



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

(Área de Concentração: Tecnologia das Dinâmicas Corporais)

**EFEITOS DO EXERCÍCIO AQUÁTICO SOBRE OS FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULARES E MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA DE
MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2**

EDUARDO FEDERIGHI BAISI CHAGAS

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

Outubro- 2017



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



EDUARDO FEDERIGHI BAISI CHAGAS

**EFEITOS DO EXERCÍCIO AQUÁTICO SOBRE OS FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULARES E MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA DE
MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2**

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

Orientador: Prof^o Dr. Robison José Quitério

Rio Claro
2017

Instituto de Biociências – Câmpus Rio Claro -SP
Seção de Pós-Graduação
Avenida 24-A, n^o 1515, Bairro Bela Vista, CEP 13506-900
Tel 18 229-5352 fax 18 223-4519 spgib@rc.unesp.br

617.1027 Chagas, Eduardo Federighi Baisi

C433e Efeitos do exercício aquático sobre os fatores de risco cardiovasculares e modulação autonômica cardíaca de mulheres na pós-menopausa com diabetes mellitus tipo 2 : exercício aquático e modulação autonômica / Eduardo Federighi Baisi Chagas. - Rio Claro, 2017

88 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Rio Claro

Orientador: Robison José Quitério

1. Medicina esportiva. 2. Diabetes. 3. Mulheres. 4. Menopausa. 5. Variabilidade da frequência cardíaca. 6. Atividade física. I. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Rio Claro



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: EFEITOS DA HIDROGINÁSTICA SOBRE OS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES E MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA DE MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA COM DIABETE MELLITUS TIPO 2

AUTOR: EDUARDO FEDERIGHI BAISI CHAGAS

ORIENTADOR: ROBISON JOSE QUITERIO

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em DESENVOLVIMENTO HUMANO E TECNOLOGIAS, área: TECNOLOGIAS NAS DINÂMICAS CORPORAIS pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. ROBISON JOSE QUITERIO

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

Prof. Dr. ANTONIO ROBERTO ZAMUNER

Programa de Mestrado em Fisioterapia / Universidade do Sagrado Coração - Bauru / SP

Prof. Dr. EDUARDO AGUILAR ARCA

Centro de Ciências Biológicas e Profissões da Saúde - Curso de Fisioterapia / Universidade do Sagrado Coração - USC - Bauru / SP

Prof. Dr. MOACIR FERNANDES DE GODOY

Depto. de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular / Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp)

Prof. Dr. VITOR ENGRÁCIA VALENTI

Departamento de Fonoaudiologia / UNESP - Faculdade de Filosofia e Ciências de Marília - SP

Rio Claro, 19 de outubro de 2017

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a minha amada esposa Mariana e a meus queridos filhos Henrique,
Felipe e Analu, que em todos os momentos colaboraram para esta etapa de nossas vidas
sempre com muito carinho e amor.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço minha família e principalmente minha esposa Mariana pelo companheirismo, amor e disposição em estar ao meu lado durante este difícil caminho.

Agradeço aos companheiros de pesquisa, Cristiano, Pedro e Angélica que estiveram sempre disponíveis e comprometidos com o desenvolvimento deste projeto.

Agradeço a oportunidade dada pelo professor, amigo e orientador Robison José Quitério, que soube conduzir esta relação de forma madura e equilibrada, além de sua valiosa colaboração acadêmica no desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço também a Universidade de Marília e a minha Coordenadora Regina, que sempre atendeu minhas solicitações e incentivou a realização deste projeto.

Por fim, agradeço todos aqueles que de alguma forma contribuíram para este projeto.

EPÍGRAFE

“A mente que se abre para uma nova idéia, jamais voltará a ser do mesmo tamanho.”

(Albert Einstein)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	14
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3.1. Etiologia do diabete <i>mellitus</i> tipo 2 (DM2).....	15
3.1.1 Defeito primário na secreção de células β	16
3.1.2 Resistência do tecido periférico à insulina.....	18
3.2. Complicações do DM2.....	20
3.3. Sistema Nervoso Autônomo (SNA).....	23
3.3.1 Fisiologia do controle autônomo do sistema cardiocirculatório.....	24
3.3.2 Disfunção autonômica no DM2.....	26
3.3.3 Efeito dos medicamentos sobre o SNA.....	28
3.3.4 Métodos de análise do SNA.....	30
3.4 Exercício Físico.....	32
3.4.1 Epidemiologia e tratamento do DM2.....	32
3.4.2 Exercício físico, glicemia e doenças associadas ao DM2.....	34
3.4.3 Efeitos do exercício físico sobre o SNA.....	37
3.4.4 Considerações sobre o exercício aquático.....	39
4. ARTIGO.....	43
4.1. Artigo 1.....	42
4.2. Artigo 2.....	56
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	72
6. REFERÊNCIAS.....	73

LISTA DE ABRAVIATURAS

ACSM	<i>American College of Sports Medicine</i>
ADA	American Diabetes Association
AGEs	Produtos finais da glicação avançada
β	Beta
CC	Circunferência da cintura
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DAG	Diacilglicerol
DFA	Flutuações depuradas de tendências
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio-padrão
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
GC	Grupo controle
GE	Grupo exercício
GL	Glicose plasmática de jejum
GLP-1	Peptídeo semelhante à glucagon-1
GLUT-4	Transportador de glicose tipo 4
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HF	Alta frequência (High frequency)
HR	Heart rate
IC	Intervalo de confiança
IGF	Glicemia de jejum alterada
IGT	Tolerância à glicose alterada (diminuída)
IMC	Índice de massa corporal
iRR	Intervalo RR
IRS-1	Substrato-1 do receptor de insulina
Kcal	Quilocalorias
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LEPR	Receptor de leptina
LF	Baixa frequência (Low frequency)
LF/HF	Razão LF/HF
NAC	Neuropatia autonômica cardíaca
MMI	Movimentos de membros inferiores
MMS	Movimentos de membros superiores
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
NPY	Neuropéptideo Y
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PKC	Proteína quinase C
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase
pNN50	% dos iRR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms.
Power	Potência espectral total

R ²	Coeficiente de determinação
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças de iRR normais adjacentes
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SD1	Dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade
SD1/SD2	Razão SD1/SD2
SD2	Dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade
SDANN	Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos
SDNN	Desvio padrão dos intervalos RR
SDNNi	Média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
StdHR	Desvio padrão dos valores instantâneos da frequência cardíaca
TC6min	Teste de caminhada de 6 minutos
TG	Triglicerídeos
TGPJ	Teste de glicemia plasmática de jejum
TINN	Largura base do histograma do intervalo RR
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VLf	Muito baixa frequência (Very low Frequency)
VO ₂ pico	Consumo pico de oxigênio

RESUMO

O exercício físico tem papel relevante na terapêutica do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), porém em pacientes mais velhos e com comorbidades a prática de atividade física em terra pode representar uma limitação para a adoção de um estilo de vida ativo. Embora haja evidência de que o exercício aquático possa contribuir positivamente sobre a condição de saúde dessa população poucos estudos analisaram o efeito desta modalidade de exercício sobre o sistema nervoso autônomo cardíaco, principalmente em mulheres com DM2 na pós-menopausa. Assim, o objetivo desse estudo foi investigar o efeito de um programa de exercício aquático sobre os fatores de risco para doenças cardiovasculares e modulação autonômica cardíaca de mulheres com DM2 na pós-menopausa. A amostra foi constituída de 25 mulheres com idade entre 51 a 83 anos, com diagnóstico de DM2 há mais de três anos, divididas em grupo exercício (n=13) e grupo controle (n=12). O grupo exercício foi submetido a duas sessões semanais de exercício aquático de 50 minutos cada, durante 12 semanas. Foi observada no grupo exercício diminuição da glicemia de jejum, colesterol total, triglicerídeos, circunferência de cintura, índice de massa corporal e percentual de gordura. Valores reduzidos dos índices lineares da variabilidade da frequência cardíaca na linha de base sugerem a presença de disfunção autonômica em parte da amostra estudada. Foi observada interação significativa entre grupo e tempo de intervenção para os valores de TINN (ms), apontado discreto aumento no grupo com exercício aquático, mas principalmente uma redução no grupo controle. A análise da regressão também apontou efeito do exercício aquático sobre redução da razão LF/HF. Embora tenha sido observada importante redução dos fatores de risco cardiovascular, principalmente sobre a glicemia de jejum, efeitos de mesma amplitude não foram observados sobre a modulação autonômica cardíaca. Apesar disto, mesmo com volumes de exercício e tempo de intervenção reduzido já é possível observar o efeito protetor do exercício físico na progressão da disfunção autonômica e na melhora do controle metabólico.

Palavras-chave: Diabetes, Mulheres, Menopausa, Variabilidade da Frequência Cardíaca.

ABSTRACT

Physical exercise plays an important role in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2), but in older patients and with comorbidities, the practice of physical activity on land may represent a limitation for the adoption of an active lifestyle. Although there is evidence that aquatic exercise can contribute positively to the health condition of this population, few studies have analyzed the effect of this exercise modality on the autonomic cardiac nervous system, especially in women with postmenopausal DM2. Thus, the objective of this study was to investigate the effect of an aquatic exercise program on risk factors for cardiovascular diseases and cardiac autonomic modulation of postmenopausal women with T2DM. The sample consisted of 25 women aged 51 to 83 years, with a diagnosis of DM2 for more than three years, divided into exercise group (n = 13) and control group (n = 12). The exercise group was submitted to two weekly sessions of aquatic exercise of 50 minutes each, during 12 weeks. It was observed in the exercise group decreased fasting glucose, total cholesterol, triglycerides, waist circumference, body mass index and percentage of fat. Reduced values of linear indexes of heart rate variability at the baseline suggest the presence of autonomic dysfunction in part of the study sample. Significant interaction between group and intervention time was observed for the TINN values (ms), indicated a slight increase in the group with aquatic exercise, but mainly a reduction in the control group. Regression analysis also indicated effect of aquatic exercise on LF / HF ratio reduction. Although a significant reduction in cardiovascular risk factors was observed, especially on fasting glycemia, effects of the same amplitude were not observed on cardiac autonomic modulation. Despite this, even with exercise volumes and reduced intervention time, it is possible to observe the protective effect of physical exercise on the progression of autonomic dysfunction and on the improvement of metabolic control.

Keywords: Diabetes, Women, Menopause, Variability of Heart Rate.

1. INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) está fortemente associado ao envelhecimento da população, com maior prevalência entre as mulheres após os 45 anos (SCHMIDT et al, 2009) o qual está relacionado, entre outros fatores, com a menopausa, que produz modificações drásticas na composição corporal, perfil metabólico e síntese hormonal (KARVONEN-GUTIERREZ; PARK & KIM, 2016). O período pós-menopausa é caracterizado pelo aumento na produção do hormônio folículo-estimulante (FSH) e redução do estradiol que levam a cessação da menstruação e da vida reprodutiva da mulher (HARLOW et al, 2012). As alterações associadas à condição pós-menopausa, como da hiperglicemia característica no paciente com DM2, afetam a regulação do sistema nervoso autônomo, reduzindo assim a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (EARNEST et al, 2008; HAUTAMAK et al 2013).

Sabe-se que o estado hiperglicêmico representa o principal mecanismo que leva as complicações micro e macro-vasculares. As primeiras acometem os pequenos vasos sanguíneos que levam a retinopatia diabética, neuropatia e nefropatia (TRACEY et al, 2016). Já as complicações macrovasculares são causadas por danos aos vasos sanguíneos maiores (BLAIR, 2016), concorrendo como fatores de risco para as doenças vasculares, como acidentes vasculares cerebrais, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, que também estão relacionadas à hipertensão e dislipidemia (ZOUNGAS et al 2014).

A neuropatia autonômica cardíaca (NAC) representa uma complicação de alto impacto na saúde do paciente com DM2, pois, contribui para o aumento da incidência de doenças cardiovasculares e morte súbita (ROY & GHATAK, 2013; DIMITROPOULOS, TAHRANI & STEVENS, 2014). Entretanto o desequilíbrio autonômico cardíaco característico da NAC por ser observado, mesmo em seus estágios sub-clínicos e assintomáticos, por meio da análise da VFC (FLEISCHER, 2012), que atualmente é apontada como uma importante ferramenta clínica para a análise da homeostasia do controle neural do coração (SUBBALAKSHMI, ADHIKARI & JEGANATHAN, 2014).

Por se tratar de uma doença crônico-degenerativa, associada a outras comorbidades (NITA et al, 2012) várias estratégias têm sido propostas para seu tratamento, dentre as quais está incluído o exercício físico, que tem recebido especial atenção pela comunidade científica (STUCKEY & PETRELLA 2013), pois, além de afetar positivamente a doença de base, atua

em uma variedade de comorbidades e na melhora do controle neurocardíaco (ROUTLEDGE et al, 2010).

Porém, do ponto de vista funcional, o paciente com DM2 apresenta redução da capacidade aeróbia, força muscular e flexibilidade (SBD, 2014) limitando sua capacidade de realizar atividades físicas, que, por sua vez, contribui para o sedentarismo e maior risco de limitações funcionais e comorbidades (BIANCHI & VOLPATO 2016). Nesse contexto, o exercício aquático, tem se mostrado como uma modalidade alternativa, pois além de apresentar menor risco de lesões do aparelho locomotor, (CUGUSI et al, 2015), é capaz de melhorar o condicionamento aeróbio, força, resistência muscular e flexibilidade (REIS FILHO et al, 2012; SANTOS, COSTA & KRUEL, 2014; GUIMARAES et al, 2014), como também as funções renal e cardiocirculatória (GUIMARAES et al, 2014).

Embora haja evidências de que o exercício aeróbio e do treinamento resistido contribuam positivamente para a saúde do paciente com DM2 (COLBERG et al 2016; ADA, 2017), pouco se sabe a respeito do efeito do exercício aquático sobre o perfil bioquímico, capacidade funcional e principalmente sobre a modulação autonômica cardíaca de mulheres com DM2 na pós-menopausa (COLADO et al, 2009; CUGUSI et al, 2015; ZAMUNÉR et al, 2015). Portanto ensaios clínicos controlados randomizados no meio aquático são necessários para compor um corpo de evidências científicas que subsidiem essa prática (SANTOS, COSTA & KRUEL, 2014; REES, JOHNSON & BOULÉ 2017).

2. OBJETIVOS

O objetivo do estudo consiste em analisar o efeito de um programa de exercício aquático sobre os fatores de risco cardiovascular e modulação autonômica cardíaca de mulheres pós-menopausa com diabetes *mellitus* tipo 2. Para isto, foram elaborados dois artigos, com seus respectivos objetivos:

Artigo 1: analisar o efeito de um programa de exercício aquático sobre os fatores de risco cardiovascular de mulheres pós-menopausa com diabetes *mellitus* tipo 2.

Artigo 2: analisar o efeito de um programa de exercício aquático sobre a modulação autonômica cardíaca de mulheres pós-menopausa com diabetes *mellitus* tipo 2.

3. REVISÃO DE LITERATURA

O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença endócrina caracterizada por um grupo de desordens metabólicas, incluindo elevada glicemia de jejum (hiperglicemia) e elevação das concentrações de glicose sanguínea pós-prandial, devido a uma menor sensibilidade insulínica em seu tecido alvo e/ou por reduzida secreção de insulina (ARSA et al, 2009). Deste modo, o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é caracterizado pela deficiência de insulina relativa e resistência à insulina periférica, representando 90-95% de todos os casos desse tipo de doença (ADA, 2017).

3.1 ETIOLOGIA DO DIABETE *MELLITUS* TIPO 2 (DM2)

Do ponto de vista etiológico o diabetes *mellitus* (DM) não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, resultante de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas. O diabetes pode ser classificado em quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1) autoimune ou idiopática; DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM (MODY); e DM gestacional (ADA, 2017). Há ainda duas categorias, referidas como pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada (IGF) e a tolerância à glicose diminuída (IGT). Assim o pré-diabetes inclui indivíduos com alta concentração de glicose plasmática em jejum e resposta normal a uma carga de glicose (IGF), ou indivíduos com resposta anormal de glicose pós-prandial com concentração normal da glicose de jejum (IGT), ou ainda a combinação de ambas (ABDUL-GHANI, TRIPATHY & DEFRONZO, 2006). Essas categorias não são entidades clínicas, mas fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares. O DM2 é a forma mais prevalente e pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos (ADA, 2015). Os valores de referência para classificação e diagnósticos para os testes glicêmicos estão apresentados no quadro 1.

Quadro 1: Valores de referência para classificação e diagnóstico do diabetes *mellitus* tipo 2.

Categoria	Glicemia de Jejum	2 horas após 75g de glicose (TOTG)	Casual + Sintomas clássicos	Hemoglobina glicada (HbA1c)
Glicemia normal	< 100 mg/dL (< 5,6 mmol/L)	< 140 mg/dL (< 7,8 mmol/L)		< 5,7% (< 39 mmol/L)
Tolerância à glicose diminuída (pré-diabetes)	100 a 125 mg/dL (5,6 a 6,9 mmol/L)	140 a 199 mg/dL (7,8 a 11 mmol/L)		5,7 a 6,4% (39 a 47 mmol/L)
Diabetes	≥126 mg/dL (7 mmol/L)	≥200 mg/dL (11,1 mmol/L)	≥200 mg/dL (11,1 mmol/L)	≥6,5% (48 mmol/L)

*Adaptado de SBD (2016) e ADA (2017).

3.1.1 Defeito primário das células beta:

A perda progressiva de secreção de insulina pode estar relacionada a fatores genéticos e ambientais resultando na perda progressiva de massa e ou função de células β que se manifesta clinicamente pela hiperglicemia (ACSM, 2010). O defeito na secreção de insulina é encontrado em pacientes com DM2 em todas as populações étnicas, e naqueles indivíduos normais tolerantes à glicose no tercil superior da tolerância à glicose (glicemia plasmática de 2h, 120-140 mg/dL) já é possível observar a perda de até 50% da função da células β (DeFRONZO, 2004).

Os mecanismos subjacentes ao declínio progressivo na função das células β não são totalmente compreendidos, mas pode estar relacionado a uma predisposição genética e intensificados pela exposição ambiental, como o aumento da ingestão calórica e o desenvolvimento da obesidade (O'RAHILLY et al, 1986; CNOP et al 2007; DeFRONZO et al, 2010). Foi proposto que o déficit em células β pode ser devido à desgranulação de células β e a transdiferenciação a outros tipos de células endócrinas. Mas embora, no DM2, existam células endócrinas com identidade celular alterada, este processo não explica o déficit em células β , mas pode refletir, em parte, a tentativa de regeneração destas células. Deste modo, não é possível saber se o déficit em células β precede o início da doença e contribui para o aumento do risco de diabetes ou é apenas uma consequência da perda destas células (BUTLER et al 2016).

Por outro lado, nas últimas décadas, foi possível a identificação de numerosas variantes genéticas associadas ao déficit em células β e da resistência à insulina no DM2, mas ainda uma grande proporção da hereditariedade permanece não explicada, pois, o DM2 é uma doença poligênica com múltiplos genes localizados em diferentes cromossomos que

contribuem para a sua susceptibilidade (SBD, 2016). Além disto, a análise dos fatores genéticos é complicada pelo fato de que vários fatores ambientais interagem com os genes para produzir a desordem, e apenas uma minoria de casos de DM2 são causados por defeitos genéticos únicos (KOTA et al 2006). Apesar disto, a variação da resposta da insulina em diferentes populações étnicas reflete pelo menos em parte as diferenças genéticas na etiologia do DM2 (ABDUL-GHANI, TRIPATHY & DEFRONZO, 2006).

Atualmente há evidências de que a mutação do receptor de leptina (LEPR) localizado no 6º éxon desta proteína pode aumentar a susceptibilidade ao DM2, pois, a leptina é um hormônio peptídico secretado pelo tecido adiposo que ajuda a regular a secreção de insulina. A inibição da expressão do produto do gene do neuropeptídeo Y (NPY), tem reflexo na redução da secreção de insulina e isto ocorre porque a leptina também se liga ao receptor de leptina (LEPR) localizado em células β pancreáticas para regular a secreção de insulina (LI et al 2017). O polimorfismo do gene da Enzima conversora de angiotensina (ECA) também reflete a contribuição genética da etiologia do DM2, pois, está presente em 48% dos pacientes com DM2. A ECA atua na inibição da ação de peptídeos vasoativos como a bradicinina (BK) reduzindo assim a ação da insulina, e contribuindo para a elevação da glicação e do estresse oxidativo (ARSA et al, 2009).

Embora os fatores genéticos tenham sua relevância no DM2, a patogênese da doença é complexa devido à interação dinâmica entre fatores genéticos e ambientais que tem implicações importantes no comprometimento progressivo da secreção de insulina (LI et al 2017). Entre os fatores adquiridos que podem levar a insuficiência da secreção de insulina destacam-se a glucotoxicidade e a lipotoxicidade, que tem relação com outros fatores de risco como a obesidade (DeFRONZO, 2004). Deste modo, a duração do DM2, a obesidade, fatores genéticos e a presença de microangiopatia também podem estar associados à disfunção das células β em pacientes com diabetes. Fatores ambientais que causam resistência à insulina e a glucotoxicidade podem, portanto, estar envolvidos na insuficiência progressiva de células β (NAKAYAMA et al 2015), e um pequeno declínio na função destas células podem causar uma deterioração significativa na tolerância à glicose, levando a tolerância à glicose diminuída (IGT) (GROOP, FORSBLOM & THOMAS, 2005).

Em relação ao comprometimento na secreção de insulina ser um defeito primário ou adquirido, observações sugerem que o comprometimento da secreção de insulina é primário e precede o comprometimento da intolerância à glicose. Por outro lado, um pequeno aumento persistente da concentração plasmática de glicose mostrou ter um efeito deletério sobre a

função das células β e pode estar relacionado à resistência à insulina (ABDUL-GHANI, TRIPATHY & DEFRONZO, 2006).

3.1.2 Resistência do tecido periférico a insulina:

Os mecanismos envolvidos na redução da função insulínica provocam a hiperinsulinemia que inibe tanto a secreção, como a ação da insulina, produzindo uma hiperglicemia crônica, que de mesmo modo é capaz de inibir tanto a secreção de insulina induzida por glicose, quanto à sensibilidade celular a insulina, que por sua vez deteriora da função da célula β (DeFRONZO, 2004). A relação entre resistência à insulina e disfunção das células β no desenvolvimento do DM2 deve levar em consideração que, como em todos os sistemas endócrinos, a liberação de insulina é regulada por um circuito de *feedback*. Deste modo, embora a perda progressiva da função das células β possa ser considerada um defeito primário, a resistência à insulina está envolvida de forma integrada na patogênese do DM2 (CNOP et al 2007).

A resistência a insulina pode estar presente em uma das principais ações metabólicas desse hormônio, como na estimulação da absorção de glicose na célula muscular esquelética e tecido adiposo, na promoção da síntese de glicogênio no músculo esquelético, na supressão da produção de glicose hepática e na inibição da lipólise em adipócitos (DeFRONZO et al, 2010). A resistência parcial à insulina nas células do fígado provoca supressão prejudicada da gluconeogênese enquanto a lipogênese continua a ser ativada pela hiperinsulinemia. No DM2, isso pode ser responsável pela combinação mortal de hiperglicemia e hipertrigliceridemia (HØJLUND, 2014).

O defeito de pós-ligação na ação da insulina no músculo esquelético é apontado como o principal responsável pela resistência à insulina no DM2 e está relacionada à redução da atividade de tirosina quinase do receptor de insulina, a anormalidades de transdução de sinal de insulina, à diminuição do transporte de glicose, à diminuição da fosforilação da glicose e atividade prejudicada de síntese de glicogênio (DeFRONZO, 2004). Deste modo, a resistência à insulina está presente precocemente na fase pré-clínica do DM2, e esta fortemente associada à obesidade, dislipidemia com triglicerídeos elevados, baixo colesterol HDL, hipertensão arterial (ACSM, 2010) e disfunções macro e microvasculares (GROOP, FORSBLOM & THOMAS, 2005).

Do ponto de vista quantitativo, a síntese de glicogênio prejudicada representa importante via responsável pela resistência à insulina no DM2 e está presente precocemente

no pré-diabete. O comprometimento da ativação da síntese do glicogênio está ligado ao defeito na capacidade da insulina para fosforilar IRS-1, causando uma associação reduzida da subunidade p85 da PI3-K com IRS-1 e diminuição da ativação da enzima PI3K (DeFRONZO, 2004). Por sua vez, a resistência à insulina, com inibição do IRS-1, leva a uma hiperinsulinemia compensatória e ao desenvolvimento de disfunção endotelial, devido à diminuição do estímulo para a produção do óxido nítrico. Esta condição eleva a atividade contrátil da angiotensina-II, produzindo vasoconstrição e redução da contratilidade vascular, bem como nefropatia, retinopatia, neuropatia e hipertensão (ARSA et al, 2009).

A importância do fator genético no desenvolvimento da resistência à insulina e ao DM2 pode ser observada em estudos que comparam pessoas com DM2 com seus parentes sem DM2. Estes resultados sugerem que a resistência da insulina muscular no DM2 é pelo menos em parte, hereditária e precede o desenvolvimento do diabetes (ABDUL-GHANI, TRIPATHY & DEFRONZO, 2006). Assim a resistência à insulina pode ser causada por mutações no gene do receptor de insulina (INSR), que resultam em alterações intracelulares, nos pós-receptores de insulina (IRS e PI3-K) reduzindo a translocação dos transportadores de glicose para a superfície da membrana (HØJLUND, 2014). Estas alterações têm relação com o excesso de ácidos graxos livres circulantes, inflamação e estresse oxidativo do retículo endoplasmático, aumentando a ativação de algumas enzimas que resultam em inativação do IRS-1 (ARSA et al, 2009).

Embora a menor parte dos alelos de risco identificados por estudos genéticos esteja relacionada à resistência à insulina, a principal atuação destes reside sobre o substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1). Porém, mesmo em combinação, estes alelos de risco não explicam mais do que 5-10% da variância geral dos traços genéticos, o que correspondem a somente 10 a 20% da hereditariedade global no DM2. Além disto, a predisposição para desenvolver DM2 é dependente de uma interação complexa entre a genética, epigenética e fatores ambientais (HØJLUND, 2014).

O maior fator de risco para o DM2 é a obesidade, que causa elevação sustentada nos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres, que reduzem a captação de glicose. Esse estado de hiperglicemia crônica (glucotoxicidade) prejudica ainda mais a sensibilidade à insulina, produzindo a hiperinsulinemia compensatória, que está associada à resistência à insulina e à intolerância à glicose (VERMA & HUSSAIN, 2016).

Outro fator de risco para o DM2 é a sarcopenia associada ao envelhecimento, pois, a redução da massa muscular e da capacidade oxidativa da célula muscular reduz de forma significativa a absorção de glicose aumentando o risco de resistência à insulina. Além disto, o

aumento da produção de espécies reativas de oxigênio nesta condição contribui para ocorrência de mutações do DNA mitocondrial oxidativo e processos pró-inflamatórios (SCOTT, COURTEN & EBELING, 2016). O estresse oxidativo e o estado pró-inflamatório intensificam o processo de deterioração dos mecanismos de controle glicêmico (DeFRONZO, 2004).

Ainda relacionado ao processo de envelhecimento, a menopausa produz mudança nas características fisiológicas, incluindo hormônios esteróides sexuais endógenos, composição corporal e distribuição de gordura corporal, como também dos perfis lipídicos e cardiometabólicos, que contribuem de forma significativa para uma maior incidência do DM2 na mulher pós-menopausa (KARVONEN-GUTIERREZ, PARK & KIM, 2016).

3.2 COMPLICAÇÕES DO DM2

O fato da hiperglicemia se desenvolver gradualmente antes dos sintomas clínicos, eleva o risco do desenvolvimento de complicações macro e microvasculares, pois, a presença de resistência a insulina e intolerância à glicose no pré-diabetes já demanda cuidados importantes, tanto para evitar a progressão para o diagnóstico de DM2, como do aumento do risco cardiovascular relacionado ao estado hiperglicêmico (ADA, 2011). Deste modo, um fator importante a se considerar é que em muitos casos ao se diagnosticar o DM2 o tempo de exposição ao estado hiperglicêmico ou de hiperinsulinemia é desconhecido (MIELCZARSKI, COSTA & OLINTO, 2012), contribuindo para a ocorrência de comorbidades (HUANG, 2016).

A hiperglicemia crônica está associada ao dano, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (GROSS et al, 2002), e a maior sobrevivência de indivíduos com DM2 aumenta as chances de desenvolvimento das complicações crônicas, que estão estreitamente associadas ao tempo de exposição à hiperglicemia (TARVAINEN et al, 2014b). A hiperglicemia prolongada é fator de risco independente para a doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral e doença arterial periférica, pois, induz a um grande número de alterações a nível celular do tecido vascular que aceleram o processo aterosclerótico (ARONSON & RAYFIELD, 2002; MARK & DANI 2016).

Além disso, pacientes com DM2 geralmente apresentam dislipidemia diabética, que é representada por anormalidades quantitativas e qualitativas de lipoproteínas que contribuem para o desenvolvimento de complicações macro e microvasculares. As principais alterações

quantitativas são de triglicerídeos aumentados e diminuição dos níveis de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL), e as qualitativas estão relacionados às lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (FILIPPATOS et al, 2017).

Outra complicação relativamente comum em pacientes com DM2 é a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e está fortemente associada à doença microvascular (especialmente renal) (SOLINI et al 2014). Embora fatores de confusão como a dislipidemia e a HAS estejam principalmente implicados no processo crônico de aterosclerose, há evidência de que o diabetes sozinho possa levar a uma grande variedade de mudanças moleculares no coração, que caracterizam outra entidade clínica, a cardiomiopatia diabética (MIZAMTSIDI et al 2016).

A sarcopenia também é um importante fator associado ao DM2, pois, leva a redução da força e função física contribuindo para limitação funcional, mobilidade prejudicada e perda de independência, como também capacidade reduzida de captação de glicose. A resistência à insulina, a hiperglicemia, a infiltração de gordura muscular e as neuropatias são os principais mecanismos biológicos que levam à insuficiência muscular em pessoas com diabetes (BIANCHI & VOLPATO, 2016).

O DM2 também é considerado fator de risco independente para osteoartrite (OA), pois, a exposição crônica a hiperglicemia e a resistência a insulina induz ao estresse oxidativo e a produção de citocinas pró-inflamatórias nos tecidos articulares. Isto leva a redução da diferenciação condrogênica de células mesenquimais, musculares e adiposas, que podem diminuir o potencial de regeneração da cartilagem (COURTRIES & SELLAM, 2016). Como a obesidade também é um fator de risco para OA, no paciente com DM2 obeso, a resistência à insulina e o estresse mecânico potencializam os mecanismos que podem danificar a cartilagem, osso e o tecido sinovial prejudicando ainda mais a funcionalidade (DUCLOS, 2016).

Outra comorbidade, comum no DM2, é a neuropatia autonômica cardíaca (NAC), que pode ser subclínica por vários anos até o paciente apresentar os sintomas de taquicardia em repouso, intolerância ao exercício, hipotensão postural, disfunção cardíaca e cardiomiopatia diabética (STRANIERI et al, 2013). Na progressão da NAC a deservação parassimpática é seguida por excesso de compensação simpática, resultando em anormalidades no teste padrão de reflexo autonômico cardíaco. Porém no estágio de deservação simpática, a disfunção autonômica correlaciona-se clinicamente com hipotensão postural (DIMITROPOULOS, TAHRANI & STEVENS, 2014).

Entre os mecanismos que se relacionam com as alterações patológicas observadas no DM2 devido à exposição prolongada à hiperglicemia, três tem recebido grande atenção, sendo eles: a glicosilação não-enzimática de proteínas e lipídios; o estresse oxidativo; e, a ativação da proteína quinase C (PKC) (ARONSON & RAYFIELD 2002). Os produtos finais da glicação avançada (AGEs - *Advanced-Glycation End-products*) são considerados importantes mediadores patogênicos das complicações no paciente com DM2. Os AGEs são capazes de modificar, irreversivelmente, propriedades químicas e funcionais causando a produção de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento, que, por sua vez, contribuem para a patologia vascular do diabetes (BARBOSA, OLIVEIRA & SEARA, 2008; VLASSARA & URIBARRI, 2014).

A ação das AGEs induzida por hiperglicemia estão relacionadas à disfunção endotelial (WAJCHENBERG, 2002), a injúria nos tecidos articulares (COURTRIES & SELLAM, 2016), morte de células do miocárdio (MIZAMTSIDI et al, 2016) e lesão neuronal (SINGLETON et al, 2003), o que explica o alto grau de complicações no paciente com DM2. Os neurônios periféricos são suscetíveis aos efeitos metabólicos diretos da hiperglicemia, pois, as AGEs causam lesão neuronal específica ao inibir o transporte axonal, resultando em degeneração proporcional ao comprimento do axônio. A disfunção mitocondrial pode explicar a lesão persistente que ocorre durante os períodos de normoglicemia e contribui para diferenças genéticas na susceptibilidade às complicações hiperglicêmicas. O defeito no transporte de elétrons mitocondriais leva então ao aumento da geração de superóxido contribuindo para a lesão metabólica (SINGLETON et al, 2003).

As proteínas plasmáticas e da membrana celular, quando expostas a concentrações elevadas de glicose por períodos prolongados, sofrem glicação não-enzimática podendo se depositar na camada sub-endotelial e induzir disfunção endotelial. No tecido endotelial, as AGEs podem diretamente desativar a produção do óxido nítrico derivado do endotélio (e-NO), como também aumentar a permeabilidade vascular e a sua captação por macrófagos subendoteliais, que resulta em ativação da resposta local inflamatória, elevando o estresse oxidativo (WAJCHENBERG, 2002).

Muitas vias metabólicas associadas com a hiperglicemia, tais como a auto-oxidação da glicose, a glicosilação de proteínas e a ativação da via do poliol aumentam a produção de radicais livres. Entretanto os mecanismos de defesa para os radicais livres se apresentam reduzidos no diabetes o que favorece o desenvolvendo do estresse oxidativo. O grau de glicação não enzimática é determinado principalmente pela concentração de glicose e pelo

tempo de exposição, sendo acelerado pelo diabetes e pelo estresse oxidativo (MIZAMTSIDI et al, 2016).

Deste modo, as consequências metabólicas da hiperglicemia podem ser expressas em células em que o transporte de glicose é independente da insulina. A hiperglicemia intracelular resultante implicada na patogênese de complicações do diabetes através do aumento da formação de diacilglicerol (DAG), que é o principal co-fator celular endógeno para a ativação do sistema proteína quinase C (PKC). A ativação da PKC tem efeitos no tecido vascular da aorta, coração e retina, como também no colágeno e na diminuição da síntese de enzimas proteolíticas que degradam a matriz de proteínas. Isto leva ao espessamento da membrana basal capilar, que representa uma das anormalidades estruturais iniciais observadas em quase todos os tecidos no diabetes (ARONSON & RAYFIELD 2002).

O estresse oxidativo e o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS) são fatores importantes no desenvolvimento de complicações e doenças vasculares no paciente com DM2, pois as células musculares lisas endoteliais e vasculares são expostas às alterações oxidativas de lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. Deste modo, a função endotelial deteriorada é um dos distúrbios patológicos em pacientes com diabetes, que está relacionado à perda de bioatividade do óxido nítrico (FILIPPATOS et al 2017).

Portanto, a hiperglicemia eleva simultaneamente a formação de AGEs e o estresse oxidativo, e as interações facilitadoras mútuas entre a glicação e a química da oxidação podem contribuir sinergicamente para a formação de AGEs, estresse oxidativo e complicações do diabetes, pois, o nível de produtos de glicoxidação tem forte correlação com gravidade do comprometimento da retina, rins e vascular (ARONSON & RAYFIELD 2002). Além disso, a hiperglicemia está associada à morte celular do miocárdio, o que representa comprometimento importante da função cardíaca do diabetes (MIZAMTSIDI et al, 2016).

3.3. SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

A porção do sistema nervoso central (SNC) que controla a maioria das funções viscerais do organismo é chamada de sistema nervoso autônomo (SNA). Este sistema participa do controle da pressão arterial, motilidade e secreção gastrointestinal, esvaziamento da bexiga, sudorese, temperatura corporal e muitas outras atividades. Os sinais autônomos são transmitidos aos diferentes órgãos do corpo através de duas grandes subdivisões chamadas de sistema nervoso simpático (SNS) e sistema nervoso parassimpático (SNP) (GUYTON &

HALL, 2006). O sistema nervoso parassimpático e simpático funciona de forma antagônica para fornecer um grau de controle muito fino sobre seus órgãos alvo. Em geral, o SNP predomina durante o repouso, diminuindo a frequência cardíaca, reduzindo a pressão arterial e promovendo a digestão. O SNS é responsável por aumentar as respostas aos estímulos físicos e psicológicos (CARNETHON & CRAFT, 2008).

3.3.1 Fisiologia do controle autonômico do sistema cardiocirculatório

O controle do sistema cardiovascular é realizado, em parte, pelo sistema nervoso autônomo (SNA), o qual fornece nervos aferentes e eferentes ao coração, na forma de terminações simpáticas por todo o miocárdio e parassimpáticas para o nódulo sinusal, o miocárdio atrial e o nódulo atrioventricular (LOPES et al, 2013). A influência do SNA sobre o coração é dependente de informações que partem dos barorreceptores, quimiorreceptores, receptores atriais, receptores ventriculares, modificações do sistema respiratório, sistema vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema termorregulador (VANDERLEI et al, 2009).

Deste modo, o SNA tem fundamental importância na regulação de vários órgãos e sistemas, principalmente naquelas funções que devem ser controladas continuamente. Em relação ao sistema cardiovascular, o SNA é de grande importância na regulação da pressão arterial (PA) através da interação entre o cronotropismo, o inotropismo e da resistência periférica vascular (ACHARYA et al, 2006). As oscilações periódicas dos batimentos cardíacos, que decorrem dessa complexa interação são denominadas de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e refletem a importância do sistema nervoso autônomo cardíaco no que diz respeito à capacidade do sistema cardiovascular em responder a diversos estímulos fisiológicos e patológicos no sentido de manter a homeostasia (MARÃES, 2010).

A maioria dos estímulos aferentes da periferia relacionados ao sistema cardiovascular e respiratório chega ao SNC no núcleo do trato solitário (NTS) pelo nervo glossofaríngeo e vago. Assim as informações periféricas de aferência dos pressorreceptores, dos quimiorreceptores, dos receptores cardiopulmonares e das vias áreas, permitem os ajustes do tônus vasomotor e da reposta cronotrópica do coração (ACHARYA et al 2006).

Além disto, a inervação parassimpática do coração apresenta relação com o ciclo respiratório, com maior atividade durante a fase expiratória e menor atividade durante a fase inspiratória. As regiões do seio carotídeo e do arco aórtico apresentam estruturas sensíveis a mudanças de tensão dos vasos, que modificam a frequência de descarga devido a variações de

estiramento e pressão. Deste modo, a sensibilidade barroflexa representa uma importante medida da função autonômica no controle da pressão arterial momento a momento (DRAGHICI & TAYLOR 2016).

As aferências dos quimiorreceptores periféricos também apresentam uma importante participação no controle da função autonômica. Os reflexos cardiopulmonares iniciados pela ativação dos seus receptores dentro do tórax nos átrios, ventrículos, veias e parênquima pulmonar produzem informações sobre o volume e pressão nesta região modulando a atividade do sistema nervoso simpático (DALL AGO 1999). Os pressorreceptores arteriais são constituídos de mecanorreceptores por terminações nervosas livres que se situam na adventícia de grandes vasos (aorta e carótida) e que quando estimulados por elevações da pressão arterial (PA), geram os potenciais de ação que são conduzidos ao sistema nervoso central (SNC) (FATISSON, OSWALD & LALONDE 2016).

O tônus simpático para o coração e vasos, por outro lado, é reduzido, quando estimulados por aumento da PA. Ocorre, assim, redução da contratilidade cardíaca e bradicardia, como também a queda da resistência vascular periférica que levam à redução da PA. Adicionalmente aos pressorreceptores, os quimiorreceptores localizados estrategicamente no circuito arterial (corpúsculos aórticos e carotídeos), detectam aumentos ou as quedas de pressão parcial de oxigênio (PO₂), da pressão parcial de gás carbônico (PCO₂) e na concentração de íons hidrogênio (pH), que alteram a frequência dos potenciais das aferências quimiossensíveis no SNC, determinando alterações na PA, na frequência e na amplitude da respiração provocando aumento da ventilação (QUINTANA & HEATHERS 2016).

Quanto aos receptores cardiopulmonares, três grupos de receptores são ativados por mudanças na pressão nas câmaras cardíacas: 1) receptor do endocárdio nas junções das veias cava superior e inferior com o átrio direito e nas veias pulmonares com o átrio esquerdo são conectados ao sistema nervoso central por fibras vagais mielinizadas; 2) receptores difusamente distribuídos através de todas as câmaras do coração conectado ao SNC por fibras vaga não-mielinizadas; 3) receptores também difusamente distribuídos por todas as câmaras cardíacas conectados à medula espinhal por fibras mielinizadas e não mielinizadas trafegando com os nervos simpáticos (IRIGOYEN et al 2001).

3.3.2 Disfunção autonômica no DM2

No diabetes a neuropatia autonômica produz alterações nos mecanismos de controle cardiovascular que podem ser quantificadas pela VFC e da pressão arterial, que refletem adaptações do sistema cardiovascular frente a alterações patológicas, produzindo ações compensatórias para manutenção das variáveis circulatórias (DALL AGO 1999). A hiperglicemia crônica está envolvida nos processos de destruição da bainha de mielina e fibras nervosas, que por sua vez está associada a uma maior disfunção autonômica (FLEISCHER, 2012).

Assim, a disfunção autonômica é frequente em pacientes com DM2, e provavelmente uma das complicações mais relevantes, pois, está associada ao aumento da morbidade e mortalidade, e considerada preditiva das complicações mais graves, como nefropatia e retinopatia (BERNARDI & BIANCHI, 2016). Desta forma, a avaliação funcional do SNA é essencial, não só do ponto de vista fisiológico, mas também pela sua relevância clínica. Em humanos, a função autonômica é mais frequentemente estimada de forma não invasiva, medindo a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e ou através de testes autonômicos cardiovasculares (EWING et al, 1985; CARNETHON & CRAFT, 2008).

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) constitui um indicador potente e independente de mortalidade cardiovascular, principalmente no DM2 que apresenta diferentes graus de disautonomia (FLEISCHER et al, 2014). Sabe-se que, independente da presença de condições patológicas, tem sido observada diminuição da modulação vagal, como também aumento da atividade simpática e da razão simpato-vagal com o envelhecimento, e que valores elevados de densidade de potência espectral de alta frequência (HF) representam fator de proteção em idosos (UMETANI et al, 1998; et al, 2004; MEERSMAN & STEIN, 2007).

O aumento da idade tem relação com a piora da variabilidade da frequência cardíaca em ambos os sexos (LEE et al, 2017), porém com diferenças significativas entre os sexos no balanço simpato-vagal (LF/HF), que tendem a reduzir após os 50 anos (ANTELMÍ et al 2004) afetando mais significativamente as mulheres do que os homens (FATISSON, OSWALD & LALONDE, 2016). Evidências indicam que durante a menopausa a função e a regulação cardiovascular são afetadas, podendo influenciar a futura mortalidade cardiovascular, que é aumentada na pós-menopausa (HAUTAMAKI et al, 2013).

Embora as mulheres apresentem maiores valores de FC e menor variabilidade total, os baixos valores de VLF e LF contribuem para um predomínio vagal na mulher, diferente dos homens que apresentam um balanço simpato-vagal com predomínio simpático. Isto confere um aspecto cardioprotetor para as mulheres até o início da menopausa, quando o efeito

cardioprotetor é perdido devido à deficiência de estrogênio (KOENIG & THAYER, 2016). As alterações no metabolismo do estrogênio é um importante fator relacionado ao aumento do risco cardiovascular em mulheres e está ligado diretamente às alterações do sistema nervoso autônomo (JONES et al, 2016).

Como a VFC é reduzida em mulheres pós-menopausa, quando comparadas com mulheres pré-menopausa, a avaliação do SNA neste grupo é importante porque as doenças cardiovasculares geralmente ocorrem mais tarde em mulheres do que em homens (EARNEST et al, 2008). Assim o uso dos índices derivados da análise da VFC tem sido utilizado como biomarcadores de estado de saúde, de doença e dos efeitos das intervenções terapêuticas em diversas patologias (FLEISCHER, 2012; NARAYANASWAMY et al 2013; STRANIERI et al, 2013; TARVAINEN et al, 2014b).

O desequilíbrio neural autonômico é uma complicação grave de pacientes com diabetes em longo prazo e podem evoluir para neuropatia autonômica cardíaca (NAC) (DIMITROPOULOS, TAHRANI & STEVENS, 2014). Durante a progressão da NAC, as fibras nervosas parassimpáticas que inervam o coração são afetadas antes das fibras nervosas simpáticas que conduzem a uma reduzida VFC, reconhecida como um indicador precoce da NAC (STRANIERI et al, 2013). A NAC indica um perfil de risco cardiovascular desfavorável, e não afeta somente o paciente com DM, mas também muitos outros segmentos da população como, idosos, hipertensos e pessoas com síndrome metabólica (TANG et al, 2014).

Além disto, há indícios de que alterações na modulação autonômica da frequência cardíaca possam preceder o diagnóstico do DM2 (PAL et al, 2014), e estes resultados fornecem suporte para o uso da VFC como um biomarcador importante para o DM2 (STUCKEY & PETRELLA, 2013). Porém o uso da VFC como uma ferramenta capaz de discriminar indivíduos com DM ainda é pouco explorado, pois, seu uso tem sido limitado a comparar aqueles com e sem a doença (SILVA et al, 2016). Deste modo, o uso da VFC na prática clínica é discreto, apesar de representar uma importante ferramenta para o diagnóstico, prognóstico do desfecho e a avaliação do efeito do tratamento em várias doenças (TARALOV, TERZIYSKI & KOSTTIANEV, 2016).

No DM2 o desequilíbrio neural autonômico está fortemente associado à hiperglicemia crônica que causa alterações bioquímicas nos níveis de lipídios, polióis, produtos da glicação protéica não-enzimática e de alguns fatores de crescimento envolvidas nos processos de destruição da bainha de mielina e das fibras nervosas (FLEISCHER 2012). Nas células endoteliais, o fluxo de glicose pela via dos polióis diminui a disponibilidade de fosfato de

dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADPH), o que limita a atividade da síntese do óxido nítrico, levando à sua depleção. A alteração do fluxo sanguíneo do nervo diminui a capacidade do nervo em tamponar radicais livres, além de esgotar as reservas energéticas disponíveis resultando em necrose celular e ativação de genes envolvidos em danos neuronais (VINIK et al, 2003; SCHMID, 2015).

O nervo vago é o nervo autônomo mais longo, e é responsável por aproximadamente 75% de toda atividade parassimpática. Como a neuropatia afeta primariamente as fibras mais longas, as manifestações da neuropatia autonômica no diabetes tendem a estar associada primariamente à deservação parassimpática com aumento do tônus simpático (POP-BUSUI 2010a). Assim a disfunção autonômica envolve perturbações da interação do controle da pressão arterial (barorreflexos) e do controle da respiração (quimiorreflexos), pois, os quimiorreflexos induzem a resposta ventilatória por ativação simpática, modulando o barorreflexo arterial, através de interações diretas nos centros de integração e através de mudanças respiratórias induzidas no retorno venoso, volume sistólico e pressão arterial, que modulam a frequência cardíaca através do barorreflexo (BERNARDI & BIANCHI, 2016).

3.3.3 Efeito dos medicamentos sobre o SNA

Todas as drogas podem influenciar a atividade do SNA, portanto a VFC pode ser utilizada na avaliação do efeito do medicamento sobre o SNA (TARALOV, TERZIYSKI & KOSTTIANEV, 2016). Assim, quando se investiga o efeito de uma terapia medicamentosa ou não, em um grupo que faz uso de algum tipo de droga, é imperativo analisar a influência dos fármacos sobre os resultados, com intuito de eliminar ou minimizar vieses (LABORDE, MOSLEY & TAHYER, 2017). Porém neste trabalho foi apresentada somente uma síntese de informações das drogas mais frequentemente da terapia medicamentosa de mulheres pós-menopausa com DM2 e comorbidades.

A HAS é altamente prevalente entre os pacientes com DM2 e os efeitos de drogas anti-hipertensivas sobre a VFC são os mais investigados. O efeito dos beta-bloqueadores são os mais expressivos, e consistem no aumento da modulação parassimpática e redução da modulação simpática, que reflete uma melhora do balanço simpato-vagal observado tanto em adultos saudáveis quanto naqueles com doenças cardiovasculares (ACHARYA et al 2006). Embora tenha sido observado o efeito positivo do beta-bloqueador (atenolol) no aumento da VFC, os bloqueadores de canal de cálcio na apresentaram efeito significativo sobre modificações na VFC (COOK et al, 2001). Em geral, hipertensos que utilizam beta-

bloqueadores apresentaram VFC igual ou maior do que em hipertensos não tratados, enquanto que aqueles que utilizam diuréticos ou inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina) apresentam uma VFC mais baixa (SCHROEDER et al, 2003).

A terapia de reposição hormonal, utilizada durante a menopausa e pós-menopausa também tem efeito sobre a VFC. Mulheres submetidas à terapia de reposição hormonal apresentaram maior modulação simpática e menor modulação parassimpática quando comparadas com mulheres sem o uso de terapia de reposição hormonal sugerindo uma modulação autonômica cardíaca desfavorável apesar da terapia de reposição hormonal (PERSEGUINI, et al 2014).

Em pessoas com transtornos psiquiátricos, tanto a condição patológica, quanto a terapia medicamentosa utilizada, podem ter efeitos sobre a VFC. O impacto negativo de medicamentos específicos no SNA sugere maior risco de doença cardiovascular nesses grupos. Entretanto, para as medicações psicotrópicas, apenas o antidepressivo tricíclico e a clozapina demonstraram influência negativa sobre a VFC (ALVARES et al, 2016).

As estatinas, medicação comumente prescrita em pacientes com dislipidemia, reduzem o colesterol plasmático e melhora a vasodilatação, inflamação e estresse oxidativo endotélio dependente. Em pacientes com hipertensão, doença renal crônica e insuficiência cardíaca, estatinas lipofílicas, como sinvastatina ou atorvastatina, demonstraram reduzir atividade do nervo simpático muscular, porém o efeito da terapia com estatinas na VFC ainda são pouco investigados (MILLAR & FLORAS, 2014).

No DM2 a Metformina representa a principal terapia medicamentosa, porém o uso de Liraglutina (inibidor do GLP-1) tem sido discutido devido sua contribuição na redução da hemoglobina glicada e redução do peso corporal. Porém quando comparado o efeito destas medicações no paciente DM2 a Liraglutina produziu um efeito negativo sobre VFC. Por outro lado, a Metformina não parece produzir variações significativas sobre a VFC (KUMARATHURAI et al, 2017).

Dependendo do tipo de medicação e da população, os resultados podem variar muito. Embora haja estudos que apontem efeito significativo da terapia medicamentosa convencional (beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina) sobre a VFC, para estabelecer a relação de causa e efeito é necessário populações em larga escala (>660 pacientes) e com diferentes categorias de medicamentos para confirmar estas observações (FATISSON, OSWALD & LALONDE, 2016).

3.3.4 Métodos de análise do SNA

A identificação da presença, como também do grau de disfunção autonômica para uma grande variedade de condições clínicas torna-se relevante devido sua forte relação com um prognóstico desfavorável para a ocorrência de eventos cardiovasculares agudos (BOER, MOCELIN & MATSUO, 1998). O controle neural está diretamente relacionado com a frequência cardíaca (FC) e atividade reflexa barorreceptora, e dessa forma, o estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (VANDERLEI et al, 2009; TARVAINEN et al, 2014 b; DRAGHICI & TAYLOR, 2016), manobra de Valsalva (MVal), Manobra de Arritmia Sinusal Respiratória, Handgrip e Mudança Postural Ativa (MPA) têm sido amplamente usadas para identificar alterações autonômicas cardíacas (EWING & CLARK, 1982; MAY & ARILDSEN, 2011; STRANIERI et al, 2013).

No que se refere à VFC, tem sido utilizado métodos lineares (domínio do tempo e da frequência) ou não lineares para sua análise. No domínio do tempo os índices estatísticos utilizados são o SDNN, SDANN e SDNNi, que representam a variabilidades global (simpático e parassimpático) e os índices RMSSD e pNN50, que são representativos da modulação parassimpática. No domínio da frequência a densidade da potência espectral é analisada em bandas de frequência, sendo estas: muito baixa frequência (VLF 0-0,04 Hz), baixa frequência (LF 0,04-0,15 Hz) e alta frequência (HF 0,15-0,4), frequentemente representadas em valores absolutos de potência (ms^2), em Hz ou unidades normalizadas (u.n), como também da razão de potência LF / HF e a potência espectral total (*Power Spectral Density*) (TARVAINEN et al, 2014a).

As teorias de sistemas não lineares foram propostas como identificadores para as interações complexas dos inúmeros mecanismos que modulam a variabilidade no coração (DRAGHICI & TAYLOR, 2016). As principais medidas não lineares são: flutuações depuradas de tendências (DFA), taxa de recorrência, medidas de entropias, análise simbólica e plot de Poincaré (FERREIRA et al 2010). Em relação à análise não linear a mais comumente utilizada é o *plot* de Poincaré. Quando o *plot* é ajustado pelo método de ajuste por elipses, a análise fornece três índices: o desvio-padrão da variabilidade instantânea do intervalo batimento a batimento (SD1), e a variabilidade de longo prazo dos intervalos R-R contínuos (SD2), como também a razão SD1/SD2 (SASSI et al, 2015).

A análise não-linear por meio da análise Simbólica leva em consideração curtos padrões de distribuições na série iRR (GUZZETTI et al, 2005). Esta análise decompõe a série de intervalos RR (iRR) em padrões com duração de 3 batimentos (PORTA et al, 2001). Os padrões com três símbolos são classificados em quatro famílias da seguinte forma: 0V

nenhuma variação (todos os símbolos são iguais); 1V uma variação (2 símbolos consecutivos são iguais e o símbolo restante é diferente); 2LV duas variações semelhantes (os 3 símbolos formam uma rampa ascendente ou descendente); 2UV duas variações diferentes (os três símbolos formam um pico ou um vale). A taxa de ocorrência para cada padrão é definida como 0V%, 1V%, 2LV% e 2UV%. Observou-se que 0V% reflete apenas modulação simpática, 1V% reflete modulação simpática e parassimpática, 2LV% reflete modulação simpática e parassimpática com predomínio vagal e 2UV% reflete, exclusivamente, modulação vagal (MOURA-TONELLO et al, 2014).

Na publicação de 1996 do *Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology* (MALIK et al, 1996) é introduzida a possibilidade de valores de referência para os índices de VFC, porém sem considerar fatores importantes como sexo e idade (SAMMITO & BÖCKELMANN, 2016). Em 2016, utilizando uma amostra de adultos saudáveis com idade entre 20 a 60 anos e registros de 24 horas, Sammito & Böckelmann (2016) publicaram uma proposta de classificação dos índices de VFC baseadas na distribuição percentil e divididas por sexo e faixa etárias, porém Bauer et al (2017) publica um artigo criticando aspectos metodológicos utilizados por Sammito & Böckelmann (2016).

Em resposta as críticas de Bauer et al (2017), Sammito & Böckelmann (2017) realizaram as correções necessárias e apresentaram os dados que possibilitam categorizar os valores dos índice de VFC obtidos medindo os ECG de 24 horas durante a sua "atividade de vida" comum, que configura a mais usual para medida ambulatorial de variabilidade da frequência cardíaca (SAMMITO & BÖCKELMANN, 2017).

A categorização proposta por Sammito & Böckelmann (2017), divide a distribuição dos valores dos índices SDNN (ms), RMSSD (ms), pNN50 (%), SDANN (ms), LF (u.n.), HF (n.u.), LF (ms²), HF (ms²), LF/HF (razão), SD1 (ms) e SD2 (ms), nos seguinte percentil: 5^o, 25^o, 50^o, 75^o, e, 95^o. Embora os valores dentro de cada percentil possam ser classificados levando em conta a faixa de valores que representam a normalidade, os autores não realizam está abordagem. Considerando que entre os percentis 25^o e 75^o estão representados 50% da população, poderíamos dizer que está representa a faixa de normalidade. De mesmo modo, valores entre 5^o e 25^o, e entre 75^o e 95^o, representariam valores abaixo e acima da normalidade respectivamente. Ainda teríamos os valores abaixo do percentil 5^o, que representariam valores muito baixos, e valores acima do percentil 95^o que representariam valores muito elevados.

Ainda com o propósito de produzir valores de referência para a avaliação clínica dos índices VFC, Lee et al (2017), propôs valores referência para uma população entre 20 a 84 anos, também dividida por sexo e faixa etária, porém para registro de análise de curta duração e incluindo índices não lineares. Lee et al (2017) diferente de Sammito & Böckelmann (2017), não utilizou a distribuição de percentil, e apresenta somente os valores de média, desvio-padrão e intervalo de confiança de 95% da média. Considerando que a população do estudo de Lee et al (2017) é representado por indivíduos saudáveis entende-se que a faixa de valores dentro do intervalo de confiança corresponde à normalidade, e que valores abaixo ou acima deste intervalo representem valores muito baixos ou muito altos respectivamente.

3.4 EXERCÍCIO FÍSICO

3.4.1 Epidemiologia e tratamento do DM2

Em 2011, havia 366 milhões de pessoas com diabetes, e isso deverá aumentar para 552 milhões até 2030. A maioria dessas pessoas vive em países de baixa e média renda, onde também deverá ocorrer o maior aumento ao longo dos próximos anos. No Brasil, em 2011, estimava-se que 9,7 % da população apresentavam diagnóstico de DM2 e para 2030 as estimativas indicam aumento para 12,3% (AGARDH et al 2011; WHITING et al, 2011; BORGES, FERRAZ & CHACRA, 2014). Apesar de todo conhecimento científico disponível, observa-se, portanto, que a prevalência dessa doença vem crescendo, o que tem sido atribuído ao envelhecimento populacional, aumento da prevalência de obesidade e sedentarismo, como também maior sobrevida do paciente com DM2 (LÓPEZ-JARAMILLO et al, 2014).

Considerando o impacto que o diabetes tem na sociedade e a necessidade de atualizar constantemente o conhecimento dos profissionais que participam do cuidado deste paciente, o *American Diabetes Association* (ADA) publica frequentemente o “*STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES*” que orienta sobre procedimentos diagnósticos e recomendações de conduta clínica para o tratamento do diabetes. No Brasil estas recomendações e orientações são publicadas na Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), sendo o mais recente publicado em 2016 (SBD, 2016). Neste capítulo são apresentadas as principais orientações sobre o tratamento para o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

O tratamento do DM2 representa um alto custo para o sistema de saúde devido o caráter progressivo desta enfermidade que leva o paciente ao desenvolvimento de outros fatores de risco (NITA et al, 2012). As hospitalizações atribuíveis ao diabetes representam 9% dos gastos hospitalares do Sistema Único da Saúde brasileiro, e pacientes com diabetes utilizam o sistema de cuidados de saúde com mais frequência e por um período mais longo do que aquelas sem esta condição (SCHMIDT et al, 2009). Além disso, naqueles pacientes com DM2 se observa uma redução da produtividade devido à doença ou suas complicações, o que impacta não apenas no Sistema Único de Saúde, mas também na qualidade de vida dos pacientes (BORGES, FERRAZ & CHACRA, 2014).

As medidas de prevenção no cuidado do paciente com diabetes ocorrem mediante prevenção do início da doença (prevenção primária) ou de suas complicações agudas ou crônicas (prevenção secundária). Quanto ao DM2, condição na qual a maioria dos indivíduos também apresenta obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia, as intervenções de prevenção primária devem abranger essas múltiplas anormalidades metabólicas, e baseiam-se em intervenções com mudanças comportamentais na dieta e na prática de atividade física. Quanto à prevenção secundária, o foco está no controle metabólico estrito que tem função importante no combate ao surgimento ou à progressão de suas complicações crônicas (SBD, 2016).

Deste modo, o objetivo do tratamento no DM2 é alcançar e manter níveis ideais de glicose sanguínea, perfil lipídico e pressão arterial (PA) para prevenir ou atrasar as complicações crônicas do diabetes (ACSM, 2010). A abordagem inicial no tratamento do DM2 refere-se a medidas educacionais que permitem ao paciente compreender as características da doença e a importância das medidas terapêuticas, que incluem educação para autogestão do diabetes, suporte à autogestão do diabetes, terapia nutricional, atividade física, aconselhamento para cessação do tabagismo e cuidados psicossociais (ADA, 2017). Em síntese o tratamento deve considerar os seguintes pontos (DUARTE et al, 2013):

- i. As opções terapêuticas para atingir os alvos glicêmicos devem ser determinadas de forma individualizada;
- ii. Mudanças no estilo de vida que incluem modificação do plano alimentar, aumento do padrão de atividade física e uma educação terapêutica da pessoa com diabetes continuam a serem os alicerces de todos os programas de tratamento da diabetes tipo 2.
- iii. Na ausência de contra-indicações, a metformina constitui o fármaco de 1ª linha.
- iv. Caso a terapêutica com metformina isolada não seja suficiente para obter o controle metabólico desejado, a associação com 1 ou 2 agentes orais ou injetáveis é considerada

razoável, com o objetivo de proporcionar melhor controle glicêmico com o menor efeito secundário possível.

v. Muitos dos doentes irão necessitar de terapêutica com insulina isoladamente ou em associação com outros agentes para manter o controle glicêmico adequado.

vi. Sempre que possível, as decisões terapêuticas deverão ser tomadas conjuntamente com o paciente, focando as suas preferências, necessidades e valores.

vii. A redução abrangente do risco cardiovascular deverá constituir um foco principal da abordagem terapêutica, juntamente com o controle glicêmico.

3.4.2 Exercício físico, glicemia e doenças associadas ao DM2

O alto custo de tratamento do DM2 no Brasil, somado a crescente prevalência da doença, indica a necessidade da ampliação de políticas de prevenção e tratamento (BORGES, FERRAZ & CHACRA, 2014). O caráter progressivo do DM2 salienta a necessidade de ações que minimizem suas complicações e as mudanças em relação ao padrão de atividade física são de grande relevância, pois, o paciente sedentário apresenta gastos com consultas em clínico-geral e com medicação para o tratamento 63% superiores aos ativos fisicamente (CODOGNO, FERNANDES & MONTEIRO, 2012).

Deste modo, o exercício físico é compreendido como um dos pilares do tratamento do diabetes, e o impacto do combate ao sedentarismo nesse tratamento são enormes, seja na melhora do controle glicêmico, seja no melhor manejo de comorbidades (SBD, 2015). Muitas pessoas com DM2 podem atingir o controle glicêmico seguindo um plano nutricional adequado e um programa de exercícios físicos, combinado com a adoção de comportamentos de auto-cuidado e uso de medicamentos orais, embora outros possam precisar de insulina (ACSM, 2010). Porém grande parte dos pacientes apresenta níveis insuficientes de atividade física e baixa adesão aos programas de exercício físico (FECHIO & MALERBI, 2004)

O principal mecanismo fisiológico que faz do exercício físico uma importante estratégia terapêutica no DM2, está relacionado ao auxílio no controle glicêmico. Durante o exercício, as contrações musculares aumentam a absorção de glicose para complementar a glicogenólise intramuscular, por vias insulino-independente, mesmo quando a absorção mediada por insulina está prejudicada no DM2. Assim, ambos os exercícios, aeróbios e de resistência aumentam a ação de GLUT4 e a absorção de glicose sanguínea, que pode continuar elevada mesmo após a interrupção do exercício (ACSM, 2010).

Para a prescrição do exercício físico no tratamento do DM2, recomenda-se que o paciente realize 150 minutos por semana de exercício físico de intensidade moderada distribuídos em sessões de treino de pelo menos 30 minutos, ou 75 minutos por semana de intensidade vigorosa distribuídos em sessões de pelo menos 20 minutos. A rotina de treino deve incluir principalmente exercícios físicos para a resistência aeróbia e força, mas também equilíbrio e flexibilidade (COLBERG et al, 2016; ADA, 2017).

Quanto ao tipo de exercício físico de orientação aeróbia as atividades como caminhadas, ciclismo, jogging e natação pode ser prescritas, e estão relacionadas a melhoras na densidade mitocondrial, sensibilidade à insulina, enzimas oxidativas, complacência e reatividade dos vasos sanguíneos, função pulmonar, função imune e débito cardíaco, com também sobre a hemoglobina glicada, triglicerídeos, pressão arterial e resistência à insulina. O treinamento de força ou treinamento resistido inclui exercícios com pesos livres, máquinas de peso, peso corporal ou bandas de resistência elástica, e podem contribuir para melhora no controle glicêmico, resistência à insulina, composição corporal, pressão arterial e força (ACSM, 2010; COLBERG et al 2016).

Os benefícios do exercício aeróbio sobre o metabolismo da glicose em geral envolvem atividade física com intensidade entre 50-80% do $VO_{2máx}$, realizadas de três a quatro vezes por semana, com sessões de 30 a 60 minutos. Em relação ao treinamento de força para paciente com DM2 mais velhos ou sedentários previamente, recomenda-se a realização de duas a três sessões semanais, com intensidade de 40 a 50% de uma repetição máxima (1RM), em duas a quatro séries de 10 a 15 repetições (ACSM, 2010). Para pacientes com DM2, uma combinação de treinamento aeróbio e resistência (força) produzem melhoras adicionais no controle glicêmico quando comparado ao treinamento aeróbio ou de resistência realizado isoladamente (CHURCH et al, 2010).

As limitações de mobilidade articular observadas no diabetes têm relação com a hiperglicemia que resulta na glicosilação não enzimática do colágeno, com formação de produto final de glicação avançada (AGE), que por sua vez leva a um aumento das ligações cruzadas de colágeno (ABATE et al, 2010). Deste modo, exercícios de flexibilidade e equilíbrio também devem ser considerados para adultos mais velhos com diabetes (COLBERG et al 2016).

Estas recomendações não diferem das recomendações de exercício físico para adultos saudáveis (ACSM, 2011a), porém em pacientes com DM2 principalmente naqueles mais velhos (>65 anos) ou naqueles com fatores de risco cardiovascular a capacidade de realizar exercício pode estar comprometida. Deste modo, os pacientes de alto risco devem ser

encorajados a começar com curtos períodos de exercício de baixa intensidade e aumentar lentamente a intensidade e a duração (ADA, 2017).

A recomendação de 150 minutos por semana de exercício físico de intensidade moderada, que equivale a aproximadamente 1000 kcal/semana de dispêndio energético são baseadas em estudos epidemiológicos que observaram a relação entre esta dose de exercício físico e uma redução no risco de doenças cardiovasculares e morte prematura. Entretanto há estudos que observaram reduções significativas do risco para doenças cardiovasculares e mortalidade prematura para volumes de exercício físico abaixo desta recomendação (500 kcal/semana) (ACSM, 2011a).

Em grande parte dos indivíduos com DM2 mais velhos também é observado à ocorrência de obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia, e as intervenções devem abranger essas múltiplas anormalidades metabólicas, porém sem esquecer as possíveis complicações e as limitações impostas pelo comprometimento sistêmico do diabetes, que contribuem para uma menor condição aeróbica, força muscular e flexibilidade (SBD, 2014). Portanto considerando que ambos os exercícios aeróbios e de resistência promovem adaptações no músculo esquelético, tecido adiposo e fígado associado a uma ação melhorada da insulina, mesmo sem perda de peso, treinamentos de baixo volume (com apenas 400 kcal / semana) podem melhorar a ação da insulina em adultos previamente sedentários (COLBERG ET al 2016).

Assim, ao levar em conta que o exercício físico represente uma intervenção terapêutica que atua no principal defeito fisiopatogênico do paciente com DM2, a mudança comportamental em relação à prática regular de exercício físico deve ser incentivada mesmo quando está não atinge as recomendações. Entretanto, a prescrição do exercício no DM2 requer uma análise do quadro individual, particularizando as limitações, riscos e identificando aquelas potencialmente capazes de trazer satisfação pessoal e benefícios à saúde, principalmente naqueles com menor condição física e coexistência de outras morbidades, que podem representar limitações para a realização de exercícios físicos em terra com a sustentação do peso corporal (FERREIRA & VIOLO, 2015).

Outro fator relevante que justifica o uso de programas de exercício físico de intensidade leve à moderada é a considerável prevalência de neuropatia autonômica no paciente com DM2, e que pode aumentar o risco de lesões induzidas pelo exercício ou eventos adversos através da diminuição da capacidade de resposta cardíaca ao exercício (SPALLONE et al, 2011). Portanto, indivíduos com neuropatia autonômica diabética devem

sofrer uma investigação cardíaca antes de iniciarem a atividade física mais intensa (POP-BUSUI et al, 2010b).

Entretanto há evidência de que o exercício físico possa contribuir com a melhora da modulação autonômica cardíaca em pacientes afetados por doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus* (FATISSON, OSWALD & LALONDE, 2016). Além disto, foi observado que as mudanças na função autonômica estão associadas a mudanças nas concentrações de insulina e que o treinamento físico pode influenciar esse relacionamento em mulheres pós-menopausa (EARNEST et al, 2010).

3.4.3 Efeito do exercício físico sobre o SNA

A obesidade, a inatividade física e o metabolismo alterado do estrogênio desempenham um papel integrado que contribui para o aumento do risco de doença em mulheres pós-menopausa, como também a piora na modulação do sistema nervoso autônomo (EARNEST et al 2010). Devido à associação entre diabetes, obesidade, hipertensão e dislipidemias com a neuropatia autonômica cardíaca (NAC), as ações terapêuticas medicamentosas e mudanças no estilo de vida com adequação da ingestão dietética e prática regular de exercício físico que visem controlar as complicações associadas representam as principais estratégias terapêuticas (LIU et al 2016).

O treinamento combinado de exercício aeróbio e de resistência parece produzir melhora da disfunção autonômica cardíaca em pacientes com DM2, e esta melhora pode estar relacionada com a melhora do controle glicêmico, da frequência cardíaca em repouso e da aptidão física (LIU et al 2016). Mesmo em condições com a presença de outros fatores de risco cardiovasculares o exercício físico regular parece produzir mudanças positivas na função autonômica e na insulina de mulheres na pós-menopausa (VOULGARI et al, 2013), por isto, o exercício físico tem se mostrado como importante terapia complementar para pacientes com doença cardiovascular, melhorando a VFC (OLIVEIRA et al 2013).

O efeito positivo do exercício físico sistematizado sobre o controle da glicemia, redução da pressão arterial, e melhora do perfil lipídico estão fortemente relacionados com a melhora da função autonômica no DM2 (KANG, KO & BAEK, 2016), por promover melhora na função cardiopulmonar inibindo a atividade do sistema nervoso simpático e ao ativar o sistema nervoso parassimpático (HUGHSON & SHOEMAKER 2015). A melhora na função autonômica está relacionada principalmente à elevação do tônus vagal e redução da atividade

simpática, porém os mecanismos envolvidos ainda não são bem compreendidos, mas a biodisponibilidade do óxido nítrico e os níveis de angiotensina II parecem desempenhar um papel importante (ROUTLEDGE et al 2010).

Apesar de o exercício físico promover melhora significativa no prognóstico de pessoas com alto risco cardiovascular, há estudos que não observaram adaptações significativas correspondentes na função autonômica cardíaca, mas apenas uma mudança potencial favorável no equilíbrio simpato-vagal (SACRE et al, 2014; KANG, KO & BAEK, 2016). No entanto, o exercício pode ser realizado de diferentes formas (tipo) e doses (sobrecarga), incluindo exercícios aeróbios, exercícios de resistência e outras formas que podem produzir efeitos diferentes sobre o sistema autonômico cardíaco (MICHAEL, GRAHAN & DAVIS, 2017). Deste modo, a compreensão do efeito do exercício físico sobre a função autonômica e VFC, ainda representa uma importante área de estudos no que diz respeito às variadas possibilidades de exercício, como também da relação destes com as condições clínicas do paciente.

Os exercícios físicos realizados na água demonstram se uma opção terapêutica importante para pacientes com DM2 que apresentam restrições e limitações para a realização de exercício físico, principalmente naquelas com obesidade, comprometimento da marcha, sintomas de dor e neuropatia (OLKOSKI et al, 2013). Do ponto de vista das áreas clínicas e terapêuticas, pacientes idosos e com diabetes, são beneficiados quando participam em programas de exercício aquático (BOCALINI et al., 2010), e este se mostra potencialmente eficaz para o tratamento em doentes idosos, pois, aproximadamente 40% deles têm osteoartrite de joelho e 80% daqueles com a doença têm algum tipo de limitação de movimento, que por vezes restringe a prática de exercícios como caminhada (SHARMA et al, 2006; KATSURA et al, 2010; YÁZIGI et al, 2014).

Além disso, os pacientes com DM2 tem complicações periféricas que impedem muitos tipos de exercícios convencionais. Uma vez que sua prevalência aumenta com a idade, não é incomum que os pacientes também tenham outras deficiências. Assim o exercício aquático é um regime alternativo de exercício, que contribuí para a melhoria do desempenho funcional e controle glicêmico de idosos com DM2 (ASA et al, 2012; REIS FILHO et al, 2012; SANTOS, COSTA & KRUEL, 2014), sendo assim recomendadas por minimizar alguns dos riscos do exercício, como lesões do tendão ou trauma, comuns em pacientes sedentários com DM2 (CUGUSI et al, 2015).

Delevatti et al (2016) ao comparar o exercício físico aeróbio dentro e fora da água, em pacientes com DM2, observou efeito positivo de ambos, sobre hemoglobina glicada, perfil

lipídico, proteína-C-reativa, atividade renina, concentrações de angiotensina-II, pressão arterial, frequência cardíaca de repouso e capacidade funcional, porém sem diferenças entre o exercício realizado dentro ou fora da água. Deste modo o exercício físico realizado na água pode produzir efeito semelhante àqueles verificados fora da água. Contudo, até onde sabemos, poucos estudos examinaram a eficácia do exercício aquático sobre a VFC em mulheres pós-menopausa com DM2.

Entre os poucos estudos que analisaram o efeito do exercício aquático sobre a VFC, nenhum deles foi realizado em mulheres pós-menopausa com DM2. Albinet et al (2016) observaram redução significativa dos índices RMSSD, HF e HF/(HF+LF) em idosas (60 a 75 anos) submetidas ao exercício aquático. Zamunér et al (2015) em estudo com pacientes com fibromialgia observaram aumento significativo dos valores de HF (%) e dos valores de 2LV(%), 2UV (%), shannon entropy e complexity index, relacionados à análise simbólica, como também redução dos valores de 0V (%) após a intervenção com exercício aquático.

Embora os benefícios do exercício aeróbio e do treinamento resistido estejam estabelecidos, o efeito do exercício realizado na água sobre o perfil bioquímico, capacidade funcional e principalmente sobre controle autonômico da frequência cardíaca de mulheres pós-menopausa com DM2 são limitados (COLADO et al, 2009; CUGUSI et al, 2015; ZAMUNÉR et al, 2015; REES, JOHNSON & BOULÉ, 2017), e ensaios clínicos controlados randomizados no meio aquático com foco na modulação autonômica de pacientes com DM2 são escassos (SANTOS, COSTA & KRUEL, 2014).

Considerando ainda a importância clínica que o exercício físico realizado em água possa ter sobre a terapêutica de pacientes com DM2, como também o possível efeito desta modalidade de exercício sobre o controle autonômico cardíaco, estudos clínicos que avaliem o efeito da intervenção com exercício aquático sobre a VFC de mulheres DM2 na pós-menopausa representam uma importante contribuição para o corpo de conhecimento relacionado ao tratamento desta condição patológica debilitante e de prevalência crescente.

3.4.4 Considerações sobre o exercício aquático

O exercício aquático tem se mostrado como uma das formas mais populares e acessíveis de exercício físico para pessoas idosas ou com restrições para a prática do exercício físico (ALBINET et al, 2016), e devido às características específicas da água, como temperatura, resistência, pressão hidrostática e flutuabilidade, pode levar a respostas fisiológicas diferentes daquelas observadas no exercício realizado em terra. Portanto, tem sido

considerado como uma importante terapia para intervenção e promoção da saúde, principalmente na reabilitação de lesões ortopédicas (IGARASHI & NOGAMI, 2017) e na prevenção de alterações metabólicas como no DM2 (REES, JOHNSON & BOULÉ 2017).

O exercício aquático também apresenta diferentes formas, e a principal delas refere-se à posição do corpo. Diferente da natação, no exercício ginástico realizado em água o corpo é mantido na posição vertical (em pé), e isto também pode ter repercussões fisiológicas diferentes (TEIXEIRA, PEREIRA & ROSSI, 2007). Quanto à nomenclatura utilizada para referenciar o exercício ginástico realizado em água podemos observar diferentes formas na literatura. No Brasil o termo mais comumente utilizado para descrever os exercícios ginásticos realizados na posição em pé refere-se ao termo “hidroginástica” (SANTOS et al, 2014). Entretanto o termo hidroginástica não está disponível na busca nos descritores em saúde (<http://decs.bvs.br/>) e não é utilizado em publicações científicas na língua inglesa para definir esta modalidade de exercício físico em água. O termo mais comumente utilizado para descrever o exercício ginástico realizado em água na literatura científica é “exercício aquático” (aquatic exercise) ou exercício baseado em água (water-based exercise).

Os exercícios aquáticos são baseados no aproveitamento da resistência da água como sobrecarga e do empuxo como redutor do impacto, o que permite a prática de um exercício, mesmo em intensidades altas, com diminuídos riscos de lesão (TEIXEIRA, PEREIRA & ROSSI, 2007). Alguns dos efeitos terapêuticos obtidos em um programa de exercício aquático são: redução de edema, diminuição do espasmo muscular, melhora na amplitude de movimento, reeducação da marcha, independência funcional, melhora da coordenação motora global, diminuição do impacto e da descarga de peso sobre as articulações, integração e socialização, estímulo da autoconfiança, diminuição da ansiedade, melhora da imagem corporal, alívio de tensão e estresse (ARCA, FIORELLI & RODRIGUES, 2004).

Ensaios clínicos têm mostrado os benefícios de programas de exercícios aquáticos sobre os sintomas de dor, quando comparados com programas de exercício físico fora da água, principalmente naqueles pacientes com osteoartrite e limitações de mobilidade ou de função (BATTERHAM et al, 2011; WALLER et al, 2014). Estas características são especialmente relevantes no caso do DM2, devido à sua associação frequente com a incapacidade funcional. Além disto, há evidências de que o treinamento aeróbico em um ambiente aquático fornece efeitos similares ao treinamento aeróbico em ambiente terrestre (DELEVATTI et al 2016).

Do ponto de vista fisiológico o exercício aquático realizada na posição vertical pode contribuir, tanto para adaptações do sistema cardiorrespiratório, quanto para a melhoria da

força (OLKOSKI et al 2013). Deste modo, nos exercício que envolve um grande volume de massa muscular realizados de forma continua ou intervalada com reduzidos intervalos de recuperação é possível observar uma grande solicitação do sistema cardiorrespiratório para manutenção dos esforços físico. Por outro lado, o exercício localizado com menor volume de massa muscular de forma intervalada e com intervalos de recuperação de maior amplitude se observa um maior predomínio do sistema anaeróbio na manutenção do trabalho muscular favorecendo o desenvolvimento da força (TOKMAKIDIS et al 2008; BOCALINI et al 2010; DELEVATTI et al 2016).

Sabe-se que a imersão em água quente causa agudamente muitas mudanças fisiológicas em relação ao sistema hormonal, cardiovascular e renal. As principais alterações hemodinâmicas são: diminuição da resistência periférica total, pressão arterial (PA) e redução da frequência cardíaca; um aumento no volume sistólico final e no débito cardíaco. As alterações hormonais e renais são a diurese, a natriurese, a potassiurese e a elevação dos níveis de péptido natriurético atrial em circulação, bem como a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ARCA et al, 2014).

Entretanto o controle da temperatura da água durante o exercício é importante, principalmente devido seu impacto sobre aspectos cardiovasculares como a frequência cardíaca e pressão arterial. Embora a água aquecida seja desejável para aliviar a dor e promover relaxamento muscular, durante o exercício físico recomendando-se temperaturas entre 29°C e 33°C, evitando assim queda excessiva da pressão arterial diastólica e o aumento da pressão arterial sistólica e frequência cardíaca que elevam o estresse cardiovascular (TEIXEIRA, PEREIRA & ROSSI, 2007; OVANDO et al, 2009). No entanto o efeito da água aquecida sobre a pressão arterial durante o exercício ainda apresenta controvérsias (GUIMARAES et al 2014).

Ao considerar a posição vertical (em pé), a profundidade recomenda para o exercício aquático seria com imersão variando entre o processo xifóide e o manúbrio (PAULA & PAULA, 1998; PIAZZA et al 2008; SANTOS et al 2014). Quando um corpo está submerso na posição vertical em repouso, as forças compressivas exercidas pela pressão hidrostática favorecem o retorno venoso, ocorrendo um aumento no volume sanguíneo central, o que concorre para ajustes cardiocirculatórios (PIAZZA et al 2008; SANTOS et al 2014). Contudo, as respostas cronotrópicas obtidas durante exercícios aquáticos apresentam muitas variações, influenciadas pela posição do corpo, temperatura, profundidade e intensidade do exercício realizado (PAULA & PAULA, 1998).

4. ARTIGOS

4.1 Artigo 1

Título: *Exercício aquático reduz fatores de risco cardiovascular de mulheres com diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa: ensaio clínico randomizado.*

Resumo

O exercício físico tem um papel relevante na terapêutica do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), porém em pessoas com comorbidades a prática de atividade física em terra pode representar uma limitação para a adoção de um estilo de vida ativo. Assim, o objetivo desse estudo foi investigar o efeito de um programa de exercício aquático sobre os fatores de risco para doenças cardiovasculares de mulheres com DM2 na pós-menopausa. Foi realizado um ensaio clínico randomizado em 25 mulheres com idade entre 51 a 83 anos, com diagnóstico de DM2 há mais de três anos, divididas em grupo exercício (n=13) submetidas durante 12 semanas a duas sessões semanais de 50 minutos cada, e grupo controle (n=12) sem exercício físico. Foi observada diminuição da glicemia de jejum, colesterol total, triglicerídeos, circunferência de cintura, índice de massa corporal e percentual no grupo exercício, porém sem efeito significativo na pressão arterial e frequência cardíaca de repouso. No grupo controle foi observado aumento significativo da glicemia de jejum e circunferência de cintura, sugerindo que a ausência do exercício físico pode repercutir na piora do controle glicêmico e no aumento da obesidade central. Deste modo, 12 semanas em duas sessões semanais de exercício aquático de intensidade moderada à vigorosa, pode contribuir de forma significativa para a redução dos fatores de risco cardiovascular de mulheres pós-menopausa com diabetes *mellitus* tipo 2 e comorbidades associadas, principalmente no que se refere aos aspectos metabólicos e de composição corporal. Por outro lado, a exposição ao sedentarismo pode repercutir negativamente sobre o controle glicêmico e composição corporal.

Palavras-chave: Diabetes, Mulheres, Menopausa, Doença Cardiovascular.

Introdução

Quase 60% dos adultos de meia idade e idosos com diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2) possuem pelo menos uma doença crônica associada e até 40% têm quatro ou mais (HUANG, 2016). Sabe-se que a hiperglicemia prolongada é fator de risco independente para a doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral e doença arterial periférica, pois, induz a um grande número de alterações celulares do tecido vascular que aceleram o processo aterosclerótico (MARK & DANI 2016). Além disto, pacientes com DM2 frequentemente apresentam dislipidemia diabética, que é representada por anormalidades quantitativas e qualitativas de lipoproteínas que contribuem para o desenvolvimento de complicações vasculares (FILIPPATOS et al, 2017) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) (SOLINI et al 2014).

Após os 40 anos de idade, o DM2 é mais prevalente nas mulheres em virtude das alterações hormonais (SCHMIDT et al, 2009; KARVONEN-GUTIERREZ; PARK & KIM, 2016). A baixa produção de estrogênio no período pós-menopausa contribui para o aumento da massa gorda, redução da massa magra, redução da densidade óssea e alterações do metabolismo das lipoproteínas, dos carboidratos e da produção de insulina, todos prováveis facilitadores do surgimento de obesidade, diabetes e de alterações da pressão arterial (HARLOW et al, 2012).

Portanto, o tratamento no DM2 visa alcançar e manter níveis ideais de glicose sanguínea, perfil lipídico e pressão arterial (PA) para prevenir ou atrasar as complicações crônicas da diabetes (ACSM, 2010). No entanto, 33 a 49% destes pacientes não atendem as metas para o controle da glicemia, pressão sanguínea ou colesterol, e apenas 14% atendem metas para as três medidas (ADA, 2017). O exercício físico é apontado como um dos pilares do tratamento do diabetes, e o impacto do combate ao sedentarismo são enormes, seja na melhora do controle glicêmico, como no melhor manejo de comorbidades (SBD, 2015).

Recomenda-se que pacientes com DM2 realizem exercícios aeróbio e de força por pelo menos 150 minutos por semana em intensidade moderada, ou 75 minutos em intensidade vigorosa (COLBERG et al 2016). Entretanto a sarcopenia (BIANCHI & VOLPATO, 2016) e a osteoartrite (COURTRIES & SELLAM, 2016) frequentemente presente em mulheres pós-menopausa com DM2, contribuem para a redução da força e função física, comprometendo assim sua capacidade de realizar exercícios físicos, principalmente naqueles realizados em terra (FERREIRA & VIOLO, 2015).

Por outro lado, o exercício aquático representa uma opção importante para pessoas com restrições e limitações para a realização de exercícios físicos (BOCALINI et al., 2010).

Porém, evidências científicas de que o exercício aquático contribua de forma significativa na redução dos fatores de risco cardiovascular de mulheres pós-menopausa com DM2 ainda são limitadas (REES, JOHNSON & BOULÉ, 2017). A possível vantagem da realização do exercício físico em água está relacionada à redução da sobrecarga articular devido ao empuxo que permite práticas em maiores intensidades e com menor risco de lesões (CUGUSI et al, 2015). Além disto, a pressão hidrostática produzida na imersão em água pode contribuir com a redução da resistência periférica, melhora do retorno venoso e aumento da diurese (IGARASHI & NOGAMI, 2017).

Deste modo, ao considerar que o exercício aquático possa contribuir com a melhora de aspectos metabólicos e hemodinâmicos, e que o exercício realizado neste ambiente seja mais favorável para a adoção de um estilo de vida ativo em pessoas com limitações funcionais, o presente estudo, se propõe a testar a hipótese de que essa prática, quando baseada nas recomendações de exercício físico (COLBERG et al 2016) possa contribuir para a melhora dos índices glicêmicos, pressão arterial, colesterol, triglicerídeos e composição corporal de mulheres pós-menopausa com DM2.

Método

População de Estudo e Casuística

Foi realizado um estudo de intervenção (tratamento), paralelo, de dois braços, mascaramento aberto e alocação randomizada controlada. Na figura 1 é apresentado o fluxograma de seguimento das participantes do estudo. As pacientes foram submetidas a uma avaliação inicial com anamnese sobre histórico de doenças, terapia medicamentosa, condição pós-menopausa e padrão de atividade física. Após a avaliação inicial, as voluntárias incluídas no estudo realizaram as medidas antropométricas, bioquímicas e de pressão arterial, e posteriormente foram randomizadas e alocadas em grupo exercício (GE) e grupo controle (GC). A alocação ocorreu por meio de sorteio de envelope lacrado. As coletas de dados foram realizadas em dois dias não consecutivos e repetidas após 12 semanas do período de intervenção. As medidas pós-intervenção foram realizadas sete dias após o término do período de intervenção. Após o término do estudo as pacientes alocadas no grupo controle foram convidadas a participar do programa de exercício aquático nas mesmas condições disponibilizadas ao GE.

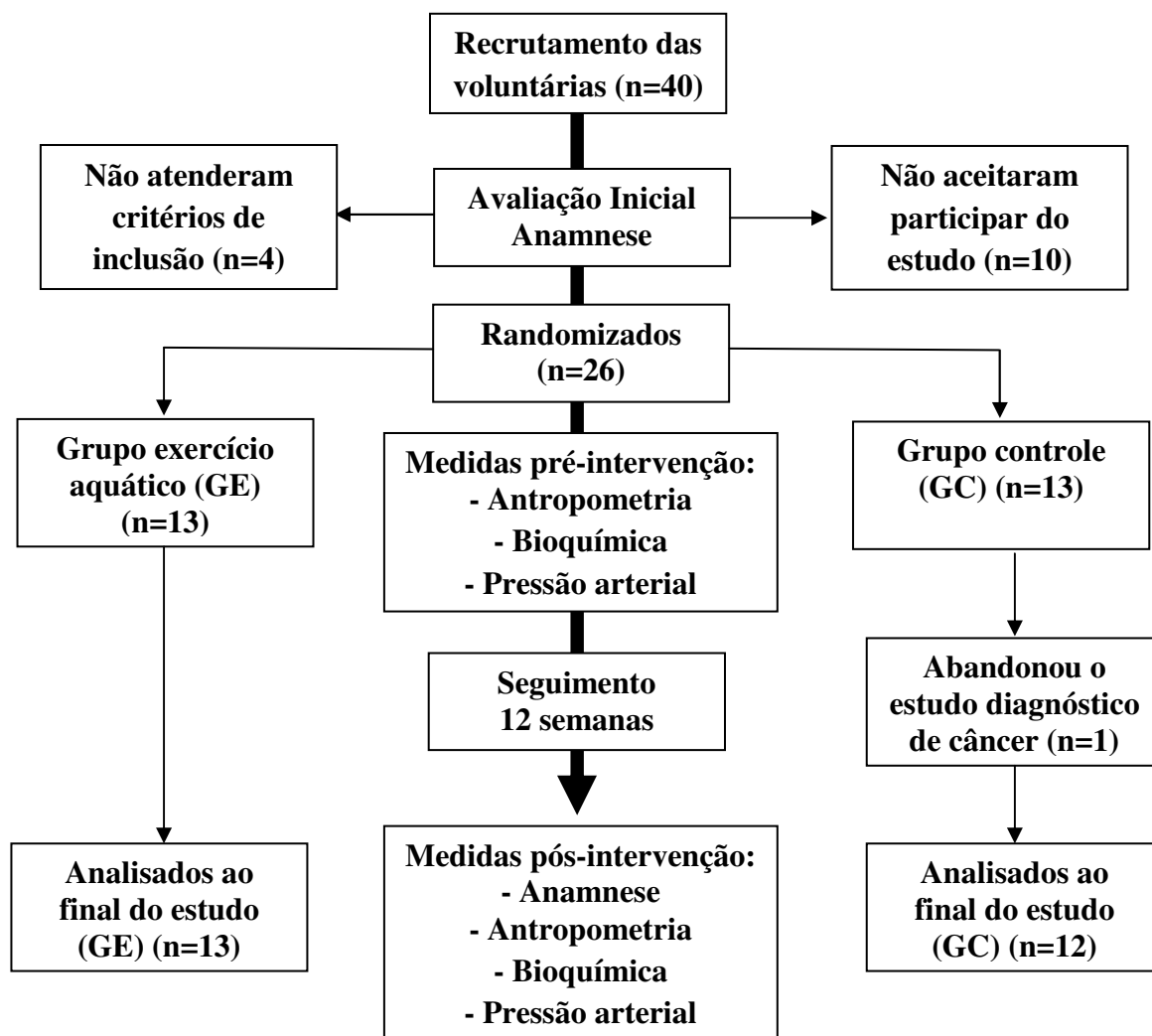


Figura 1: Fluxograma de seguimento das voluntárias.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Marília-SP (UNIMAR) (protocolo n° 1.441.220/2016 CAAE: 53040116.2.0000.5496), e segue os critérios estabelecidos pela resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS 466/12). O ensaio foi registrado no REBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos) (Número do registro: RBR-8btc25).

O tamanho da amostra foi inicialmente estimado em 10 elementos amostrais por grupo calculado a partir dos valores de glicemia do estudo de Cugusi et al (2015), erro do tipo I (α) de 1% e um poder de 80%. Considerando uma perda amostral de 30% foram incluídos 13 elementos amostrais por grupo. O poder do estudo foi estimado posteriormente em 70% para detectar diferenças significativas nos valores de glicemia entre os momentos pré e pós-intervenção do GE. A amostra foi constituída de 25 mulheres com idade entre 51 a 83 anos, amenorréia por pelo menos 12 meses (HARLOW et al, 2012), com diagnóstico de DM2 há no

mínimo três anos e sedentárias (<150 minutos por semana de exercício físico moderado a vigoroso nos últimos três meses) (ACSM, 2011,a). Foram incluídas inicialmente no estudo todas as pacientes com diagnóstico de DM2 e encaminhamento médico ao Laboratório de Avaliação Física e Prática Esportiva da Unimar (LAFIPE-UNIMAR) com recomendação para prática de exercício aquático.

Não foram incluídas no estudo pacientes: incapazes de realizar entrada e saída independente da piscina; incapacidade de compreender e atender a comando verbal simples; amputações e/ou uso de próteses em membros; sequelas de acidente vascular encefálico; doença de Parkinson; fraturas em membros inferiores e/ou coluna após os 60 anos; labirintopatia incapacitante; otite; hidrofobia; lesões cutâneas; angina instável; hipertensão arterial sistêmica não controlada e deformidade nos pés. Foram excluídas do estudo as pacientes que não completaram o protocolo de avaliação e intervenção, e aquelas que apresentaram durante o estudo uma das condições estabelecidas nos critérios de não inclusão.

Variáveis do Estudo

A prevalência de doenças crônicas da população em estudo foi obtida por questionário de morbidades referidas, e confirmado por diagnóstico clínico presente no encaminhamento médico. O questionário de morbidade referida contém informações sobre a presença ou ausência de doenças crônicas distribuídas em metabólicas, cardiovasculares e osteoarticulares, como também o tempo de diagnóstico da doença e informações sobre o uso de medicamentos. O questionário foi complementado com informações sobre o padrão de atividade física habitual dos últimos três meses. Foram consideradas como fatores de risco cardiovascular as variáveis: índice de massa corporal (IMC), circunferência de cintura (CC), percentual de gordura (%G), glicemia de jejum (GL), colesterol total (CT), triglicerídeo (TG), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD).

Glicemia e perfil lipídico

As dosagens de CT, TG e GL foram realizadas em analisador bioquímico de espectrofotometria de reflectância (Accutrend Plus, Roche Diagnostics, 2007), em sangue venoso, mediante punção cubital após jejum noturno de 8 horas (COQUEIRO et al 2014).

Composição corporal

Para a análise da composição corporal foram realizadas as medidas antropométricas de massa corporal, estatura, dobras cutâneas e circunferência de cintura (CC) (ACSM, 2011b). Os valores de CC foram classificados quanto ao risco de complicações metabólicas em: risco baixo (CC<80 cm); risco aumentado (CC de 80 a 88 cm); risco muito aumentado

(NCEP-III, 2002) e representam a obesidade central (abdominal). Os valores do IMC foram classificados em baixo peso = < 18,5; eutróficos = 18,5 a 24,9; sobrepeso = 25 a 29,9; obesidade I = 30 a 34,9; obesidade II = 35 a 39,9; obesidade III = ≥ 40 (ABESO, 2016) e representam a obesidade global. Foram mensuradas as dobras cutâneas do: tríceps; supra-iliaca; e coxa medial. As medidas de dobras cutâneas foram utilizadas para o cálculo da densidade corporal através da equação generalizadas para mulheres (***Densidade corporal*** = $1,099421 - [0,0009929 \times \text{soma 3 dobras}] + [0,0000023 \times \text{soma 3 dobras}]^2 - [0,0001392 \times \text{idade anos}]$) (JACKSON & POLLOCK, 1985). Os valores de densidade corporal foram convertidos em percentual de gordura por equação específica para idade, raça e sexo (ACSM, 2011b).

Pressão arterial e FC de repouso

A PAS, PAD e a frequência cardíaca de repouso (FC) foram medidas na posição supina após vinte minutos de repouso com equipamento digital automático (Omron HEM-742-INT, China) (CHRISTOFARO et al 2009). Os procedimentos de medida e a classificação do nível pressórico foram os recomendados pela da VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (SBC, 2016).

Procedimentos de Intervenção

O período de intervenção teve duração de 12 semanas com duas sessões semanais com duração de 50 minutos cada para o grupo exercício (GE). O grupo controle (GC) recebeu orientações para manutenção dos hábitos de vida e atividade física identificados na linha de base. As sessões de treino foram realizadas em piscina aquecida em temperatura média de 28°C, profundidade de 1,3 metros e em grupos de até seis voluntárias. As sessões de treino foram organizadas em fase inicial (5 minutos), fase principal (40 minutos) e fase final (5 minutos).

Na fase inicial foram realizados exercícios de alongamento ativo com duração de 30 segundos cada e exercícios dinâmicos em séries de 10 repetições para as articulações, cervical, ombros, cotovelos, punhos, quadril, joelho e tornozelo. Na fase principal foram realizados seis blocos de exercícios, com cinco exercícios cada, combinando movimentos de membros superiores (MMS) e membros inferiores (MMI), totalizando 30 exercícios. Cada bloco teve duração de 5 minutos e 50 segundos e foi constituído de um exercício de MMI combinado com cinco diferentes exercícios de MMS. Cada combinação foi realizada por 1 minuto e 10 segundos. Ao término de um exercício, o exercício subsequente foi iniciado imediatamente sem intervalo de recuperação. A descrição e a ordem dos exercícios aplicados na fase principal estão descritos no estudo de Olkoski *et al*, (2013). A progressão da

intensidade entre os blocos é caracterizada pelo aumento do volume de massa muscular e a intensidade dos exercícios foi crescente do primeiro ao quarto bloco, seguida de redução no quinto e sexto bloco. A intensidade alvo foi de moderada à vigorosa, controlada pela escala de percepção de esforço entre 12 a 14 pontos de acordo com Escala de Borg (6 a 20) (BORG, 1982). Sempre que a intensidade relatada fosse inferior a 12 pontos, a paciente recebeu orientação de realizar os exercícios em maior velocidade com o objetivo de elevar a intensidade. A fase final teve duração de 5 minutos, onde foram realizados exercícios de alongamento semelhante aos da fase inicial (deltóide, bíceps, tríceps, peitorais, dorsais, quadríceps, isquiotibiais e panturrilha).

Análise estatística

As variáveis quantitativas estão descritas pela média e desvio-padrão (DP). As variáveis qualitativas estão descritas pela distribuição de frequência absoluta (f) e relativa (%). Para analisar a associação entre variáveis qualitativas foi utilizado o teste Exato de Fisher. A distribuição de normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro-wilk com correção de Lilliefors. Para analisar o efeito da intervenção entre os grupos (controle vs. exercício) foi construída uma ANOVA mista para medidas repetidas (Split plot), seguida do teste Post-Hoc de Bonferroni para analisar o efeito dentro dos grupos. O tamanho do efeito para ANOVA foi determinado por meio dos valores o *ETA quadrado* (η^2). A variação delta (Δ) (Δ =Pós-treino – Pré-treino) entre os momentos pré e pós-intervenção foi utilizada para analisar quantitativamente a variação durante o tempo de intervenção. O modelo de regressão linear múltipla foi utilizado para analisar o efeito do grupo, dos valores na linha de base e de covariáveis sobre a variação delta dos fatores de risco cardiovasculares pelo método Stepwise. O R^2 foi analisado para verificar o coeficiente de determinação do percentual de variação explicado pelo modelo. Os pressupostos de multicolinearidade e homocedasticidade foram verificados. As variáveis independentes que apresentaram valor de $p > 0,05$ foram retiradas do modelo de regressão. Para todas as análises foi utilizado o software SPSS versão 19.0 *for Windows*, sendo adotado nível de significância de 5%.

Resultados

A aderência média do GE às sessões de treino foi de 65%. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para a idade, tempo de diagnóstico do DM2, morbidades e terapia medicamentosa na linha de base. Considerando os fatores de risco cardiovascular e doenças osteoarticulares 96% da amostra apresentaram duas ou mais morbidades associadas (tabela 1).

No GE foi observada redução significativa da GL, TG, CT, CC, IMC e % gordura após 12 semanas de exercício aquático, porém sem variação significativa nos valores de PAS, PAD e FC. Para as variáveis, GL, CC e % de gordura foi observado um efeito grande ($\eta^2 > 0,50$) e para as variáveis CT, TG e IMC um efeito médio ($\eta^2 > 0,30$). No GC foi observado aumento significativo da GL e CC após o período de intervenção, porém sem variações significativas nos valores de CT, TG, IMC, PAS, PAD, FC e % de gordura (tabela 2).

Na análise de regressão, além do efeito do grupo, foi observado um efeito significativo dos valores de glicemia na linha de base sobre o Δ dos valores de glicemia de jejum. Porém o efeito dos valores de glicemia na linha de base (pré-intervenção) foi discreto quando comparado ao efeito do grupo. O Δ do colesterol, apresentou comportamento semelhante da glicemia, com efeito principal do grupo e efeito discreto dos valores de colesterol da linha de base. Na análise do Δ do triglicerídeo, além do efeito significativo do grupo e dos valores de triglicerídeos na linha de base, foi observado efeito significativo do estado nutricional (categorização do IMC). Para a Δ do IMC e do % de gordura apenas o grupo apresentou efeito significativo. O grupo e a presença de dislipidemia apresentaram efeito significativo sobre o Δ da circunferência de cintura (CC), porém a presença da dislipidemia parece atenuar o efeito do grupo na redução da obesidade abdominal. Por outro nos pacientes com dislipidemia foi observada maiores reduções da FC. Para o Δ dos valores de PAS e PAD apenas seus valores da linha de base demonstraram efeito significativo, mas com efeito discreto (tabela 3).

Tabela 1: Distribuição de frequência relativa (%) da presença de fatores de risco cardiovascular e doenças osteoarticulares dos grupos controle e exercício.

	Controle (n=12)	Exercício (n=13)	p-valor
	%	%	
Número de Fatores de Risco			
Um	8,3	0,0	0,640
Dois	33,3	38,5	
Três	41,7	38,5	
Quatro	16,7	23,1	
Doenças Osteomioarticulares	66,7	61,5	0,794

Nota: para média p-valor para teste t não pareado; para distribuição de frequência relativa (%) p-valor para teste Exato de Fisher. BCC bloqueadores do canal de cálcio; CC circunferência de cintura. ECA inibidores da enzima conversora de angiotensina; IMC índice de massa corporal;.

Tabela 2: Média e desvio-padrão (DP) dos fatores de risco cardiovascular para o grupo controle e intervenção nos momentos pré e pós-intervenção

Variáveis	Controle (n=12)		Exercício (n=13)		Anova			
	Pré	Pós	Pré	Pós	Tempo	Grupo	Interação	η^2
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	p-valor	p-valor	p-valor	
GL (mg/dL)	158,6±39	182,5±44†	135,5±32	112,0±15†	0,973	0,002**	0,0001*	0,566
CT (mg/dL)	212,1±46	223,8±42	239,2±35	186,1±28†	0,018***	0,696	0,001*	0,442
TG (mg/dL)	202,4±80	209,4±71	190,3±83	140,5±61†	0,025***	0,18	0,004*	0,318
IMC (kg/m)	29,9±7,9	30,1±8,0	31,0±6,1	30,4±3,9†	0,025***	0,784	0,0001*	0,439
CC (cm)	88,0±29	89,7±30†	99,6±9,1	96,4±8,1†	0,071	0,303	0,0001*	0,621
%Gordura	33,1±4,4	34,1±4,5	33,2±5,7	31,4±6,2	0,160	0,555	0,0001*	0,523
PAS (mmHg)	121,5±13	123,5±12	128,6±22	130,8±17	0,494	0,255	0,968	0,001
PAD (mmHg)	77,0±14	73,3±8,9	80,4±8,6	75,3±7,6	0,087	0,407	0,766	0,004
FC (bpm)	71,9±10,7	71,8±10,2	67,0±11,1	68,6±11,9	0,510	0,362	0,449	0,025

Nota: * $p \leq 0,05$ efeito significativo para interação tempo vs. grupo; ** $p \leq 0,05$ efeito significativo para diferenças entre os grupos; *** $p \leq 0,05$ efeito significativo do tempo. † $p \leq 0,05$ diferenças significativas dentro do grupo em relação ao momento pré-intervenção pelo teste Post-Hoc de Bonferroni. η^2 *ETA quadrado (tamanho do efeito)*
 CC circunferência de cintura; CT colesterol total; FC frequência cardíaca; GL glicemia de jejum; IMC índice de massa corporal; PAD pressão arterial diastólica; PAS pressão arterial sistólica; TG triglicerídeos.

Tabela 4: Análise de regressão linear para verificar o efeito de covariáveis e do grupo sobre a variação delta (Δ) dos fatores de risco cardiovascular

Variável Dependente	Variáveis Independentes	Coeficiente de Regressão				Modelo	
		B	IC95%		p-valor	R ²	p-valor
Δ Glicemia (mg/dL)	Constante	66,215	26,79	105,6	0,002	0,808	0,0001**
	Grupo	-53,55	-70,8	-36,25	0,0001		
	Glicemia pré (mg/dL)	-0,267	-0,5	-0,03	0,029		
Δ Colesterol (mg/dL)	Constante	135,55	57,6	213,5	0,002*	0,793	0,0001**
	Grupo	-48,92	-78,1	-19,8	0,002*		
	Colesterol pré (mg/dL)	-0,584	-0,9	-0,2	0,003*		
Δ Triglicerídeo (mg/dL)	Constante	149,5	61,9	237,2	0,002*	0,802	0,0001**
	Grupo	-52,5	-81,8	-23,2	0,001*		
	Triglicerídeos pré (mg/dL)	-0,4	-0,6	-0,2	0,001*		
	Estado Nutricional	-20,7	-41	-0,3	0,047*		
Δ IMC (kg/m ²)	Constante	0,2	-0,1	0,4	0,243	0,428	0,001**
	Grupo	-0,7	-1,1	-0,4	0,001*		
Δ CC (cm)	Constante	0,5494	-0,63	1,725	0,343	0,869	0,0001**
	Grupo	-4,735	-6,07	-3,394	0,0001*		
	Dislipidemia	2,2346	0,894	3,575	0,002*		
Δ %Gordura (%)	Constante	0,9917	0,146	1,837	0,024*	0,718	0,0001**
	Grupo	-2,807	-3,98	-1,634	0,0001*		
Δ PAS (mmHg)	Constante	57,7	23,3	92,1	0,002*	0,576	0,003**
	PAS pré (mmHg)	-0,444	-0,71	-0,17	0,003*		
Δ PAD (mmHg)	Constante	58,2	34,9	81,5	0,001*	0,761	0,0001**
	PAD pré (mmHg)	-0,795	-1,08	-0,50	0,001*		
Δ FC (bpm)	Constante	3,03	0,14	5,92	0,041*	0,191	0,029**
	Dislipidemia	-4,70	-8,87	-0,53	0,029*		

Nota: B coeficiente de regressão; IC intervalo de confiança para coeficiente de regressão; Inf limite inferior; Sup limite superior; * $p \leq 0,05$ efeito significativo do coeficiente de regressão da variável independente; ** $p \leq 0,05$ efeito significativo do modelo para prever as variações delta da variável dependente; R² proporção de variação da variável dependente explicada pelas variáveis independentes. CC circunferência de cintura; Dislipidemia (0=ausente;1=presente); Estado Nutricional (1=baixo peso/ 2= eutrófico/ 3=sobrepeso/ 4=obeso); FC frequência cardíaca; Grupo (0=controle/ 1=exercício); IMC índice de massa corporal; PAS pressão arterial sistólica; PAD pressão arterial diastólica.

Discussão

A amostra de mulheres estuda com DM2 e na fase pós-menopausa, apresentaram alta prevalência de fatores de risco cardiovascular e de doenças osteoarticulares. O fato de 96% da amostra, possuir dois ou mais fatores de risco cardiovascular e ou doenças osteoarticulares associadas ao DM2, salienta a importância de estratégias terapêuticas como o exercício físico, com potencial para atuar em mais de um aspecto patológico simultaneamente (HUANG, 2016). Os resultados apresentados indicam que a prática de duas sessões semanais de exercícios aquáticos, por 12 semanas, contribui de forma significativa e positiva para adaptações metabólicas e da composição corporal, e consequentemente a redução do risco cardiovascular.

Quanto à composição corporal foram observadas reduções do IMC, CC e % de gordura, no GE. As adaptações na composição corporal representam redução no risco cardiovascular, pois, podem repercutir na melhora dos aspectos metabólicos e na redução da obesidade, que é considerada o principal fator de risco para o DM2 e dislipidemias (VERMA & HUSSAIN 2016). Embora tenha sido observada reduções significativas na composição após 12 semanas de intervenção com exercício aquático (CUGUSI et al 2015), há estudos que não observaram modificações significativas sobre a composição corporal após 12 semanas de exercício aquático (ARCA et al, 2014), como também aqueles que verificaram aumentos nos parâmetros antropométrico mesmo após 24 semanas de intervenção com exercício aquático (COLADO et al, 2009).

Apesar de o exercício físico ser apontado com um relevante meio para redução do peso e da gordura corporal, seu efeito é fortemente dependente do padrão dietético do paciente (CHAGAS et al, 2017). No presente estudo não foi realizado um monitoramento detalhado dos hábitos alimentares, porém ao final do estudo as voluntárias foram questionadas se haviam realizados alguma modificação nos hábitos alimentares em relação ao início do estudo, e nenhuma relatou ter realizado modificações importantes.

A mais relevante adaptação observada no GE foi sobre os aspectos metabólicos, principalmente na redução da GL, cujos achados são de extrema relevância clínica, pois os níveis glicêmicos não só diminuíram, mas mudaram de categoria de classificação, segundo os critérios diagnósticos, passando de diabetes para tolerância à glicose diminuída (ADA, 2017). Esse efeito tem um forte impacto sobre a fisiopatologia e complicações causadas pelo DM2, pois, a redução da glicemia está associada à menor ativação de via poliol, via produtos da glicação avançada (AGEs), via proteína quinase C (PKC) e via hexossamina, que estão

diretamente relacionadas aos danos nos tecido-alvo (VLASSARA & URIBARRI, 2014). Além disso, a diminuição do nível glicêmico pode reduzir os danos sobre o sistema renal e renina-angiotensina, os quais têm relação com o controle da pressão arterial (DeFRONZO, 2004).

Adicionalmente também foi possível verificar o efeito da intervenção com exercício aquático sobre as reduções significativas nas concentrações de colesterol e triglicerídeo, que também refletem importante redução no risco de doenças cardiovasculares. Isto se deve pela relação que valores elevados de colesterol e triglicerídeo têm com o processo aterosclerótico (MARK & DANI 2016; MIZAMTSIDI et al 2016; FILIPPATOS et al 2017). Apesar de os mecanismos subjacentes ao efeito do exercício sobre o perfil lipídico não serem conhecidos completamente, o exercício parece aumentar a capacidade dos músculos esqueléticos para utilizar os lipídeos, durante e após exercício, reduzindo assim seus níveis plasmáticos (MANN, BEEDIE & JIMENEZ 2014). Além disto, a redução nas concentrações lipídios pode melhorar a absorção de glicose pelo tecido hepático e muscular, com também diminuir a lipotoxicidade, refletindo assim num melhor controle metabólico e redução do risco cardiovascular de pacientes com DM2 (HABER et al 2001; NAKAYAMA et al 2015).

Em relação aos aspectos hemodinâmicos a intervenção com exercício aquático não apresentou efeito significativo. O principal fator que pode ter influenciado a ausência de efeito do exercício aquático sobre a PAS, PAD e FC, diz respeito aos valores observados na linha de base dentro dos limites de normalidade (SBC, 2016). Apesar disto, o exercício aquático de natação ou outras formas de exercício aquático demonstram ter um efeito benéfico na redução da pressão arterial e FC, principalmente na população hipertensa, que estão relacionadas à redução do risco e mortalidade cardiovascular (IGARASHI & NOGAMI, 2017).

Entre os estudos que realizaram intervenções com exercício aquático por 12 semanas, porém com três sessões semanais, em pacientes com DM2 (REIS FILHO et al, 2012; CUGUSI et al, 2015; DELEVATTI et al, 2016; SUNTRALUCK et al, 2017), é possível observar que seu efeito sobre o controle glicêmico, em particular da glicemia de jejum, como também sobre o perfil lipídico e pressão arterial parece ser em parte dependente dos valores observados na linha de base. No presente estudo a análise de regressão indicou que maiores valores na linha de base para GL, CT, TG, PAS e PAD estão relacionados de forma significativa com maiores reduções destas variáveis após o período de intervenção.

Deste modo, mesmo um maior tempo de intervenção pode não produzir uma redução significativa destes parâmetros (COLADO et al, 2009), quando os valores da linha de base se

mostram próximos dos limites de normalidade. Por outro lado, em situações em que os valores da linha de base se mostram elevados, principalmente da glicemia, é possível observar reduções significativas mesmo após períodos de intervenção mais curtos (ASA et al, 2012). Apesar de os valores da linha de base apresentar influência importante sobre os efeitos do exercício físico, os resultados do presente estudo, como de outro (REES, JOHNSON & BOULÉ, 2017), indicam que 12 semanas de exercício aquático com intensidade moderada à vigorosa tenham efeito importante no controle metabólico de pacientes com DM2, mesmo quando realizado em apenas duas sessões semanais.

Vale destacar que efeitos importantes sobre a composição corporal, GL, CT e TG foram observados mesmo com uma baixa aderência nas sessões de treino (65%). Entre os fatores que justificam a baixa aderência do GE ao programa de exercício aquático, destacam-se as ausências para consultas médicas e para auxílio no cuidado de familiares. Embora a baixa aderência represente uma limitação do estudo, está reflete uma realidade clínica ao considerar a população de mulheres pós-menopausa com DM2. Deste modo, os aumentos no número de sessões semanais, do tempo de intervenção e da intensidade do exercício físico, podem representar uma alternativa para compensar a baixa frequência de comparecimento observada nesta população.

Apesar de o aumento da intensidade do exercício ter efeito de maior magnitude sobre aspectos metabólicos, hemodinâmicos e composição corporal, o paciente com DM2 pode apresentar menor capacidade de sustentar exercício físico em intensidade elevada por maior tempo. Isto se deve por uma menor capacidade aeróbia e de força (BIANCHI & VOLPATO, 2016), com também pela presença de disfunções musculoesquelética associadas à sarcopenia e doenças osteoarticulares, que estão relacionadas aos sintomas de dor, e podem ser compreendidas como barreiras para a realização do exercício físico de maior intensidade em terra (COURTRIES & SELLAM, 2016). Porém o exercício realizado em água, além de permitir a realização do exercício em intensidades mais elevadas, contribui para a redução dos sintomas de dor e melhora do controle glicêmico (REES, JOHNSON & BOULÉ 2017).

Embora o presente estudo não tenha realizado medidas de hemoglobina glicada, insulina e outros indicadores que permitem um melhor entendimento dos mecanismos fisiológicos envolvidos no metabolismo da glicose e do efeito do exercício físico sobre a fisiopatologia do diabetes, as intervenções com exercício aquático em mulheres pós-menopausa com DM2 ainda são limitadas, e os resultados apresentados aqui reforçam a contribuição do exercício aquático sobre os aspectos metabólicos e de composição corporal da população estudada.

Conclusão

O exercício aquático realizado durante 12 semanas em intensidade moderada à vigorosa, reduz de forma positiva a glicemia, o colesterol total, o triglicerídeo e a composição corporal de mulheres pós-menopausa com diabetes *mellitus* tipo 2 com comorbidades, o que representa uma importante redução do risco cardiovascular desta população, mesmo quando realizado em apenas duas sessões semanais e com uma baixa aderência. Os resultados também indicam que o tamanho do efeito do exercício aquático sobre as variáveis metabólicas e de pressão arterial seja dependente dos valores observados na linha de base. Deste modo, é esperado que os efeitos de maior amplitude do exercício aquático sejam observados naqueles pacientes com valores mais elevados na linha de base. Além disto, foi possível observar que a ausência do exercício físico pode repercutir na piora do controle glicêmico e no acúmulo de gordura abdominal em mulheres pós-menopausa com DM2.

4.2 Artigo 2

Título: *Adaptações da modulação autonômica cardíaca de mulheres pós-menopausa com diabetes mellitus tipo 2 submetidas ao exercício aquático: ensaio clínico randomizado*

Resumo

Embora haja evidência de que o exercício aquático possa contribuir positivamente sobre a saúde de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) poucos estudos analisaram o efeito desta modalidade de exercício sobre o sistema nervoso autônomo cardíaco, principalmente em mulheres com DM2 na pós-menopausa. Assim, o objetivo desse estudo foi investigar o efeito de 12 semanas de um programa de exercício aquático sobre a modulação autonômica cardíaca de mulheres com DM2 na pós-menopausa. A amostra foi constituída de 25 pacientes com idade entre 51 a 83 anos, divididas em grupo exercício (GE=13) e grupo controle (GC=12). O GE realizou durante o período de intervenção duas sessões semanais de exercício aquático de 50 minutos cada, e o GC permaneceu sem a prática regular de exercício físico como identificado na linha de base. Foi observada no GE diminuição da glicemia de jejum, colesterol total, triglicerídeos, circunferência de cintura e índice de massa corporal. Em relação à modulação autonômica cardíaca foi observada interação significativa entre grupo e tempo de intervenção para os valores de TINN (ms), apontando discreto aumento no GE, mas principalmente um redução no GC. A análise da regressão também apontou efeito do exercício aquático sobre redução da razão LF/HF, após o controle das covariáveis pressão arterial diastólica e presença de dislipidemia. Embora tenha sido observada importante redução dos fatores de risco cardiovascular, principalmente sobre a glicemia de jejum, efeitos de mesma amplitude não foram observados sobre a modulação autonômica cardíaca. O exercício aquático demonstrou um importante efeito na redução do risco cardiovascular, principalmente em relação às variáveis metabólicas e de composição corporal, o que pode representar um efeito protetor do exercício físico na progressão da disfunção autonômica de mulheres pós-menopausa com DM2. Porém o efeito do exercício aquático sobre a modulação autonômica cardíaca foi discreto, e podem ser dependente de uma maior frequência semanal e tempo de intervenção com exercícios.

Palavras-chave: Diabetes, Mulheres, Menopausa, Variabilidade da Frequência Cardíaca.

Introdução

As complicações observadas no diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) são, em parte, devidas ao estado hiperglicêmico que ativa as vias tóxicas nos tecidos insulino independente provocando o dano celular, que por sua vez eleva o risco cardiovascular (ARONSON & RAYFIELD 2002; BARBOSA, OLIVEIRA & SEARA, 2008). Nas mulheres as alterações dos hormônios esteróides sexuais no período pós-menopausa também estão associadas a um risco aumentado de doença cardiovascular, e também afetam o ritmo cardíaco e a regulação do sistema nervoso autônomo (SNA) (EARNEST et al, 2008; HAUTAMAKI et al 2013).

Nas células endoteliais a hiperglicemia altera o fluxo sanguíneo do nervo diminuindo a capacidade do nervo em tamponar radicais livres, além de esgotar as reservas energéticas disponíveis resultando em necrose celular e ativação de genes envolvidos em danos neuronais (VINIK et al, 2003; SCHMID, 2015). Assim a hiperglicemia crônica está envolvida no processo de destruição da bainha de mielina e das fibras nervosas, que resultam em disfunção autonômica e redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) observada nas neuropatias (FLEISCHER 2012).

O sistema nervoso autônomo (SNA) representa um importante componente de controle da homeostase, sendo que a redução na sua capacidade tem sido relacionada a diversas patologias do sistema cardiovascular (LOPES et al, 2013). No caso do DM2, o dano ao SNA tem relação direta com o tempo de duração da doença, e, portanto, ferramentas de aplicação clínica, que permitam a avaliação dos ramos, simpático e parassimpático do coração são de fundamental importância (NARAYANASWAMY et al 2013). A análise da VFC é um desses métodos, e permite o monitoramento da progressão da doença e do efeito terapêutico da intervenção (TARVAINEN et al, 2014a) em diversas doenças (NARAYANASWAMY et al 2013; STRANIERI et al, 2013; TARVAINEN et al, 2014b).

Quanto às estratégias de tratamento no DM2, o exercício físico é amplamente recomendado por contribuir para um melhor controle glicêmico e redução dos fatores de risco cardiovascular (ADA, 2017). Entretanto o estudo do efeito desse recurso terapêutico sobre a modulação autonômica cardíaca ainda é recente, e apesar de existir evidências de que os exercícios físicos aeróbico e resistido tenham efeito positivo sobre a função autonômica em populações de alto risco (VOULGARI et al 2013), há também estudos que não observaram melhoras significativas após treinamento combinado de exercício aeróbico e resistido (SACRE et al, 2014; KANG, KO & BAEK, 2016).

Além disto, ao considerar o exercício aquático, há poucas evidências sobre o efeito desta modalidade de exercício na melhora da modulação autonômica cardíaca (ZAMUNÉR et al, 2015; ALBINET et al, 2016), principalmente na população de mulheres na pós-menopausa com DM2, que frequentemente apresentam limitações para a prática do exercício em terra (TEFFAHA et al, 2011). Deste modo, o objetivo do estudo foi analisar o efeito de um programa de exercício aquático sobre a modulação autonômica cardíaca por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca de mulheres na pós-menopausa com diabetes *mellitus* tipo 2.

Método

População de Estudo e Casuística

Considerando o estudo de Zamunér et al (2015) foi estimado o tamanho de amostra em 13 elementos por grupo para detectar uma diferença de 1 ponto nos valores da razão LF/HF, para um desvio-padrão de 1, poder de 90% e alfa de 5%. O poder do estudo foi estimado posteriormente em 31% considerando os valores de média e desvio-padrão da razão LF/HF para os momentos pré e pós-intervenção do GE. A amostra foi constituída de 25 mulheres com idade entre 51 a 83 anos, amenorréia por pelo menos 12 meses (HARLOW et al, 2012), com diagnóstico de DM2 há no mínimo três anos e sedentárias (<150 minutos por semana de exercício físico moderado a vigoroso no últimos três meses) (ACSM, 2011,a).

Foi realizado um estudo de intervenção (tratamento), paralelo, de dois braços, mascaramento aberto e alocação randomizada controlada. Na figura 1 é apresentado o fluxograma de seguimento das participantes do estudo. As pacientes foram submetidas a uma avaliação inicial com anamnese sobre o histórico de doenças, terapia medicamentosa, condição pós-menopausa e padrão de atividade física. Após a avaliação inicial, as voluntárias incluídas no estudo realizaram as medias antropométricas, bioquímicas, de pressão arterial e registro dos intervalos R-R (iRR) para análise da variabilidade da frequência cardíaca. Posteriormente as voluntárias foram randomizadas e alocadas em grupo exercício (GE) e grupo controle (GC). A alocação ocorreu por meio de sorteio de envelope lacrado. As coletas de dados foram realizadas em dois dias não consecutivos e repetidas após 12 semanas do período de intervenção. As medidas pós-intervenção foram realizadas sete dias após o término do período de intervenção. Após o término do estudo as pacientes alocadas no GC foram convidadas a participar do programa de exercício aquático nas mesmas condições disponibilizadas ao GE.

Foram incluídas inicialmente no estudo todas as pacientes com diagnóstico de DM2 e encaminhamento médico ao Laboratório de Avaliação Física e Prática Esportiva da Unimar (LAFIPE-UNIMAR) para a prática de exercício aquático. Não foram incluídas no estudo pacientes: incapazes de realizar entrada e saída independente da piscina; incapacidade de compreender e atender a comando verbal simples; amputações e/ou uso de próteses em membros; sequelas de acidente vascular encefálico; doença de Parkinson; fraturas em membros inferiores e/ou coluna após os 60 anos; labirintopatia incapacitante; otite; hidrofobia; lesões cutâneas; angina instável; hipertensão arterial sistêmica não controlada e deformidade nos pés. Foram excluídas do estudo as pacientes que não completaram o protocolo de avaliação e intervenção, e aquelas que apresentaram durante o estudo uma das condições estabelecidas nos critérios de não inclusão.

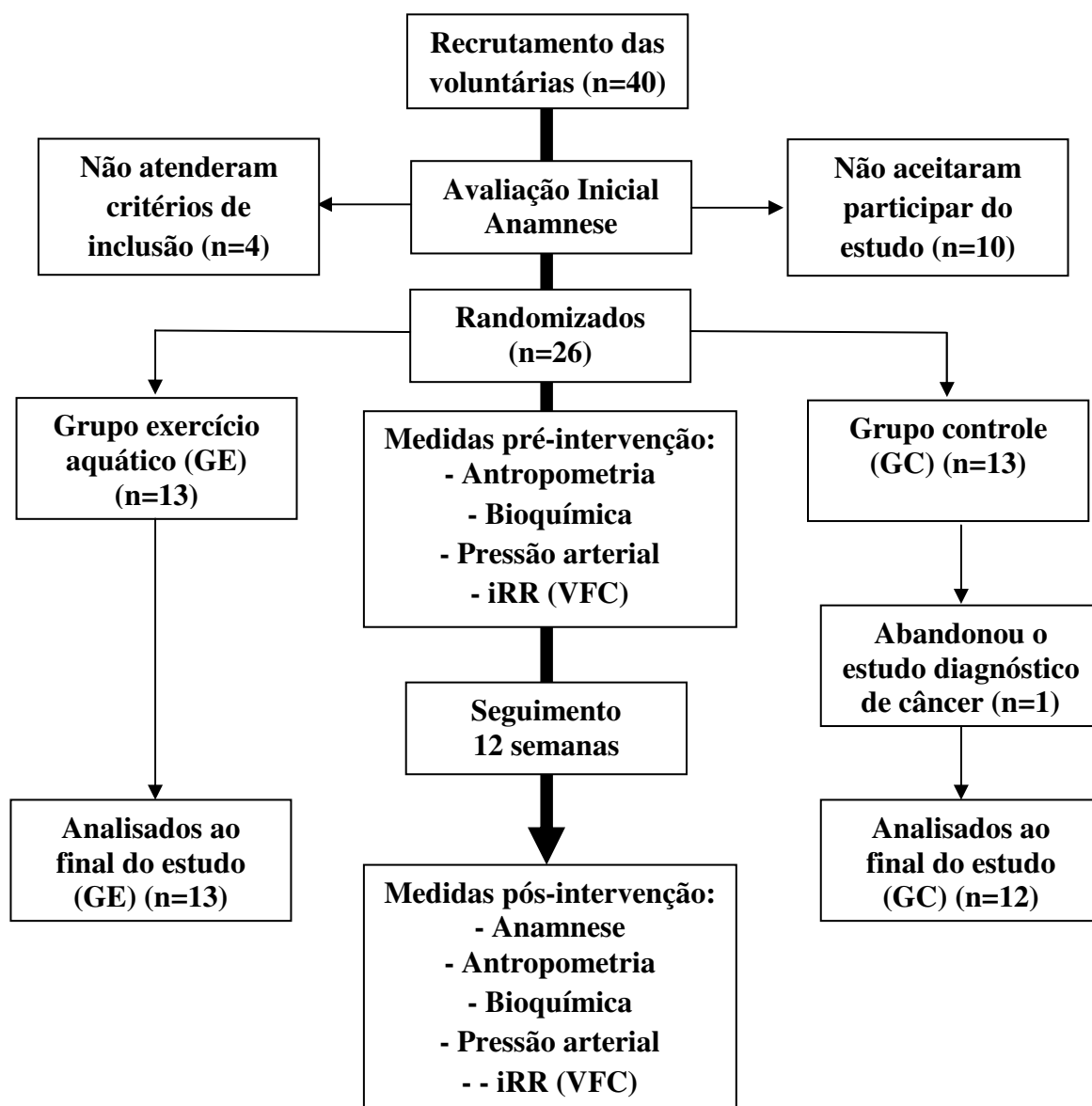


Figura 1: Fluxograma de seguimento das voluntárias.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Marília-SP (UNIMAR) (protocolo nº 1.441.220/2016 CAAE: 53040116.2.0000.5496), e segue os critérios estabelecidos pela resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS 466/12). O ensaio foi registrado no REBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos) (Número do registro: RBR-8btc25).

Variáveis do estudo

A prevalência de doenças crônicas da população em estudo foi obtida por questionário de morbidades referidas, e confirmado por diagnóstico clínico presente no encaminhamento médico. O questionário de morbidade referida contém informações sobre a presença ou ausência de doenças crônicas distribuídas em metabólicas, cardiovasculares e osteoarticulares, como também o tempo de diagnóstico da doença e informações sobre o uso de medicamentos. O questionário foi complementado com informações sobre o padrão de atividade física habitual dos últimos três meses.

Glicemia e perfil lipídico

As dosagens de colesterol total (CT), triglicérides (TG) e glicose de jejum (GL) foram realizadas em analisador bioquímico de espectrofotometria de reflectância (*Accutrend Plus, Roche Diagnostics*, 2007), em sangue venoso, mediante punção cubital após jejum noturno de 8 horas (COQUEIRO et al 2014).

Obesidade Global e central

Para a análise da composição corporal foram realizadas as medidas antropométricas de massa corporal, estatura e circunferência de cintura (CC) (ACSM, 2011b). Os valores de circunferência de cintura (CC) foram classificados quanto ao risco de complicações metabólicas em: risco baixo (CC < 80 cm); risco aumentado (CC de 80 a 88 cm); risco muito aumentado (NCEP-III, 2002), e representam a obesidade central (abdominal). Os valores do Índice de Massa Corporal (IMC) foram classificados em baixo peso = < 18,5; eutróficos = 18,5 a 24,9; sobrepeso = 25 a 29,9; obesidade I = 30 a 34,9; obesidade II = 35 a 39,9; obesidade III = ≥ 40 (ABESO, 2016), e representam a obesidade global.

Pressão arterial

A pressão arterial (PA) foi medida na posição supina após vinte minutos de repouso com equipamento digital automático (Omron HEM-742-INT, China) (CHRISTOFARO et al 2009). Os procedimentos de medida e a classificação do nível pressórico foram os recomendados pela VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (SBC, 2016).

Variabilidade da frequência cardíaca

A frequência cardíaca (FC) e os iRR instantâneos foram gravados durante 20 minutos na posição supina por um sistema digital de telemetria (Polar RS800CX, *Polar Electro Oy, Kempele, Finland*) (GAMELIN, BERTHOIN, BOSQUET, 2006). Foram selecionados trechos estáveis em séries de 256 pontos, e posteriormente analisados no Software Kubios (*HRV, versão 2.0, University of Kuopio, Finland*).

No domínio do tempo foram feitos os seguintes cálculos estatísticos: média e desvio padrão dos iRR (iRR e SDNN) em milissegundos (ms); a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos normais sucessivos (RMSSD), expresso em ms; e largura base do histograma do intervalo RR (TINN). Para a análise no domínio da frequência foi utilizado o método autoregressivo considerando o sinal nas bandas de: alta frequência (HF – *High Frequency* - 0,15 a 0,4Hz) que corresponde à modulação respiratória e do nervo vago (parassimpático) sobre o coração; baixa frequência (LF – *Low Frequency* - 0,04 a 0,15Hz) que representa modulação simpática e parassimpática, porém com o predomínio da simpática; e a razão LF/HF que representa o balanço simpato-vagal. Os dados de LF e HF estão apresentados em unidade normalizada (nu) e valores absolutos (ms²) (MALIK et al, 1996). Foram calculados também os índices SD1, SD2 e razão SD1/SD2 derivados do *plot de Poincaré*. O SD1 está relacionado com variabilidade em curto prazo, e é influenciado pela arritmia sinusal respiratória e representa a modulação parassimpática. O SD2 representa a variabilidade em longo prazo e reflete a variabilidade global (ACHARYA et al, 2006).

Procedimentos de Intervenção

O período de intervenção teve duração de 12 semanas com duas sessões semanais com duração de 50 minutos cada para o grupo exercício (GE). O grupo controle (GC) recebeu orientações para manutenção dos hábitos de vida e atividade física identificados na linha de base. As sessões de treino foram realizadas em piscina aquecida em temperatura média de 28°C, profundidade de 1,3 metros e em grupos de até seis voluntárias.

Na fase inicial (cinco minutos) foram realizados exercícios de alongamento ativo com duração de 30 segundos cada e exercícios dinâmicos em séries de 10 repetições para as articulações, cervical, ombros, cotovelos, punhos, quadril, joelho e tornozelo. Na fase principal (40 minutos) foram realizados seis blocos de exercícios, com cinco exercícios cada, combinando movimentos de membros superiores (MMS) e membros inferiores (MMI), totalizando 30 exercícios, seguindo protocolo de exercícios descrito por Olkoski *et al*, (2013). A intensidade alvo foi de moderada à vigorosa, controlada pela escala de percepção de esforço entre 12 a 14 pontos de acordo com Escala de Borg (6 a 20) (BORG, 1982). A fase

final teve duração de cinco minutos, onde foram realizados exercícios de alongamento semelhante aos da fase inicial (deltóide, bíceps, tríceps, peitorais, dorsais, quadríceps, isquiotibiais e panturrilha).

Análise estatística

As variáveis quantitativas estão descritas pela média e desvio-padrão (DP). As variáveis qualitativas estão descritas pela distribuição de frequência absoluta (f) e relativa (%). Para analisar a associação entre variáveis qualitativas foi utilizado o teste Exato de Fisher. A distribuição de normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro-wilk com correção de Lilliefors. Para analisar o efeito da intervenção entre os grupos (controle vs. exercício) foi construída uma ANOVA mista para medidas repetidas (*Split plot*), seguida do teste *Post-Hoc* de Bonferroni para analisar o efeito dentro dos grupos. O tamanho do efeito foi determinado por meio dos valores o *ETA quadrado* (η^2). A variação delta (Δ) (Δ =Pós-treino – Pré-treino) entre os momentos pré e pós-intervenção foi utilizada para quantificar a variação do período de intervenção. O modelo de regressão linear múltipla foi utilizado para analisar o efeito do grupo, dos valores na linha de base e de covariáveis sobre a variação delta dos fatores de risco cardiovasculares pelo método *Stepwise*. O R^2 foi analisado para verificar o coeficiente de determinação do percentual de variação explicado pelo modelo. Os pressupostos de multicolinearidade e homocedasticidade foram verificados. As variáveis independentes que apresentaram valor de $p > 0,05$ foram retiradas do modelo. Para todas as análises foi utilizado o software SPSS versão 19.0 for *windows*, sendo adotado nível de significância de 5%.

Resultados

Características gerais da amostra

A aderência média do grupo exercício foi de 65%. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para a idade, tempo de diagnóstico do DM2, morbidades e terapia medicamentosa na linha de base. Quanto à medicação betabloqueadora (Atenolol e Propranolol), foi verificado dosagem entre 20 a 50 mg/dia (tabela 1). Foi observada redução significativa da glicemia, colesterol total, triglicerídeo, IMC e CC do GE, mas sem variação significativa dos valores de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD). No GC não foi observada variação significativa na composição corporal, pressão arterial e bioquímica, com exceção dos valores de glicemia de jejum e CC que apresentaram aumento significativo (tabela 2).

Tabela 1: Média e desvio-padrão (DP) da idade e tempo do diagnóstico dos grupos controle e intervenção.

	Controle (n=12)	Exercício (n=13)	
	Média	Média	p-valor
Idade (anos)	65,6±10,1	66,6±6,7	0,764
Tempo Diagnóstico de DM2 (anos)	12,6±9,1	8,2±4,7	0,134
	%	%	p-valor
Morbidades			
Hipertensão	100,0	76,9	0,220
Obesidade abdominal (CC)	75,0	92,3	0,322
Obesidade global (IMC)	41,7	69,2	0,174
Osteoartrose	66,7	46,2	0,593
Dislipidemia	50,0	46,2	0,851
Osteoporose	25,0	15,0	0,645
Artrite	8,3	23,1	0,428
Medicação			
Betabloqueador	33,3	38,5	0,794
ECA	66,7	53,8	0,688
BCC	25,0	7,7	0,322
Metformina	100,0	100,0	-
Insulina	8,3	15,4	0,595

Nota: para média p-valor para teste t não pareado; para distribuição de frequência relativa (%) p-valor para teste Exato de Fisher. BCC bloqueadores do canal de cálcio; CC circunferência de cintura. ECA inibidores da enzima conversora de angiotensina; IMC índice de massa corporal;.

Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

Foi observada interação significativa entre grupo e tempo de intervenção para os valores de TINN (ms), indicando melhora da variabilidade global da frequência cardíaca no GE, como também redução no GC. Os índices lineares SDNN e SD2 que também refletem a variabilidade global, não apresentaram interação significativa entre grupo e tempo de intervenção. Embora não significativa do ponto de vista estatístico foi verificado aumento nos valores de RMSSD e SD1 relacionados à modulação parassimpática no GE e redução no GC (tabela 3).

Quanto aos índices lineares no domínio da frequência, ambos os grupos apresentaram aumento nos valores de LF (nu) e reduções nos valores de HF (nu), porém com variações de maior amplitude no CG. Embora não significativos o GE apresentou redução da razão LF/HF, inversamente ao comportamento observado no GC (tabela 3). Entretanto após o controle das variáveis PAD e presença de dislipidemia foi observado efeito significativo da intervenção com exercício aquático sobre os valores de LF/HF pela análise de regressão (tabela 4).

A análise de regressão indica que a variação da PAD e a presença de dislipidemia tenham contribuição significativa sobre a variação do iRR, porém a presença de dislipidemia parecer ser a variável de maior relevância. A presença de dislipidemia também demonstrou contribuições importantes na variação dos valores de LF (nu) e HF (nu). Os valores da respectiva variável dependente em sua linha de base demonstraram efeito significativo, porém discretos, sobre as variações dos valores de SDNN, TINN, LF (nu e ms^2), HF (nu), SD2 e razão SD1/SD2. A variação dos valores de CC demonstrou efeito significativo sobre as variações dos valores de SDNN e LF (ms^2). Embora o aumento dos valores de PAS tenha demonstrado efeito significativo sobre o aumento dos valores de RMSSD, HF (ms^2), SD1 e razão SD1/SD2, como também o aumento dos valores de PAD tenha demonstrado efeito significativo sobre a redução da razão LF/HF, estes foram discretos (tabela 4).

Tabela 2: Média e desvio-padrão (DP) dos fatores de risco cardiovascular para o grupo controle e intervenção nos momentos pré e pós-intervenção

Variáveis	Controle (n=12)		Exercício (n=13)		Anova			
	Pré	Pós	Pré	Pós	Tempo	Grupo	Interação	η^2
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	p-valor	p-valor	p-valor	
GL (mg/dL)	158,6±39	182,5±44†	135,5±32	112,0±15†	0,973	0,002**	0,0001*	0,566
CT (mg/dL)	212,1±46	223,8±42	239,2±35	186,1±28†	0,018***	0,696	0,001*	0,442
TG (mg/dL)	202,4±80	209,4±71	190,3±83	140,5±61†	0,025***	0,18	0,004*	0,318
IMC (kg/m)	29,9±7,9	30,1±8,0	31,0±6,1	30,4±3,9†	0,025***	0,784	0,0001*	0,439
CC (cm)	88,0±29	89,7±30†	99,6±9,1	96,4±8,1†	0,071	0,303	0,0001*	0,621
%Gordura	33,1±4,4	34,1±4,5	33,2±5,7	31,4±6,2	0,160	0,555	0,0001*	0,523
PAS (mmHg)	121,5±13	123,5±12	128,6±22	130,8±17	0,494	0,255	0,968	0,001
PAD (mmHg)	77,0±14	73,3±8,9	80,4±8,6	75,3±7,6	0,087	0,407	0,766	0,004
FC (bpm)	71,9±10,7	71,8±10,2	67,0±11,1	68,6±11,9	0,510	0,362	0,449	0,025

Nota: * $p \leq 0,05$ efeito significativo para interação tempo vs.grupo; ** $p \leq 0,05$ efeito significativo para diferenças entre os grupos; *** $p \leq 0,05$ efeito significativo do tempo. † $p \leq 0,05$ diferenças significativas dentro do grupo em relação ao momento pré-intervenção pelo teste Post-Hoc de Bonferroni. η^2 *ETA quadrado (tamanho do efeito)*

CC circunferência de cintura; CT colesterol total; FC frequência cardíaca; GL glicemia de jejum; IMC índice de massa corporal; PAD pressão arterial diastólica; PAS pressão arterial sistólica; TG triglicerídeos.

Tabela 3: Média e desvio-padrão (DP) dos índices lineares da variabilidade da frequência cardíaca para o grupo controle e intervenção nos momentos pré e pós-intervenção.

Variáveis	Controle (n=12)		Exercício (n=13)		Anova			
	Pré	Pós	Pré	Pós	Tempo	Grupo	Interação	η^2
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	p-valor	p-valor	p-valor	
iRR (ms)	842±117	859±132	915±133	896±138	0,917	0,291	0,200	0,07
SDNN (ms)	23,1±10,6	19,2±9,7	29,3±17,9	29,7±13,5	0,433	0,104	0,334	0,041
RMSSD (ms)	15,7±11,2	13,9±9,0	18,0±8,5	20,2±10,9	0,897	0,25	0,254	0,056
TINN (ms)	92,0±50,1	62,5±35,4†	86,1±55,2	90,3±52,2	0,113	0,55	0,039**	0,173
HF (ms ²)	78,5±69	77,3±80	122±101	169±159	0,344	0,078	0,319	0,043
HF (nu)	45,7±25,2	40,7±24,2	39,1±23,5	37,8±19,4	0,424	0,575	0,63	0,01
LF (ms ²)	111±125	80,9±69	289±351	272±225	0,565	0,031	0,876	0,001
LF (nu)	54,1±25,1	59,0±24,2	60,7±23,5	62,0±19,4	0,428	0,573	0,629	0,01
LF/HF (razão)	1,79±1,3	2,73±2,8	2,96±3,2	2,74±2,8	0,495	0,541	0,271	0,052
SD1 (ms)	11,1±8,0	9,9±6,4	12,8±6,0	14,3±7,7	0,905	0,251	0,26	0,055
SD2 (ms)	30,3±13,8	24,9±12,8	39,1±24,8	39,3±17,9	0,409	0,093	0,378	0,034
SD1/SD2	0,364±0,20	0,388±0,20	0,357±0,11	0,352±0,11	0,788	0,701	0,724	0,006

Nota: * $p \leq 0,05$ efeito significativo da interação entre grupo e tempo de intervenção. $p \leq 0,05$ diferenças significativas dentro do grupo em relação ao momento pré-intervenção pelo teste Post-Hoc de Bonferroni. η^2 *ETA quadrado (tamanho do efeito)*

Tabela 4: Análise do efeito de covariáveis e do grupo sobre a variação delta (Δ) dos índices lineares de variabilidade de frequência cardíaca.

Variável	Variáveis	Coeficiente de Regressão				Modelo	
		B	IC95%		p-valor	R ²	p-valor
Dependente	Independentes		Inf	Sup			
Δ iRR (ms)	Constante	-17	-46,83	12,77	0,249	0,570	0,0001**
	Δ PAD (mmHg)	3,04	1,34	4,75	0,001*		
	Dislipidemia	59,1	18,67	99,59	0,006*		
Δ SDNN (ms)	Constante	8,94	0,96	16,91	0,03	0,301	0,005**
	SDNN pré (ms)	-0,40	-0,67	-0,14	0,005*		
Δ RMSSD (ms)	Constante	-0,3	-3,4	2,9	0,860	0,226	0,016*
	Δ PAS (mmHg)	0,3	0,1	0,5	0,016*		
Δ TINN (ms)	Constante	13,2	-13,50	39,80	0,317	0,506	0,0001**
	Δ CC (cm)	-6,5	-10,70	-2,30	0,004*		
	TINN pré (ms)	-0,3	-0,60	-0,10	0,010*		
Δ LF (ms ²)	Constante	72,1	8,6	135,7	0,027*	0,653	0,007*
	LF (ms) pré	-0,6	-0,8	-0,4	0,0001*		
	Δ CC (cm)	-23,9	-40,8	-7,0	0,007*		
Δ LF nu	Constante	32,3	15,60	48,90	0,001*	0,445	0,002**
	LF (nu) pré	-0,38	-0,64	-0,12	0,006*		
	Dislipidemia	-15,4	-27,63	-3,26	0,015*		
Δ HF (ms ²)	Constante	18,2	-29,7	66,2	0,440	0,118	0,092
	Δ PAS (mmHg)	2,9	-0,5	6,3	0,092		
Δ HF nu	Constante	5,64	-8,57	19,84	0,419	0,445	0,002**
	HF (nu) pré	-0,38	-0,64	-0,12	0,006*		
	Dislipidemia	15,4	3,23	27,64	0,016*		
Δ LF/HF	Constante	1,30	0,01	2,60	0,055	0,609	0,0001**
	Δ PAD (mmHg)	-0,10	-0,20	-0,10	0,0003*		
	Dislipidemia	-1,70	-3,10	-0,20	0,029*		
	Grupo	-1,40	-2,90	-0,01	0,050*		
Δ SD1 ms	Constante	-0,2	-2,4	2,0	0,848	0,229	0,015*
	Δ PAS (mmHg)	0,2	0,0	0,4	0,015*		
Δ SD2 ms	Constante	12,6	2,01	23,17	0,022	0,334	0,002**
	SD2 (ms) pré	-0,43	-0,69	-0,17	0,002*		
Δ SD1/SD2	Constante	0,2	0,01	0,30	0,018*	0,446	0,024**
	SD1/SD2 pré	-0,5	-0,90	-0,10	0,010*		
	Δ PAS (mmHg)	0,01	0,0007	0,009	0,024*		

Nota: B coeficiente de regressão; IC intervalo de confiança para coeficiente de regressão; Inf limite inferior; Sup limite superior; * $p \leq 0,05$ efeito significativo do coeficiente de regressão da variável independente; ** $p \leq 0,05$ efeito significativo do modelo para prever as variações delta da variável dependente; R² proporção de variação da variável dependente explicada pelas variáveis independentes.

CC circunferência de cintura; Dislipidemia (0=ausente; 1=presente); Grupo (0=controle/ 1=intervenção); PAD pressão arterial diastólica; PAS pressão artéria sistólica.

Discussão

Quanto às características da amostra foi possível observar alta prevalência de fatores de risco cardiovasculares e de doenças osteoarticulares, que indicam os efeitos tanto do processo de envelhecimento associada à condição pós-menopausa, quanto ao efeito deletério do estado hiperglicêmico relacionado ao DM2 (BERNARDI & BIANCHI 2016; KARVONEN-GUTIERREZ; PARK & KIM, 2016; TRACEY et al 2016; FILIPPATOS et al 2017). A alta prevalência de comorbidades na amostra também sugere que danos ao SNA já devam estar presentes, principalmente devido à alta prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e do tempo de diagnóstico do DM2 na amostra (BIANCHI & VOLPATO, 2016). Embora o uso de valores de referência para a interpretação dos índices de VFC ainda apresentem controvérsias (BAUER et al 2017), constata-se no presente estudo que a amostra apresentou na linha de base valores reduzidos dos índice lineares que representam a variabilidade global (SDNN, SD2 e LF), parassimpática (RMSSD, HF e SD1) e de predomínio simpático (LF) (LEE et al, 2017; SAMMITO & BÖCKELMANN; 2017), sugerindo a presença de disfunção autonômica na amostra estudada.

Quanto ao efeito da intervenção com o exercício aquático foi possível observar importantes reduções nos fatores de risco cardiovasculares. Porém não foi observado efeito significativo da intervenção com exercício aquático sobre a pressão arterial e frequência cardíaca de repouso. Em relação aos índices de VFC, foi observado efeito de interação significativo somente sobre os valores de TINN (ms), com discreto aumento no GE, mas principalmente redução significativa no GC. A análise da regressão indicou um possível efeito do exercício aquático na redução dos valores da razão LF/HF, porém este efeito foi dependente da presença de dislipidemia e de reduções na PAD.

Apesar do aumento na maioria dos índices lineares da VFC (SDNN, RMSSD, HF ms^2 , SD1 e SD2) no GE, estes não foram confirmados pela análise estatística. Isto porque o efeito do exercício físico sobre a modulação autonômica cardíaca parece ser dependente da sobrecarga de exercício e do tempo de intervenção (MICHAEL, GRAHAN & DAVIS 2017). Assim a baixa aderência (65%) de comparecimento nas sessões de treinamento pode ter influenciado o efeito do exercício aquático sobre a modulação autonômica. Entretanto ao considerar a população de mulheres na pós-menopausa com DM2 e ou comorbidades associadas, a baixa aderência ao programas de exercício físico reflete uma realidade clínica, pois, estas pacientes têm que se ausentar com frequência para comparecer em consultas médicas ou auxiliar no cuidados de familiares (CHAGAS et al, 2017).

Entre os estudos que apontaram efeito significativo de 12 semanas de exercício físico de intensidade moderada à vigorosa sobre a modulação autonômica cardíaca, o uso de três sessões semanais demonstra ser um aspecto relevante (SALES et al, 2012; DUARTE et al, 2015; KANG, KO & BAEK, 2016), o que indica que uma maior frequência semanal possa contribuir positivamente com a melhora da modulação autonômica. O efeito do aumento na frequência semanal sobre a amplitude da melhora da modulação autonômica cardíaca pode ser observado no estudo de Simmonds et al (2011), indicando a importância deste componente da sobrecarga de exercício físico sobre as adaptações observáveis na modulação autonômica cardíaca. Porém em nenhum destes estudos foi observado o uso do exercício aquático.

Deste modo, duas sessões semanais podem não ser suficientes para se observar efeito significativo sobre a modulação autonômica cardíaca em 12 semanas de intervenção com exercício de intensidade moderada à vigorosa, principalmente quando se observa uma baixa aderência às sessões de treino, com verificado no presente estudo. Por outro lado em estudos com maior tempo de intervenção com exercício aquático (ZAMUNÉR et al; 2015; ALBINET et al, 2016) ou em terra (ZOPPINI et al 2007; SACRE et al 2014), duas sessões semanais de intensidade moderada à vigorosa, foi suficiente para produzir efeito significativo na melhora da modulação autonômica cardíaca. Assim o efeito do exercício físico de intensidade moderada à vigorosa sobre a modulação autonômica se mostra dependente da relação entre o tempo de intervenção e a frequência semanal das sessões de exercício.

Outro fator que pode influenciar o efeito da intervenção com exercício aquático na resposta de adaptação da modulação autonômica cardíaca, são os valores observados na linha de base, que também estão relacionados à condição de saúde do paciente (FIGUEROA et al, 2007; PAGKALOS et al, 2008; EARNEST et al, 2010). Foi observado pela análise da regressão que os valores reduzidos na linha de base estavam relacionados às maiores variações dos valores de SDNN, TINN, LF (ms^2 e nu), HF (nu), SD2 e razão SD1/SD2. Está relação também pode ser observada em outros estudos de intervenção com exercício físico (FIGUEROA et al, 2007; PAGKALOS et al, 2008; EARNEST et al, 2010), em que os efeitos de maior amplitude sobre a modulação autonômica cardíaca ocorreu naqueles sujeitos com valores reduzidos na linha de base e que estavam associados à presença de condições patológicas.

A análise da regressão também indicou que fatores como a presença de dislipidemia e as variações na CC, PAS e PAD, também podem influenciar de forma significativa as adaptações da VFC. A presença de dislipidemia demonstrou efeito significativo no aumento dos valores do iRR e na redução dos valores de LF (nu) e da razão LF/HF. Embora a presença

de dislipidemia e a baixa VFC estejam relacionadas a um maior risco cardiovascular, a relação entre os lipídeos séricos e a VFC ainda é pouco estudada em pacientes com diabetes e doenças cardiovasculares (BADEA et al, 2014). Apesar disto, a presença de dislipidemia representa uma condição desfavorável à saúde, e, portanto pode estar relacionada a uma reduzida VFC, o que favorece seu aumento em resposta a intervenção com o exercício físico.

A obesidade central tem sido relacionada a uma pior modulação autonômica cardíaca e redução da VFC (VOULGARI et al 2013). Foi observado pela análise da regressão que reduções na CC contribuíram de forma significativa no aumento da variabilidade global representada pelo índice TINN (ms). Em relação ao efeito da redução da CC sobre a redução dos valores de LF (ms^2), este foi observado somente naqueles pacientes com valores de LF (ms^2) mais altos na linha de base. Por outro lado, para os pacientes com valores de LF (ms^2) reduzidos na linha base foi observado que a redução da CC contribuiu para o aumento dos valores de LF (ms^2). Entretanto, naqueles pacientes com valores de LF (ms^2) reduzidos na linha de base, os aumentos em seus valores devem ser interpretados como uma adaptação positiva (FIGUEROA et al, 2007), pois, valores muito baixo de LF (ms^2) estão relacionados à disfunção autonômica (PAGKALOS et al, 2008; DIMITROPOULOS, TAHRANI & STEVENS, 2014).

Embora tenha sido observado efeito significativo da variação da PAS sobre os valores de RMSSD, SD1 e razão SD1/SD2 pela análise da regressão, este efeito foi pequeno, sendo necessária uma grande variação da PAS para produzir um efeito considerável sobre estes índices de VFC. A redução PAD apresentou efeito significativo em reduzir a razão LF/HF e aumentar o iRR, porém este efeito foi mais evidente nos pacientes com dislipidemia. Deste modo, naquelas voluntárias com dislipidemia que foram submetidas ao exercício aquático e que apresentaram redução da PAD foram observadas as maiores reduções nos valores da razão LF/HF. Este efeito está relacionado à melhora na sensibilidade barorreflexa, que por sua vez está relacionada a melhorias na VFC (LOIMAALA et al, 2003; BERNARDI & BIANCHI, 2016).

Apesar de 12 semanas de exercício aquático ter produzido um efeito discreto sobre a modulação autonômica cardíaca de mulheres pós-menopausa com DM2, as reduções na composição corporal e parâmetros bioquímicos indicam um efeito protetor do exercício aquático na progressão da disfunção autonômica (EARNEST et al, 2010; FLEISCHER 2012), pois, do ponto de vista clínico, a manutenção do equilíbrio autonômico cardíaco está relacionada diretamente com a melhora do controle glicêmico e a melhoria da condição de saúde de pacientes com DM2 (JONES et al, 2016).

Quanto ao tipo de exercício, poucos estudos analisaram a relação entre exercício aquático e modulação autonômica cardíaca (ZAMUNÉR et al 2015; ALBINET et al, 2016), e nenhum deles analisou esta relação na população de mulheres pós-menopausa com DM2. Deste modo, o presente estudo trás contribuições importantes para pesquisas sobre a relação entre exercício aquático e modulação autonômica cardíaca de pacientes com DM2 na condição pós-menopausa. Além disto, há evidência de que o exercício realizado em água possa favorecer uma maior aderência aos programas de exercício físico, além de permitir a realização do exercício em intensidade vigorosa por maior tempo, mesmo naqueles pacientes com sintomas de dor, doenças osteoarticulares e reduzida capacidade funcional (IGARASHI & NOGAMI, 2017; REES, JOHNSON & BOULÉ 2017).

Conclusão

Embora o efeito do programa de exercício aquático sobre o aumento dos valores de TINN (ms) tenha sido discreto e o efeito na redução da razão LF/HF tenha sido dependente da redução da PAD e da presença dislipidemia, o GE apresentou baixa aderência (65%) às sessões de exercício aquático, o que pode explicar em parte a ausência de efeito significativo. Deste modo, acredita-se que um maior tempo de intervenção com exercício aquático, como também o aumento da frequência semanal possa contribuir para um efeito significativo sobre a melhora da modulação autonômica cardíaca de mulheres pós-menopausa com DM2. Apesar de os resultados não permitirem a confirmação de um efeito grande do exercício aquático na melhora da modulação autonômica cardíaca, a significativa redução dos fatores de risco cardiovascular indica que esta modalidade de exercício possa ao menos representar um fator de proteção para progressão da disfunção autonômica cardíaca em mulheres pós-menopausa com DM2.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O exercício aquático realizado por 12 semanas em duas sessões semanais de intensidade de moderada à vigorosa produziu importante redução no risco cardiovascular de mulheres pós-menopausa com DM2, porém com efeito discreto sobre a modulação autonômica cardíaca. A redução do risco cardiovascular pode ser evidenciada pela diminuição da glicemia de jejum, colesterol total, triglicerídeos, circunferência de cintura, índice de massa corporal e percentual de gordura. Quanto à modulação autonômica cardíaca, os valores reduzidos dos índices lineares da variabilidade da frequência cardíaca na linha de base sugerem a presença de disfunção autonômica em parte da amostra estudada. O efeito do exercício aquático sobre a VFC foi observado somente para os valores de TINN (ms) e razão LF/HF. Porém o exercício aquático produziu somente pequenos aumentos sobre os valores de TINN (ms), que representam a melhoria da variabilidade global. O efeito do exercício aquático na redução da razão LF/HF foi observado somente na análise de regressão, após o controle das covariáveis PAD e dislipidemia. Embora represente uma realidade clínica da população estudada a baixa aderência de comparecimento nas sessões de exercício aquático, pode ter contribuído para a ausência de efeitos mais expressivos da intervenção sobre os índices de VFC estudados. Porém o efeito do exercício na redução da composição corporal e dos parâmetros bioquímicos, em particular da glicemia, aponta um efeito protetor do exercício aquático na progressão da disfunção autonômica cardíaca de mulheres com DM2 na pós-menopausa. Deste modo, o exercício aquático se mostra uma importante opção terapêutica na redução do risco cardiovascular de mulheres pós-menopausa com DM2 e comorbidades associadas, porém efeito sobre a modulação autonômica cardíaca pode depender de um maior tempo de intervenção ou de uma maior frequência semanal de exercício de intensidade moderada à vigorosa.

6. REFERÊNCIAS

- 1) ABATE, M.; SCHIAVONE, C.; PELOTTI, P.; SALINI, V. Limited joint mobility in diabetes and ageing: recent advances in pathogenesis and therapy. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. v.23, n.4, p.997-1003, 2010.
- 2) ABDUL-GHANI, M.A.; TRIPATHY, D.; DEFRONZO, R.A. Contributions of β -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. v.29, p.1130-1139, 2006.
- 3) ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. – 4.ed. - São Paulo, SP.
- 4) ACHARYA, U.R.; JOSEPH, K.P.; KANNATHAL, N.; LIM, C.M.; SURI, J.S. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput*, v.44, n.12, p.1031-51, 2006.
- 5) AGARDH, E.; ALLEBECK, P.; HALLQVIST, J.; MORADI, T.; SIDORCHUK, A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*. p.1-15, 2011.
- 6) ALBINET, C.T.; ABOU-DEST, A.; ANDRÉ, N.; AUDIFFREN, M. Executive functions improvement following a 5-month aquaerobics program in older adults: Role of cardiac vagal control in inhibition performance. *Biological Psychology*. v.115, p. 69-77, 2016.
- 7) ALVARES, G.A.; QUINTANA, D.S.; HICKIE, I.B.; GUASTELLA, A.J. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. v.41, n.2, p.89-104, 2016.
- 8) AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE – ACSM. Exercise and Type 2 Diabetes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, p.2282-2303, 2010.
- 9) AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE – ACSM. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v.43, n.7, p.1334-59, 2011a.

- 10) AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE - ACSM. Manual do ACSM para avaliação da aptidão física relacionada à saúde. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2011b.
- 11) AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. Diabetes Care, v. 34, Suppl.1, 2011.
- 12) AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA. Standards of Medical Care in Diabetes—2015. Diabetes Care, v. 38, Suppl.1, 2015
- 13) AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes—2017. Diabetes Care, v.40, Suppl.1, 2017.
- 14) ANTELMÍ, I.; DE PAULA, R.S.; SHINZATO, A.R.; PERES, C.A.; MANSUR, A.J.; GRUPI, C.J. Influence of Age, Gender, Body Mass Index, and Functional Capacity on Heart Rate Variability in a Cohort of Subjects Without Heart Disease. Am. J Cardiol., v.93, p.381–385, 2004.
- 15) ARCA, E. A.; FIORELLI, A.; RODRIGUES, A. C. Efeitos da hidrocinestoterapia na pressão arterial e nas medidas antropométricas em mulheres hipertensas. Rev. bras. fisioter., v. 8, n. 3, p. 279-283, 2004.
- 16) ARCA, E.A.; MATINELLI, B.; MARTIN, L.C.; WAISBERG, C.B.; FRANCO, R.J.S. Aquatic Exercise is as Effective as dry Land Training to Blood Pressure Reduction in Postmenopausal Hypertensive Women. Physiother. Res. Int., v.19, p. 93–98, 2014.
- 17) ARONSON, D.; RAYFIELD, E. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanism. Cardiovascular Diabetology. v.1, n.1, p. 1-10, 2002.
- 18) ARSA, G.; LIMA, L.; ALMEIDA, S.S.; MOREIRA, S.R.; CAMPBELL, C.S.G.; SIMÕES, H.G. Diabetes *Mellitus* tipo 2: aspetos fisiológicos, genéticos e formas de exercício físico para seu controle. Ver Bras Cineantropom Desempenho Hum. v.11, n.1, p.103-111, 2009.
- 19) ASA, C.; MARIA, S.; KATHARINA, S.S.; BERT, A.. Aquatic Exercise Is Effective in Improving Exercise Performance in Patients with Heart Failure and Type 2 Diabetes *Mellitus*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Hindawi Publishing Corporation, 2012.

- 20) BADEA, A.R.; NEDELCU, L.; VALEANU, M.; ZDRENGHEA, D. The relationship between serum lipid fractions and heart rate variability in diabetics patients with stain therapy. *Clujul Medical*. v.87, n.3, p.152-158, 2014.
- 21) BARBOSA, J.H.P.; OLIVEIRA, S.L.; SEARA, LT. Papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.52,n.6, p.940-950, 2008.
- 22) BATTERHAM, S.I.; HEYWOOD, S.; KEATING J.L. Systematic review and meta-analysis comparing land and aquatic exercise for people with hip or knee arthritis on function, mobility and other health outcomes. *BMC Musculoskeletal Disorders*. v.12, n.123, p.1-13, 2011.
- 23) BAUER, A.; CAMM, A.J.; CERUTTI, S.; GUZIK, P. HUIKURI, H.; LOMBARDI, F.; et al. Reference values of heart rate variability. *Heart Rhythm*. v.14, n. 2, p. 302-303, 2017.
- 24) BERNARDI, L.; BIANCHI, L. Integrated cardio-respiratory control: insight in diabetes. *Curr Diab Rep*. v.16, n.107, p.1-9, 2016.
- 25) BIANCHI, L.; VOLPATO, S. Muscle dysfunction in type 2 diabetes: a major threat to patient's mobility and independence. *Acta Diabetol* v.53, p.879–889, 2016.
- 26) BLAIR, M. Diabetes *Mellitus* Review. *Urologic Nursing*. v.36, n.1, p.27-36, 2016.
- 27) BOCALINI, D.S.; SERRA, A.J.; RICA, R.L.; SANTOS, L. Repercussions of training and detraining by water-based exercise on functional fitness and quality of life: a short-term follow-up in healthy older women. *Clinics*, v.65, n.12, p.1305–1309, 2010.
- 28) BOER, C.A.A.; MOCELIN, A.J.; MATSUO, T. Validação dos testes de Ewing para avaliação de disfunção autonômica. *Arq Neuropsiquiatr*. v. 56, n.2, p. 250-254, 1998.
- 29) BORG, G.A.V. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. v.14, n.5, p.377-381, 1982.
- 30) BORGES, N.B.; FERRAZ, M.B.; CHACRA, A.R. The cost of type 2 diabetes in Brazil: evaluation of a diabetes care center in the city of São Paulo, Brazil. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v.6, n.122, 2014.
- 31) BUTLER, A.E.; DHAWAN, S.; HOANG, J.; CORY, M.; ZENG, K.; FRITSCH, H.; et al. β -Cell Deficit in Obese Type 2 Diabetes, a Minor Role of β -Cell Dedifferentiation and Degranulation. *J Clin Endocrinol Metab*. v. 101, p. 523–532, 2016.

- 32) CARNETHON, M.R.; CRAFT, L.L. Autonomic regulation of the association between exercise and diabetes. *Exerc. Sport Sci. Rev.* v.36, n.1, p. 12-18, 2008.
- 33) CHAGAS, E.F.B.; BONFIM, M.R.; TURI, B.C.; BRONDINO, N.C.M.; MONTEIRO, H.L. Effect of moderate-intensity exercise on inflammatory markers among postmenopausal women. *Journal of Physical Activity and Health.* v.14, p. 479-485, 2017.
- 34) CHRISTOFARO, D.G.D.; FERNANDES, R.A.; CERAGE, A.M.; ALVES, M.J.; POLITO, M.D.; OLIVEIRA, A.R. Validação do Monitor de medida de pressão arterial Omron HEM 742 em adolescente. *Arq Bras Cardiol.* v.92, n.1. p.10-15, 2009.
- 35) CHURCH, T.S.; BLAIR, S.N.; COCREHAM, S.; JOHANNSEN, N.; JOHNSON, W.; KRAMER, K.; et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type2 diabetes. *JAMA.* v.304, n.20, p. 2253-2262, 2010.
- 36) CODOGNO, J.S.; FERNANDES, R.A.; MONTEIRO, H.L. Prática de atividades físicas e custo do tratamento ambulatorial de diabéticos tipo 2 atendidos em unidade básica de saúde. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v.56, n.1, p. 6-11, 2012.
- 37) COLADO, J.C.; TRIPLETT, N.T.; TELLA, V.; SAUCEDO, P.; ABELLÁN, J. Effects of aquatic resistance training on health and fitness in postmenopausal women. *Eur J Appl Physiol*, v.106, p.113–122, 2009.
- 38) COLBERG, S.R.; SIGAL, R.J.; YARDLEY, J.E.; RIDDEL, M.C.; DUNSTAN, D.W.; DEMPSEY, P.C.; et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* v.39, p. 2065-2079, 2016.
- 39) CNOP, M.; VIDAL, J.; HULL, R.L.; UTZSCHNEIDER, K.M.; CARR, D.B.; SCHRAW, T.; et al. Progressive loss β -cell function leads to worsening glucose tolerance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* v.30, p. 677-682, 2007.
- 40) COOK, J.R.; BIGGER, J.T.; KLEIGER, R.E.; FLEISS, J.L.; STEINMAN, R.C.; ROLNITZKY, L.M. Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons. *J Am Coll Cardiol.* v.17, p. 480-484, 1991.
- 41) COQUEIRO, R.S.; SANTOS, C.M.; LEAL NETO, J.S.; QUEIROZ, B.M.; BRUGGER, N.A.J. Validity of a portable glucose, total cholesterol, and triglycerides multi-analyzer in adults. *Biological Research for Nursing.* v.16, n.3, p. 288-294, 2014.
- 42) COURTRIES, A.; SELLAM, J. Osteoarthritis and type 2 diabetes *mellitus*: What are the links? *Diabetes Research and Clinical Practice.* v.122, p. 198-206, 2016.

- 43) CUGUSI, L.; et al. Effects of an Aquatic-Based Exercise Program to Improve Cardiometabolic Profile, Quality of Life, and Physical Activity Levels in Men With Type 2 Diabetes *Mellitus*. *Physical Medicine and Rehabilitation*, v.7, p.141-148, 2015.
- 44) DeFRONZO, R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes *mellitus*. *Med Clin N Am*. v.88, p.787-835, 2004.
- 45) DeFRONZO, R.A.; BANERJI, M.A.; BRAY, G.A.; BUCHANAN, T.A.; CLEMENT, S.; HENRY, R.R.; et al. Determinants of glucose tolerance in impaired glucose tolerance at baseline in the Actos Now for Prevention of Diabetes (ACT NOW) study. *Diabetologia*. v.53, p. 435-445, 2010.
- 46) DELEVATTI, R.S.; KANITZ, A.C.; ALBERTON, C.I.; MARSON, E.C.; LISBOA, S.C.; PINHO, C.D.; et al. Glucose control can be similarly improved after aquatic or dry-land aerobic training in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *J Sci Med Sport*. v.18, n.8, p. 688-93, 2016.
- 47) DIMITROPOULOS, G.; TAHRANI, A.A.; STEVENS, M.J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes *mellitus*. *World J Diabetes*, v.15, n. 1, p.17-39, 2014.
- 48) DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES: 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD); [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. – São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.
- 49) DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES: 2015-2016/Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD); [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. – São Paulo: AC Farmacêutica, 2016.
- 50) DRAGHICI, A.E.; TAYLOR, J.A. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. *Journal of Physiological Anthropology*. v.35, n.22, p. 1-8, 2016.
- 51) DUARTE, A.; SOARES, P.P.; PESCATELLO, L.; FARINATTI, P. Aerobic training improves vagal reactivation regardless of resting vagal control. *Med Sci Sports Exerc*. v.47, n.6, p. 1159–1167, 2015.
- 52) DUARTE, R.; NUNES SILVA, J.; DORES, J.; RODRIGUES, E.; RAPOSO, J.F.; CARVALHO, D.; et al. Recomendações Nacionais da SPD para o tratamento da hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – versão resumida. *Revista Portuguesa de Diabetes*. v.8, n.1, p. 30-41, 2013.

- 53) DUCLOS, M. Osteoarthritis, obesity and type 2 diabetes: the weight of waist circumference. *Annals of Physical and rehabilitation Medicine*. v.59, p. 157-160, 2016.
- 54) EARNEST, C.P.; LAVIE, C.J.; BLAIR, S.N.; CHURCH, T.S. Heart rate variability in sedentary postmenopausal women following six months of exercise training: the drew study. *PLoS ONE*. v.3, n.6, e2288, 2008.
- 55) EARNEST, C.P.; POIRIER, P.; CARNETHON, M.R.; BLAIR, S.N.; CHURCH, T. Autonomic function and change in insulin for exercising postmenopausal women. *Maturitas*. v.65, p.284-291, 2010.
- 56) EWING, D.J.; CLARKE, B.F. 'Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy, *Br Med J (Clin Res Ed)*. v. 285, p.916-8, 1982.
- 57) EWING, D.J.; MARTYN, C.N.; YOUNG, R.J.; CLARKE, B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. v.8, n.5, p.491-8, 1985.
- 58) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. v.285, n.19, p.2486-97, 2002.
- 59) FATISSON, J.; OSWALD, V.; LALONDE, F. Influence diagram of physiological and environmental factors affecting heart rate variability: an extended literature overview. *Heart International*. v.11, n.1, p.e32-e40, 2016.
- 60) FECHIO, J.J.; MALERBI, F.E.K. Adesão a um programa de atividade física em adultos portadores de diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.48, n.2, p. 267-275, 2004.
- 61) FERREIRA, S.R.G.; VIOLO, M.A. Atividade física no Diabetes tipo 1 e 2: Bases fisiopatológicas, importância e orientação. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). *Diabetes na prática clínica*. cap.8, p.1-12, 2015. Acessado em: 01/06/2017. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/ebook/component/k2/item/75-capitulo-8-atividade-fisica-no-diabetes-tipo-1-e-2-bases-fisiopatologicas-importancia-e-orientacao>
- 62) FERREIRA, M.T.; MESSIAS, M.; VANDERLEI, L.C.M.; PASTRE, C.M. Caracterização do comportamento caótico da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em jovens saudáveis. *Tend. Mat Apl Comput*. v.11, n.2, p. 141-150, 2010.

- 63) FIGUEROA, A.; BAYNARD, T.; FERNHALL, B.; CARHART, R.; KANELEY, J.A. Endurance training improves post-exercise cardiac autonomic modulation in obese women with and without type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol.* v.100, p.437-44, 2007.
- 64) FILIPPATOS, T.; TSIMIHODIMOS, V.; PAPPA, E.; ELISAF, M. Pathophysiology of Diabetes Dyslipidaemia. *Current Vascular Pharmacology.* v.15, n.0, p. 1-10, 2017.
- 65) FLEISCHER, J. Diabetic Autonomic Imbalance and Glycemic Variability. *Journal of Diabetes Science and Technology,* v.6, n.5, p.1207-1215, 2012.
- 66) GAMELIN, F. X.; BERTHOIN, S.; BOSQUET, L. Validity of Polar S810 Heart Rate Monitor to Measure R-R Intervals at Rest. *Med Sci Sports Exerc.* v.38, n.5, p.887-893, 2006.
- 67) GUIMARAES, G.V.; et al. Heated water-based exercise training reduces 24-hour ambulatory blood pressure levels in resistant hypertensive patients: A randomized controlled trial (HEX trial). *International Journal of Cardiology,* v.172, p.434–441, 2014.
- 68) GROOP, P.H.; FORSBLOM, C.; THOMAS, M.C. mechanisms of disease: pathway-selective insulin resistance and microvascular complications of diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* v.1, n.2, p.100-110, 2005.
- 69) GROSS, J.L.; et al. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab,* v.46, n.1, p.16-26, 2002.
- 70) GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Tratado de Fisiologia Média.* 11 ed. Editora: Elsevier, Rio de Janeiro, 2006.
- 71) GUZZETTI, S.; BORRONI, E.; GARBELLI, P.E.; CERIANI, E.; BELLA, P.D.; MONTANO, N.; et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation,* v.112, n. 4, p. 465–470, 2005.
- 72) HARLOW, S.D.; GASS, M.; HALL, J.E.; LOBO, R.; MAKI, P.; REBAR, R.W.; et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop +10: addressing the unfinished agend of staging reproductive aging. *Menopause.* v.19, n.2, p.1-9, 2012.
- 73) HAUTAMAKI, H.; MIKKOLA, T.S.; SOVIJÄRVI, A.R.A.; PIIRILÄ, P.; HAAPALAHTI, P. Menopausal hot flushes do not associate with change in heart rate variability in controlled testing: a randomized trial on hormone therapy. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* v.92, p. 902–908, 2013.

- 74) HØJLUND, K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance. *Dan Med J.* v.61, n.7, p.1-40, 2014.
- 75) HUANG, E.S. Management of diabetes *mellitus* in older people with comorbidities. *BMJ.* v.353, i2200, p. 1-11, 2016.
- 76) HUGHSON, R.L.; SHOEMAKER, J.K. Autonomic responses to exercise: desconditioning/inactivity. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* v.188, p. 32-35, 2015.
- 77) IGARASHI, Y.; NOGAMI, Y. 2017. The effect of regular aquatic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Preventive Cardiology.* p.1-10, 2017.
- 78) JACKSON, A.S., POLLOCK, M.L. Generalized equations for predicting body density of men. *British Journal of Nutrition.* v.40, p.497-504, 1978.
- 79) JONES, S.M.W.; GUTHRIE, K.A.; LaCROIX, A.Z.; STERNFELD, B.; LANDIS, C.A.; et al. Is heart rate variability associated with frequency and in intensity of vasomotor symptoms among healthy perimenopausal and postmenopausal women? *Clin Auton Res.* v.26, p.7-13, 2016.
- 80) KANG, S.J.; KO, K.J.; BAEK, U.K. Effect of 12 weeks combined aerobic and resistance exercise on heart rate variability in type 2 diabetes *mellitus* patients. *J. Phys. Ther. Sci.* v.28, p. 2088–2093, 2016.
- 81) KARVONEN-GUTIERREZ, C.A.; PARK, S.K.; KIM, C. Diabetes and Menopause. *Curr Diab Rep.* v.16, n.20, p.1-8, 2016.
- 82) KATSURA, Y.; YOSHIKAWA, T.; UEDA, S.Y.; USUI, T.; SOTOBAYASHI, D.; NAKAO, H.; et al. Effects of aquatic exercise training using water-resistance equipment in elderly. *Eur J Appl Physiol* (2010) 108:957–964.
- 83) KOENIG, J.; THAYER, J.F. Sex differences in healthy human heart rate variability: a meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* v.64, p. 288–310, 2016.
- 84) KOTA, S.K.; MEHER, L.K.; JAMMULA, S.; KOTA, S.K.; MODI, K.D. Genetics of type 2 diabetes *mellitus* and other specific types of diabetes: its role in treatment modalities. *Diabete & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* v.6, p.54-58, 2012.

- 85) KUMARATHURAI, P.; ANHOLM, C.; LARSEN, B.S.; OLSEN, R.H.; MADSBAD, S.; KRISTIANSEN, O.; et al. Effects of liraglutide on heart rate and heart rate variability: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Diabetes Care*. v.40, p.117-124, 2017.
- 86) LABORDE, S.; MOSLEY, E.; THAYER, J.F. Heart rate variability and cardiac vagal tone is psychophysiological research – Recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. *Frontiers in Psychology*. v.8, n. 213, p. 1-18, 2017.
- 87) LEE, C.H.; LEE, J.H.; SON, J.W.; KIM, U.; PARK, J.S.; LEE, J.; et al. Normative values of short-term heart rate variability parameters in Koreans and their clinical value for the prediction of mortality. *Heart, Lung and Circulation*. In Press, p. 1-12, 2017.
- 88) LIU, Y.; LIU, S.; ZHENG, F.; CAI, Y.; XIE, K.; ZHANG, W. Cardiovascular autonomic neuropathy patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. v.7, p. 615-621, 2016.
- 89) LOIMAALA, A.; HUIKURI, H.V.; KOOBI, T.; RINNE, M.; NENONEN, A.; VUORI, I. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes*. v.52, p.1837-1842, 2003.
- 90) LOPES, P.F.F.; OLIVEIRA, M.I.B.; ANDRÉ, S.M.S.; NASCIMENTO, D.L.A.; SILVA, C.S.S.; REBOUÇAS, G.M.; et al. Aplicabilidade Clínica da Variabilidade da Frequência Cardíaca. *Rev Neurocienc*. v.21, n.4, p.600-603, 2013. *Diabetes*. v.52, p. 1837-1842, 2013.
- 91) LÓPEZ-JARAMILLO, P.; SÁNCHEZ, R.A.; DIAZ, M.; COBOS, L.; BRYCE, A.; PARRA-CARRILLO, J.Z. Consenso latino-americano de hipertensão em pacientes com diabetes tipo 2 e síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.58; n. 3:p: 205-225, 2014.
- 92) MALIK, M.; et al. 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.
- 93) MANN, S.; BEEDIE, C.; JIMENEZ, A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med*. v.44, p.211–221, 2014.

- 94) MARÃES, V.R.F.S. Frequência cardíaca e sua variabilidade: análises e aplicações. Rev Andal Med Deporte. v.3, n.1, p. 33-42, 2010.
- 95) MARK, L.; DANI, G. Diabetic dyslipidaemia and the atherosclerosis. Ory Hetil. v.157, n.19, p.746-752, 2016.
- 96) MAY, O.; ARILDSEN, H. Long-term predictive Power of simple function tests for cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: a population-based study. Act Diabetol. v.48, p. 311-316, 2011.
- 97) MEERSMAN, R.E.; STEIN, P.K. Vagal modulation and aging. Biological Psychology, v.74, p.165–173, 2007.
- 98) MICHAEL, S.; GRAHAM, K.S.; DAVIS, G.M. Cardiac autonomic responses during exercise and post-exercise recovery using heart rate variability and systolic time intervals – A review. Frontiers in Physiology. v.8, n.301, p.1-19, 2017.
- 99) MIELCZARSKI, R.G.; COSTA, J.S.D.; OLINTO, M.T.A. Epidemiologia e organização de serviços de saúde: diabetes *mellitus* numa comunidade de Porto Alegre. Ciência & Saúde Coletiva, v.17, n.1, p.71-78, 2012.
- 100) MILLAR, P.J.; FLORAS, J.S. Statins and the autonomic nervous system. Clin Sci (Lond). v.126, n.6, p.401-415, 2014.
- 101) MIZAMTSIDI, D.; PASCHOU, S.A.; GRAPSA, J.; VRYONIDOU, A. Diabetic cardiomyopathy: a clinical entity or a cluster of molecular heart changes? Eur J Clin Invest. v.46, n.11, p. 947-953, 2016.
- 102) MOURA-TONELLO, M.S.C.G.; TAKAHASHI, A.C.M.; FRANCISCO, C.O.; LOPES, S.L.B.; DEL VALE, A.M.; BORGHI-SILVA, A.; et al. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. Diabetology & Metabolic Syndrome. v.6, n.13, p. 1-11, 2014
- 103) NARAYANASWAMY, N.; et al. Assessment of Risk Factor for Cardiovascular Disease Using Heart Rate Variability in Postmenopausal Women: A Comparative Study between Urban and Rural Indian Women. ISRN Cardiology, 2013.
- 104) NITA, M.E.; ELIASCHEWITZ, F.G.; RIBEIRO, E.; ASANO, E.; BARBOSA, E.; TAKEMOTO, M.; et al. Custo-efetividade e impacto orçamentário da saxagliptina como terapia adicional à metformina para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 no sistema de saúde suplementar do Brasil. Rev Assoc Med Bras, v.58, n.3, p.294-301, 2012.

- 105) OLIVEIRA, N.L.; RIBEIRO, F.; ALVES, A.J.; TEIXEIRA, M.; MIRANDA, F.; OLIVEIRA, J. Heart rate variability in myocardial infarction patients: Effects of exercise training. *Rev Port Cardiol.* v.32, n.9, p. 687-700, 2013.
- 106) OLKOSKI, M.M.; et al. Metodologia para o planejamento de aulas de hidroginástica. *Motricidade.* v.9, n.3, p.36-43, 2013.
- 107) O'RAHILLY, S.P.; RUDENSKI, A.S.; BURNETT, M.A.; NUGENT, Z.; HOSKER, J.P.; DARLING, P.; TURNER, R.C. Beta-cell dysfunction, rather than insulin insensitivity, is the primary defect in familial type 2 diabetes. *The Lancet.* v.328, n.8503, p.360-364, 1986.
- 108) OVANDO, A.C.; EICKHOFF, H.M.; DIAS, J.A.; WINKELMANN, E.R. Efeito da temperatura da água nas respostas cardiovasculares durante a caminhada aquática. *Rev Bras Med Esporte.* v.15, n.6, p. 415-419, 2009.
- 109) PAGKALOS, M.; KOUTLIANOS, N.; KOUIDI, E.; PAGKALOS, E.; DELIGIANNIS, A. Heart rate variability modifications following exercise training in type 2 diabetic patients with definite cardiac autonomic neuropathy. *Br J Sports Med.* v. 42, p. 47–54, 2008.
- 110) PAL, G.K.; et al. Association of hypertension status and cardiovascular risks with sympathovagal imbalance in first degree relatives of type 2 diabetics. *J Diabetes Invest,* v.5, n.4, p.449-455, 2014.
- 111) PAULA, K.C.; PAULA, D.C. Hidroginástica na terceira idade. *Rev Bras Med Esporte.* v.4, n.1, p:24-27, 1998. PERSEGUINI, N.M.; TAKAHASHI, A.C.M.; MILAN, J.C.; SANTOS, P.R.; NEVES, V.F.C.; BORGHI-SILVA, A.; SILVA, E.; et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiac autonomic modulation. *Clin Auton Res.* v.24, p.63-70, 2014.
- 112) PIAZZA, L.; MENTA, M.R.; CASTOLDI, C.; REOLÃO, J.B.C.; SCHMIDT, R.; CALEGARI, L. Efeitos do exercício aquático sobre a aptidão cardiorrespiratória e pressão arterial de hipertensas. *Fisioterapia e Pesquisa.* v.15, n.3, p. 285-291, 2008.
- 113) POP-BUSUI, R. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes. *Diabetes Care.* v.33, n.2, p.434-441, 2010a.
- 114) POP-BUSUI, R.; EVANS, W.G.; GERSTEIN, H.C.; FONSECA, V.; FLEG, J.L.; HOOGWERF, B.J.; et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care.* v.33, p.1578-1584, 2010b.

- 115) PORTA, A.; GUZZETI, S.; MONTANO, N.; FURLAN, R.; PAGANI, M.; MALLIANI, A.; et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *Biomedicalengineering, IEEE transactionson*, v. 48, n. 11, p. 1282–1291, 2001. .
- 116) REES, J.L.; JOHNSON, S.T.; BOULÉ, N.G. Aquatic exercise for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol*. p.1-10, 2017.
- 117) REIS FILHO, A.D.; et al. Efeito de 12 semanas de hidroginástica sobre a glicemia capilar em portadores de diabetes *mellitus* tipo II. *Rev Bras Ativ Fis e Saúde*, v.17, n.5, p.252-257, 2012
- 118) ROUTLEDGE, F.S.; et al. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol*, v.26, n.6, 2010.
- 119) ROY, B.; GHATAK, S. Métodos Não-Lineares para Avaliar Mudanças na Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes com Diabetes Tipo 2. *Arq Bras Cardiol*, v.101, n.4, p.317-327, 2013.
- 120) SACRE, J.W.; JELLIS, C.L.; JEKINS, C.; HALUSKA, B.A.; BAUMERT, M.; COOMBES, J.S.; MARWICK, H. A six-month exercise intervention in subclinical diabetic heart disease: Effects on exercise capacity, autonomic and myocardial function. *Metabolism Clinical and Experimental*. v.63, p.1104-114, 2014.
- 121) SALES, A.R.K.; SILVA, B.M.; NEVES, F.S.; ROCHA, N.G.; MEDEIROS, R.F.; CASTRO, R.R.T; et al. Diet and exercise training reduce blood pressure and improve autonomic modulation em women with prehypertension. *Eur J Appl Physiol*. v.112, p. 3369–3378, 2012.
- 122) SAMMITO, S.; BÖCKELMANN, I. Reference values for time- and frequency-domain heart rate variability measures. *Heart Rhythm*. v.13, p. 1309-1316, 2016.
- 123) SAMMITO, S.; BÖCKELMANN, I. New reference values of heart rate variability during ordinary daily activity. *Heart Rhythm*. v.14, n. 2, p. 304-307, 2017.
- 124) SANTOS, A.A.S.; RICCI-VITOR, A.L.; BRAGATTO, V.S.; SANTOS, A.P.S.; RAMOS, E.M.C.; VANDERLEI, L.C.M. Can geometric índices of heart rate variability predict improvement in autonomic modulation after resistance training in chronic obstructive pulmonary disease? *Clin Physiol Funct Imaging*. v.37, p. 124–130, 2017.

- 125) SANTOS, N.S.; COSTA, R.F.; KRUEL, L.F.M. Efeitos de exercícios aeróbicos aquáticos sobre a pressão arterial em adultos hipertensos: revisão sistemática. *Rev Bras Ativ Fis e Saúde*, v.19, n.5, p.548-550, 2014.
- 126) SASSI, R.; CERUTTI, S.; LOMBARDI, F.; MALIK, M.; HUIKURI, H.V.; PENG, C.K.; et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC working group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. v.17, p. 1341-1353, 2015.
- 127) SCHMIDT, M.I.; et al. Prevalência de diabetes e hipertensão no Brasil baseada em inquérito de morbidade auto-referida, Brasil, 2006. *Rev Saúde Pública*. v.43; supl 2, p:74-82, 2009.
- 128) SCHROEDER, E. B., LIAO, D., CHAMBLESS, L. E., PRINEAS, R. J., EVANS, G. W., AND HEISS, G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Hypertension*. v.42, p. 1106–1111, 2003.
- 129) SCOTT, D.; COURTEN, B.; EBELLING, P.R. Sarcopenia: a potential cause and consequence of type 2 diabetes in Australia's ageing population? *MJA*. v.205, n.7, p. 329-333, 2016.
- 130) SHARMA, L.; KAPOOR, D.; ISSA, S. Epidemiology of osteoarthritis: an update. *Current Opinion in Rheumatology*, v.18, p.147–156, 2006.
- 131) SILVA, A.K.F.; BARBOSA, M.P.C.R.; VANDERLEI, F.V.; CHRISTOFARO, D.G.D.; VANDERLEI, L.C.M. Application of heart rate variability in diagnosis and prognosis of individuals with diabetes *mellitus*: systematic review. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. v.21, n.3, p. 223–235, 2016.
- 132) SIMMONDS, M.J.; MINAHAN, C.L.; SERRE, K.R., GASS, G.C.; MARSHALL-GRANDISNIK, S.M.; HASELER, L.J.; et al. Preliminary findings in the heart rate variability and haemorheology response to varied frequency and duration of walking in women 65-74 yr with type 2 diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc*. v.51, n.2, p.87-99, 2012.
- 133) SINGLETON, J.R.; SMITH, A.G.; RUSSEL, J.W.; FELDMAN, E.L. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes*. v.52, p.2867-2873, 2003.
- 134) SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*, v.107,n.3, suppl 3, p.1-103, 2016.

- 135) SOLINI, A.; ZOPPINI, G.; ORSI, E.; FONDELLI, C.; TREVISAN, R.; VEDOVATO, M.; et al. Resistant hypertension in patients with type 2 diabetes: clinical correlates and association with complications. *Journal of Hypertension*. v.32, p. 2401-2410, 2014.
- 136) SPALLONE, V.; ZIGLER, D.; FREEMAN, R.; BERNARDI, L.; FRONTONI, S.; POP-BUSUI, R.; et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metabol Res Rev*. v.27, p. 639-653, 2011.
- 137) STRANIERI, A.; et al. An approach for Ewing test selection to support the clinical assessment of cardiac autonomic neuropathy. *Artificial Intelligence in Medicine*, v.58, p. 185– 193, 2013.
- 138) STUCKEY, M.I.; PETRELLA, R.J. Heart rate variability in type 2 diabetes *mellitus*. *Crit Rev Biomed Eng*, v.41, n.2, p.137-47, 2013.
- 139) SUBBALAKSHMI, N.K.; ADHIKARI, P.; JEGANATHAN, P.S. Comparative study on cardiac autonomic modulation during deep breathing test and diaphragmatic breathing in type 2 diabetes and healthy subjects. *J Diabetes Invest*, v.5. n.4, p.456-463, 2014.
- 140) SUNTRALUCK, S.; TANAKA, H.; SUKSOM, D. The relative efficacy of land-based and water-based exercise training on macro-and micro-vascular functions in older patients with type 2 diabetes. *J Aging Phys Act*. v.17, p. 1-20, 2017.
- 141) TANG, Z.H.; WANG, L.; ZENG, F.; LI, Z.; YU, X.; ZHANG, K.; ZHOU, L. Bayesian estimation of cardiovascular autonomic neuropathy diagnostic test based on short-term heart rate variability without a gold standard. *BMJ Open*, v.4, p. 1-9, 2014.
- 142) TARALOV, Z.Z.; TERZIYSKI, K.V.; KOSTIANEV, S.S. Heart rate variability as a methods for assessment of the autonomic nervous system and the adaptations to different physiological and pathological. *Folia Medica*. v.57, n. 3&4, p. 173-180, 2015.
- 143) TARVAINEN, M.P.; NSKANEN, J.P.; LIPPONEN, J.A.; RANTA-AHO, P.O.; KARJALAINEN, P.A. Kubios HRV – Heart rate variability analysis software. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. v.113, p. 210-220, 2014a.
- 144) TARVAINEN, M.P.; et al. Cardiac autonomic dysfunction in type 2 diabetes – effect of hyperglycemia and disease duration. *Frontiers in Endocrinology*. v.5, n.130, p.1-9, 2014b.
- 145) TEFFAHA, D.; MOUROT, L.; VERNOCHE, P.; OUNISSI, F.; REGNARD, J.; MONPERE, C.; DUGUÉ, B. Relevance of water gymnastics in rehabilitation programs in

patients with chronic heart failure or coronary artery disease with normal left ventricular function. *Journal of Cardiac Failure*. v.16, n.8, p. 676-683, 2011.

146) TEIXEIRA, C.S.; PEREIRA, E.F.; ROSSI, A.G. A hidroginástica como meio para manutenção da qualidade de vida e saúde do idoso. *ACTA FISIATR*, v.14, n.4, p.226-232, 2007.

147) TOKMAKIDIS, S.P.; SPASSIS, A.T.; VOLAKLIS, K.A. Training, detraining and retraining effects after a water-based exercise program in patients with coronary artery disease. *Cardiology*. v.111, p. 257-264, 2008.

148) TRACEY, M.L.; McHUGH, S.M.; FITZGERALD, A.P.; BUCKLEY, C.M.; CANAVAN, R.J.; KEARNEY, P.M. Risk factors for macro- and microvascular complications among older adults with diagnosed type 2 diabetes: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing. *Journal of Diabetes Research*. v.1, p.1-9, 2016.

149) VANDERLEI, L.C.M.; PASTRE, C.M.; HOSHI, R.A.; CARVALHO, T.D.; GODOY, M.F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovas*, v.24, n.2, p.205-217, 2009.

150) VERMA, S.; HUSSAIN, M.E. Obesity and diabetes: An update. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. v.11, p. 73-79, 2017.

151) VINIK, A.L.; MASER, R.E.; MITCHELL, B.D.; FREEMAN, R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. v.26, p.1533-1579, 2003.

152) VLASSARA, H.; URIBARRI, J. Advanced glycation and products (AGE) and diabetes effect, ou both? *Curr Diab Rep*. v.14, n.1, p.2-17, 2014.

153) VOULGARI, C.; PAGONI, S.; VINIK, A.; POIRIER, P. Exercise improves cardiac autonomic function in obesity and diabetes. *Metabolism Clinical end Experimental*. v.62, p. 609-621, 2013.

154) WAJCHENBER, B.L. Disfunção endotelial no diabetes tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. v.46, n.5, p.514-519, 2002.

155) WALLER, B.; et al. Effect of Therapeutic Aquatic Exercise on Symptoms and Function Associated With Lower Limb Osteoarthritis: Systematic Review With Meta-Analysis. *American Physical Therapy Association*, v.14, n.10, p.1383-1395, 2014.

- 156) WHITING, D.R.; et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*. v.94, p.311-321, 2011.
- 157) ZAMUNÉR, A.R.; et al. Effects of a hydrotherapy programme on symbolic and complexity dynamics of heart rate variability and aerobic capacity in fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol* 2015; v.33, Suppl.88, p.S73-S81, 2015.
- 158) ZOPPINI, G.; CACCIOTORI, V.; GEMMA, M.L.; MOGHETTI, P.; TARGHER, G.; ZAMBONI, C.; et al. Effect of moderate aerobic exercise on sympatho-vagal in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. v.24, n.4, p. 370-376, 2007.
- 159) ZOUNGAS, S.; WOODWARD, M.; LI, Q.; COOPER, M.E.; HAMET, P.; HARRAP, S.; et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia*. v. 57, p. 2465-2474, 2014.
- 160) YÁZIGI, F.; et al. The PICO project: aquatic exercise for knee osteoarthritis in overweight and obese individuals. *BMC Musculoskeletal Disorders*, v.14, p.320, 2013.