

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 10/01/2021.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE RIO CLARO



**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO HUMANO E
TECNOLOGIAS**

**TESTES AUTONÔMICOS E EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO ISOMÉTRICO
SOBRE A FREQUÊNCIA CARDÍACA E A MODULAÇÃO PARASSIMPÁTICA DE
PESSOAS COM DIABETES DO TIPO 2**

PAULINE ROMUALDO COGO

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Desenvolvimento Humano e Tecnologias.

MARÇO - 2019



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE RIO CLARO



PAULINE ROMUALDO COGO

**TESTES AUTONÔMICOS E EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO ISOMÉTRICO
SOBRE A FREQUÊNCIA CARDÍACA E A MODULAÇÃO PARASSIMPÁTICA DE
PESSOAS COM DIABETES DO TIPO 2**

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Desenvolvimento Humano e Tecnologias.

Orientador: Prof. Dr. Robison José Quitério

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Federighi Baisi Chagas

RIO CLARO – SP

2019

C676t Cogo, Pauline Romualdo
Testes autonômicos e efeito agudo do exercício isométrico sobre a frequência cardíaca e a modulação parassimpática de pessoas com Diabetes do tipo 2 / Pauline Romualdo Cogo. -- Rio Claro, 2019
89 p. : tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências, Rio Claro
Orientador: Robison José Quitério
Coorientador: Eduardo Federighi Baisi Chagas

1. Diabetes Mellitus. 2. Sistema nervoso autônomo. 3. Frequência cardíaca. 4. Exercício. 5. Sistema nervoso parassimpático. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências, Rio Claro. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Testes autonômicos e efeito agudo do exercício isométrico sobre a frequência cardíaca e a modulação parassimpática de pessoas com diabetes do tipo 2

AUTORA: PAULINE ROMUALDO COGO

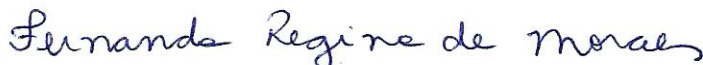
ORIENTADOR: ROBISON JOSÉ QUITÉRIO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em DESENVOLVIMENTO HUMANO E TECNOLOGIAS, área: Tecnologias nas Dinâmicas Corporais pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. ROBISON JOSÉ QUITÉRIO

Departamento de Fisioterapia e Terapia Ocupacional / UNESP - Faculdade de Filosofia e Ciências de Marília - SP



Profa. Dra. FERNANDA REGINA DE MORAES

Departamento de Ciências da Saúde / UNIUBE - Universidade de Uberaba - MG



Profa. Dra. MÁRCIA MARIA FAGANELLO MITSUYA

Departamento de Fisioterapia e Terapia Ocupacional / UNESP - Faculdade de Filosofia e Ciências de Marília - SP

Rio Claro, 10 de janeiro de 2019

Dedico este trabalho aos meus pais Paulo e Celisa.

*Por todo o tempo, dedicação, apoio e amor que me
prestaram em todas as fases de minha vida.*

Amo muito vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por guiar meus passos e por todas as bênçãos que me concedeu desde minha concepção.

Aos meus pais, Paulo e Celisa, minha mais profunda e sincera gratidão. Vocês são meu exemplo de família, dedicação, trabalho, responsabilidade, amor, paciência e equilíbrio, amo vocês incondicionalmente. Agradecê-los por ter me dado a vida não é suficiente, pois, foi a forma como me criaram que fez com que eu me tornasse o ser humano e a profissional que sou hoje.

Agradeço ao meu irmão, Alexandre, por sua preocupação com meu bem estar e pelas vezes que me ajudou a ficar em paz com minhas escolhas, obrigada por ser meu companheiro desde a infância, sei que posso contar contigo para tudo, sempre.

Agradeço ao meu noivo, Bruno, por todo o amor e carinho que demonstra por mim e pelo apoio às minhas decisões, você é meu parceiro de todas as horas, obrigada por acreditar em mim, e por me fazer acreditar também.

Muito obrigada a todos os integrantes do Laboratório de Investigação em Biocomunicação, Exercício Físico e Função Autonômica (LIBEM), tenho muito orgulho de fazer parte deste grupo, nosso espírito de equipe é raridade e precisa ser preservado.

Agradeço aos meus companheiros de laboratório, Angélica, Cristiano e Pedro Henrique, que estavam diretamente envolvidos com este projeto. Os conhecimentos técnicos e teóricos que compartilhamos tornaram este trabalho possível. E os momentos bons em que éramos apenas um grupo de amigos “jogando conversa fora” fez esses anos ficarem mais leves.

Muito obrigada aos meus companheiros de viagem, Mariana, Glauco, Jéssica e Daniel, vocês foram parceiros demais durante as disciplinas, e tornaram nossas viagens mais animadas e menos cansativas.

Agradeço ao meu companheiro de laboratório e coorientador, Eduardo, por compartilhar seus conhecimentos em estatística comigo e com todo o grupo, e também por me ajudar a lapidar e aprimorar este estudo.

Agradeço ao meu orientador, Robison, por abrir as portas do laboratório para mim, ainda na graduação, e me incentivar a vencer minhas inseguranças para crescer como profissional e pesquisadora. A dedicação e amor com que o senhor ensina e fala sobre o seu trabalho me inspira. Sua forma humana e terna de lidar com as situações e com as pessoas me fez crescer como ser humano. Nesses anos todos como sua orientanda considero que evolui muito como profissional e como pessoa.

Agradeço imensamente a todos os voluntários do meu trabalho e à unidade básica de saúde Alto Cafezal pela parceria e encaminhamento de muitas pessoas, nada seria possível sem vocês.

Expresso também meus agradecimentos aos funcionários da Unesp, que em muitos momentos foram prestativos para a solução de problemas técnicos e de logística que eventualmente ocorreram, e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP: 2015/06482-2) pelo financiamento desta pesquisa.

Enfim, agradeço a todas as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente para o desenvolvimento deste projeto.

*“Somos o que repetidamente fazemos. A excelência, portanto,
não é um feito, mas um hábito.”*

(Aristóteles)

RESUMO

Introdução: A Diabetes *Mellitus* do tipo 2 (DM2) pode levar à disfunções no sistema nervoso autônomo (SNA), que contribuem para o aparecimento de comorbidades no sistema cardiocirculatório. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e os testes sugeridos por Ewing et al., (1985) são ferramentas muito utilizadas nos dias atuais para a avaliação da integridade desse sistema. Além disso, tem sido verificado que indivíduos com DM2 apresentam déficits nas respostas da frequência cardíaca (FC) durante exercício físico, associados às disfunções do SNA. **Objetivo:** Investigar o desempenho de diabéticos nos testes de função autonômica, a modulação autonômica de repouso e os ajustes parassimpáticos e da FC que ocorrem durante o exercício isométrico de preensão palmar. **Metodologia:** A amostra foi composta por indivíduos de ambos os sexos, acima de 40 anos, divididos em dois grupos: com e sem DM2. Foram aplicados quatro testes provocativos propostos por Ewing et al., 1985, sendo um modificado. A coleta da VFC de repouso foi realizada por 20 minutos consecutivos, em decúbito dorsal, foram selecionados 256 pontos para o cálculo dos índices temporais, espectrais e simbólicos. Os indivíduos realizaram contração isométrica voluntária durante um minuto com intensidades de 10, 20, 30, 40 e 50% da carga máxima, sendo utilizados os índices parassimpáticos RMSSD, SD1 e a FC para análise. **Resultados:** As respostas dos testes autonômicos, os índices lineares e simbólicos da VFC de repouso e os obtidos durante o exercício foram similares (p -valor $> 0,05$), também não foi encontrada associação da VFC de repouso com os testes aplicados a os ajustes parassimpáticos do exercício. **Conclusão:** Não foram evidenciadas diferenças entre os grupos na modulação de repouso, nas respostas aos testes autonômicos e nos ajuste parassimpáticos e da FC no exercício, bem como, qualquer associação significativa entre as variáveis estudadas.

Palavras chave: Diabetes Mellitus. Sistema Nervoso Autônomo. Frequência Cardíaca. Exercício. Sistema Nervoso Parassimpático.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus type 2 (DM2) can lead to dysfunction in the autonomic nervous system (ANS), which contributes to the appearance of comorbidities in the cardiocirculatory system. The heart rate variability (HRV) and the tests suggested by Ewing et al. (1985) are currently widely used tools for assessing the integrity of this system. In addition, it has been verified that individuals with DM2 present deficits in heart rate (HR) responses during exercise, associated with ANS dysfunctions. **Objective:** To investigate the performance of diabetics in the autonomic function tests, the autonomic modulation at rest and the parasympathetic and HR adjustments that occur during isometric handgrip exercise. **Methodology:** The sample consisted of individuals of both sexes, over 40 years old, divided into two groups: with and without DM2. Four provocative tests proposed by Ewing et al., 1985 were applied, being one modified. The collection of resting HRV was performed for 20 consecutive minutes in dorsal decubitus, 256 points were selected for the calculation of temporal, spectral and symbolic indexes. The subjects underwent voluntary isometric contraction for one minute with intensities of 10, 20, 30, 40 and 50% of maximum load, using the parasympathetic indexes RMSSD, SD1 and HR for analysis. **Results:** The responses of the autonomic tests, the linear and symbolic indexes of the HRV at rest and those obtained during exercise were similar ($p\text{-value} > 0.05$); neither was HRV at rest associated with the tests applied to the parasympathetic adjustments of the exercise. **Conclusion:** There were no differences between the groups in resting modulation, in the responses to the autonomic tests and in the parasympathetic and HR adjustments in the exercise, as well as any significant association between the studied variables.

Keywords: Diabetes Mellitus. Autonomic Nervous System. Heart rate. Exercise. Parasympathetic Nervous System.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores limites para classificação da função autonômica.....	34
Tabela 2: Resultados da idade, medidas antropométricas e exames laboratoriais.....	41
Tabela 3: Distribuição de frequência do uso de medicamentos.....	42
Tabela 4: Valores quantitativos do desempenho nos testes de função autonômica.....	43
Tabela 5: Distribuição de frequência de desempenho nos testes de função autonômica.....	44
Tabela 6: Índices da variabilidade da frequência cardíaca de repouso.....	45
Tabela 7: Resultados da idade, medidas antropométricas e exames laboratoriais.....	55
Tabela 8: Distribuição de frequência do uso de medicamentos.....	56
Tabela 9: Índices da variabilidade da frequência cardíaca de repouso.....	57
Tabela 10: Respostas das variáveis hemodinâmicas e índices parassimpáticos da frequência cardíaca durante o exercício isométrico progressivo.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

0V	Padrão simbólico sem variação
1V	Padrão simbólico com uma variação
2LV	Padrão simbólico com duas variações iguais
2UV	Padrão simbólico com duas variações diferentes
CIVM	Contração isométrica voluntária máxima
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DC	Débito cardíaco
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
FC	Frequência cardíaca
HDL-C	Lipoproteína de alta densidade colesterol
HF	Alta frequência
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IMC	Índice de massa corporal
iRR	Intervalo em milissegundos entre as ondas R do sinal elétrico cardíaco
LA	Limiar de anaerobiose
LDL-C	Lipoproteína de baixa densidade colesterol
LF	Baixa frequência
MASR	Manobra para acentuar a arritmia sinusal respiratória
MPA	Manobra postural ativa
MV	Manobra de Valsalva
NA	Neuropatia autonômica

NAC	Neuropatia autonômica cardíaca
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PI	Pressão intratorácica
pNN50%	Porcentagem dos iRR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms
RMSSD	Quadrado das diferenças entre iRR normais adjacentes, em um intervalo de tempo
RV	Retorno venoso
RVP	Resistência vascular periférica
SD1	Desvio padrão das distâncias dos pontos à diagonal $y = x$
SD2	Desvio padrão das distâncias dos pontos à reta $y = -x + RR_m$, onde RR_m é a média dos Irr
SE	Entropia de Shannon
SNA	Sistema nervoso autônomo
TG	Triglicérides
TPP	Teste de preensão palmar
VE	Volume de ejeção
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

APÊNDICES

1. Apêndice 1: Termo de consentimento livre esclarecido.....	71
2. Apêndice 2: Anamnese.....	74
3. Apêndice 3: Medidas antropométricas e composição corporal.....	79
4. Apêndice 4: Avaliação da função autonômica cardíaca.....	83

ANEXO

1. Anexo 1: Questionário de atividade física habitual (Baecke).....	86
--	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1. Diabetes <i>Mellitus</i>	17
2.2. Sistema nervoso autônomo e Diabetes <i>Mellitus</i>	19
2.3. Testes de função autonômica	20
2.3.1. Manobra postural ativa	20
2.3.2. Manobra para acentuar a arritmia sinusal respiratória.....	21
2.3.3. Manobra de Valsalva	22
2.3.4. Teste de preensão palmar	23
2.4. Exercício isométrico e Diabetes <i>Mellitus</i>	24
3. OBJETIVOS	26
4. METODOLOGIA.....	26
4.1. Amostra	26
4.2. Local	27
4.3. Aspectos éticos	27
4.4. Critérios de seleção	27
4.5. Procedimentos gerais	28
4.6. Anamnese e avaliação física.....	28
4.7. Registro da frequência cardíaca, intervalos R-R e análise da modulação autonômica cardíaca em repouso	30
4.8. Testes de função autonômica	32
4.9. Teste de contração isométrica voluntária máxima e exercício com cargas submáxima	34
5. ARTIGOS	36
5.1. Artigo 1: Complexidade da frequência cardíaca e função autonômica de diabéticos do tipo 2	36
5.2. Artigo 2: Complexidade e ajustes parassimpáticos da frequência cardíaca de diabéticos do tipo 2 durante contração isométrica incremental	48
6. REFERÊNCIAS.....	61

1. INTRODUÇÃO

Diabetes *Mellitus* do tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica marcada pela hiperglicemia, causada pela resistência à ação da insulina, hormônio anabólico (estimula a síntese proteica), secretado pelo pâncreas e responsável por manter a homeostase do organismo, aumentando a captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo (CARVALHEIRA; ZECCHI; SAAD, 2002).

A DM2 está intimamente ligada à obesidade e ao sedentarismo, tendo como principais sintomas, polidipsia (excesso de sede), poliúria (excesso de urina), perda de peso repentina, vista embaçada ou perda visual (SBD 2017-2018).

Em longo prazo a Diabetes *Mellitus* (DM) pode causar alterações micro e macrovasculares, que levam à disfunção de vários órgãos, incluindo o sistema nervoso autônomo (SNA) (MOLITCH et al., 2004; DIMITROPOULOS; TAHRANI; STEVENS, 2014). As fibras parassimpáticas, responsáveis por estimular as células- β do pâncreas a liberar insulina, em resposta aos altos níveis de glicose sanguínea, sofrem danos em sua parte periférica, diminuindo a produção desse hormônio. Por outro lado, o simpático aumenta a sua atividade, fazendo com que o transporte de glicose do sangue para as células musculares seja deficiente. (LANDSBERG, 1986; VANNINEN et al., 1993; VAN DE BORNE et al., 1999).

Essas disfunções no SNA, muitas vezes negligenciadas, podem contribuir para o aparecimento de várias comorbidades, que atingem principalmente o sistema cardiocirculatório (PASCHOAL et al., 2006; DIMITROPOULOS; TAHRANI; STEVENS, 2014).

Em virtude do grande impacto socioeconômico e sobre a saúde, há décadas a ciência vem produzindo investigações clínicas e epidemiológicas relativas à neuropatia autonômica (NA), através de testes simples e não invasivos (MONTANO et al., 1994; TULPPO et al., 2001; FU et al., 2002; TULPPO, 2005; PIIRA; HUIKURI; TULPPO, 2011), que oferecem

evidências científicas para a detecção e monitoramento da função autonômica desses indivíduos (EWING, 1978; CLARKE; EWING; CAMPBELL, 1979).

Um dos métodos utilizados para estudo do SNA é a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), técnica simples e não invasiva que analisa os intervalos entre as ondas R (iRR) do eletrocardiograma (VANDERLEI et al., 2009). Uma baixa VFC indica função autonômica prejudicada, porque prediz que o sistema do indivíduo é incapaz de se adaptar de forma rápida a estímulos provocativos, o que aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e dobra o risco de mortalidade em diabéticos do tipo 2 (GERRITSEN et.al., 2001).

Um dos métodos mais recentes de análise da VFC é a análise simbólica, que vem ganhando destaque por considerar que os mecanismos de regulação cardiovascular se comportam de modo não linear, portanto, são complexos e pouco previsíveis. Esse tipo de análise possibilita a quantificação da complexidade do sistema ao identificar os padrões de resposta que se repetem, ou não, em um indivíduo. (PORTA et al., 2009).

O SNA desempenha um papel crítico ao mediar os ajustes do sistema cardiocirculatório para atender as demandas do músculo esquelético ativo. O comando central, através de centros motores do cérebro, ativa paralelamente o sistema motor e o SNA. Enquanto o comando periférico, mecanismo neural reflexo, relaciona-se com as atividades mecânicas e metabólicas do músculo em contração (MITCHELL et al., 1983; WILLIAMSON; FADEL; MITCHELL, 2006; QUITÉRIO et al., 2011; MATSUKAWA, 2012; MITCHELL, 2012). Esses comandos interagem entre si e determinam mudanças nos níveis de atividade autonômica do coração e dos vasos sanguíneos (MITCHELL, 1990; O'LEARY, 1996; MITCHELL, 2012) e conseqüentemente, causam ajustes nas respostas da frequência cardíaca (FC), volume de ejeção (VE) e pressão arterial (PA). Portanto, atenção especial tem sido dada às investigações sobre o efeito agudo da contração muscular sobre os ajustes

autonômicos, que podem evidenciar sinais ou sintomas não observáveis em repouso (YAMAMOTO; HUGHSON; PETERSON, 1991; GREGOIRE et al., 1996; TULPPO et al., 1996; TULPPO, 1998; FIGUEROA et al., 2007; SILVA; SKARE, 2012).

Há também uma bateria de testes provocativos, extremamente úteis na aplicação clínica, que avaliam as respostas de FC e PA dos indivíduos, classificando-as como normal, limítrofe e anormal (EWING et al., 1985; EWING, CAMPBELL; CLARKE, 1981). Esta bateria foi eficiente na detecção de neuropatia autonômica cardíaca (NAC) em diabéticos do tipo 2, o que é extremamente importante, visto que a NAC é uma complicação muito prevalente que ainda está entre as menos compreendidas e diagnosticadas na população diabética (ROLIM et al., 2008; JYOTSNA et al., 2009; SUKLA et al., 2016). Portanto, é de suma importância que estudos que evidenciem a confiabilidade desses testes sejam realizados, porque este é um método não invasivo de fácil aplicação e baixo custo, capaz de diagnosticar a NAC em sua fase assintomática, o que melhora o efeito do tratamento.

6. REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO C. G. S et al. Respostas hemodinâmicas a um protocolo de treinamento isométrico de preensão palmar. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 97, n. 5, p. 413-419, 2011.
2. BANTHIA, S. et al. Detection of cardiovascular autonomic neuropathy using exercise testing in patients with type 2 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 27, n. 1, p. 64-69, 2013.
3. BENICHO, T. et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 13, n. 4, p. e0195166, 2018.
4. BERNARDI, L; BIANCHI, L. Integrated cardio-respiratory control: insight in diabetes. **Current diabetes reports**, v. 16, n. 11, p. 107, 2016.
5. BOULTON, A, J. M. et al. Diabetic neuropathies. **Diabetes care**, v. 28, n. 4, p. 956-962, 2005.
6. BROOKS, G. A. Current concepts in lactate exchange. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 23, n. 8, p. 859-906, 1991.
7. CAMM, A. J. et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use, Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043-1065, 1996.
8. CARVALHEIRA. J. B. C; ZECCHIN. H. G.; SAAD. M. J. A. Vias de sinalização da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 46, n. 4, p. 419-425, 2002.

9. CASTRO, C. L. B; NÓBREGA, A. C. L; ARAÚJO, C. G. S. Testes Autonômicos Cardiovasculares. Uma Revisão Crítica, Parte 11. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 59, n, 2, p. 152, 1992.
10. CAVALCANTI, M. D. S. et al. Resposta da variabilidade da frequência cardíaca e glicemia durante o exercício incremental. **Brazilian Journal of Biomotricity**, v. 4, n. 4, p. 256-265, 2010.
11. CHA. S. et al. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy predicts recurrent cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes. **PloS one**. v. 11, n. 10, p. e0164807, 2016.
12. CLARKE, B. F; EWING D. J; CAMPBELL, I. W. Diabetic autonomic neuropathy, **Diabetologia**. v. 17, p. 195-212, 1979.
13. DENADAI, B. S. Variabilidade da frequência cardíaca durante exercício de carga constante realizado abaixo e acima do limiar anaeróbio, **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**. v. 16, n. 1, p. 36-41, 1994.
14. DIMITROPOULOS. G; TAHRANI. A. A.; STEVENS. M.J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. **World journal of diabetes**, v. 5, n. 1, p. 17, 2014.
15. EMERY, C. F. et al. Sex and family history of cardiovascular disease influence heart rate variability during stress among healthy adults. **Journal of psychosomatic research**, v. 110, p. 54-60, 2018.
16. EWING, D. J. Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy, **Clinical Science and Molecular Medicine**, v. 55, p. 321-327, 1978
17. EWING, D. J. et,al. The Value of Cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 Years Experience in Diabetes, **Diabetes Care**, v.8, n.5, p.491-498, Set/Out, 1985.

18. EWING, D. J; CAMPBELL, I. W; CLARKE, B. F. Heart rate changes in diabetes mellitus. **The Lancet**, v. 317, n. 8213, p. 183-186, 1981.
19. FIGUEROA, A. et al. Endurance training improves post-exercise cardiac autonomic modulation in obese women with and without type 2 diabetes. **European Journal of Applied Physiology**, v. 100, n. 4, p. 437-444, 2007.
20. FU, Q. et al. Cardiovascular and sympathetic neural responses to handgrip and cold pressor stimuli in humans before, during and after space flight. **Journal of Physiology**. Londres. v. 544, p. 653-664, 2002.
21. GALLO, L. et al., Control of heart rate during exercise in healthy and disease. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 28, n. 11-12, p. 1179-1184, 1995.
22. GALVEZ, J. M. et al. Effect of muscle mass and intensity of isometric contraction on heart rate. **Journal of applied physiology**, v. 88, n. 2, p. 487-492, 2000.
23. GARCIA, L. M. T. et al. Validação de dois questionários para a avaliação da atividade física em adultos. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 18, n. 3, p. 317, 2013.
24. GERRITSEN, J. et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease. **Diabetes care**, v. 24, n. 10, p. 1793-1798, 2001.
25. GLANTZ, S. A. Princípios de Bioestatística, 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014, 306p.
26. GOLDSTEIN, D. S; CHESHIRE, W. P. Beat-to-beat blood pressure and heart rate responses to the Valsalva maneuver. **Clinical Autonomic Research**, v. 27, n. 6, p. 361-367, 2017.
27. GREGOIRE, J. et al. Heart rate variability at rest and exercise: influence of age, gender, and physical training. **Canadian Journal of Applied Physiology**, v. 21, n. 6, p. 455-470, 1996.

28. GUZZETTI, S. et al. Symbolic dynamics of heart rate variability a probe to investigate cardiac autonomic modulation. **Circulation**, v. 112, n. 4, p. 465-470, 2005.
29. IELLAMO, F. Neural mechanisms of cardiovascular regulation during exercise. **Autonomic Neuroscience**, v. 90, n. 1, p. 66-75, 2001.
30. JYOTSNA, V. P. et al. Prevalence and pattern of cardiac autonomic dysfunction in newly detected type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 83, p. 83-88, 2009.
31. KIVINIEMI, A. M. et al. Impact of type 2 diabetes on cardiac autonomic responses to sympathetic stimuli in patients with coronary artery disease. **Autonomic Neuroscience**, v. 179, n. 1, p. 142-147, 2013.
32. KOENIG, J; THAYER, J. F. Sex differences in healthy human heart rate variability: a meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 64, p. 288-310, 2016.
33. LANDSBERG. L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. **Quarterly Journal of Medicine**. v. 61, n. 236, p. 1081-1090, December, 1986.
34. LEITE, P. H. et al. Resposta da frequência cardíaca durante o exercício isométrico de pacientes submetidos à reabilitação cardíaca fase III. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos. v.14, n. 5, p. 383-389, 2010.
35. LEWIS, S. F. et al. Role of muscle mass and mode of contraction in circulatory responses to exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 58, n. 1, p. 146-151, 1985.
36. LIANG, F; LIU, H. Simulation of hemodynamic responses to the Valsalva maneuver: an integrative computational model of the cardiovascular system and the autonomic nervous system, **The Journal of Physiological Sciences**, v. 56, n. 1, p. 45-65, 2006.

37. LUMBERS, E. R; MCCLOSKEY, D. I; POTTER, E. K. Inhibition by angiotensin II of baroreceptor-evoked activity in cardiac vagal efferent nerves in the dog. **The Journal of Physiology**, v. 294, p. 69-80, 1979.
38. MALLIANI, A. The Pattern of Sympathovagal Balance Explored in the Frequency Domain. **News in Physiological Sciences**, v. 14, p. 111-117, jun, 1999.
39. MANZELLA, D. et al. Blood pressure and cardiac autonomic nervous system in obese type 2 diabetic patients: effect of metformin administration. **American journal of hypertension**, v. 17, n. 3, p. 223-227, 2004.
40. MARÃES, V. R. F. S. et al. Identification of anaerobic threshold using heart rate response during dynamic exercise. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, n. 5, p. 731-735, 2005.
41. MATSUKAWA, K. Central command: control of cardiac sympathetic and vagal efferent nerve activity and the arterial baroreflex during spontaneous motor behaviour in animals. **Experimental Physiology**, v. 97, n. 1, p. 20-28, 2012.
42. MENEZES-JUNIOR, A. S; MOREIRA, H. G; DAHER, M. T. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes hipertensos, antes e depois do tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina II. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 83, n. 2, p. 165, 2004.
43. MITCHELL, J. H. et al. The exercise pressor reflex: Its Cardiovascular Effects, Afferent Mechanisms, and Central Pathways. **Annual Review of Physiology**, v. 45, p. 229-242, 1983.
44. MITCHELL, J. H. Neural control of the circulation during exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 22, n. 2, p. 141-154, 1990.
45. MITCHELL, J. H. Neural control of the circulation during exercise: insights from the 1970-1971 Oxford studies. **Experimental Physiology**, v.97, n.1, p.14-19, 2012.

46. MOLITCH, M. E. et al. Nephropathy in diabetes. **Diabetes care**. v. 27, p. S79-83, 2004.
47. MONTANO, N. et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. **Circulation**. v. 90, n. 4, p. 1826-1831, Out, 1994.
48. MOURA-TONELLO, S. C. G et al. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 6, n. 1, p. 13, 2014.
49. MUNOZ, M. L. et al. Validity of (ultra-) short recordings for heart rate variability measurements. **PLoS One**, v. 10, n. 9, p. e0138921, 2015.
50. NDAYISABA, J. P et al. Sex and age effects on cardiovascular autonomic function in healthy adults. **Clinical Autonomic Research**, v. 25, n. 5, p. 317-326, 2015.
51. NGANOU-GNINDJIO, C. N. et al. Poor glycemic control impacts heart rate variability in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross sectional study. **BMC research notes**, v. 11, n. 1, p. 599, 2018.
52. NUMATA, T. et al. Circadian changes of influence of swallowing on heart rate variability with respiratory-phase domain analysis. In: **Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2013 35th Annual International Conference of the IEEE**. IEEE, 2013. p. 5377-5380.
53. O'LEARY, D. S. Heart rate control during exercise by baroreceptors and skeletal muscle afferents. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 28, n. 2, p. 210-217, 1996.
54. PASCHOAL, M. A. et al. Variabilidade da frequência cardíaca em diferentes faixas etárias. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. São Carlos, SP. v. 10, n. 4, p. 413-419, Out./Dez, 2006.
55. PETERSEN, J. S. et al. Metformin inhibits ganglionic neurotransmission in renal nerves. **Hypertension**, v. 29, n. 5, p. 1173-1177, 1997.

56. PETROFSKY, J. et al. The use of an isometric handgrip test to show autonomic damage in people with diabetes. **Diabetes Technology and Therapeutics**, v. 11, n. 6, p. 361-368, 2009.
57. PETROFSKY, J. S et al. Cardiovascular responses and endurance during isometric exercise in patients with Type 2 diabetes compared to control subjects. **Medical Science Monitor**, v. 11, n. 10, p. CR470-477, 2005.
58. PIIRA, O. P; HUIKURI, H. V; TULPPO, M. P. Effects of emotional excitement on heart rate and blood pressure dynamics in patients with coronary artery disease. **Autonomic Neuroscience**. v. 160, p. 107-114, 2011.
59. PORTA, A. et al. Addressing the complexity of cardiovascular regulation. **Phylosophical transacions of the royal society**. v. 367, p. 1215–1218, 2009.
60. PORTA, A. et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 48, n. 11, p. 1282-1291, 2001.
61. QUITÉRIO, R. J. et al. Influences of torque and joint angle on heart rate responses during isometric exercise in young men. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos. v.11, n.3, p.185-190, Mai/Jun, 2007.
62. QUITÉRIO, R. J. et al. Torque, myoelectric signal and heart rate responses during concentric and eccentric exercises in older men. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v.15, n.1, p.8-14, Jan./Feb, 2011.
63. RAJENDRA, A. U. et al. Heart rate variability: a review. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 44, n. 12, p. 1031-1051, 2006.
64. RIVERA, A. L. et al. Loss of breathing modulation of heart rate variability in patients with recent and long standing diabetes mellitus type II. **PloS one**, v. 11, n. 11, p. 1-12, 2016.

65. RODRIGUES, J. A. L. et al. Caracterização da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos com síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 23, n. 3, p. 208-212, 2017.
66. ROLIM, L. C. S. P. et al. Neuropatia autonômica cardiovascular diabética: fatores de risco, impacto clínico e diagnóstico precoce. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2008.
67. SBD, Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2017-2018.
68. SILVA, M. B; SKARE, T. L. Manifestações musculoesqueléticas em diabetes mellitus. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, p. 601-609, 2012.
69. SUKLA, P. et al. Assessment of the cardiac autonomic neuropathy among the known diabetics and age-matched controls using noninvasive cardiovascular reflex tests in a South-Indian population: A case–control study. **Avicenna Journal of Medicine**, v. 6, n. 3, p. 81-85, 2016.
70. SUKLA, P. et al. Assessment of the cardiac autonomic neuropathy among the known diabetics and age-matched controls using noninvasive cardiovascular reflex tests in a South-Indian population: A case–control study. **Avicenna Journal of Medicine**, v. 6, n. 3, p. 81-85, 2016.
71. TAKAHASHI, A. C. M. et al. The effect of eccentric strength training on heart rate and on its variability during isometric exercise in healthy older men. **European Journal of Applied Physiology**, v. 105, p. 315-323, 2009.
72. TASK FORCE of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**, v. 93, p. 1043-1065, 1996.

73. TULPPO, M. P. et.al. Effects of exercise and passive head-up tilt on fractal and complexity properties of heart rate dynamics. **American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology**. v. 280, p. H1081-H1087, 2001.
74. TULPPO, M. P. et.al. Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics. **Circulation**. v. 112, p. 314-319, 2005.
75. TULPPO, M. P. et.al. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. **American Journal of Physiology Heart And Circulatory Physiology**. v. 271, p. H244-H252, 1996.
76. TULPPO, M. P. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness, **American Journal of Physiology**. v. 274, n. 2, p. H424-H429, 1998.
77. VAN DE BORNE, P. et al. Hyperinsulinemia produces cardiac vagal withdrawal and nonuniform sympathetic activation in normal subjects. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**. v. 276, n. 1, p. R178-R183, 1999.
78. VANDERLEI, L. C. M. et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 24, n. 2, p. 205-217, 2009.
79. VANNINEN, E. et al. Effect of metabolic control on autonomic function in obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. **Diabetic medicine**. v. 10, n. 1, p. 66-73, 1993.
80. VINIK, A. I. et al. Diabetic autonomic neuropathy. **Diabetes Care**, v. 26, p. 1553–1579, 2003.
81. VINIK, A. I. et al. Diabetic neuropathy. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**. v. 42, n. 4, p. 747-787, 2013.

82. VINIK, A. I; ZIEGLER, D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Circulation**, v. 115, n. 3, p. 387-397, 2007.
83. WASSERMAN, K. et al. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 35, n. 2, p. 236-243, 1973.
84. WAXMAN, S. G. Pathophysiology of nerve conduction: relation to diabetic neuropathy. **Annals of internal medicine**, v. 92, n. 2_Part_2, p. 297-301, 1980.
85. WILLIAMSON, J. W; FADEL, P. J; MITCHELL, J. H. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. **Experimental Physiology**, v. 91, n. 1, p. 51-58, 2006.
86. YAMAMOTO, Y; HUGHSON, R., L; PETERSON, J. C. Autonomic control of heart rate during exercise studied by heart rate variability spectral analysis. **Journal of Applied Physiology**, v. 71, n. 3, p. 1136-1142, 1991.
87. YASUMA, F; HAYANO, J. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat, synchronize with respiratory rhythm?. **Chest Journal**, v. 125, n. 2, p. 683-690, 2004.
88. ZIEGLER, D. et al. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. **Diabetologia**, v. 58, n. 5, p. 1118-1128, 2015.