a média das 3 pressões diastólicas determinadas durante o repouso. Durante a preensão manual sustentada espera-se que ocorra um aumento pronunciado da pressão arterial em função do aumento do débito cardíaco. Quando a função simpática está comprometida, como pode ocorrer em pessoas com diabetes, o aumento da PA se encontra reduzido (BOER, et al., 1998; EWING e CLARKE, 1982). Os valores de referência para interpretação do resultado são os seguintes: resposta  $\geq 16$  mmHg (normal); resposta entre 11 a 15 mmHg (limítrofe); resposta  $\leq 10$  mmHg (anormal). A figura 5 ilustra a execução do teste.

Figura 5 – Teste RPA - PM



Fonte: Fonte: Elaborado pela autora (2023)

### 3.5.1.3 Recuperação autonômica pós-exercício

A recuperação autonômica pós-exercício foi avaliada por meio da VFC e da recuperação da frequência cardíaca após a realização do *Incremental Shuttle Walking Test* - ISWT. O ISWT trata-se de um teste de caminhada progressivo, realizado em uma pista plana com 10 metros de distância, composto por 12 estágios com velocidades comandadas por sinais sonoros, sendo a velocidade do primeiro estágio de 30 metros por minuto (m/min) e o incremento a cada estágio de 10 m/min. Para realização do teste, o participante foi orientado a percorrer o percurso fixo de 10 metros, delimitado por dois cones, em tempos cada vez menores de acordo com ritmo determinado pelos sinais sonoros. Os critérios de interrupção do teste foram o participante não completar o percurso no tempo permitido, atingir 85 % da frequência cardíaca máxima prevista ou apresentar sintoma limitante (SINGH et al., 1992). A distância percorrida no ISWT em metros foi considerada como a medida da capacidade funcional. Uma ficha de coleta de dados relacionados ao teste foi utilizada para registro da pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, glicemia capilar, percepção subjetiva de esforço, e ao final do teste foram registrados o número de voltas completas para cálculo da distância percorrida (Apêndice D).

Durante a execução do ISWT e o período de recuperação pós-exercício, os batimentos cardíacos foram registrados batimento-a-batimento com um monitor de frequência cardíaca (Polar, modelo V800). Após o término do teste, os indivíduos permaneceram sentados em repouso e foi realizada a gravação dos 2 minutos imediatos à conclusão do ISWT para a análise da VFC de recuperação pós-exercício. Para essa avaliação foi usado o índice RMSSD calculado a cada intervalo de 30 segundos (RMSSD30) durante o período de gravação (GOLDBERGER et al., 2006). A série temporal foi transferida para o software SinusCor (BARTELS et al., 2017), onde foi realizada a correção de artefatos utilizando o filtro *moving median*. Os artefatos não corrigidos pelo filtro foram corrigidos manualmente.

Para a investigação da recuperação da FC pós-exercício a medida da FC foi considerada nos seguintes momentos: final da execução do ISWT = FC final (posição sentado); no 1º minuto após a realização do ISWT (posição sentado); no 2º minuto após a realização do ISWT (posição sentado). A recuperação pós exercício foi avaliada por meio do cálculo da diferença entre a FC final e a FC no primeiro minuto pós-exercício

(REC1) e entre a FC final e a FC no segundo minuto (REC2) pós-exercício. A figura 6 ilustra a execução do ISWT.

### 3.5.1.4 Capacidade funcional

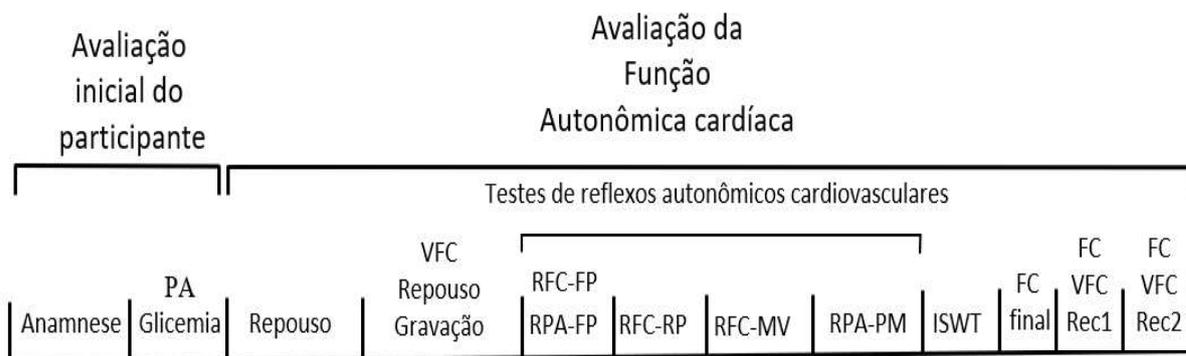
A capacidade funcional foi avaliada por meio do ISWT, conforme descrito no item anterior. A distância percorrida em metros foi calculada para avaliação da capacidade funcional.

Figura 6 – Avaliação da recuperação autonômica pós-exercício e capacidade funcional por meio do teste ISWT



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 7 - Sequência temporal do protocolo experimental



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Sequência temporal do protocolo experimental. PA: pressão arterial; VFC: variabilidade de frequência cardíaca; RFC-FP: resposta da frequência cardíaca ao ficar em pé; RPA-FP: resposta da pressão arterial ao ficar em pé; RFC-RP: resposta da frequência cardíaca a respiração

profunda; RFC-MV: resposta da frequência cardíaca à manobra de valsalva; RPA-PM: resposta da pressão arterial à pressão manual sustentada; ISWT: *Incremental Shuttle Walking Test*; FC REC1: frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação após o exercício;; FC REC2: frequência cardíaca no segundo minuto de recuperação após exercício; VFC REC1: variabilidade da frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação após exercício; VFC REC 2: variabilidade da frequência cardíaca no segundo minuto de recuperação após exercício.

### 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizado o cálculo amostral utilizando o software GPower 3.1.9.7 e considerando a variável SDNN, como desfecho. Dados de média e desvio padrão desta variável foram obtidos a partir do estudo de Kurtoğlu et al. (2021). Para o cálculo do tamanho de efeito foi considerado  $n_1 = n_2$  devido a quantidade equivalente de participantes nos dois grupos do estudo de referência. Para o cálculo do tamanho da amostra foi considerado como tipo de teste o Teste t para amostras independentes e os seguintes parâmetros: teste bicaudal, poder de 0,95 e tamanho do efeito de 0,956. O tamanho da amostra total calculada foi de 36, sendo 18 para cada grupo. Os dados coletados foram armazenados e analisados pelo software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 26.0. A análise descritiva dos dados categóricos foi apresentada como frequência absoluta e relativa e a dos dados contínuos como medidas de tendência central e dispersão. A comparação de variáveis categóricas entre os dois grupos foi realizada por meio do teste qui-quadrado. A normalidade dos dados foi testada através do teste de Shapiro-Wilk. A comparação de variáveis numéricas entre os dois grupos foi realizada por meio do teste t para amostras independentes ou do teste de Mann-Whitney, a depender a distribuição dos dados. Variáveis do índice RMSSD30 não apresentaram distribuição normal e foram transformadas em logaritmo natural e comparadas por meio da ANOVA two-way. Para os testes estatísticos foi adotado um nível de significância de 5%.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão dessa pesquisa estão apresentados em um artigo científico intitulado: "Função autonômica cardíaca em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 um ano ou mais após o diagnóstico de COVID-19" e está apresentado na versão em português e no formato de submissão ao periódico *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*.

### ARTIGO

Função autonômica cardíaca em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 um ano ou mais após o diagnóstico de COVID-19

Camila Alves Quintino de Souza<sup>1</sup>, Deysiane Peres da Silva Clemente de Oliveira<sup>1</sup>, Tiago Peçanha<sup>1,2</sup>, Lilian Pinto da Silva<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação e Desempenho Físico-Funcional, Faculdade de Fisioterapia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Av. Eugênio do Nascimento S/N, Juiz de Fora, MG, 36038-330, Brasil.

<sup>2</sup> Department of Sport and Exercise Sciences, Musculoskeletal Science and Sports Medicine Research Centre, Faculty of Science & Engineering, Manchester Metropolitan University, 99 Oxford Road, Manchester M1 7EL, UK

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Faculdade de Educação Física e Desporto, Universidade Federal de Juiz de Fora, Rua José Lourenço Kelmer, S/N, Juiz de Fora, MG, 36036-900, Brasil

## RESUMO

**Objetivo:** A COVID-19 pode piorar o quadro clínico, de indivíduos que convivem com doenças crônicas como o diabetes tipo 2 (DM2), gerando prejuízo, inclusive, no sistema nervoso autônomo e na capacidade funcional. Mas, essas alterações a longo prazo foram pouco exploradas. Por isso, o objetivo desse estudo é investigar alterações tardias na função autonômica cardíaca e capacidade funcional em indivíduos com DM2 e histórico de COVID-19 e compreender se a necessidade de hospitalização influenciou em tais alterações.

**Desenho e métodos da pesquisa:** Estudo transversal caso-controle aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (CAAE:58643922.10000.5147). A amostra foi composta por indivíduos com DM2, com histórico de COVID-19 (Grupo DM2COV) e sem histórico de COVID-19 (DM2). A função autonômica cardíaca foi avaliada no repouso, estresse e recuperação, respectivamente, por meio de medidas de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em repouso, de cinco testes de reflexos cardiovasculares (resposta da frequência cardíaca – FC - ao ficar em pé, à respiração profunda; à manobra de valsava; resposta da pressão arterial – PA - ao ficar em pé; e à preensão manual sustentada), da reativação vagal (RMSSD30) e da recuperação da FC no primeiro minuto ( $\Delta$  FC REC1) e no segundo minuto ( $\Delta$  FC REC2) pós-exercício; a capacidade funcional foi avaliada por meio da distância percorrida em metros no ISWT-*Incremental Shuttle Walking Test*

**Resultados:** Participantes do grupo DM2COV (n = 18) apresentaram resposta pressórica à preensão manual sustentada reduzida em comparação aos do grupo DM2 (n = 18) ( $10,1 \pm 4,9$  mmHg vs.  $17,0 \pm 9,8$  mmHg;  $P=0,015$ ). O  $\Delta$  FC REC1 foi menor no grupo DM2COV ( $20,1 \pm 10,9$  vs.  $28,6 \pm 11,5$ ;  $P=0,037$ ), enquanto o  $\Delta$  FC REC2 foi similar entre os grupos ( $25,88 \pm 12,19$  vs.  $33,88 \pm 10,60$ ;  $P= 0,054$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto a VFC de repouso e recuperação após o exercício e quanto a capacidade funcional entre os grupos. Além disso, encontramos  $\Delta$  FC REC1 ( $15,2 \pm 8,6$  vs.  $25,6 \pm 10,9$ ;  $P= 0,045$ ) e RMSSD30 ( $P= 0,014$ ) significativamente menores no grupo DM2COV hospitalizado, quando comparados ao grupo DM2COV não hospitalizado.

**Conclusão:** Em conclusão, pessoas do grupo DM2COV apresentaram alterações autonômicas identificadas durante o exercício de preensão manual e na recuperação do exercício. Ademais, a hospitalização piorou a modulação autonômica cardíaca pós-

exercício. Adicionalmente, os testes dinâmicos parecem ser mais eficazes para identificar disfunções autonômicas nessa população.

**Palavras-Chave:** Diabetes tipo 2. COVID-19. Sistema nervoso autônomo cardíaco. Variabilidade da frequência cardíaca. Função autonômica cardíaca.

## INTRODUÇÃO

A neuropatia autonômica cardíaca (NAC) é uma complicação grave e muito negligenciada do diabetes *mellitus* (DM), a qual está associada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade nessa população (VNIK, ZIEGLER, 2007). A NAC pode causar grande impacto na qualidade de vida das pessoas que vivem com essa condição, visto que pode propiciar o surgimento de eventos limitantes, como taquicardia, intolerância ao exercício por bloqueio das respostas cronotrópica e inotrópica, e risco aumentado de morte súbita de origem cardíaca. (BISSINGER, 2017; ROLIM et al., 2008)

Algumas doenças virais, como a COVID-19, têm potencial de causar descontrole glicêmico e conseqüentemente, aumentar a predisposição à NAC, visto que, esta doença pode provocar situações de estresse e aumento da secreção de hormônios hiperglicêmicos, resultando no pior controle glicêmico em pessoas com DM (YANG et al., 2010; HUSSAIN et al., 2020; WANG et al., 2020). Somado a isso, temos que as condições impostas pela doença crítica no ambiente hospitalar podem favorecer à degeneração de fibras nervosas somáticas e autonômicas, culminando em maior propensão a disfunção autonômica (BOLTON et al., 2007; LATRONICO et al., 2013). Ademais, a imobilidade no leito pode ser extremamente debilitante, propiciando o surgimento da fraqueza generalizada adquirida em UTI, que afeta músculos periféricos e respiratórios, sendo capaz de gerar conseqüências à longo prazo, cursando com distúrbios físicos, mentais, cognitivos (HERMANS et al., 2015) e redução da capacidade funcional (SIRAYDER et al., 2022).

Ainda não se sabe exatamente por quanto tempo podem durar tais alterações, contudo, a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2021), reconheceu que a chamada COVID longa, acomete indivíduos com histórico de infecção provável ou confirmada por SARS CoV-2, geralmente 3 meses após o início da COVID-19, esses sintomas permanecem por pelo menos 2 meses, e podem incluir fadiga, dispnéia, disfunção

cognitiva, mas outros acometimentos também podem ocorrer. Inclusive, a disfunção autonômica já foi observada (KURTOĞLU et al., 2022; SHAH et al. 2022).

A NAC deve ser avaliada em função de suas manifestações clínicas e risco elevado de mortalidade (BISSINGER, 2017; ROLIM et al., 2008). Algumas ferramentas podem auxiliar na sua identificação. A função do SNA sobre o coração pode ser avaliada a partir de medidas de variabilidade da frequência cardíaca (VFC), medidas no repouso (PUMPRLA et al., 2002; VANDERLEI et al., 2009), que apresentam boa validade, aplicabilidade clínica, predição de mortalidade e eventos adversos.

Além disso, é importante essa investigação mediante a situações de estresse, visto que, de acordo com a hipótese da reatividade, a exposição a esses mecanismos pode ser uma forma de abordagem diagnóstica efetiva para avaliar disfunções autonômicas, uma vez que, uma baixa reatividade cardíaca a situações estressoras, assim como a perda da capacidade de recuperação após cessado o estresse, estão associados a um pior prognóstico cardiovascular (BHATI et al., 2019; HEAPONIEMI et al., 2007). Para esse fim, temos, os testes autonômicos cardiovasculares, considerados padrão ouro para o diagnóstico da NAC (SPALLONE et al., 2011) uma vez que apresentam boa sensibilidade e especificidade (VINIK et al., 2013). Os 5 testes propostos, possibilitam a avaliação das funções simpática e vagal (EWING e CLARKE, 1982; SPALLONE et al., 2011). Adicionalmente, a avaliação da reativação vagal por meio da VFC e da recuperação da FC após o exercício, é de grande relevância clínica, visto que, reflete a retomada dos efeitos vagais nesse período e sua lentidão pode indicar disfunção autonômica, sendo, um importante preditor de mortalidade (COLE et al., 1999; GOLDBERGER et al., 2006). O índice RMSSD30 apresentou alta confiabilidade e reprodutibilidade satisfatória na avaliação da recuperação pós exercício máximo (ARAÚJO et al., 2020). Além disso, a recuperação da frequência cardíaca pós-exercício devido à sua alta sensibilidade e especificidade moderada, se mostrou uma ferramenta importante na avaliação autonômica, com poder diagnóstico para NAC em DM2 (SACRE et al., 2012)

Considerando que o DM pode promover o surgimento de NAC e que a COVID-19 tem características fisiopatológicas que podem piorar o controle glicêmico na população com diabetes, aumentando a predisposição à NAC e, ainda, por si só pode afetar o SNA, supõe-se que a combinação dessas duas doenças distintas possa agravar as disfunções autonômicas cardíacas. Como ainda faltam informações a esse respeito e não existem estudos que tenham avaliado essa condição em uma amostra representativa

da população com DM2, torna-se relevante a avaliação da função autonômica cardíaca de indivíduos com DM2 e histórico de COVID-19 para compreender se, a longo prazo, esta condição pode exacerbar as disfunções autonômicas cardíacas e causar prejuízos na capacidade funcional em pessoas com DM2. Além disso, é importante avaliar se a necessidade de hospitalização no momento agudo da doença pode ser um agravante para tais comprometimentos.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Participantes**

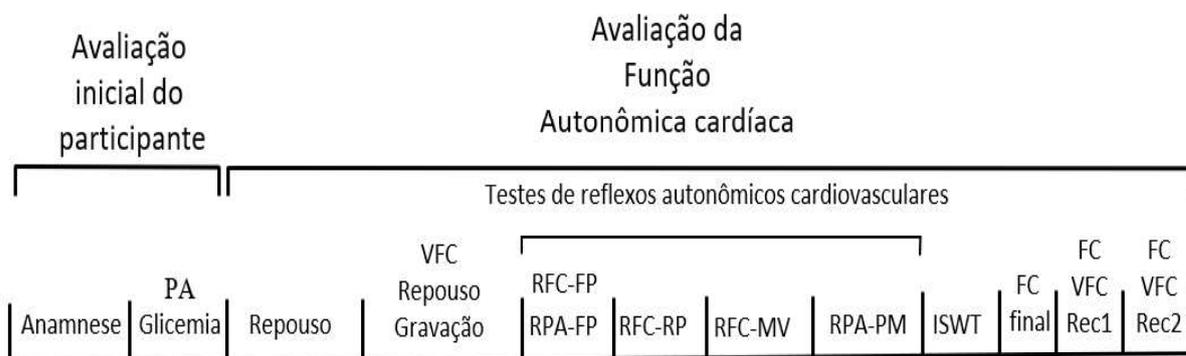
Esse estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque e aprovado pelo Comitê de Ética local (CAAE:58643922.10000.5147). Todos os participantes receberam informações sobre o estudo antes da inclusão e forneceram seu consentimento informado por escrito ao ser admitido no estudo. Os participantes foram recrutados a partir dos serviços de saúde da cidade de Juiz de Fora, por divulgação em mídias sociais e convite de participação aos indivíduos que participaram de estudos prévios da instituição (SEIXAS et al. 2022; FELIX et al., 2021; MACHADO et al., 2020; PONCIANO et al., 2022). Foram elegíveis indivíduos de ambos os sexos, com idade igual ou maior a 18 anos, com diagnóstico clínico de DM2, sem uso de betabloqueadores e com histórico de diagnóstico de COVID-19 (grupo DM - COVID-19) com base em teste PCR positivo para SARS-CoV-2, sorológico (anticorpos IgG contra SARS-CoV-2) ou sintomas clínicos, radiológicos típicos (opacidades em vidro fosco multifocais bilaterais), e características bioquímicas consistentes com COVID-19 que foram tratados como COVID-19 realizado há pelo menos um ano ou indivíduos sem histórico de COVID-19 (grupo DM não COVID-19), que foram questionados quanto à sintomas gripais e contato com pessoas infectadas, para descartar a possibilidade dos indivíduos desse grupo terem contraído a doença. Foram excluídos participantes com condição clínica que contraindicassem a realização de exercício, como insuficiência cardíaca sintomática, doença arterial coronariana instável e quadro hipo ou hiperglicêmico (glicemia capilar  $< 80$  mg/dL;  $> 250$  mg/dL); histórico de internação hospitalar por motivos respiratórios no último ano; arritmias ventriculares complexas; uso de marcapasso e/ou cardioversor desfibrilador implantável; limitações osteomioarticulares que impossibilitassem o participante de caminhar. Os participantes dos dois grupos foram pareados quanto as variáveis idade, sexo, índice de massa corporal, complicações do diabetes, tempo de diagnóstico do diabetes e nível de

atividade física avaliado através do Questionário Internacional de Atividade Física – IPAQ e por meio do escore de estratificação de risco cardiovascular de Framingham (BRASIL, 2010).

### Medidas e procedimentos

A coleta de dados foi realizada no Laboratório de Avaliação Cardiorrespiratória e Metabólica da Faculdade de Fisioterapia da Universidade Federal de Juiz de Fora, no período da manhã e os participantes receberam orientações prévias, por telefone, para não consumir cafeína ou álcool nas últimas 12 horas, não realizar exercícios físicos extenuantes nas últimas 24 horas, ter boa noite de sono e ingerir uma refeição leve até 1 hora antes da coleta. Inicialmente foi conduzida uma anamnese envolvendo a coleta de dados antropométricos, situação de saúde, tabagismo, aspectos referentes à COVID-19 e características sociodemográficas por meio de uma ficha de avaliação elaborada pela equipe de pesquisa.

### Sequência temporal do protocolo experimental



Sequência temporal do protocolo experimental. PA: pressão arterial; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; RFC-FP: resposta da frequência cardíaca ao ficar em pé; RPA-FP: resposta da pressão arterial ao ficar em pé; RFC-RP: resposta da frequência cardíaca a respiração profunda; RFC-MV: resposta da frequência cardíaca à manobra de valsalva; RPA-PM: resposta da pressão arterial à preensão manual sustentada; ISWT: *Incremental Shuttle Walking Test*; FC REC1: frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação após o exercício;; FC REC2: frequência cardíaca no segundo minuto de recuperação após exercício; VFC REC1: variabilidade da frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação após exercício; VFC REC2: variabilidade da frequência cardíaca no segundo minuto de recuperação após exercício

## **Avaliação da função autonômica cardíaca**

### **VFC de repouso**

Os batimentos cardíacos foram coletados por um monitor de frequência cardíaca modelo V800 (Polar®, Kempele, Finland). Os participantes permaneciam em repouso na posição supina e eram orientados a manter-se o mais relaxado possível, não falar, evitar mexer ou dormir, permanecendo com os olhos abertos e respirando espontaneamente durante toda a coleta. A gravação dos batimentos cardíacos teve início após um período de 10 minutos de repouso e durou 10 minutos. Foram utilizados os 5 minutos finais da série temporal coletada para cálculo das medidas de VFC de repouso utilizando o software Kubios HRV Analysis, versão 3.4.0. Após a correção de artefatos utilizando o filtro de nível médio para obtenção dos intervalos RR normais (iNN), foram calculadas as medidas de VFC no domínio do tempo (SDNN: desvio padrão dos iNN em milissegundos, que representa a VFC global; RMSSD: raiz média quadrática das diferenças entre batimentos cardíacos sucessivos em milissegundos,; pNN50: porcentagem de iNN sucessivos cuja diferença de duração entre os mesmos é maior que 50ms; SD1: dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade em milissegundos; SD2: dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade em milissegundos; SD1/SD2: razão entre as variações de curta e longa duração dos iNN) e da frequência (LF: componente espectral de baixa frequência em unidades absolutas ( $\text{ms}^2$ ) e normalizadas (u.n.); HF: componente espectral de alta frequência em unidades absolutas ( $\text{ms}^2$ ) e normalizadas (u.n.); LF/HF - razão entre os componentes espectrais de baixa e alta frequência. Para o cálculo das medidas de VFC no domínio da frequência foi realizada a remoção da componente de tendência das séries temporais utilizando-se o método de suavização a priori (TARVAINEN, RANTA-AHO, KARJALAINEN, 2002) e estes foram interpolados por meio de spline cúbica a uma frequência de 4Hz.

### **Testes de reflexos autonômicos cardiovasculares**

A função autonômica cardíaca foi avaliada por meio dos cinco testes autonômicos descritos por Ewing (BOER, et al., 1998; EWING e CLARKE, 1982). Para os testes que avaliaram a resposta da FC os batimentos cardíacos foram coletados por meio de um monitor de frequência cardíaca (Polar, modelo V800) e para os testes que avaliaram a resposta da PA, as medidas da PA foram realizadas através do método auscultatório utilizando o esfigmomanômetro (Premium®) e o estetoscópio (Littman®). Os testes

foram realizados na seguinte ordem: (1) RFC-FP e (2) RPA-FP. Os dois testes foram realizados simultaneamente, para condução destes testes, inicialmente, o participante permanecia em repouso na posição supina por um período de 20 minutos, após esse período foi solicitado que ele ficasse de pé, à partir do momento que o participante colocou o pé no chão o encurtamento do intervalo R-R, entre o 15° e 16° batimentos, e o alongamento do intervalo do 30° e o 31° foram identificados e a resposta imediata da frequência cardíaca ao ficar de pé foi expressa pela razão 30/15. As medidas da PA foram realizadas na posição supina e no primeiro minuto após o participante ficar de pé, sendo o resultado expresso por meio da diferença das pressões sistólicas, deitado e em pé; (3) RFC-RP. Para condução deste teste, o participante permanecia sentado, sendo solicitado que ele fizesse seis respirações profundas em um minuto, inspirando durante 5 segundos e expirando por outros 5 segundos, orientado por um metrônomo por aplicativo de celular. O menor intervalo R-R da inspiração e o maior da expiração, em cada ciclo, foram convertidos em batimentos por minutos (bpm). O resultado foi expresso como a média da diferença da frequência cardíaca máxima e mínima dos 6 ciclos; (4) RFC-MV. Para condução deste teste, o participante permanecia sentado, sendo solicitado que ele assopre em um bocal conectado a um manovacuômetro analógico (Murenas®, modelo 718881VF), mantendo uma pressão expiratória em 54 cmH<sub>2</sub>O e por 15 segundos (o instrumento e a pressão expiratória foram adaptados a partir do método descrito por Ewing e Clarke, 1982), os batimentos cardíacos foram coletados até 15 segundos após o término da pressão expiratória. A manobra foi realizada 3 vezes, com intervalo de 1 minuto entre elas. O resultado foi definido em taxa de valsava, que é a razão entre as durações do maior intervalo R-R após a manobra e do menor intervalo R-R durante o esforço; (5) RPA-PM. Para condução deste teste, o participante permanecia sentado, a pressão arterial foi aferida no braço não dominante por 3 vezes. Em seguida, foi solicitado que ele mantivesse uma preensão de 30% do valor da contração máxima, utilizando um dinamômetro hidráulico de mão (Saehan®) por 3 minutos, sendo aferida a pressão arterial a cada minuto, utilizando o membro superior dominante. O resultado foi expresso como a diferença entre a maior pressão diastólica, durante o esforço, e a média das 3 pressões diastólicas determinadas durante o repouso.

## **Recuperação autonômica pós-exercício**

A recuperação autonômica pós-exercício foi avaliada a partir de medida da VFC e da recuperação da frequência cardíaca após a realização do *Incremental Shuttle Walking Test* (ISWT). Imediatamente após a conclusão do ISWT todos os indivíduos permaneceram sentados em repouso e os batimentos cardíacos foram coletados por um monitor de frequência cardíaca (Polar, modelo V800) durante 2 minutos. Para análise da VFC foi calculado o índice RMSSD30 (raiz média quadrática das diferenças entre intervalos RR sucessivos calculados em 30 segundos) (GOLDBERGER et al., 2006) utilizando o software SinusCor (BARTELS et al., 2017), onde foi realizada a correção de artefatos utilizando o filtro *moving median* e os artefatos não corrigidos pelo filtro foram corrigidos manualmente. A recuperação pós exercício foi avaliada por meio da diferença ( $\Delta$ ) entre a FC final e pós-exercício no primeiro minuto (REC1) e segundo minuto (REC2) após o exercício.

## **Capacidade funcional**

A capacidade funcional foi avaliada por meio do *Incremental Shuttle Walking Test* – ISWT, foi utilizada a distância percorrida em metros para calcular a capacidade funcional.

## **Análise estatística**

Foi realizado o cálculo amostral utilizando o software GPower 3.1.9.7 e considerando a variável SDNN, como desfecho. Dados de média e desvio padrão desta variável foram obtidos a partir do estudo de Kurtoğlu et al. (2021). Para o cálculo do tamanho de efeito foi considerado  $n_1 = n_2$  devido a quantidade equivalente de participantes nos dois grupos do estudo de referência. Para o cálculo do tamanho da amostra foi considerado como tipo de teste o Teste t para amostras independentes e os seguintes parâmetros: teste bicaudal, poder de 0,95 e tamanho do efeito de 0,956. O tamanho da amostra total calculada foi de 36, sendo 18 para cada grupo. Os dados coletados foram armazenados e analisados pelo software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 26.0. A análise descritiva dos dados categóricos foi apresentada como frequência absoluta e relativa e a dos dados contínuos como medidas de tendência central e dispersão. A comparação de variáveis categóricas entre os dois grupos foi realizada por meio do teste qui-quadrado. A normalidade dos dados foi testada através do teste de Shapiro – Wilk. A comparação de variáveis numéricas entre

os dois grupos foi realizada por meio do teste t para amostras independentes ou do teste de Mann-Whitney a depender a distribuição dos dados. Os dados de RMSSD30 não apresentaram distribuição normal e foram transformadas em logaritmo natural (ln) e comparados por meio da ANOVA two-way. Para os testes estatísticos foi adotado um nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

Participaram desse estudo 36 indivíduos não tabagistas com diagnóstico prévio de DM2, dos quais 18 tinham histórico de infecção por COVID-19 (grupo DM2COV) há pelo menos um ano e 18 não tinham histórico da doença (grupo DM2). A média de tempo que os participantes do grupo DM2COV haviam se infectado com a doença foi de  $24,5 \pm 5,8$  meses. Na tabela 1 estão descritas as características sociodemográficas e clínicas dos dois grupos.

**Tabela 1.** Características sociodemográficas e clínicas dos participantes DM2COV e DM2

Variáveis	DM2COV(n=18)	DM2 (n=18)	P
Idade, anos	60,6 ± 10,8	57,4 ± 10,0	0,378
Sexo masculino, n (%)	11 (61)	9 (50)	0,738
FR, irpm	17,3 ± 4,1 <sup>a</sup>	17,0 ± 3,87 <sup>b</sup>	0,852
FC, bpm	70,1 ± 9,2	72,8 ± 11,0	0,435
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,9 ± 5,2	28,7 ± 6,4	0,938
Circunferência abdominal, cm	97,8 ± 15,7	96,8 ± 14,8	0,855
Tempo de diagnóstico DM2, anos	9,0 [3,8 – 15,8]	10,0 [6,5 – 15,0]	0,287
Glicemia de jejum, mg/dL	150,5 [128,5 – 164,5] <sup>b</sup>	137,0 [111,0 – 198,8] <sup>c</sup>	0,758
HbA1c, % <sup>b</sup>	8,2 ± 2,3	8,9 ± 2,4	0,482
Insulinoterapia, n (%)	5 (28)	6 (33)	1,000
PAS no dia da avaliação, mmHg	128,2 ± 14,8	123,5 ± 10,7	0,289
PAD no dia da avaliação, mmHg	76,6 ± 9,2	74,8 ± 8,4	0,550
HAS, n (%)	13 (72)	6 (33,3)	0,044*

Dislipidemia, n (%)	7 (47) <sup>d</sup>	5 (31) <sup>a</sup>	0,473
AVC, n (%)	1 (5,6)	2 (11,1)	0,603
Retinopatia, n (%)	3 (16,7)	3 (16,7)	0,671
Neuropatia periférica, n (%)	3 (16,7)	2 (11,1)	1,000
DAC, n (%)	3 (16,7)	3 (17,6) <sup>e</sup>	1,000
Infarto, n (%)	1 (5,6)	3 (17,6)	0,338
Doença vascular, n (%)	3 (16,7)	4 (23,5)	0,691
Periodontite, n (%)	5 (27,8)	4 (22,2)	1,000
Doença renal	1 (5,6)	0 (0)	1,000
Nível de atividade física n (%) <sup>e</sup>			0,613
Muito ativo	7 (41)	7 (39)	
Ativo	5 (29)	8 (44)	
Irregularmente ativo A	0 (0)	1 (6)	
Irregularmente ativo B	2 (12)	1 (6)	
Sedentário	3 (18)	1 (6)	
ERC, %	13,0 ± 10,8 <sup>f</sup>	8,3 ± 8,3 <sup>g</sup>	0,327
Cobertura vacinal, n (%)	18 (100)	18 (100)	1,000

Os dados numéricos que apresentam distribuição normal estão expressos em média e desvio padrão e distribuição não normal em mediana e intervalo interquartilico; os dados categóricos estão expressos em frequência absoluta e porcentagem. a: n = 16; b: n = 12; c: n = 14; d: n = 15; e: n = 17; f: n = 10; g: n = 8 no grupo DM2COV. DM2 = diabetes *mellitus* tipo 2; FR = frequência respiratória; FC = frequência cardíaca; IMC = índice de massa corporal; HbA1c = hemoglobina glicada; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; HAS = hipertensão arterial sistêmica; AVC = acidente vascular cerebral; DAC = doença arterial coronariana; nível de atividade física avaliado pelo IPAQ = *International Physical Activity Questionary*; ERC = estratificação de risco cardiovascular.

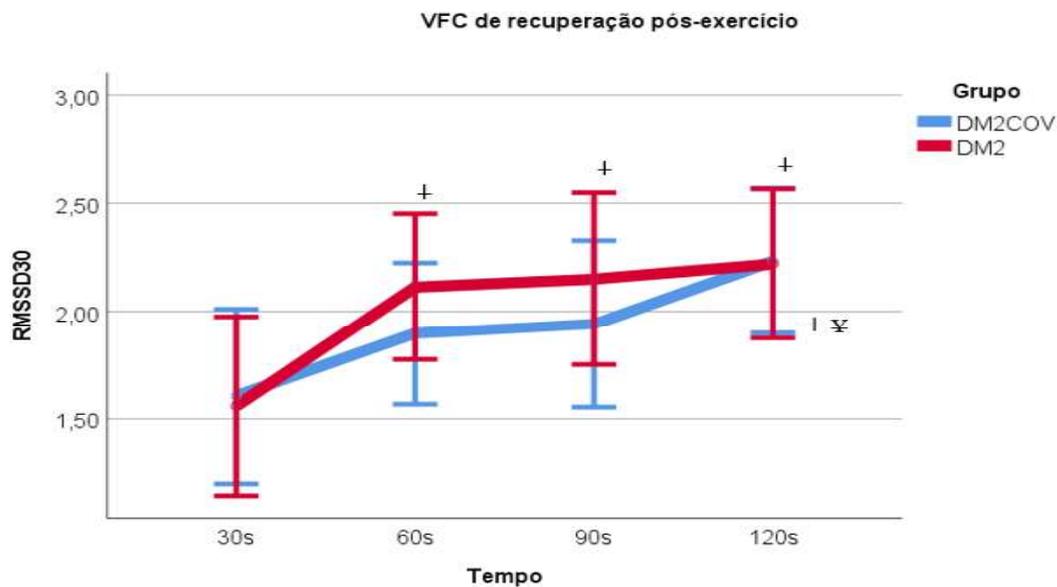
Na tabela 2 estão descritos os resultados da comparação entre os grupos para os dados de VFC de repouso, testes autonômicos cardiovasculares, recuperação da FC após o exercício incremental e capacidade funcional. No gráfico 1 estão representados os resultados da VFC de recuperação pós exercício.

**Tabela 2.** Comparação dos dados de VFC de repouso, testes de reflexos cardiovasculares, FC e VFC de recuperação pós exercício e capacidade funcional entre os grupos.

Variáveis	DM2COV(n=18)	DM2 (n=18)	P
<b>VFC Repouso</b>			
SDNN, ms	33,2 ± 17,3	24,1 ± 12,6	0,081
RMSSD, ms	19,8 [9,3 – 40,3]	13,2 [9,3 – 24,6]	0,359
pNN50, %	1,8 [0,0 – 8,5]	0,35 [0,0 – 2,0]	0,134
SD1,	14,0 [6,6 – 28,6]	9,4 [6,6 – 17,5]	0,359
SD2,	40,9 ± 17,7	31,6 ± 16,2	0,121
SD1/SD2,	3,2 ± 1,8	2,9 ± 1,1	0,589
LF, ms <sup>2</sup>	293,5 [101,5 – 509,0]	162,0 [29,5 – 343,5]	0,206
HF, ms <sup>2</sup>	117,0 [40,0 – 378,0]	43,5 [26,8 – 193,8]	0,327
LF un	62,7 ± 21	58,9 ± 18,3	0,560
HF un	37,1 ± 20,3	40,8 ± 17,8	0,564
LF/HF ratio	1,9 [0,8 – 4,6]	1,7 [0,1 – 2,9]	0,467
Total power, ms <sup>2</sup>	516,5 [179,8 – 876,8]	285,00 [68,3 – 598,8]	0,242
<b>Testes de reflexos cardiovasculares</b>			
RFC - FP	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,2	0,684
RPA - FP, mmHg	7,8 ± 9,3	3,2 ± 7,5	0,125
RFC - RP, bpm	11,7 ± 5,7 <sup>a</sup>	10,9 ± 6,0 <sup>b</sup>	0,704
RFC - MV, mm/seg	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,3	0,721
RFC - PM, mmHg	10,1 ± 4,9 <sup>c</sup>	17,0 ± 9,8 <sup>c</sup>	0,015*
<b>FC de recuperação pós exercício</b>			
Δ FC REC 1, bpm	20,1 ± 10,9 <sup>c</sup>	28,6 ± 11,5 <sup>a</sup>	0,037*
Δ FC REC 2, bpm	25,9 ± 12,2 <sup>c</sup>	33,9 ± 10,6 <sup>a</sup>	0,054
<b>Capacidade funcional</b>			
Distância percorrida ISWT, m	303,5 ± 107,7 <sup>c</sup>	381,3 ± 118,9 <sup>c</sup>	0,058

Os dados numéricos que apresentam distribuição normal estão expressos em média e desvio padrão e com distribuição não normal em mediana e intervalo interquartilico; \*P<0,005; a: n = 16; b: n = 15; c: n = 17; d: n = 15; e: n = 16. DM2 = diabetes *mellitus* tipo 2; capacidade funcional avaliada pela distância em metros no ISWT= *Incremental Shuttle Walk Test*.

**Gráfico 1** – Comparação da recuperação autonômica cardíaca pós-exercício por meio do índice RMSSD30 (LN)



Diferença significativa: † vs 30s; ‡ vs 60s ( $P < 0,001$ )

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Na tabela 3 estão descritas as características sociodemográficas e clínicas, resultados da VFC de repouso, testes autonômicos cardiovasculares, recuperação da FC e reativação vagal pós – exercício dos indivíduos com histórico de COVID-19 divididos em grupos de hospitalizados e não hospitalizados. No gráfico 2 estão representados os resultados da VFC de recuperação pós exercício dos indivíduos com histórico de COVID-19 divididos em grupos de hospitalizados e não hospitalizados.

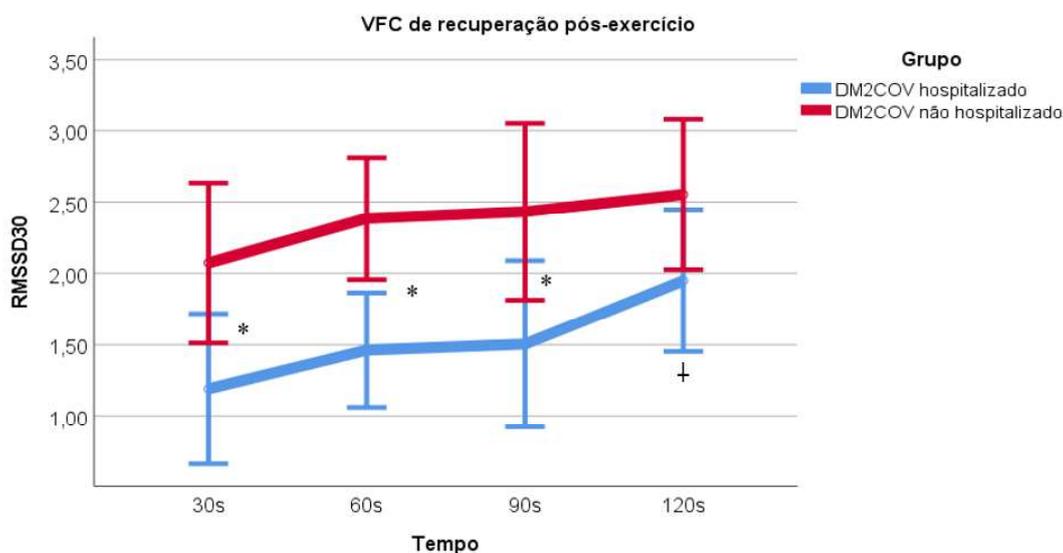
**Tabela 3.** Caracterização sociodemográfica, clínica e resultado da análise da VFC de repouso, testes de reflexos cardiovasculares recuperação da frequência cardíaca e autonômica e capacidade funcional do grupo DM2COV divididos em grupos de hospitalizados e não hospitalizados.

Variáveis	DM2COV hospitalizado (n=10)	DM2COV não hospitalizado (n=8)	P
<b>Características sociodemográficas e clínicas</b>			
Idade (anos)	59,1 ± 9,7	62,4 ± 12,5	0,540
Sexo masculino, n (%)	8 (80)	3 (37,5)	0,145
Tempo de COVID-19	27,2 ± 4,2	21,0 ± 6,02	0,020*
Vacinados com pelo menos uma dose no contágio	0	5 (62,5)	0,007*
Sintomas persistentes atualmente, n (%)	6(60)	4(50)	1,000
Déficit de atenção	5 (50)	3 (37,5)	
Dor articular	3 (30)	0	
Fadiga	1 (10)	0	
Dispneia	1 (10)	0	
Fraqueza muscular	0	1 (12,5)	
Tosse	1 (10)	1 (12,5)	
Dor torácica	0	1 (12,5)	
Anosmia	1 (10)	0	
Tontura	0	1 (12,5)	
<b>VFC de Repouso</b>			
SDNN (ms)	32,7 ± 23,0	33,9 ± 6,4	0,883
RMSSD (ms)	31,1 ± 37,1	24,3 ± 11,4	0,595
pNN50 (%)	0,15 [0,0 – 22,0]	2,6 [1,0 – 5,4]	0,323
SD1 (ms)	22,0 ± 26,3	17,2 ± 8,1	0,594
SD2 (ms)	38,5 ± 23,9	43,9 ± 9,9	0,557
SD1/SD2	3,2 ± 2,1	3,1 ± 1,6	0,888
LF (ms <sup>2</sup> )	341,9 ± 473,7	361,4 ± 192,0	0,915

HF (ms <sup>2</sup> )	122,0 [7,0 - 604,0]	117,0 [52,0 - 288,0]	0,929
LF (un)	57,9 ± 19,0	68,7 ± 22,0	0,280
HF (un)	41,8 ± 18,7	31,2 ± 21,9	0,282
LF/HF	2,1 ± 2,0	3,8 ± 2,8	0,180
Total power (ms <sup>2</sup> )	740,2 ± 984,0	596,5 ± 239,7	0,665
<b>Testes de reflexos cardiovasculares</b>			
RFC - FP	1,0 ± 0,7	1,2 ± 0,2	0,087
RPA- FP, mmHg	7,6 ± 11,9	8,0 ± 9,9	0,934
RFC - RP, bpm	10,2 ± 6,6 <sup>a</sup>	13,2 ± 4,6	0,303
RFC - MV, mm/seg	1,3 (1,1 - 1,5)	1,1 (1,1 - 1,2)	0,328
RFC - PM, mmHg	10,8 ± 5,7 <sup>b</sup>	9,3 ± 4,0	0,528
<b>FC de recuperação pós exercício</b>			
Δ FC REC 1, bpm	15,2 ± 8,6 <sup>b</sup>	25,6 ± 10,9 <sup>a</sup>	0,045*
Δ FC REC 2, bpm	21,3 ± 12,1 <sup>b</sup>	31,0 ± 10,7 <sup>a</sup>	0,105
<b>Capacidade funcional</b>			
Distância percorrida ISWT, m	283,3 ± 127,4 <sup>c</sup>	326,3 ± 83,0 <sup>c</sup>	0,430

Os dados numéricos que apresentam distribuição normal valores são expressos como média e desvio padrão; com distribuição não normal em mediana e intervalo interquartilico; a: n = 8; b: n = 9; c: n = 17; d: n = 15; e: n = 16. DM2 = diabetes *mellitus* tipo 2; capacidade funcional avaliada pela distância em metros no ISWT= *Incremental Shuttle Walk Test*.

**Gráfico 2** – Comparação da recuperação autonômica cardíaca pós-exercício através do índice RMSSD30 (LN) do grupo DM2COV dividido em hospitalizado e não hospitalizado.



Diferença significativa: † vs 30s ( $P = 0,001$ ); \* vs grupo ( $P = 0,014$ )

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

## DISCUSSÃO

Esse estudo teve como objetivo investigar a função autonômica cardíaca de indivíduos com DM2 e histórico de COVID-19, para compreender se, a longo prazo, esta condição pode exacerbar as disfunções autonômicas cardíacas nessa população. Buscou-se, também, entender se a necessidade de hospitalização influenciou no aumento dessas disfunções.

Nossos resultados mostraram que os grupos DM2COV e DM2 foram similares para a avaliação da VFC de repouso e para a VFC pós-exercício. No entanto, os grupos apresentaram respostas diferentes no teste de PA diastólica à preensão manual sustentada e na REC1, em que o grupo DM2COV teve menor resposta da PA diastólica e recuperação da FC mais lenta, quando comparado ao grupo DM2.

Quando comparados os indivíduos hospitalizados e não hospitalizados do grupo DM2COV, observou-se que os indivíduos são semelhantes para as variáveis da VFC de repouso e para as respostas aos testes autonômicos cardiovasculares. Contudo, o grupo DM2COV hospitalizado apresentou recuperação da FC mais lenta e menor recuperação autonômica pós-exercício.

Nossos achados em relação a VFC de repouso corroboram com o encontrado por Latchman et al. (2023) que não encontraram diferenças significativas nas medidas HF,

LF e LF/HF em indivíduos com histórico de COVID-19 há em média  $185,1 \pm 128,0$  dias, desde o contágio, comparado a controles saudáveis. Mas nossos resultados se diferem de outros, que encontraram alterações autonômicas nos indivíduos com histórico de COVID-19, entre 3 e 6 meses do diagnóstico, quando comparados aos controles saudáveis (ASARCIKLI et al., 2022; MARQUES et al., 2022). No entanto, nenhum desses estudos avaliou indivíduos com DM2 e COVID - 19, diferentemente da nossa amostra que foi composta por DM2 em ambos os grupos. São escassos os estudos que avaliaram a função autonômica na população de DM2 e COVID-19. Durans et al. (2023) avaliaram mulheres idosas com DM2 que haviam recebido o diagnóstico de COVID-19 no período de até um ano. Eles encontraram redução da modulação autonômica parassimpática, avaliada pela VFC repouso, nas idosas com DM2 com e sem comprometimento pulmonar. Esses resultados diferem dos nossos achados em relação a VFC de repouso, entretanto, nossa amostra foi composta por indivíduos mais jovens, de ambos os sexos e com um tempo maior de diagnóstico de COVID-19.

Em todos os grupos e subgrupos estudados no presente estudo foi observada redução da modulação parassimpática quando comparados os valores de VFC de repouso aos valores de referência propostos por Dantas et al (2017). Esses resultados mostram a presença de alterações autonômicas em ambos os grupos, o que já era esperado, visto que, nossa amostra foi composta em sua totalidade por indivíduos com DM2, sendo conhecido que a NAC é uma complicação crônica muito comum do DM (SOUZA et al., 2019) e pessoas com DM2 podem apresentar, principalmente, comprometimento vagal (RASMUSSEN et al., 2022).

Quando avaliamos a função autonômica cardíaca por meio dos testes cardiovasculares, conseguimos identificar alteração autonômica no grupo DM2COV, que apresentou pior resultado no teste que avaliou a resposta da PA diastólica á prensão manual sustentada, que é representativo da atividade simpática, quando comparado ao grupo DM2. Reafirmando esse achado, esse grupo também apresentou resposta abaixo do normal de acordo com os valores de referência para o teste (EWING e CLARKE, 1982). Esse resultado está em concordância com o encontrado por Salem et al. (2022) que avaliaram indivíduos após um período de 3 a 8 meses do diagnóstico de COVID-19 e encontraram maior proporção de resposta anormal da pressão arterial ao teste de PA á prensão manual sustentada, quando comparados a controles saudáveis.

Além disso, de acordo com os valores de referência, encontramos respostas abaixo do normal no teste de respiração profunda, que é representativo da atividade

vagal, em ambos os grupos (EWING e CLARKE, 1982). Portanto, o grupo DM2COV foi definido como grupo com disfunção limítrofe para as funções, simpática e vagal. Já o grupo DM2 foi definido como grupo com disfunção limítrofe apenas para função vagal (EWING e CLARKE, 1982; JYOTSNA et al., 2009). O grupo DM2COV hospitalizado foi definido como grupo com disfunção limítrofe para as funções simpática e vagal e o grupo DM2COV não hospitalizado, foi definido como grupo com disfunção para as funções simpática e vagal (EWING e CLARKE, 1982; JYOTSNA et al., 2009).

Encontramos diferença estatisticamente significativa na REC1 entre os grupos, havendo recuperação pós-exercício mais lenta no grupo DM2COV. Essa tendência foi observada também na REC2, embora sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Também encontramos respostas mais lentas da REC1 e REC2 no grupo DM2COV hospitalizado, indicando pior recuperação pós-exercício nesse grupo, quando comparado ao grupo DM2COV não hospitalizado. Poucos estudos utilizaram a FC de recuperação para avaliar a disfunção autonômica na COVID longa. Dentre eles, Inanc e Sabanoglu (2022) avaliaram a FC de recuperação pós-exercício em indivíduos com histórico de COVID-19 há um ano ou mais e os comparou a controles saudáveis. Seus achados mostraram maior proporção de FC de recuperação reduzida no grupo com histórico de COVID-19, o que corrobora com os resultados encontrados no nosso estudo.

A avaliação da recuperação da FC de é uma medida simples e não invasiva, capaz de refletir o comportamento de retomada atividade parassimpática após o exercício (BUCHHEIT et al., 2007). Isso porque, a redução da FC imediatamente após exercício está relacionada inicialmente com a reativação vagal e posteriormente com a retirada da atividade simpática (PIERPONT e VOTH, 2004). A reativação vagal é mediada, sobretudo, pelas desativações do comando central e do mecanorreflexo, se relacionando com a fase rápida da FC de recuperação, enquanto a retirada da atividade simpática, é mediada pelas desativações metaborreflexas e termorregulatórias, representando a fase lenta da FC de recuperação (PEÇANHA et al., 2013). Isso sinaliza que sua utilização é relevante para investigar disfunções autonômicas cardíacas, muito prevalentes no DM. Inclusive, já foi demonstrado que indivíduos com DM, assim como aqueles com níveis alterados de glicemia de jejum, apresentam resposta de recuperação da FC pós-exercício anormal, quando comparados àqueles com glicemia de jejum dentro dos parâmetros de normalidade (PANZER et al., 2002). Além disso, já é

conhecido que recuperação da FC pós-exercício reduzida está associada ao maior risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade por todas as causas em pessoas com DM2 (CHACKO et al., 2008). Esse risco, pode ser ainda potencializado, uma vez que um estudo de coorte nacional dos Estados Unidos avaliou pessoas com COVID-19 e mostrou que elas apresentaram maior risco para doenças cardiovasculares em 12 meses de acompanhamento após a doença, sendo os riscos evidentes mesmo entre aqueles cuja COVID-19 aguda não necessitou de hospitalização (XIE et al., 2022).

Ao avaliarmos a VFC de recuperação pós exercício, através do índice RMSSD30, encontramos diferença significativa em relação ao tempo, onde ambos os grupos tiveram aumento do índice RMSSD30 após o término do exercício. Ao avaliarmos o grupo DM2COV divididos em grupos de hospitalizados e não hospitalizados, encontramos diferença estatisticamente significativa entre os grupos, onde o grupo DM2COV hospitalizado apresentou VFC mais baixa ao longo da recuperação, quando comparado ao grupo DMCOV não hospitalizado, o que pode ser um indicativo de reativação vagal mais lenta.

O RMSSD30 é um índice eficaz para avaliar a reativação vagal no período de recuperação pós-exercício (GOLDBERGER et al.,2006). Inclusive, Bhati et al. (2019) sugerem que a VFC avaliada pós-exercício, incluindo o índice RMSSD, seja um indicador de NAC melhor do que a VFC avaliada no repouso em pacientes com DM2.

Realmente, nossos resultados mostraram que os métodos de avaliação que geraram situações de estresse, foram mais sensíveis para identificar disfunção autonômica, quando comparados a VFC de repouso. Esse achado está relacionado à hipótese da reatividade que sugere que a utilização de métodos diagnósticos à partir de situações estressoras, como o exercício, podem ser ferramentas interessantes de monitoramento em ambientes clínicos (MICHAEL et al., 2017). De fato, Banthia et al., (2013) demonstraram que, a investigação da NAC através da recuperação pós exercício é capaz de identificar alterações autonômicas significativas em pessoas com DM2, que podem não ser detectadas por métodos tradicionais. Além disso, de acordo com a hipótese da reatividade, respostas cardiovasculares exageradas, podem estar relacionadas à patologias (KRANTZ E MANUCK, 1984). Por outro lado, a capacidade de reagir a um evento de estresse e retornar rapidamente aos parâmetros anteriores, é uma resposta desejável e está relacionada a melhor saúde cardiovascular (HEPONIEMI et al., 2007). Essa capacidade diagnóstica foi mostrada por Sacre et al. (2012), que sugeriram a recuperação da FC pós-exercício como sendo um método diagnóstico

preciso, de alta sensibilidade e especificidade moderada para detectar NAC em pessoas com DM2.

Uma abordagem diagnóstica ampla das respostas autonômicas utilizando diferentes ferramentas de avaliação, assim como fizemos, foi também realizada em outros estudos, que além de avaliar ao repouso, avaliaram também, a reatividade autonômica mediante a situações estressoras (MILOVANOVIC et al., 2021; SALEM, et al., 2022). Reforçando essa conjunção, Bhati et al., 2019 recomendam a utilização da VFC pós-exercício para o diagnóstico de NAC em DM2, juntamente com outros testes padrão, como os testes autonômicos cardiovasculares e a VFC em repouso.

Esse estudo apresentou algumas limitações, dentre elas, o fato de não termos conseguido parear os grupos em relação a hipertensão. Também reconhecemos que os achados referentes a comparação dos grupos DM2COV hospitalizados e não hospitalizados podem ser limitados, devido a amostra pequena. No entanto, apresenta pontos fortes, dentre eles, o fato de termos utilizado para a avaliação uma combinação de testes diagnósticos avaliados no repouso e em situações de estresse, dando mais robustez à nossa análise. Outro ponto forte, se dá pelo fato de que, o período que abrangemos desde o diagnóstico da doença até a avaliação, foi maior do que o tempo habitual avaliado nessa população por outros estudos.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo mostrou que, indivíduos com DM2 e histórico de COVID-19 há pelo menos um ano apresentaram maior comprometimento da função autonômica cardíaca, medidos a partir da recuperação da FC pós exercício e do teste de resposta da PA á prensão manual sustentada, quando comparados à indivíduos com DM2 sem histórico da doença. Além disso, a hospitalização causou prejuízos na recuperação da FC e reativação vagal pós exercício. Adicionalmente, concluímos que os testes dinâmicos que submeteram os participantes às situações de estresse foram mais eficazes para o rastreamento de disfunções autonômicas cardíacas do que a VFC de repouso.

## REFERÊNCIAS

Araújo JA, Peçanha T, Novelli FI, Mello CSA, Moreira-Gonçalves D, Arsa G, Cambri LT. **Reproducibility of Heart Rate Variability Indices at Post-maximal Exercise.** Int J Sports Med. 2020; 41:512-519. doi: 10.1055/a-1114-6297

- Asarcikli LD, Hayiroglu Mİ, Osken A, Keskin K, Kolak Z, Aksu T. **Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period.** J Interv Card Electrophysiol. 2022; 63: 715-721. doi: 10.1007/s10840-022-01138-8.
- Banthia S, Bergner DW, Chicos AB, Ng J, Pelchovitz DJ, Subacius H, Kadish AH, Goldberger JJ. **Detection of cardiovascular autonomic neuropathy using exercise testing in patients with type 2 diabetes mellitus.** J Diabetes Complications. 2013; 27: 64-9. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.09.002.
- Bartels R, Neumamm L, Peçanha T, Carvalho ARS. **SinusCor: an advanced tool for heart rate variability analysis.** Biomed Eng Online. 2017; 16: 110. doi: 10.1186/s12938-017-0401-4.
- Bhati P, Moiz JA, Naqvi IH, Hussain ME. **Diagnostic performance of resting and post-exercise heart rate variability for detecting cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus.** Auton Neurosci. 2019; 219: 53-65. doi: 10.1016/j.autneu.2019.04.003.
- Bissinger A. **Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That?** J Diabetes Res. 2017; 2017: 5374176. doi: 10.1155/2017/5374176.
- BOER, Carlos Alberto de Almeida; MOCELIN, Altair Jacob; MATSUO, Tiemi. **Validação dos testes de Ewing para avaliação de disfunção autonômica.** Arq. Neuro-Psiquiatr. 1998; 2: 56. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1998000200014>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Rastreamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Primária n. 29). Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno\\_atencao\\_primaria\\_29\\_rastreamento.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf).
- Buchheit M, Papelier Y, Laursen PB, Ahmaidi S. **Noninvasive assessment of cardiac parasympathetic function: postexercise heart rate recovery or heart rate variability?** Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007; 293: H8-10. doi: 10.1152/ajpheart.00335.2007.
- Chacko KM, Bauer TA, Dale RA, Dixon JA, Schrier RW, Estacio RO. **Heart rate recovery predicts mortality and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes.** Med Sci Sports Exerc. 2008; 40: 288-95. doi: 10.1249/mss.0b013e31815c4844.
- Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. **Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality.** N Engl J Med. 1999; 341: 1351-7. doi: 10.1056/NEJM199910283411804.
- Dantas EM, Kemp AH, Andreão RV, da Silva VJD, Brunoni AR, Hoshi RA, Bensenor IM, Lotufo PA, Ribeiro ALP, Mill JG. **Reference values for short-term resting-state heart rate variability in healthy adults: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health-ELSA-Brasil study.** Psychophysiology. 2018; 55: e13052. doi: 10.1111/psyp.13052.

Durans LHF, Santos ERV, Miranda TDC, Silva HNDSE, Júnior NJSS, Macedo SRD, Mostarda CT. **Impacts of covid-19 on sleep quality and autonomic function in elderly diabetic women.** *Auton Neurosci.* 2023; 249: 103118. doi: 10.1016/j.autneu.2023.103118.

Ewing DJ, Clarke BF. **Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy.** *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982; 285: 916-8. doi: 10.1136/bmj.285.6346.916.

Felix CMM, Ghisi GLM, Seixas MB, Batalha APDB, Ezequiel DGA, Trevizan PF, Pereira DAG, Silva LPD. **Translation, cross-cultural adaptation, and psychometric properties of the Brazilian Portuguese version of the DiAbeTes Education Questionnaire (DATE-Q).** *Braz J Phys Ther.* 2021;25: 583-592. doi: 10.1016/j.bjpt.2021.03.003.

Goldberger JJ, Le FK, Lahiri M, Kannankeril PJ, Ng J, Kadish AH. **Assessment of parasympathetic reactivation after exercise.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290: H2446-52. doi: 10.1152/ajpheart.01118.2005.

Heponiemi T, Elovainio M, Pulkki L, Puttonen S, Raitakari O, Keltikangas-Järvinen L. **Cardiac autonomic reactivity and recovery in predicting carotid atherosclerosis: the cardiovascular risk in young Finns study.** *Health Psychol.* 2007; 26: 13-21. doi: 10.1037/0278-6133.26.1.13.

Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. **COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress.** *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 162: 108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.

Inanc IH, Sabanoglu C. **Autonomic dysfunction and metabolic disorders as the possible sequelae of COVID-19 infection.** *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022; 26: 5587-5595. doi: 10.26355/eurev\_202208\_29431.

Jyotsna VP, Sahoo A, Sreenivas V, Deepak KK. **Prevalence and pattern of cardiac autonomic dysfunction in newly detected type 2 diabetes mellitus.** *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 83: 83-8. doi: 10.1016/j.diabres.2008.09.054.

Krantz DS, Manuck SB. **Acute psychophysiologic reactivity and risk of cardiovascular disease: a review and methodologic critique.** *Psychol Bull.* 1984; 96: 435-64.

Kurtoğlu E, Afsin A, Aktaş İ, Aktürk E, Kutlusoy E, Çağışar Ö. **Altered cardiac autonomic function after recovery from COVID-19.** *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2022; 27: e12916. doi: 10.1111/anec.12916.

Latchman PL, Yang Q, Morgenthaler D, Kong L, Sebagisha J, Melendez L, Green CA, Bernard S, Mugno R, De Meersman R. **Autonomic modulation, spontaneous baroreflex sensitivity and fatigue in young men after COVID-19.** *Physiol Res.* 2023; 72: 329-336. doi: 10.33549/physiolres.935051.

Machado CCDS, Malaguti C, Trevizan PF, Ezequiel DGA, Seixas MB, da Silva LP. **Psychometric validation of the Brazilian Portuguese version of Bandura's exercise self-efficacy scale in diabetes patients.** J Diabetes Metab Disord. 2020; 19: 925-932. doi: 10.1007/s40200-020-00581-6.

Marques KC, Silva CC, Trindade SDS, Santos MCS, Rocha RSB, Vasconcelos PFDC, Quaresma JAS, Falcão LFM. **Reduction of Cardiac Autonomic Modulation and Increased Sympathetic Activity by Heart Rate Variability in Patients With Long COVID.** Front Cardiovasc Med. 2022; 9: 862001. doi: 10.3389/fcvm.2022.862001.

Michael S, Graham KS, Davis GM Oam. **Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals-A Review.** Front Physiol. 2017; 8:301. doi: 10.3389/fphys.2017.00301.

Milovanovic B, Djajic V, Bajic D, Djokovic A, Krajnovic T, Jovanovic S, Verhaz A, Kovacevic P, Ostojic M. **Assessment of Autonomic Nervous System Dysfunction in the Early Phase of Infection With SARS-CoV-2 Virus.** Front Neurosci. 2021; 15: 640835. doi: 10.3389/fnins.2021.640835.

Panzer C, Lauer MS, Brieke A, Blackstone E, Hoogwerf B. **Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study.** Diabetes. 2002; 51: 803-7. doi: 10.2337/diabetes.51.3.803.

Peçanha T, Silva-Júnior ND, Forjaz CL. **Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases.** Clin Physiol Funct Imaging. 2014; 34: 327-39. doi: 10.1111/cpf.12102.

Pierpont GL, Voth EJ. **Assessing autonomic function by analysis of heart rate recovery from exercise in healthy subjects.** Am J Cardiol. 2004; 94: 64-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.03.032.

Ponciano IC, Seixas MB, Peçanha T, Pereira AL, Trevizan PF, Britto RR, Silva LPD. **Maintenance of Physical Activity Behavior by Individuals with Prediabetes and Diabetes during the COVID-19 Pandemic after Completing an Exercise Intervention in Brazil.** Int J Environ Res Public Health. 2022; 19: 8857. doi: 10.3390/ijerph19148857.

Pumprla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. **Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications.** Int J Cardiol. 2002; 84: 1-14. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00057-8.

Rasmussen TK, Finnerup NB, Singer W, Jensen TS, Hansen J, Terkelsen AJ. **Preferential impairment of parasympathetic autonomic function in type 2 diabetes.** Auton Neurosci. 2022; 243: 103026. doi: 10.1016/j.autneu.2022.103026.

Rolim LC, Sá JR, Chacra AR, Dib SA. **Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis.** Arq Bras Cardiol. 2008; 90: e24-31. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0066-782x2008000400014.

Sacre JW, Jellis CL, Coombes JS, Marwick TH. **Diagnostic accuracy of heart-rate recovery after exercise in the assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy.** *Diabet Med.* 2012; 29: e312-20. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03719.x.

Salem AM, Yar T, Al Eid M, Almahfoudh H, Alsaffar M, Al Ibrahim A, Almadan A, Alaidarous S, Almulhim R, Rafique N, Latif R, Siddiqui IA, Alsunni A. **Post-Acute Effect of SARS-CoV-2 Infection on the Cardiac Autonomic Function.** *Int J Gen Med.* 2022; 15: 7593-7603. doi: 10.2147/IJGM.S382331.

Seixas MB, Pereira DAG, Ghisi GLM, Batalha APDB, Santos CVO, Ponciano IC, Oh P, Silva LPD. **Exercise and Lifestyle Education program for Brazilians living with prediabetes and diabetes: A pilot randomized trial.** *Diabetes Metab Syndr.* 2022; 16: 102614. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102614.

Shah B, Kunal S, Bansal A, Jain J, Poundrik S, Shetty MK, Batra V, Chaturvedi V, Yusuf J, Mukhopadhyay S, Tyagi S, Meenahalli Palleda G, Gupta A, Gupta MD. **Heart rate variability as a marker of cardiovascular dysautonomia in post-COVID-19 syndrome using artificial intelligence.** *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2022; 2270-76. doi: 10.1016/j.ipej.2022.01.004.

Souza MR, Rubio TA, Costa LMC, Mello PG, Pires AC, Tacito LHB, Martin LNC, Júnior HM, Martin JFV, Yugar-Toledo JC. **Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current outlook.** *Rev Bras Hipertens.* 2019; 26: 131-6.

Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. **Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management.** *Diabetes Metab Res Rev.* 2011; 27: 639-53. doi: 10.1002/dmrr.1239.

Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. **An advanced detrending method with application to HRV analysis.** *IEEE Trans Biomed Eng.* 2002; 49: 172-5. doi: 10.1109/10.979357.

Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. **Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability.** *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009; 24: 205-17. doi: 10.1590/s0102-76382009000200018.

Vinik AI, Ziegler D. **Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy.** *Circulation.* 2007; 115: 387-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949.

Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. **Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease.** *J Diabetes Investig.* 2013; 4: 4-18. doi: 10.1111/jdi.12042.

Wang A, Zhao W, Xu Z, Gu J. **Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed.** *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 162: 108118. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108118.

Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. **Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19.** Nat Med. 2022; 28: 583-590. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3.

**WORLD HEALTH ORGANIZATION.** A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. 2021. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf?sequence=1>.

Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. **Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes.** Acta Diabetol. 2010; 47: 193-9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS DA DISSERTAÇÃO

O crescente número de pessoas com DM2 exige que medidas de controle e monitoramento de comorbidades e complicações nessa população seja cada vez mais eficaz. Além disso, diante de situações críticas como a pandemia de COVID-19 essa necessidade se torna ainda mais urgente, uma vez que, a combinação das duas doenças e suas consequências á longo prazo ainda não estão claras na literatura.

Nenhum outro estudo investigou os impactos da COVID-19 na função autonômica cardíaca de indivíduos com DM2 após um tempo tão longo desde o diagnóstico da doença, como este. Os resultados dessa pesquisa evidenciam a importância de tal investigação, visto que, disfunções autonômicas podem predispor á eventos cardiovasculares, que são muito prevalentes na população com DM2, os quais também já foram relatados em pessoas com histórico de COVID-19.

Tais resultados reforçam ainda que, métodos de avaliação simples, de baixo custo e acessíveis tem potencial para ser utilizados na população com DM2 e podem apresentar eficácia diagnóstica superior a métodos tradicionais que são caros e pouco disponíveis. Essa pesquisa ressalta a importância de encorajar a utilização de tais recursos para melhor controle e monitoramento de disfunções autonômicas, tornando essa condição diagnosticada mais facilmente e menos negligenciada na população com DM2.

## 6 REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes – 2020. **Diabetes Care**, v.43, p.S14-S31, 2020.

ARAÚJO JA, et al. Reproducibility of Heart Rate Variability Indices at Post-maximal Exercise. **Int J Sports Med**. v. 41, n. 8, p.512-519, Jul, 2020.

AUBERT AE, SEPS B, BECKERS F. Heart rate variability in athletes. **Sports Med**. v.33, n.12, p.889-919, 2003.

ASARCIKLI, L.D *et al.* Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period. **J Interv Card Electrophysiol**, v.63, p. 715–721, Fev. 2022.

BANTHIA S et al. Detection of cardiovascular autonomic neuropathy using exercise testing in patients with type 2 diabetes mellitus. **J Diabetes Complications**, v.27, n.1, p. 64-9, Jan-Feb. 2013.

BARIZIEN, Nicolas et al. “Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients.” **Scientific reports** v.11, n.1, p. 14042, 2021.

BARTELS R et al. SinusCor: an advanced tool for heart rate variability analysis. **Biomed Eng Online**, v.18, n.16, p.110, Sep. 2017.

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

BISSINGER A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? **J Diabetes Res** v. 2017, n.2017, Oct. 2017.

BOER, Carlos Alberto de Almeida; MOCELIN, Altair Jacob; MATSUO, Tiemi. Validação dos testes de Ewing para avaliação de disfunção autonômica. **Arq. Neuro-Psiquiatr**. N.2, p.56, 1998.

BOLTON C et al. The cardiac R-R variation and sympathetic skin response in the intensive care unit. **Can J Neurol Sci**, v.34, n.3, p. 313-5, Aug. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Rastreamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Primária n. 29)

BUCHHEIT M et al. Noninvasive assessment of cardiac parasympathetic function: postexercise heart rate recovery or heart rate variability? **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. v.293, n.1, p.H8-10, Jul 2007.

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

CHEN, J et al. “Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China.” *The Journal of infection*, v. 80, n.5, 2020.

COLE CR,. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. v. 341, n. 18, p. 1351-7, Oct, 1999 doi: 10.1056/NEJM199910283411804. PMID: 10536127.

DANTAS EM. Reference values for short-term resting-state heart rate variability in healthy adults: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health-ELSA-Brasil study. *Psychophysiology*. 2018 Jun;v. 55, n.6, p.13052, Jun, 2018.

DIMITROPOULOS G et al. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*, v.15, n.5, p.17-39, Feb.2014.

**DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES**. Sociedade Brasileira de Diabetes - São Paulo, Ed. Clannad, 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>. Acesso em: 24 jun. 2021.

**DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES**. Sociedade Brasileira de Diabetes - São Paulo, Ed. Clannad, 2023. Disponível em: < <https://diretriz.diabetes.org.br/> >. Acesso em: 25 set. 2023.

DUPUY A. Post-exercise heart rate recovery and parasympathetic reactivation are comparable between prepubertal boys and well-trained adult male endurance athletes. *Eur J Appl Physiol*. v. 122, n.2, p.345-355, Feb, 2022.

DURANS LHF et al. Impacts of covid-19 on sleep quality and autonomic function in elderly diabetic women. *Auton Neurosci*, v.22, n.249, p.103118, Aug. 2023.

EWING DJ, CLARK BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropaty. *Br Med J*; v.285, p.916-918, 1982.

FANG, Xiaoyu et al. “Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis.” *Aging*, v. 12, n.13, p. 12493-12503, 2020.

FELIX, Carolina Machado de Melo et al. Translation, cross-cultural adaptation, and psychometric properties of the Brazilian Portuguese version of the DiAbeTes Education Questionnaire (DATE-Q). *Brazilian Journal of Physical Therapy*, v. 25, p. 583-592, 2021.

GOLDBERGER, JJ et al. Assessment of parasympathetic reactivation after exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. v. 290, n.6, p. 2446–2452, 2006.

GONZÁLEZ-HERMOSILLO, G JA et al. Exaggerated blood pressure elevation in response to orthostatic challenge, a post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) after hospitalization. *Auton Neurosci*.v.247, p.103094, Jul, 2023.

HALL, John Edward; GUYTON, Arthur C. **Guyton & Hall tratado de fisiologia médica**. 12°. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. Acesso em: 7 de junho de 2022.

HEPONIEMI T et al. Cardiac autonomic reactivity and recovery in predicting carotid atherosclerosis: the cardiovascular risk in young Finns study. **Health Psychol**, v.26, n.1, p.13-21, Jan. 2007.

HERMANS G, VAN DEN BERGHE G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. **Crit Care**, v.5, n.19, p.1-27, Aug.2015.

HUSSAIN, Akhtar et al. "COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress." **Diabetes research and clinical practice**. v. 162, p.1-9, 2020.

INANC IH, SABANOGLU C. Autonomic dysfunction and metabolic disorders as the possible sequelae of COVID-19 infection. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v.26, n.15, p.5587-5595, Aug. 2022.

**International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas**. 10th. Ed. Bélgica:

International

Diabetes Federation. 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Acesso em: 01 mar. 2022.

JAMMOUL M. Investigating the possible mechanisms of autonomic dysfunction post-COVID-19. **Auton Neurosci**. 2023 Mar; v.245, p.103071, Mar, 2023.

JYOTSNA VP. Prevalence and pattern of cardiac autonomic dysfunction in newly detected type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Res Clin Pract**. 2009 Jan; v. 83, n. 1, p. 83-8, Jan, 2009. doi: 10.1016/j.diabres.2008.09.054. Epub 2008 Nov 29. PMID: 19042051.

KRANTZ DS, MANUCK SB. Acute psychophysiologic reactivity and risk of cardiovascular disease: a review and methodologic critique. **Psychol Bull**, v. 96, n. 3, p.435-64, Nov. 1984.

KUMAR, Ashish et al. "Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis." **Diabetes & metabolic syndrome**, v. 14, n.4, p. 535-545, 2020.

KURTOĞLU, Ertuğrul et al. "Altered cardiac autonomic function after recovery from COVID-19." **Annals of noninvasive electrocardiology: the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology**, v. 27, n.1, p.1-6, 2022.

KUZIEMSKI, K.; SŁOMIŃSKI, W.; JASSEM, E. Impact of diabetes mellitus on functional exercise capacity and pulmonary functions in patients with diabetes and healthy persons. **BMC Endocrine Disorders**, v. 19, 2019.

LATCHMAN PL et al. Autonomic modulation, spontaneous baroreflex sensitivity and fatigue in young men after COVID-19. **Physiol Res**, v.14, n.72, p. 329-336, Jul. 2023.

LATRONICO N et al. Small nerve fiber pathology in critical illness. **PLoS One**. v.30, n.8, p.9, Sep.2013.

LIM, S. et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 17, n. 1, p. 11–30, 13 jan. 2021.

LUCENA, J. M. S. Fatores relacionados à capacidade funcional e controle glicêmico como preditores da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde em indivíduos com diabetes Tipo 2 numa cidade do Norte do Brasil. Tese (Doutorado em Educação Física) – Universidade Federal de São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Brasília, 2021.

MACHADO, C. C. S et al. Psychometric validation of the Brazilian Portuguese version of Bandura's Exercise Self-Efficacy Scale in diabetes patients. **Journal Of Diabetes And Metabolic Disorders**, v. online, p. 1-8, 2020.

MALIK, M.; CAMM, A. J. Heart rate variability and clinical cardiology. **Br Heart J**. v. 71, n. 1, p. 3-6, 1994.

MARQUES KC et al. Reduction of Cardiac Autonomic Modulation and Increased Sympathetic Activity by Heart Rate Variability in Patients With Long COVID. **Front Cardiovasc Med**. V.29, Abr. 2022.

MICHAEL, Scott et al. Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals—A Review. **Front. Physiol**. N.8, v.301, p.1-19, 2017.

MILOVANOVIC B et al. Assessment of Autonomic Nervous System Dysfunction in the Early Phase of Infection With SARS-CoV-2 Virus. **Front Neurosci**, v. 21, n15, p.640835, Jun. 2021.

MOHAMADIAN, Malihe et al. “COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis.” **The journal of gene medicine**, v. 23 n.2, 2021.

MUNIYAPPA, Ranganath; SRIRAM, Gubbi. “COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus.” **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, v.318, n.5, p. E736-E741, 2020.

PANZER C et al. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. **Diabetes**, v. 51, n. 3, p.803-7, Mar. 2002.

PEÇANHA, Tiago et al. HEART rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. **Clinical Physiol Funct Imaging**, v.34, n.5, p. 327-339, Nov.2013.

PFEIFER, L.O. et al. Association Between Physical Exercise Interventions Participation and Functional Capacity in Individuals with Type 2 Diabetes: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. **Sports Medicine - Open**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1-10, Mar. 2022.

PIERPONT GL, VOTH EJ. Assessing autonomic function by analysis of heart rate recovery from exercise in healthy subjects. **Am J Cardiol**, v. 94, n.1, p.64-8, Jul. 2004.

- PONCIANO, Isabela Coelho et al. Maintenance of Physical Activity Behavior by Individuals with Prediabetes and Diabetes during the COVID-19 Pandemic after Completing an Exercise Intervention in Brazil. **International Journal of Environmental Research and Public Health** v. 19, p. 8857, 2022.
- PORTNEY, Leslie G. **Foundations of clinical research: Applications to evidence-based practice**. 4. ed. Filadélfia: F.A.Davis, 2020.
- PUMPRLA, Jiri et al. Unctional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **International Journal of Cardiology**, n. 84, p.1–14, 2002.
- RASMUSSEN TK et al. Preferential impairment of parasympathetic autonomic function in type 2 diabetes. **Auton Neurosci**. v.243 n.103026, Dec. 2022.
- ROLIM, Luiz Clemente de Souza Pereira et al. Neuropatia autonômica cardiovascular diabética: fatores de risco, impacto clínico e diagnóstico precoce. *Atualização Clínica • Arq. Bras. Cardiol*, v.90, n.4, Abr. 2008.
- ROSENGREN A, DIKAIYOU P. Cardiovascular outcomes in type 1 and type 2 diabetes. **Diabetologia**, v.66, n.3, p. 425-437, Mar. 2023.
- SACRE JW et al. Diagnostic accuracy of heart-rate recovery after exercise in the assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. **Diabet Med**, v.29, n.9, p.312-20, Sep. 2012.
- SANCHEZ-RAMIREZ DC et al. Long-Term Impact of COVID-19: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. **Biomedicines**, v.27, n.9, p. 900, Jul. 2021.
- SALEM AM et al. Post-Acute Effect of SARS-CoV-2 Infection on the Cardiac Autonomic Function. **Int J Gen Med**, v.30, n.15, p.7593-7603, Sep. 2022.
- SEIXAS, Mariana Balbi et al. Exercise and Lifestyle Education program for Brazilians living with prediabetes and diabetes: A pilot randomized trial. **Diabetes & Metabolic Syndrome** v. online, p. 102614, 2022.
- SHAH, Bhushan et al. “Heart rate variability as a marker of cardiovascular dysautonomia in post-COVID-19 syndrome using artificial intelligence.” **Indian pacing and electrophysiology journal** v. 22, n.2, p.70-76, 2022.
- SHAW, Brian et al. “The lingering manifestations of COVID-19 during and after convalescence: update on long-term pulmonary consequences of coronavirus disease 2019 (COVID-19).” **La Radiologia medica**, v.126, n.1, p. 40-46, 2021.
- SILVA, Anne Kastelianne França et al. Application of Heart Rate Variability in Diagnosis and Prognosis of Individuals with Diabetes Mellitus: Systematic Review. **Annals of noninvasive electrocardiology: the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology**, v. 21, n.3 p. 223-35, 2016.

SIRAYDER, U. et al. Long-Term Characteristics of Severe COVID-19: Respiratory Function, Functional Capacity and Quality of Life. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.19, n.10, 2022.

SINGH, S. J. et al. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. **Thorax**, v. 47, n. 12, p. 1019-24, Dec 1992.

SOUZA, Maira Regina de. NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: PERSPECTIVAS ATUAIS. **Rev Bras Hipertens**, v.26, n.4, p.131-6, 2019.

SPALLONE, Vincenza. “Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet.” **Diabetes & metabolism journal** vol. 43, n.1, P. 3-30, 2019.

SPALLONE, Vincenza et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. **Diabetes & metabolism journal** vol. 27, n.7, P. 639-656, 2011.

TARVAINEN, M. P.; RANTA-AHO, P. O.; KARJALAINEN, P. A. An advanced detrending method with application to HRV analysis. **IEEE Trans Biomed Eng.** v. 49, n. 2, p.172-175, 2002.

Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart Rate Variability Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. **Circulation**. V.93, n.5, p. 1043–1065, 1996.

VANDERLEI, Luiz Carlos Marques et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery** . v.24, n.2, 2009.

VNIK AI, ZIEGLER D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Circulation**, n.115, p.387-97, 2007.

VINIK, Aaron I et al. “Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease.” **Journal of diabetes investigation** v. 4, n.1, p. 4-18, 2013.

VOLPATO, S. et al. Role of Muscle Mass and Muscle Quality in the Association Between Diabetes and Gait Speed. **Diabetes Care**, v. 35, p. 1672-1679, 2012.

VUKOMANOVIC V, et al. Association between functional capacity and heart rate variability in patients with uncomplicated type 2 diabetes. **Blood Press**, v.28, n.3, p.184-190, Jun. 2019.

WANG, Aihong et al. “Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed.” **Diabetes research and clinical practice**. v. 162, 2020.

WILLIAMS S et al. Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 1 and 2 Diabetes: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. **Clin Ther**, v.44, n.10, p.1394-1416, Oct. 2022.

XIE Y et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. **Nat Med**, v.28, n.3, p.583-590, Mar. 2022.

**WORLD HEALTH ORGANIZATION.** A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. 2021. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 20 set. 2023

YANG, J K et al. "Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS." **Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association**, v. 23, n.6, p. 623-8, 2006.

YANG JK et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. **Acta Diabetol**. v.47, n. 3, p.193-9, 2010.

## APÊNDICE A

	<p><b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA</b> Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFJF</p>	
---	--	---

### FACULDADE DE FISIOTERAPIA

Pesquisadora Responsável: Lilian Pinto da Silva

Telefone: (32) 2102-3843. E-mail: [lilian.pinto@ufjf.edu.br](mailto:lilian.pinto@ufjf.edu.br)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Gostaríamos de convidar você a participar como voluntário (a) da pesquisa “Modulação e função autonômica cardíaca em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 um ano ou mais após o diagnóstico de covid- 19”. O motivo que nos leva a realizar esta pesquisa é investigar se o diabetes quando associado à COVID-19 pode a longo prazo prejudicar o sistema autonômico cardíaco. Nesta pesquisa pretendemos avaliar se a longo prazo pessoas com diabetes tipo 2 que tiveram COVID- 19, apresentam prejuízos na atuação do sistema nervoso sobre o coração quando comparados a pessoas com diabetes sem histórico de COVID- 19.

Caso você concorde em participar, vamos fazer as seguintes atividades com você: 1- Avaliação inicial por meio da coleta de informações do participante através de uma ficha de avaliação e de um questionário para avaliar o seu nível de atividade física. 2- Avaliação da modulação autonômica cardíaca em repouso, que será realizada por meio de medidas de variabilidade da frequência cardíaca (VFC de repouso), para essa medida você estará deitado em repouso usando um dispositivo para registrar seus batimentos cardíacos. 3- Avaliação da função autonômica cardíaca, que será realizada por meio de testes que irão avaliar como a sua frequência cardíaca e pressão arterial se comportam durante algumas situações. Para os testes será pedido que você: assopre em um bocal descartável por alguns segundos; faça respirações profundas por um minuto; se levante da posição deitada e fique de pé; mantenha uma força apertando um aparelho que mede a sua força de prensão manual por alguns minutos. 4- Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca após o exercício físico (VFC de recuperação) e frequência cardíaca de recuperação, que serão registradas após a realização de um teste de caminhada. Esta pesquisa tem alguns riscos, que consistem em riscos mínimos semelhantes aos de atividades físicas cotidianas, e na avaliação que envolve aplicação de questionários, os riscos são relacionados ao constrangimento diante das perguntas. Mas, para diminuir a chance desses riscos acontecerem, os avaliadores serão previamente treinados e familiarizados com todos os instrumentos e procedimentos da coleta. Antes, durante e após a realização dos testes físicos serão feitas medidas de glicemia capilar, FC e PA, oferecendo maior segurança na realização destes. A pesquisa pode ajudar a conhecer melhor os desfechos da modulação e função autonômica cardíaca em pessoas com diabetes após um ano do diagnóstico de COVID- 19, contribuindo dessa forma, para melhor abordagem e melhor prescrição de tratamento para estas pessoas.

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

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você. Os dados coletados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos. Decorrido este tempo, o pesquisador avaliará os documentos para a sua destinação final, de acordo com a legislação vigente. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

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

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

_____	_____
Nome e assinatura do (a) participante (a)	Data
_____	_____
Nome e assinatura do (a) pesquisador (a)	Data
_____	_____
Nome e assinatura da testemunha	Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFJF:

Campus Universitário

Rua José Lourenço Kelmer – São Pedro

Juiz de Fora – 36036-900

(32) 2102-3911

## APÊNDICE B

## FICHA DE AVALIAÇÃO DO PARTICIPANTE

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**1) Identificação**

Código: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) M ( ) F Idade: \_\_\_\_\_ anos Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Rua/No./complemento: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

Telefone(s): \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

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

Você fuma?	Sim ( )	Há quanto tempo?	Quantidade diária: (cigarros/dia)	
	Não ( )			
	Ex-fumante ( )	Há quanto tempo parou de fumar?		
Você consome bebidas alcoólicas?	Sim ( )	Qual(is) bebida(s) faz uso:	Quantidade e frequência:	
	Não ( )			
Você bebe café ou chá?	Sim ( )			Quantidade diária:
	Não ( )			
Você se considera uma pessoa estressada?				Sim ( ) Não ( )
Você tem pressão alta/hipertensão?	Não ( )	Há quanto tempo?		Medida da PA: ____/____ mmHg
	Sim ( )			
Você tem dislipidemia (alteração das taxas de colesterol)?	Sim ( )			Não ( )
	Anote os seguintes dados do exame trazido pelo voluntário:			
	Colesterol Total	LDL	HDL	TG
Obesidade	Peso (kg):	Altura:		
Obesidade Central	Medida da circunferência abdominal (cm):			

**3) Investigação sobre o Diabetes:**

Tempo de diagnóstico: \_\_\_\_\_

Glicemia de jejum: \_\_\_\_\_ mg/dL Hemoglobina glicada: \_\_\_\_\_ %

Data do exame: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Glicemia capilar no dia da avaliação: \_\_\_\_\_ mg/dL

#### 4) Medicções em uso

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

Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

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

Em qual horário e local você aplica sua insulina? \_\_\_\_\_

Quais outros medicamentos você utiliza?

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

#### 5) Investigação de outras comorbidades ou eventos agudos anteriores

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

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

( ) Sim ( ) Não

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

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

Apresenta algum problema vascular? ( ) Sim ( ) Não

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

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

#### 6) Investigação de sinais e sintomas relacionados às alterações do sistema cardiorrespiratório

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

Lipotímia – tontura: ( ) Sim ( ) Não Em quais situações: \_\_\_\_\_

Síncope – desmaio: ( ) Sim ( ) Não Em quais situações: \_\_\_\_\_

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Investigação de complicações do diabetes:**

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

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

Periodontite – Inflamação na gengiva ( ) Sim ( ) Não

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

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

Apresenta algum exame? \_\_\_\_\_

**7) Você tem alguma Doença musculoesquelética (por exemplo: artrite, artrose, tendinite, etc...):** ( ) Sim ( ) Não - Qual (is)? \_\_\_\_\_

**8) Você tem alguma outra doença que ainda não me relatou?**

( ) Sim ( ) Não - Qual (is)? \_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_

### **10) Avaliação Sociodemográfica**

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

1. Você estudou até qual série? \_\_\_\_\_.  
Isso totaliza quantos anos de estudo? \_\_\_\_\_ anos  
Qual é o seu grau de escolaridade?

( ) Nunca frequentou a escola

( ) Ensino médio completo

( ) Não alfabetizado

( ) Ensino superior incompleto



6. Você precisou de suporte de oxigênio? Sim ( ) Não ( )

Por quanto tempo? \_\_\_\_\_

7. Você teve algum ou alguns dos sintomas relacionado à COVID- 19? Sim ( ) Não ( )

Se sim, assinale quais deles:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Fadiga (cansaço)          | <input type="checkbox"/> Dor articular                                 |
| <input type="checkbox"/> Cefaleia (dor de cabeça)  | <input type="checkbox"/> Tosse   |
| <input type="checkbox"/> Dispneia (falta de ar)    | <input type="checkbox"/> Sudorese (transpiração em excesso)            |
| <input type="checkbox"/> Queda de cabelo           | <input type="checkbox"/> Náusea  |
| <input type="checkbox"/> Déficit de atenção        | <input type="checkbox"/> Dor torácica (dor no peito)                   |
| <input type="checkbox"/> Anosmia (perda de olfato) | <input type="checkbox"/> Polipneia pós atividade (respiração ofegante) |
| <input type="checkbox"/> Outro _____               |  |

Ainda tem algum sintoma? Sim ( ) Não ( ) Qual (s)? \_\_\_\_\_

8. Você já se vacinou contra a COVID- 19? Sim ( ) Não ( )

Quantas doses? \_\_\_\_\_

Qual(s) vacina (s)? \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

### 12) Determinar a preensão manual máxima

Medida 1: \_\_\_\_\_ Medida 2 \_\_\_\_\_ Medida 3 \_\_\_\_\_ Valor final (maior medida): \_\_\_\_\_

(As medidas serão realizadas com o participante sentado, posicionado com o ombro levemente aduzido, o cotovelo fletido a 90°, o antebraço em posição neutra e a posição do punho pode variar de 0° a 30° de extensão. O participante deverá manter a preensão por 3 segundos e as medidas serão realizadas com intervalos de 1 minuto)

### 13) Alocação do participante

Grupo 1 (DM/COVID-19): ( )

Grupo 2 (DM não COVID-19): ( )

Não está apto a participar do estudo ( ) Motivo: \_\_\_\_\_

Avaliadores: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE C

### Ficha de avaliação: VFC Repouso/ Testes de Função autonômica

Participante(código): \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Avaliadores: \_\_\_\_\_

- Restrição à cafeína (12 horas): ( ) sim ( ) não - Horário da última ingestão: \_\_\_\_\_
- Restrição ao álcool (24 horas): ( ) sim ( ) não - Horário da última ingestão: \_\_\_\_\_
- Restrição a exercícios físicos extenuantes (24 horas): ( ) sim ( ) não - Tempo, tipo e duração do exercício: \_\_\_\_\_
- Horário da última refeição: \_\_\_\_\_ Teve boa noite de sono ( ) sim ( ) não

**(1) Frequência respiratória em repouso (após 10 minutos de repouso):** \_\_\_\_\_

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

#### **(2) VFC Repouso**

Hora de início: \_\_\_\_:\_\_\_\_ Hora final: \_\_\_\_:\_\_\_\_ Duração: \_\_\_\_:\_\_\_\_

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

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

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

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

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

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

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

- Finalizar a gravação dos iRR

- Hora de início: \_\_\_\_:\_\_\_\_ Hora final: \_\_\_\_:\_\_\_\_ Duração: \_\_\_\_:\_\_\_\_

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

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

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

Resultado (diferença das pressões sistólicas deitado e em pé): \_\_\_\_\_ mmHg

- iRR 15º bpm: \_\_\_\_\_ ms - iRR 16º bpm: \_\_\_\_\_ ms

- iRR 30º bpm: \_\_\_\_\_ ms - iRR 31º bpm: \_\_\_\_\_ ms

- Encurtamento Intervalo iRR entre o 15º e 16º bpm: \_\_\_\_\_ ms

- Alongamento Intervalo iRR entre o 30° e 31° bpm: \_\_\_\_\_ ms
  - Resultado final (Razão 30/15): \_\_\_\_\_ ms

#### (4) Avaliação da frequência cardíaca durante a respiração profunda

Iniciar a gravação dos iRR e aguardar 20 seg

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

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

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

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

- Iniciar a gravação dos iRR e aguardar 30 seg

Manobra 1:

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

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

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

Manobra 2:

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

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

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

Manobra 3:

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

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

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

- Hora de início: \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ Hora final: \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ Duração: \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_

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

- Resultado final (média das três tentativas): \_\_\_\_\_ ms

**(6) Avaliação da pressão arterial à preensão manual sustentada**

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

- Iniciar a gravação dos iRR e aguardar 30 seg
- Realizar três medidas sequenciais da PA no braço não dominante, pelo método auscultatório, com o voluntário sentado e anotar os valores aferidos abaixo.
- Medida 1: \_\_\_\_\_ mmHg
- Medida 2: \_\_\_\_\_ mmHg
- Medida 3: \_\_\_\_\_ mmHg

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

- Medida 1: \_\_\_\_\_ mmHg

- Medida 2: \_\_\_\_\_ mmHg

- Medida 3: \_\_\_\_\_ mmHg

- Finalizar a gravação do iRR

- Hora de início: \_\_\_\_:\_\_\_\_ Hora final: \_\_\_\_:\_\_\_\_ Duração: \_\_\_\_:\_\_\_\_

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

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

## APÊNDICE D

### INCREMENTAL SHUTTLE WALKING TEST

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Horário: \_\_\_\_\_

Código: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ anos Sexo: ( ) M ( ) F

Altura: \_\_\_\_\_ cm Massa corporal: \_\_\_\_\_ Kg Glicemia: \_\_\_\_\_ mg/dL

FC máxima prevista [210 - (0,65 x idade)]: \_\_\_\_\_ bpm → 85% \_\_\_\_\_ bpm

Fórmula ISWT prev:  $347,7 - (7,2 \times \text{idade (anos)}) - (3 \times \text{peso (kg)}) + (472,3 \times \text{altura (m)}) + (137,2 \times \text{sexo}^*)$  (\*atribuir 1 para o sexo masculino e 0 para o sexo feminino)

Previsto = \_\_\_\_\_ metros Uso de insulina: \_\_\_\_\_

Iniciar a gravação dos intervalos RR com participante sentado, antes de realizar as medidas iniciais. Minuto e segundo em que o teste iniciou: \_\_\_\_:\_\_\_\_

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

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

Tempo total do teste: \_\_\_\_\_

Motivo de interrupção: \_\_\_\_\_

Obs: \_\_\_\_\_

**Minuto e segundo que o teste terminou: \_\_\_\_ : \_\_\_\_**

**Após 5 minutos do término do teste finalizar a gravação dos Intervalos RR e anotar:**

Hora de início: \_\_\_\_ : \_\_\_\_      Hora final: \_\_\_\_ : \_\_\_\_      Duração: \_\_\_\_ : \_\_\_\_

**Avaliadores: \_\_\_\_\_**

## ANEXO A

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Modulação e função autonômica cardíaca em pessoas com diabetes mellitus um ano ou mais após o diagnóstico de COVID-19

**Pesquisador:** Lilian Pinto da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 58643922.1.0000.5147

**Instituição Proponente:** Faculdade de Fisioterapia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.442.984

## Apresentação do Projeto:

As informações elencadas neste campo foram retiradas do arquivo "Informações Básicas do Projeto"

"O diabetes pode favorecer o surgimento de alterações autonômicas, como a neuropatia autonômica cardíaca que está relacionada à maior risco cardiovascular e mortalidade. As chances de desenvolver neuropatia autonômica são ainda maiores quando o diabetes é associado à outras comorbidades e ao controle glicêmico ruim. É conhecido que algumas doenças, como a COVID-19, podem causar descontrole do diabetes e complicações da condição clínica de pessoas com diabetes, que podem estar associados com disfunções autonômicas a longo prazo. Ainda faltam informações sobre a ação conjunta do diabetes e da covid-19 sobre o sistema nervoso autônomo cardíaco e se a COVID-19 pode exacerbar a disfunção autonômica cardíaca em pessoas com diabetes. Sendo assim, será realizado um estudo observacional com desenho caso-controle transversal incluindo 60 indivíduos com diagnóstico prévio de diabetes mellitus tipo 1 e/ou tipo 2, com e sem histórico de COVID-19. Serão avaliadas a modulação e a função autonômica cardíacas por meio de medidas de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em repouso e na recuperação pós-exercício; da frequência cardíaca de recuperação pós-exercício e de testes de reflexos autonômicos cardiovasculares. Os dados coletados serão armazenados e analisados utilizando o software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 26.0. A análise descritiva dos dados categóricos será apresentada como frequência absoluta e relativa e a dos dados numéricos

**Endereço:** JOSE LOURENCO KELMER S/N  
**Bairro:** SAO PEDRO **CEP:** 36.036-900  
**UF:** MG **Município:** JUIZ DE FORA  
**Telefone:** (32)2102-3788 **E-mail:** cep.propp@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 5.442.984

como medidas de tendência central e dispersão. A comparação de variáveis categóricas entre os dois grupos será realizada por meio do teste qui-quadrado. A comparação de variáveis numéricas entre os dois grupos será realizada por meio do teste t para amostras independentes ou do teste de Mann-Whitney a depender a distribuição dos dados. Para todos os testes estatísticos será adotado um nível de significância de 5%..”

**Objetivo da Pesquisa:**

As informações elencadas neste campo foram retiradas do arquivo “Informações Básicas do Projeto”  
 “Objetivo Primário: Avaliar se, a longo prazo, indivíduos com DM que tiveram COVID- 19, apresentam prejuízos na modulação e função autonômica cardíaca quando comparados à indivíduos com DM sem histórico de COVID- 19. Objetivo Secundário: Avaliar se indivíduos com DM que necessitaram de internação hospitalar devido à COVID-19 apresentam modulação e função autonômica cardíaca diferentes daqueles que não tiveram esta necessidade”

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

As informações elencadas neste campo foram retiradas do arquivo “Informações Básicas do Projeto”  
 “Riscos: Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em riscos mínimos semelhantes aos de atividades cotidianas. Antes do início dos testes físicos serão realizadas as medidas de PA e glicemia capilar, e durante e após a realização dos mesmos serão monitoradas a glicemia capilar, FC e PA, oferecendo maior segurança na realização destes. Havendo alguma contraindicação para a prática de tais testes, estes não serão realizados naquele momento. Na avaliação que envolve aplicação de questionários, os riscos são relacionados ao constrangimento diante das perguntas. Caso ocorra qualquer constrangimento diante das perguntas do questionário aplicado, o participante poderá optar por não responder ou interromper sua participação no estudo a qualquer momento sem necessidade de explicação ou justificativa. Para minimizar possíveis riscos os avaliadores serão previamente treinados e familiarizados com todos os instrumentos e procedimentos da coleta. Benefícios: A pesquisa contribuirá para conhecer melhor os desfechos da modulação e função autonômica cardíaca em indivíduos com diabetes após um ano do diagnóstico de COVID- 19, contribuindo dessa forma, para melhor abordagem e melhor prescrição de tratamento para esta população.”

**Endereço:** JOSE LOURENCO KELMER S/N  
**Bairro:** SAO PEDRO **CEP:** 36.036-900  
**UF:** MG **Município:** JUIZ DE FORA  
**Telefone:** (32)2102-3788 **E-mail:** cep.propp@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 5.442.984

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

##### **Apresentação do projeto**

O(s) pesquisador(es) apresenta(m) titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa

Apresenta(m) comprovante do Currículo Lattes do pesquisador principal e dos demais participantes.

O estudo proposto apresenta pertinência e valor científico.

O objeto de estudo está bem delineado, descreve as bases científicas que justificam o estudo, estando de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, item III.

##### **Objetivo da pesquisa**

A análise desse item tem como base as atribuições definidas na Norma Operacional

CNS 001 de 2013, item 3.4.1 – 4. Os objetivos da pesquisa estão claros, bem delineados e compatíveis com a proposta.

##### **Avaliação dos riscos e benefícios**

A análise desse item tem como base as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, itens III; III.2 e V. Riscos e benefícios descritos estão em conformidade com a natureza e propósitos da pesquisa. O risco que o projeto apresenta é caracterizado como risco mínimo, e o pesquisador apresenta estratégias para minimizá-los.

##### **Metodologia, referências bibliográficas, cronograma e orçamento**

A Resolução CNS 466 de 2012, itens IV.6, II.11 e XI.2; a Norma Operacional CNS 001 de 2013, itens 3.3 - f e 3.4.1-6, 8, 9, 10 e 11; o Manual Operacional para CEPS item VI – c, dispõem sobre Metodologia, Referências Bibliográficas, Cronograma e Orçamento.

• A metodologia é compatível com o(s) objetivo(s) proposto(s) e informa

• tipo de estudo;

• número de participantes;

• tipo de análise

• Critérios de inclusão e exclusão

• procedimentos que serão utilizados;

• modo de coleta de dados

• forma de recrutamento, abordagem e consentimento livre e esclarecido

**Endereço:** JOSE LOURENCO KELMER S/N

**Bairro:** SAO PEDRO

**CEP:** 36.036-900

**UF:** MG **Município:** JUIZ DE FORA

**Telefone:** (32)2102-3788

**E-mail:** cep.propp@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 5.442.984

- cuidados éticos

As referências bibliográficas são atuais, sustentam os objetivos do estudo e seguem uma normatização

- O cronograma mostra
- o agendamento das diversas etapas da pesquisa
- Informa que a coleta de dados ocorrerá após aprovação do projeto pelo comitê.
- O orçamento
- lista a relação detalhada dos custos da pesquisa
- apresenta o responsável pelo financiamento

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Quanto ao TCLE , normatizado pela Resolução CNS 466 de 2012, itens IV letra b; IV.3 letras a,b,d,e,f,g e h; IV. 5 letra d e XI.2 letra f

Está em linguagem adequada, de fácil compreensão

Apresenta justificativa e objetivos

Descreve os procedimentos

Apresenta campo para a identificação dos participantes

Informa que uma das vias do TCLE deverá ser entregue ao participante

Assegura liberdade do participante recusar ou retirar o consentimento sem penalidades

Garante sigilo e anonimato

Explicita

o Riscos e desconfortos esperados

- Indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa

o Forma de contato com o CEP

o O arquivamento do material coletado pelo período mínimo de 5 anos

o Forma de contato com o pesquisador

- • O instrumento de coleta de dados é pertinente aos objetivos delineados, traz algumas situações constrangedoras, e o pesquisador apresenta estratégias para minimizar este constrangimento.

**Endereço:** JOSE LOURENÇO KELMER S/N  
**Bairro:** SAO PEDRO **CEP:** 36.036-900  
**UF:** MG **Município:** JUIZ DE FORA  
**Telefone:** (32)2102-3788 **E-mail:** cep.propp@ufjf.edu.br

Continuação do Parecer: 5.442.984

• • A Folha de Rosto e a Declaração de Infraestrutura e de Concordância são normatizadas, respectivamente, pela Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra a e 3.4.1 item 16 e Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra h. O protocolo de pesquisa está configurado adequadamente, apresenta Folha De Rosto e Declaração de Infraestrutura devidamente preenchidas, assinadas pelo responsável e, portanto, de acordo com as disposições definidas na regulamentação citada.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto está bem estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia de forma clara e objetiva, e se apresenta em consonância com os princípios norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na Resolução 466/12 do CNS e na Norma Operacional N° 001/2013 CNS. Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFJF manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto. Data prevista para o término da pesquisa: agosto de 2023.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12 e com a Norma Operacional N°001/2013 CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa proposto. Vale lembrar ao pesquisador responsável pelo projeto, o compromisso de envio ao CEP de relatórios parciais e/ou total de sua pesquisa informando o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1932103.pdf	09/05/2022 23:28:03		Aceito
Outros	anexos_apendices.docx	09/05/2022 23:13:00	Lilian Pinto da Silva	Aceito
Outros	Tiago_CVLattes.pdf	09/05/2022 23:10:58	Lilian Pinto da Silva	Aceito
Outros	Camila_CVLattes.pdf	09/05/2022 23:10:34	Lilian Pinto da Silva	Aceito
Outros	Lilian_CVLattes.pdf	09/05/2022	Lilian Pinto da Silva	Aceito

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N  
Bairro: SAO PEDRO CEP: 36.036-900  
UF: MG Município: JUIZ DE FORA  
Telefone: (32)2102-3788 E-mail: cep.propp@ufjf.edu.br

Continuação do Parecer: 5.442.984

Outros	Lilian_CVLattes.pdf	23:08:55	Lilian Pinto da Silva	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	09/05/2022 23:08:23	Lilian Pinto da Silva	Aceito
Declaração de concordância	Termo_de_sigilo.pdf	09/05/2022 16:48:19	Lilian Pinto da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_concordancia.pdf	09/05/2022 16:48:03	Lilian Pinto da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	09/05/2022 16:47:49	Lilian Pinto da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO_Camila.docx	09/05/2022 16:46:53	Lilian Pinto da Silva	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

JUIZ DE FORA, 01 de Junho de 2022

---

**Assinado por:  
Jubel Barreto  
(Coordenador(a))**

**Endereço:** JOSE LOURENCO KELMER S/N  
**Bairro:** SAO PEDRO **CEP:** 36.036-900  
**UF:** MG **Município:** JUIZ DE FORA  
**Telefone:** (32)2102-3788 **E-mail:** cep.propp@ufjf.edu.br

## ANEXO B

## QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

## FORMA CURTA

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: F ( ) M ( )

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

Quantas horas você trabalha por dia: \_\_\_\_\_

Quantos anos completos você estudou: \_\_\_\_\_

De forma geral sua saúde está: ( ) Excelente ( ) Muito boa ( ) Boa ( ) Regular ( ) Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender quão ativos nos somos em relação a pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **NORMAL**, **USUAL** ou **HABITUAL**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes.

Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo.

Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre-se que:

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

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

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginastica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar **BASTANTE** ou aumentem **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

Dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

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

Horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

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

Dias \_\_\_\_\_ por SEMANA ( ) Nenhum

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

Horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

Dias \_\_\_\_\_ por SEMANA ( ) Nenhum

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

Horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

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

Quanto tempo por dia você fica sentado em um dia da semana?

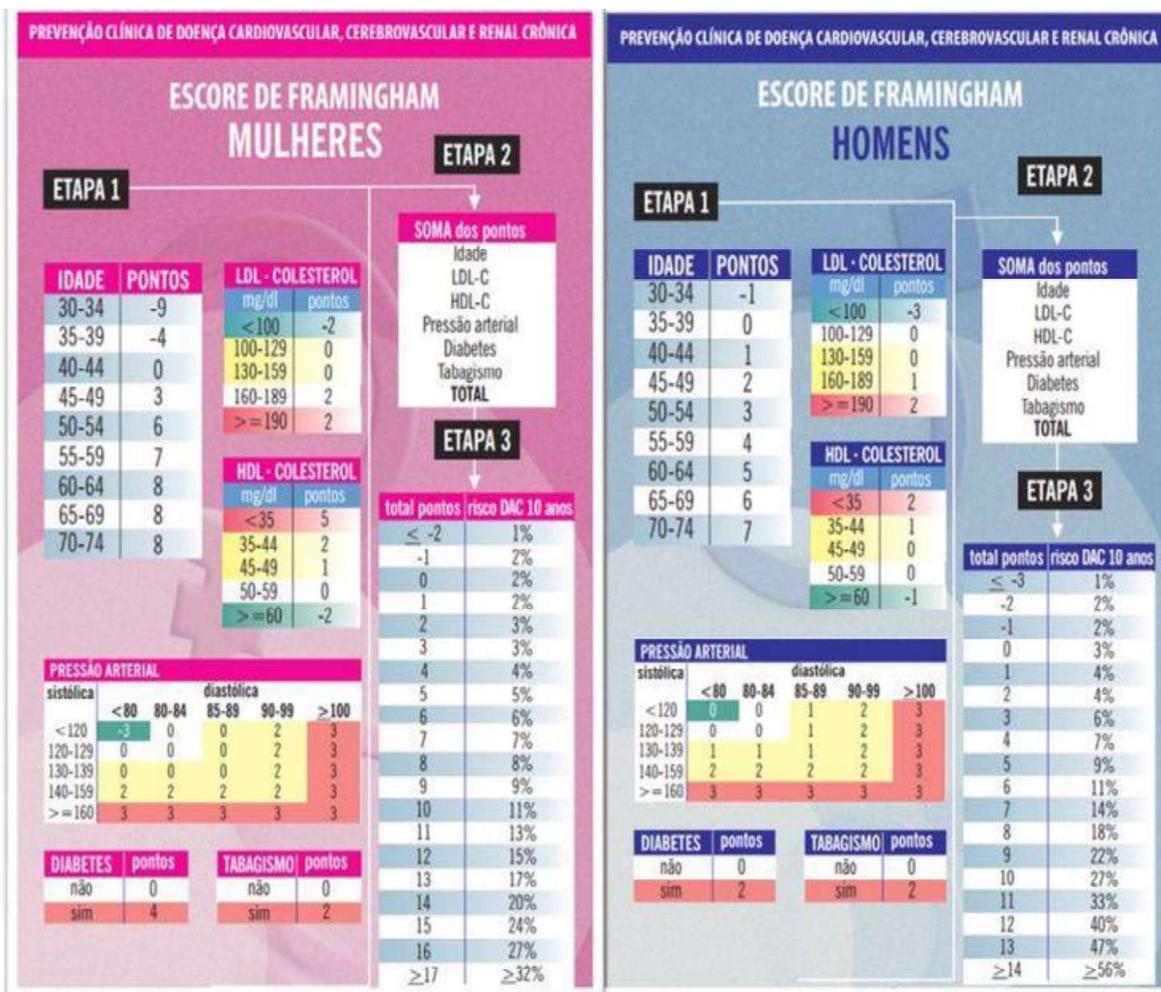
Horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

4b. Quanto tempo por dia você fica sentado no final de semana?

Horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

## ANEXO C

## ESCORE DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR DE FRAMINGHAM



FONTE : Brasil. Ministério da Saúde, Caderno de Atenção Básica nº 29, 2010.