



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

HELENA NOGUEIRA BRASIL

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DOS TESTES PARA DIAGNÓSTICO DE
DISAUTONOMIA CARDIOVASCULAR**

**FORTALEZA
2025**

HELENA NOGUEIRA BRASIL

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DOS TESTES PARA DIAGNÓSTICO DE
DISAUTONOMIA CARDIOVASCULAR

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares – Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Arrais Rocha.

FORTALEZA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- B83a Brasil, Helena Nogueira.
Avaliação da Eficácia dos Testes para Diagnóstico de Disautonomia Cardiovascular / Helena Nogueira
Brasil. – 2025.
78 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Fortaleza, 2025.
Orientação: Prof. Dr. Eduardo Arrais Rocha.
1. Disautonomia. 2. Disfunção autonômica. 3. Neuropatia autonômica cardiovascular. I. Título.
CDD 616.1
-

HELENA NOGUEIRA BRASIL

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DOS TESTES PARA DIAGNÓSTICO DE DISAUTONOMIA
CARDIOVASCULAR

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares – Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre.

Aprovada em 31/10/2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Eduardo Arrais Rocha (Orientado)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Fátima Dumas Cintra

Escola Paulista de Medicina (FM/UNIFESP)

Profa. Dra. Barbara Oliveira da Eira

Escola Paulista de Medicina (FM/UNIFESP)

RESUMO

A disfunção do sistema nervoso autônomo abrange um espectro amplo de síndromes clínicas, frequentemente subdiagnosticadas, com implicações significativas na morbimortalidade. Entre elas, a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) se destaca, sobretudo em indivíduos com diabetes *mellitus* (DM), sendo considerada um marcador independente de risco cardiovascular. O presente estudo objetivou avaliar o desempenho do protocolo dos sete testes, composto por quatro testes reflexos autonômicos cardiovesselares (CARTs) e três testes de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) espectral no diagnóstico de NAC em uma população com suspeita clínica de disautonomia não exclusivamente diabética. Foram analisados 177 pacientes encaminhados para avaliação de disautonomia entre 2017 e 2024. Além do uso de testes como t de Student e Mann-Whitney, avaliamos a acurácia diagnóstica dos testes por curvas ROC, com cálculo da área sob a curva (AUC), sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN) e positivo (VPP). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. A média de idade foi de $53,3 \pm 21,5$ anos, com predomínio do sexo feminino. A síndrome disautonômica mais prevalente foi a hipotensão ortostática neurogênica (58,8%). A prevalência de NAC estabelecida (≥ 3 testes positivos) foi de apenas 18%. Houve superioridade dos componentes espetrais da VFC em relação aos CARTs. Os componentes de muito baixa frequência (VLF), com AUC 0,854, sensibilidade 81,2% e especificidade 89,5%, e alta frequência (HF), com AUC 0,842, sensibilidade 78,1%, especificidade 90,2%, apresentaram melhor desempenho global (acurácia 88%). Por outro lado, os testes respiratórios apresentaram baixa sensibilidade com especificidade máxima (100%). O escore clássico CARTs também mostrou baixa sensibilidade (25%), limitando seu uso como ferramenta de rastreio isolada. A idade foi o único fator demográfico significativamente associado à NAC. Diante destes achados, propomos um modelo de avaliação em dois estágios. O primeiro estágio, de triagem, utiliza os três componentes espetrais da VFC, devido à sua alta sensibilidade. A presença de pelo menos um componente alterado indica a necessidade de prosseguir para investigação diagnóstica. O segundo estágio, confirmatório, é baseado nos testes reflexos com maior especificidade: razão de Valsalva, coeficiente 30:15 e resposta pressórica aos 3 minutos da ortostase. O diagnóstico de NAC é sustentado pela positividade de pelo menos um teste confirmatório. Essa estratégia visa tornar o protocolo mais eficiente e menos oneroso do que a aplicação integral do protocolo dos sete testes. Este estudo contribui para a discussão sobre a

padronização diagnóstica da NAC e propõe um caminho para protocolos mais sensíveis, objetivos e aplicáveis na prática clínica.

Palavras-chave:  disautonomia; disfunção autonômica; neuropatia autonômica cardiovascular; testes reflexos cardiovasculares; protocolo dos sete testes.

ABSTRACT

Autonomic nervous system dysfunction encompasses a wide spectrum of clinical syndromes that are often underdiagnosed and carry significant implications for morbidity and mortality. Among them, cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) stands out, particularly in individuals with diabetes mellitus (DM), and is considered an independent marker of cardiovascular risk. This study aimed to evaluate the performance of the seven-test protocol—comprising four classical cardiovascular autonomic reflex tests (CARTs) and three spectral heart rate variability (HRV) tests—in diagnosing CAN in a population with clinical suspicion of autonomic dysfunction, not exclusively diabetic. A total of 177 patients referred for autonomic assessment between 2017 and 2024 were analyzed. In addition to using statistical tests such as Student's t-test and Mann-Whitney, we assessed diagnostic accuracy through ROC curves, calculating the area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), and positive predictive value (PPV). A p-value < 0.05 was considered statistically significant. The mean age was 53.3 ± 21.5 years, with a predominance of females. The most prevalent autonomic syndrome was neurogenic orthostatic hypotension (58.8%). The prevalence of established CAN (≥ 3 positive tests) was only 18%. The spectral HRV components outperformed the CARTs. The very low-frequency (VLF) component showed an AUC of 0.854, with 81.2% sensitivity and 89.5% specificity; the high-frequency (HF) component presented an AUC of 0.842, sensitivity of 78.1%, and specificity of 90.2%, with an overall diagnostic accuracy of 88%. In contrast, respiratory-based reflex tests had low sensitivity but maximum specificity (100%). The classic CARTs score also showed low sensitivity (25%), limiting its utility as a standalone screening tool. Age was the only demographic factor significantly associated with CAN. Based on these findings, we propose a two-stage assessment model. The first stage—screening—includes the three spectral HRV components (VLF, LF, and HF), given their high sensitivity. The presence of at least one abnormal component indicates the need for further diagnostic investigation. The second stage—confirmation—is based on the reflex tests with the highest specificity: Valsalva ratio, 30:15 coefficient, and the 3-minute orthostatic blood pressure response. The diagnosis of CAN is supported when at least one confirmatory test is abnormal. This strategy aims to enhance the efficiency and reduce the cost of autonomic evaluation compared to the full seven-test protocol. This study contributes to the ongoing discussion on standardizing CAN diagnosis and proposes a more sensitive, objective, and clinically applicable approach.

Keywords: dysautonomia; autonomic dysfunction; cardiovascular autonomic neuropathy; cardiovascular reflex Tests; seven-test protocol.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Testes de Ewing.....	24
Tabela 2 -	Critérios diagnósticos dos testes de Ewing.....	25
Tabela 3 -	Descrição do Protocolo dos 7 testes.....	28
Tabela 4 -	Critérios de diagnóstico e classificação da neuropatia autonômica cardiovascular segundo o Protocolo dos 7 testes....	39
Tabela 5 -	Testes reflexos autonômicos cardiovasculares.....	40
Tabela 6 -	Critérios de diagnóstico e classificação da neuropatia autonômica cardiovascular segundo os Testes Reflexos Autonômicos Cardiovasculares (CARTS)	41
Tabela 7 -	Características clínicas e demográficas dos pacientes com e sem disautonomia associada à condição NAC.....	44
Tabela 8 -	Sintomatologia de pacientes com e sem disautonomia/NAC.....	45
Tabela 9 -	Comorbidades entre pacientes com e sem disautonomia/NAC.	46
Tabela 10 -	Medicamentos em uso por pacientes com e sem disautonomia.	47
Tabela 11 -	Proporção de alterações nos testes para disautonomia/NAC.....	48
Tabela 12 -	Desempenho diagnóstico dos testes isolados e escores CARTS na identificação de disautonomia/NAC.....	49
Tabela 13 -	Desempenho diagnóstico dos critérios propostos para rastreio e para confirmação de disautonomia/NAC.....	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Teste da respiração profunda.....	34
Figura 2 -	Coeficiente de Valsalva.....	36
Figura 3 -	Teste Ortostático com razão 30:15.....	37
Figura 4 -	Variabilidade da frequência cardíaca espectral.....	38
Figura 5 -	Painel com curvas ROC dos testes isolados para identificação de disautonomia/NAC.....	50
Figura 6 -	Curva ROC do CARTS para identificação de disautonomia/NAC.....	51
Figura 7 -	Algoritmo proposto para triagem e diagnóstico de NAC.....	52
Figura 8 -	Curva ROC do critério de rastreio da identificação de disautonomia/NAC.....	53
Figura 9 -	Curva ROC do critério confirmatório da identificação de disautonomia/NAC.....	53
Figura 10 -	Realização dos CARTs em paciente idoso de alta suspeição.....	61
Figura 11 -	Realização dos testes de VFC espectral em paciente idoso de alta suspeição.....	62
Figura 12 -	Arritmias atriais frequentes causando artefatos nos testes.....	63
Figura 13 -	Tremores finos de membros superiores levando a resultados falso negativos.....	64
Figura 14 -	Alterações nos testes com manobra de Valsalva.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCORD	<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i>
AMS	Atrofia de Múltiplos Sistemas
AUC	Área Sob a Curva
CARTs	Testes Reflexos Autonômicos Cardiovasculares (<i>Cardiovascular Autonomic Reflex Tests</i>)
CASS	Escore Composto de Gravidade Autonômica (<i>Composite Autonomic Severity Score</i>)
COMPASS 31	Escore Composto de Sintomas Autonômicos (<i>Composite Autonomic Symptom Score 31</i>)
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DP	Doença de Parkinson
ECG	Eletrocardiograma
EURODIAB	<i>European Epidemiology and Prevention of Diabetes</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HF	Componente de Alta Frequência (<i>High Frequency</i>)
HO	Hipotensão Ortostática
HON	Hipotensão Ortostática Neurogênica
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
LF	Componente de Baixa Frequência (<i>Low Frequency</i>)
NAC	Neuropatia Autonômica Cardiovascular
POTS	Síndrome Postural Ortostática Taquicardizante (<i>Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome</i>)
NAD	Neuropatia Autonômica Diabética
rMSSD	Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas dos intervalos NN
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SAM	Síndrome de Ativação de Mastócitos
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos R-R (NN) normais a normais

SEDh	Síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvel
SFC	Síndrome da Fadiga Crônica
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VLF	Componente de Muito Baixa Frequência (<i>Very Low Frequency</i>)
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
VR	Quociente de Valsalva (<i>Valsalva Ratio</i>)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	Fisiopatologia.....	13
1.2	Definição e síndromes clínicas.....	13
1.3	Causas secundárias de disautonomia.....	16
1.4	Neuropatia autonômica cardiovascular.....	18
1.5	Investigação diagnóstica de disautonomia/NAC.....	20
1.5.1	<i>Anamnese e exame físico.....</i>	20
1.5.2	<i>Testes de função autonômica.....</i>	22
1.5.3	<i>Testes de Ewing e testes reflexos cardíacos (CARTS).....</i>	24
1.5.4	<i>Testes de variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência ou análise espectral da frequência cardíaca.....</i>	26
1.5.5	Protocolo dos sete testes.....	26
2	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	30
3	OBJETIVOS.....	31
3.1	Objetivo Geral.....	31
3.2	Objetivos específicos.....	31
4	MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1	Pacientes e coleta de dados.....	32
4.2	Exames.....	33
4.2.1	<i>Teste da respiração profunda (Quociente Expiração/Inspiração)</i>	33
4.2.2	<i>Teste de Valsalva (Razão de Valsalva - RV)</i>	35
4.2.3	<i>Teste da Ortostase com cálculo do quociente 30:15.....</i>	36
4.2.4	<i>Teste ortostático para avaliação hipotensão Ortostática.....</i>	37
4.2.5	<i>Testes de Variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio da frequência (análise espectral).....</i>	38
4.3	Critério Diagnósticos	39
4.4	Análise estatística.....	41
5	RESULTADOS.....	43
5.1	Análise do desempenho diagnóstico dos testes para disautonomia.....	49
5.2	Redefinindo protocolos para diagnóstico disfunção autonômica.....	51

6	DISCUSSÃO.....	54
7	LIMITAÇÕES.....	68
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	69
9	CONCLUSÃO.....	70
	REFERÊNCIAS.....	71

1 INTRODUÇÃO

1.1 Fisiopatologia

A manutenção da homeostase no organismo humano depende fundamentalmente da atuação coordenada de mecanismos neurais centrais, sendo o hipotálamo a principal estrutura responsável por sua regulação. Essa função é exercida por meio de dois sistemas efetores principais: o sistema nervoso autônomo (SNA) e o sistema endócrino, que atuam de forma integrada na modulação das funções viscerais, metabólicas e comportamentais essenciais à adaptação e ao equilíbrio interno do organismo (Grubb, 2005).

O SNA desempenha um papel fundamental na regulação de funções viscerais essenciais, incluindo o controle da pressão arterial, frequência cardíaca, termorregulação, respiração, bem como das funções gastrointestinal, urinária e sexual. A disfunção autonômica pode resultar de uma ampla variedade de condições patológicas que acometem direta ou indiretamente as vias autonômicas centrais ou periféricas, comprometendo a homeostase e levando a manifestações clínicas de intensidade e distribuição variáveis, a depender do sistema envolvido (Low; Tomalia; Park, 2013).

Diversas condições clínicas podem afetar o SNA, desencadeando sintomas que elevam o risco de síncope, quedas e maior mortalidade cardiovascular. Devido à ampla variabilidade nas manifestações clínicas e ao conhecimento limitado entre os profissionais de saúde, sua disfunção costuma ser subdiagnosticada. Frequentemente, ela só é identificada em estágios avançados, quando os sintomas já se apresentam de forma incapacitante, com impacto significativo no prognóstico (Rocha et al., 2021a).

1.2 Definição e síndromes clínicas

O termo "disautonomia" é amplamente utilizado para descrever sintomas isolados ou conjuntos de sintomas relacionados à disfunção do sistema nervoso autônomo, podendo refletir tanto hiperfunção quanto falência autonômica. No entanto, é importante ressaltar que disautonomia não constitui um diagnóstico específico, mas sim uma categoria sindrômica ampla, análoga à apresentação inespecífica de uma febre de origem indeterminada, a qual exige

investigação sistemática para causas infecciosas, inflamatórias, neoplásicas e autoimunes (Cheshire et al., 2021).

Assim, é fundamental entender que o termo disautonomia compreende um espectro heterogêneo de condições clínicas, que apresentam diferentes mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas e desfechos prognósticos. As principais entidades que compõem esse grupo incluem as síndromes reflexas (ou neuromediadas), a síndrome postural ortostática taquicardizante (POTS), a síndrome da fadiga crônica, a hipotensão ortostática neurogênica (HON) e a síndrome da hipersensibilidade do seio carotídeo (Rocha et al., 2021a).

A hipotensão ortostática (HO) é definida como uma queda sustentada da pressão arterial sistólica ≥ 20 mmHg ou da diastólica ≥ 10 mmHg dentro de três minutos após a mudança da posição supina para a ortostática. Essa condição reflete uma falha na resposta autonômica compensatória à gravidade, comprometendo a manutenção da perfusão cerebral durante a ortostase. A fisiopatologia da HO pode decorrer de disfunção autonômica neurogênica — como nas sinucleinopatias (por exemplo, atrofia de múltiplos sistemas e doença de Parkinson com comprometimento autonômico) — ou de causas não neurogênicas, como hipovolemia, uso de medicações anti-hipertensivas, insuficiência cardíaca ou descondicionamento físico. A HO é uma condição prevalente, especialmente em idosos, e afeta até 30% da população acima de 70 anos, estando associada a um aumento significativo do risco de quedas, síncope, declínio cognitivo, eventos cardiovasculares e mortalidade. Do ponto de vista clínico, pode manifestar-se por tontura, visão turva, fraqueza, fadiga ou até perda de consciência, mas frequentemente cursa de forma assintomática, o que dificulta o diagnóstico. O reconhecimento da HO exige aferição padronizada da pressão arterial em ortostatismo, idealmente com monitoramento seriado, dada a possibilidade de apresentações flutuantes. A identificação do mecanismo subjacente — neurogênico ou não neurogênico — é fundamental para o manejo adequado, sendo o tratamento voltado à correção de fatores precipitantes, otimização da volemia, medidas posturais, uso criterioso de fármacos vasopressores e, em alguns casos, reabilitação autonômica (Freeman et al., 2018; Freeman et. al. 2011).

A POTS é definida por um aumento da frequência cardíaca maior ou igual a 30 batimentos por minuto (ou maior ou igual a 40 batimentos por minuto em jovens de 12 a 19 anos) nos primeiros 10 minutos de ortostatismo, sem queda significativa da pressão arterial. Vários mecanismos fisiopatológicos foram descritos nessa síndrome, incluindo denervação autonômica, autoimunidade, hipovolemia, estimulação hiperadrenérgica, descondicionamento físico e ansiedade. Afeta preferencialmente mulheres jovens (De Oliveira et al., 2023; Vernino,

2021; Freeman et. al, 2011). Diversos outros diagnósticos clínicos podem coexistir com a POTS, mas não está totalmente clara a relação de causa e efeito entre essas afecções. Pacientes com POTS podem atender simultaneamente aos critérios diagnósticos para enxaqueca, síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvel (SEDh), síndrome de ativação de mastócitos (SAM) ou síndrome da fadiga crônica (Kavi et al., 2016; McDonald et al., 2014; Shaw et al., 2019; Vernino, 2021). Estimativas atuais sugerem que aproximadamente 40% dos pacientes com POTS apresentam enxaqueca, 20 a 30% atendem aos critérios diagnósticos para a síndrome de Ehlers-Danlos com hipermobilidade (Miller et al., 2020; Roma et al., 2018) e cerca de 15% apresentam diagnóstico de doença autoimune. Alguns pacientes com POTS apresentam sintomas sugestivos de ativação anormal de mastócitos (Shaw et al., 2019), com relato de episódios de rubor, urticária, dispneia, dor de cabeça, diurese excessiva e sintomas gastrointestinais, como diarreia, náusea e vômito, que podem ser acompanhados por elevação da excreção urinária de metilhistamina ou 11-β-prostaglandina F2 ou elevação de outros mediadores de mastócitos (Shibao et al., 2005; Weinstock et al., 2020).

A Síndrome da Fadiga Crônica (SFC), ou encefalomielite miálgica, é uma doença complexa, multissistêmica, caracterizada por fadiga extrema e debilitante, desproporcional ao esforço, que não melhora com repouso, associada a disfunção cognitiva e sono não reparador. Os principais sintomas incluem mal-estar pós-esforço, distúrbios do sono, anormalidades cognitivas, incluindo perda de memória, falta de concentração e uma redução geral na capacidade cognitiva. A fisiopatologia da SFC pode incluir hiperativação simpática ou disfunção parassimpática, entretanto foi sugerido que ocorre ainda uma desregulação dos sistemas responsivos ao estresse como: eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, sistema nervoso autônomo e sistema imunológico (Slomko et al., 2020; Van Cauwenbergh et. al., 2014).

As síndromes reflexas, também chamadas de síncopes neurorreflexas ou mediadas neuralmente, representam um grupo de distúrbios caracterizados por incapacidade súbita e transitória do SNA em manter o tônus vascular e, em alguns casos, a frequência cardíaca, resultando em hipotensão, hipoperfusão cerebral e perda de consciência. A síncope neurocardiogênica, ou vasovagal, é a forma mais prevalente dessas síndromes e constitui a principal causa de síncope em pacientes jovens e sem cardiopatia estrutural, sendo responsável por até 3,5% das visitas ao pronto-socorro e por 1 a 6% das internações hospitalares anuais nos Estados Unidos (Goldschlanger, 2003) A fisiopatologia da síncope vasovagal envolve inicialmente um acúmulo venoso periférico desproporcional ao retorno venoso, especialmente em indivíduos predispostos, o que gera um estado hiperdinâmico cardíaco que ativa

mecanorreceptores miocárdicos e dispara um reflexo paradoxal vagal com bradicardia e vasodilatação. Acredita-se que alterações centrais no metabolismo da serotonina também estejam implicadas nesse processo, promovendo uma resposta autonômica amplificada a estímulos periféricos. Clinicamente, o quadro costuma se manifestar em três fases: pródromos autonômicos (como náuseas, sudorese e turvação visual), perda breve de consciência e recuperação espontânea, embora idosos possam apresentar síncope abrupta e sem sintomas premonitórios. Fatores situacionais, como micção, defecação ou dor intensa, também podem desencadear o reflexo vagal. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes às síndromes reflexas é essencial para seu adequado diagnóstico, tratamento e estratificação de risco, especialmente em pacientes com síncopes recorrentes e de apresentação atípica (Eltahawy; Grubb, 2006).

Vale ressaltar que esse padrão evidenciado na síncope vasovagal contrasta com o observado nos quadros de disautonomia primária, nos quais a falência autonômica impede uma resposta cardiovascular compensatória adequada, levando à hipotensão sustentada sem a modulação apropriada da frequência cardíaca.

1.3 Causas secundárias de disautonomia

As queixas relacionadas a distúrbios autonômicos podem ser consequência de doenças genéticas (por exemplo, neuropatias hereditárias sensoriais e autonômicas, amiloidose transtirretina), neurodegenerativas (por exemplo, doença de Parkinson [DP], atrofia de múltiplos sistemas [AMS]), autoimunes (por exemplo, ganglionopatias autoimunes) ou adquiridas (por exemplo, lesões na medula espinhal, diabetes tipo 2) (Palma, 2015).

Dentre as causas secundárias de disfunção e falência autonômica, destacam-se as doenças neurodegenerativas associadas à deposição patológica de proteínas, particularmente as chamadas sinucleinopatias. Esse grupo inclui a DP, a demência com corpos de Lewy, a falência autonômica pura (síndrome de Bradbury-Eggleston) e a AMS ou síndrome de Shy-Drager. Tais entidades compartilham como característica central o depósito intracelular e a agregação da proteína alfa-sinucleína em regiões específicas do sistema nervoso central e periférico, com impacto significativo sobre o controle autonômico cardiovascular e visceral (Low; Vernino; Suarez, 2003; Rocha et al., 2021a).

A AMS é uma forma idiopática, rara e de evolução particularmente grave, descrita pela primeira vez na década de 1960 (Shy; Drager, 1960). Do ponto de vista radiológico, ela pode apresentar atrofia de estruturas como o cerebelo, a ponte e os pedúnculos cerebrais, além da presença do sinal da cruz pontina na ressonância magnética. Clinicamente, manifesta-se de duas formas principais: uma variante parkinsoniana, com predomínio de rigidez muscular e bradicinesia (contrastando com a forma clássica da doença de Parkinson, em que os tremores são predominantes); e uma variante cerebelar, cuja principal manifestação é a ataxia. Ambas as formas estão invariavelmente associadas ao envolvimento do SNA (Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine, 2015). Vale ressaltar que, devido ao acometimento pré-ganglionar das fibras autonômicas, os níveis plasmáticos de catecolaminas permanecem dentro dos valores de referência, mesmo diante de disautonomia clínica evidente (Rocha et al., 2021a). Esse dado pode auxiliar na diferenciação com outras formas de neuropatia autonômica de origem periférica ou pós-ganglionar, como nas formas secundárias a diabetes.

Na falência autonômica pura, condição de etiologia idiopática, descrita em 1925 e classificada como uma polineuropatia autonômica pós-ganglionar, os sintomas se instalaram de forma gradual e progressiva, podendo evoluir para quadros severos e debilitantes. O comprometimento autonômico é extenso, com destaque para disfunção cardiovascular e hipotensão ortostática grave, além de envolvimento dos sistemas gênito-urinário, digestivo e sudomotor. Por não haver sinais de neurodegeneração central, os exames de neuroimagem cerebral costumam ser normais. As concentrações plasmáticas de catecolaminas são normais ou reduzidas, mas, devido à denervação simpática periférica difusa, não apresentam incremento adequado ($>50\%$) em resposta à ortostase (Freeman et al., 2018; Rocha et al., 2021a).

Ainda como causas secundárias de distúrbios autonômicos, as intoxicações por chumbo, tálio, arsênio, ou uso de alguns fármacos como quimioterápicos da classe da cisplatina ou dos alcaloides da vinca, antiarrítmicos como amiodarona, ou deficiências vitamínicas como a da vitamina B12, também devem ser lembradas (Rocha et al., 2021a).

Estudos recentes vêm identificando potenciais biomarcadores para disfunções autonômicas e sinucleinopatias. A biópsia de pele por punção tem sido utilizada para detectar depósitos de alfa-sinucleína na epiderme (Wang et al., 2013), e análises do líquor cefalorraquidiano tem revelado biomarcadores promissores para o diagnóstico precoce dessas doenças (Magdalinos; Lees, Zetterberg, 2014), o que pode viabilizar terapias neuroprotetoras em estágios pré-motores. Além disso, a detecção de anticorpos contra receptores ganglionares

de acetilcolina evidenciou um possível mecanismo autoimune para a disfunção autonômica, abrindo espaço para intervenções imunoterápicas, como o uso de imunoglobulina intravenosa (Vernino et al., 2000). Avanços recentes também incluem o desenvolvimento de terapias sintomáticas, como a droxidopa, aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento da HON sintomática. Esses progressos em genética, neuroimagem e neuroimunologia vêm impulsionando novas perspectivas diagnósticas e terapêuticas para os distúrbios autonômicos (Palma, 2015).

1.4 Neuropatia autonômica cardiovascular

A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) é uma condição degenerativa que afeta 16,7-34,3% dos pacientes com diabetes *mellitus* (DM), com patogênese multifatorial, relacionada à duração do diabetes, ao controle glicêmico inadequado e, mais recentemente, à hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Felício et al., 2025).

O termo NAC significa envolvimento do sistema nervoso autônomo relacionado às funções cardiovasculares. O DM representa a forma mais comum e estudada das NAC e serve de modelo de compreensão e investigação para diversas outras patologias (Rocha et al., 2021a). Ela afeta os nervos autonômicos que regulam funções cardíacas e vasculares, podendo comprometer a variabilidade da frequência cardíaca, a pressão arterial e as respostas autonômicas ao estresse (Sudo et al., 2022). A neuropatia autonômica cardiovascular apresenta prevalência relevante na população diabética, sendo estimada em cerca de um quarto dos indivíduos com diabetes tipo 1 e aproximadamente um terço daqueles com diabetes tipo 2. Observa-se ainda que sua frequência aumenta progressivamente à medida que avançam a idade, o tempo de duração do diabetes e o grau de descontrole glicêmico (Rolim et. al, 2008).

A neuropatia autonômica diabética (NAD) é uma das complicações mais perigosas e subdiagnosticadas do diabetes. Está associada a: aumento do risco de morte súbita cardíaca, arritmias ventriculares malignas, isquemia silenciosa, diminuição da qualidade de vida e impacto em múltiplos sistemas (gastrointestinal, geniturinário, sudomotor). É considerada um marcador independente de risco cardiovascular e está fortemente associada à variabilidade diminuída da frequência cardíaca (Vinik et al., 2018).

A fisiopatologia da NAC é complexa e multifatorial, especialmente no contexto do DM. A hiperglicemia crônica, a resistência à insulina, o estresse oxidativo e a inflamação

sistêmica desempenham papéis centrais na gênese da lesão autonômica (Spallone et al., 2011a). A hiperglicemia crônica leva a estresse oxidativo e inflamação, disfunção mitocondrial e acúmulo de prostaglandinas que contribuem para as lesões das fibras autonômicas. O dano inicial frequentemente afeta o sistema parassimpático (nervo vago) e, com o tempo, também o sistema simpático. A perda da regulação autonômica se manifesta por taquicardia de repouso, intolerância ao exercício e tardiamente com hipotensão ortostática (Vinik et al., 2018).

Evidências recentes apontam que a inflamação crônica desempenha um papel central na fisiopatologia das complicações crônicas do DM, incluindo a NAC. Estudos sugerem que essa resposta inflamatória está modulada, em parte, pelos circuitos reguladores do SNA, estabelecendo uma via bidirecional entre disfunção autonômica e inflamação sistêmica (Tannus, 2015).

Nesse contexto, a detecção precoce da disfunção autonômica e a implementação de intervenções terapêuticas adequadas são consideradas estratégias fundamentais para retardar a progressão da doença e reduzir o risco de complicações cardiovasculares associadas, particularmente em populações de alto risco, como indivíduos com DM de longa duração (Sudo et al., 2022).

A predisposição genética tem se destacado como um fator relevante na fisiopatologia da NAC, especialmente a partir da identificação de associações entre essa condição e polimorfismos em genes codificadores de microRNAs, como *MIR146A*, *MIR27A* e *MIR499A* (Ciccacci et al., 2014, 2018). Os microRNAs são reguladores pós-transcpcionais da expressão gênica, participando de diversas vias metabólicas e inflamatórias, sendo frequentemente descritos como desregulados no diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e em suas complicações (Spallone, 2019).

Em uma coorte italiana de indivíduos com DM tipo 2, observou-se que o alelo C do polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs2910164, localizado no gene *MIR146A*, esteve associado a um menor risco de desenvolvimento de NAC. Por outro lado, a variante do SNP rs895819 no gene *MIR27A* foi relacionada a um risco aumentado para o desenvolvimento precoce da NAC (Ciccacci et al., 2014). Ainda, ao se analisar o SNP rs3746444 no gene *MIR499A*, verificou-se que o genótipo GG foi associado à ocorrência precoce da NAC, especialmente quando considerado em conjunto com a duração do diabetes e os níveis de hemoglobina glicada. Entre essas variáveis, o genótipo GG e o tempo de duração da doença foram identificados como os principais determinantes da gravidade da neuropatia (Ciccacci et al., 2018).

É relevante destacar que o microRNA-499 apresenta expressão preferencial no tecido cardíaco e em regiões centrais da rede autonômica, como o núcleo ambíguo. Esse microRNA tem sido implicado tanto na fisiopatologia de doenças cardiovasculares quanto em condições associadas à síndrome metabólica e ao diabetes. Ademais, polimorfismos no gene *MIR499* têm sido reconhecidos como potenciais fatores de suscetibilidade para doenças cardiovasculares (Ciccacci et al., 2018).

Embora a NAC apresente elevada prevalência, sobretudo em indivíduos com DM tipo 1 ou tipo 2 de longa duração, sua apresentação clínica tende a ser silenciosa nos estágios iniciais, contribuindo para um subdiagnóstico frequente (Sudo et al., 2022). Cabe ao médico assistente a identificação ativa de sinais e sintomas sugestivos de disautonomia; torna-se essencial, ainda, estabelecer se essas manifestações decorrem, de fato, de disfunção nos sistemas autonômicos (Low; Tomalia; Park, 2013).

Os sintomas mais frequentes da NAC manifestam-se predominantemente na posição ortostática e incluem tontura, sensação de fraqueza, palpitações, pré-síncope, síncope e, em casos mais graves, perda do nível de consciência. Nos estágios iniciais, a NAC pode ser completamente assintomática, sendo identificada apenas por meio da redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) durante a respiração profunda. À medida que a disfunção autonômica progride, os pacientes podem desenvolver taquicardia de repouso (frequência cardíaca ≥ 100 bpm) e intolerância ao exercício. Em estágios mais avançados, é comum a presença de hipotensão ortostática, definida como uma redução ≥ 20 mmHg na pressão arterial sistólica ou ≥ 10 mmHg na diastólica após a passagem do decúbito dorsal para a posição ortostática, sem a resposta compensatória adequada da frequência cardíaca (Cheshire et al., 2021).

Além do acometimento cardiovascular, a disfunção autonômica pode comprometer outros sistemas, resultando em gastroparesia, constipação intestinal, disfunção urinária, disfunção erétil e alterações sudomotoras, como anidrose ou hiperidrose (Vinik et al., 2018).

1.5 Investigação diagnóstica de disautonomia/NAC

1.5.1 Anamnese e exame físico

Pacientes com problemas autonômicos são frequentemente desafiadores clinicamente. Eles podem apresentar sintomas que abrangem múltiplos sistemas orgânicos. A condução clínica adequada exige a obtenção criteriosa de uma anamnese detalhada, a realização de um exame físico minucioso e a aplicação de testes autonômicos apropriados, a fim de estabelecer um diagnóstico etiológico preciso e orientar o manejo terapêutico de forma individualizada (Cheshire et al., 2021).

Na avaliação de um paciente com um distúrbio autonômico, o exame físico é mais informativo quando feito em conjunto com um histórico médico autonômico obtido de forma inteligente. Os elementos do exame autonômico incluem variações no pulso, medidas posturais da pressão arterial e da frequência cardíaca, coloração e temperatura da pele, padrões de sudorese, reações pupilares e outros achados clínicos específicos de órgãos relevantes para a apresentação individual do paciente. O exame deve ser realizado no contexto da compreensão da natureza sindrômica das anormalidades dos componentes do SNA (Cheshire; Goldstein, 2018).

Com o avanço da tecnologia e o crescente reconhecimento clínico da importância dos distúrbios do SNA, os métodos de avaliação autonômica evoluíram significativamente. Essa evolução ocorreu em paralelo à valorização dos testes autonômicos como ferramentas diagnósticas e prognósticas e à caracterização de uma ampla gama de síndromes autonômicas específicas, consolidando esse campo como uma área emergente e relevante na prática médica e na pesquisa translacional (Cheshire et al., 2021; Palma, 2015).

A alteração do balanço simpatovagal, característica da NAC, compromete a adequada modulação da frequência cardíaca e da pressão arterial, o que limita o aumento compensatório do débito cardíaco durante o esforço físico, resultando em intolerância ao exercício. A HO, definida como uma queda ≥ 20 mmHg na pressão arterial sistólica ou ≥ 10 mmHg na diastólica após mudança postural, pode estar presente em 6 a 32% dos pacientes com NAC, a depender dos critérios diagnósticos utilizados. Os sintomas de hipotensão postural, como tonturas, escotomas cintilantes, visão turva, sensação iminente de síncope e pré-síncope, ocorrem em aproximadamente 4 a 18% dos indivíduos afetados. Esses sintomas tendem a ser mais pronunciados durante o período matutino, após refeições (período pós-prandial), em ambientes com temperatura elevada, durante a prática de atividades físicas ou em situações de ortostatismo prolongado. Além disso, podem ser agravados por medicamentos que interferem na regulação autonômica, tais como vasodilatadores, diuréticos, antidepressivos tricíclicos e insulina (Pop-Busui, 2017; Spallone et. al, 2011b).

Embora possam ser potencialmente incapacitantes, os sintomas autonômicos apresentam caráter inespecífico e, frequentemente, não se correlacionam diretamente com as alterações observadas nos testes autonômicos cardiovasculares. Dessa forma, a presença isolada de sintomas não constitui um marcador confiável para o diagnóstico de NAC, sendo necessária a realização de testes funcionais padronizados para confirmação diagnóstica (Spallone et al., 2011b).

O *Composite Autonomic Severity Score (CASS)* constitui um escore amplamente utilizado na identificação e quantificação da insuficiência autonômica, com ajuste para idade e sexo, permitindo maior precisão na interpretação dos achados autonômicos. Entre as indicações clínicas reconhecidas para a realização de testes autonômicos, destacam-se: insuficiência autonômica generalizada, síndromes sistêmicas ou regionais com envolvimento autonômico seletivo, neuropatias autonômicas periféricas, ganglionopatias, neuropatia de pequenas fibras, hipotensão ortostática, intolerância ortostática, síncope, distúrbios neurodegenerativos, hiperatividade autonômica e anidrose (Cheshire et al., 2021).

Embora diretrizes científicas internacionais recomendem a investigação dos sintomas autonômicos como etapa inicial da avaliação clínica, especialmente em pacientes com DM, tanto por seu impacto potencial na qualidade de vida quanto como via para o diagnóstico diferencial (Pop-Busui, 2017; Spallone et. al, 2011b), ainda existe a percepção de que esses sintomas, isoladamente, possuem baixa especificidade, limitando seu valor diagnóstico para a NAC.

Contudo, o questionário Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) tem se destacado como uma ferramenta promissora. Validado para o rastreio e diagnóstico de NAC com base nos testes de reflexo autonômico cardiovascular (CARTs), o instrumento demonstrou sensibilidade de 70% e especificidade de 67% para NAC confirmada (Meling et al., 2023). Assim, o COMPASS 31 representa uma ferramenta útil para a avaliação padronizada e objetiva dos sintomas autonômicos, podendo atuar como instrumento auxiliar no diagnóstico clínico da NAC (Spallone, 2019).

1.5.2 *Testes de função autonômica*

As primeiras descrições sistemáticas da resposta da pressão arterial à manobra de Valsalva em diferentes condições clínicas surgiram na metade do século XX, destacando-se os

estudos pioneiros de Sharpey-Schafer (1955), em pacientes com insuficiência cardíaca, e de Appenzeller e colaboradores (Appenzerller; Goss, 1971; Appenzeller; Kornfeld, 1973), no contexto de distúrbios autonômicos. Nessa época, a avaliação das respostas cardiovasculares dinâmicas — tanto durante a inclinação quanto em testes de esforço — exigia o uso de métodos invasivos, como o registro de medidas intra-arteriais, para monitorar em tempo real as variações rápidas da pressão arterial (Palma et al., 2015).

Os testes autonômicos têm sido amplamente utilizados na prática clínica há 50 anos, com décadas de vasta experiência e milhares de estudos publicados sobre seu uso. Teste autonômico é um termo abrangente, existindo testes diferentes para os vários ramos do sistema nervoso autônomo distribuídos em todo corpo (simpático, parassimpático ou entérico) (Gibbons et al., 2014).

A avaliação dos distúrbios do SNA representa uma interseção entre a arte clínica e a ciência médica, exigindo não apenas o uso criterioso das habilidades clínicas do examinador, mas também um sólido conhecimento em neurologia e fisiologia autonômica. Nas últimas três décadas, houve avanços significativos com o desenvolvimento de testes clínicos não invasivos voltados à avaliação da função autonômica, acompanhados pela sua validação, padronização e incorporação à prática clínica. Paralelamente, formou-se um extenso corpo de evidências na literatura que descreve os achados desses testes em diferentes distúrbios autonômicos, consolidando-os como um conjunto objetivo e confiável de ferramentas diagnósticas e prognósticas (Cheshire et al., 2021).

O teste de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pode ser feito no consultório, fazendo-se um registro de eletrocardiograma quando o paciente começa a se levantar de uma posição sentada ou faz-se uma gravação de eletrocardiograma durante 1–2 minutos de respiração profunda com cálculo da VFC com uso de *softwares* específicos. A hipotensão ortostática geralmente é fácil de documentar no consultório. Na maioria dos casos de NAC, não há aumento compensatório da frequência cardíaca, apesar da hipotensão (Pop-Busui et al., 2017).

O estudo de Ewing, Campbell e Clarke, publicado em 1980, foi um dos pioneiros no diagnóstico de NAC, no qual o SNA é avaliado por meio de cinco testes simples, não invasivos e reproduzíveis, que investigam principalmente a função parassimpática e, em menor grau, a função simpática. A presença de sintomas sugestivos de NAC (como hipotensão postural ou taquicardia de repouso) associada à alteração em um ou mais dos testes reflexos autonômicos cardiovasculares dava o diagnóstico. Quanto mais testes alterados, maior a gravidade e pior o

prognóstico. Nesse estudo, ressalta-se ainda que o SNA parassimpático é afetado mais precocemente, sendo as alterações desse componente os primeiros marcadores de NAC. A mortalidade no estudo foi de 56% em 5 anos quando há sintomas associados a testes alterados, contra 21% com testes normais. Ewing, Campbell e Clarke (1980) esclarecem também que NAC pode estar presente mesmo sem sintomas clínicos (achados subclínicos nos testes).

1.5.3 Testes de Ewing e testes reflexos cardiovasculares (CARTS)

Com base no estudo clássico de Ewing, Campbell e Clarke (1980), o diagnóstico de NAC é feito por meio de cinco testes simples e padronizados de reflexos cardiovasculares autonômicos, divididos em: três testes parassimpáticos (mais sensíveis, detectam estágios iniciais) e dois testes simpáticos (alterados em estágios mais avançados). O critério diagnóstico sugerido nesse estudo foi: 1) Presença de 2 ou mais testes anormais: diagnóstico de NAC provável; 2) Alteração de 1 teste com sintomas típicos: sugestivo de NAC inicial; e 3) Alteração dos testes simpáticos: NAC mais avançada. Entretanto, segundo a *American Academy of Neurology* (1996), não se recomenda mais a avaliação da resposta da pressão arterial ao teste da contração muscular isométrica (*handgrip*) na prática clínica, deixando este teste de ser aplicado nos estudos posteriores.

Tabela 1 – Testes de Ewing

Teste realizado	Sistema Avaliado
1. Teste da Respiração profunda (E:I)	Parassimpático
2. Teste de Valsalva	Parassimpático + Simpático
3. Quociente 30:15 (Teste Ortostático)	Parassimpático
4. Queda da pressão arterial em ortostase (3 minutos)	Simpático
5. Teste isométrico (<i>handgrip</i>)	Simpático

Fonte: Elaboração própria. EWING, David; CAMPBELL, Ian; CLARKE, Basil. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Annals of Internal Medicine*, v. 92, n. 2, p. 308-311, fev. 1980.

Tabela 2 – Critérios diagnósticos dos testes de Ewing

Classificação da NAC	Critério Diagnóstico
NAC ausente	Todos os testes normais
NAC incerta	Um teste alterado
NAC estabelecida (moderada)	Dois testes alterados
NAC avançada (grave)	2 ou mais testes alterados associados a hipotensão

Fonte: Elaboração própria. EWING, David; CAMPBELL, Ian; CLARKE, Basil. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Annals of Internal Medicine*, v. 92, n. 2, p. 308-311, fev. 1980.

Os CARTs, baseados nos testes e classificação de Ewing, avaliam as oscilações da frequência cardíaca em resposta aos testes de respiração profunda (razão E/I), teste de Valsalva, teste do ortostatismo ativo (razão 30:15) e a variação de pressão arterial durante o ortostatismo (após 3 minutos), considerando-se esse conjunto de testes o padrão-ouro para avaliação da função autonômica cardiovascular, segundo os consensos da Conferência de Neuropatia Diabética realizada em San Antonio, em 1992, de Neuropatia Diabética de Toronto (Boulton et al., 2005; Spallone, 2011a) e do Grupo de Estudos de Neuropatia Diabética da Sociedade Italiana de Diabetologia (Tannus, 2015).

Assim, medições da variabilidade da frequência cardíaca são obtidas com uma análise de flutuações espontâneas ou induzidas experimentalmente dos intervalos RR no eletrocardiograma (ECG). Os CARTs avaliam as variações de intervalo RR induzidas experimentalmente, enquanto outros métodos mais recentes de avaliação da VFC utilizam softwares específicos com análises da variabilidade RR no domínio do tempo e com análise espectral da frequência possibilitando avaliações espontâneas no intervalo RR em períodos de 24 horas ou curtos períodos de 5 minutos (Rolim; De Souza; Dib, 2013).

Na literatura, existem mais de 100 estudos publicados demonstrando a segurança dos testes autonômicos, não havendo relatos de eventos adversos após a conclusão dos testes ou mortes atribuíveis aos procedimentos (Vinik et al., 2003). Entretanto, a manobra de Valsalva aumenta transitoriamente a pressão intratorácica, intraocular e intracraniana criando, por exemplo, um pequeno risco teórico de hemorragia intraocular e deslocamento do cristalino (American Academy of Neurology, 1996). Em termos práticos, o risco é mínimo porque pressões intratorácicas comparáveis ocorrem na realização de atividades diárias.

1.5.4 Testes de variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência ou análise espectral da frequência cardíaca

As análises feitas com os *softwares* no domínio da frequência (análise espectral) dos intervalos RR durante repouso por cinco minutos permitem a determinação de parâmetros de domínio da frequência influenciadas pelo sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático. O componente de frequências muito baixas (*Very Low Frequency* [VLF] - 0,01 a 0,04 Hz) está relacionado com as flutuações do tônus vasomotor ligadas à termorregulação e sudorese (controle simpático). Componente de frequências baixas (*Low frequency* [LF] - 0,04 a 0,15 Hz) está associado ao reflexo barorreceptor (controle simpático com modulação vagal) e componente de frequências altas (*High Frequency* [HF] - 0,15 a 0,5 Hz), relacionado com o controle parassimpático (nervo vago) (Task Force of The European Society Of Cardiology; The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Ziegler et. al., 1992a).

1.5.5 Protocolo dos sete testes

A necessidade de padronização dos testes de avaliação de disfunção autonômica tornou-se evidente a partir dos resultados contraditórios observados nas últimas duas décadas (Pafili et al., 2015).

Os testes autonômicos têm como principais objetivos a identificação da presença, distribuição e gravidade da disfunção autonômica. Além disso, esses testes possibilitam a detecção de padrões característicos de insuficiência ou hiperatividade autonômica, os quais

podem ser indicativos de distúrbios específicos do sistema nervoso autônomo (Gibbons et al., 2014).

Os resultados obtidos a partir dessa avaliação funcional podem auxiliar no reconhecimento de condições potencialmente tratáveis, bem como na diferenciação entre disfunções autonômicas benignas e doenças com risco potencialmente fatal. Quando alterados, os testes autonômicos contribuem para o diagnóstico precoce, o monitoramento da progressão clínica e a avaliação da resposta terapêutica. Por outro lado, resultados normais fornecem evidência objetiva de que disfunções autonômicas clinicamente relevantes ou graves não estão presentes, o que pode ser fundamental na exclusão diagnóstica de determinadas condições. (Cheshire et al., 2021)

O documento de consenso (Bernardi et al., 2011) apresenta diretrizes baseadas em evidências para a avaliação da neuropatia autonômica cardiovascular diabética em estudos de pesquisa clínica em seres humanos. As recomendações são fruto do trabalho do Subcomitê de NAC do Grupo de Especialistas em Neuropatia Diabética de Toronto. Os testes diagnósticos atualmente mais sensíveis e específicos para a avaliação da NAC em pesquisa clínica incluem: (1) VFC; (2) sensibilidade barorreflexa (SBR); (3) atividade nervosa simpática muscular (ANSM); (4) catecolaminas plasmáticas; e (5) imagens simpáticas do coração.

Os CARTs, embora amplamente utilizados na avaliação da neuropatia autonômica cardiovascular, não são isentos de riscos. Esses testes podem provocar aumento transitório da pressão intratorácica, intraocular e intracraniana, o que, em situações específicas, pode estar associado a riscos teóricos de hemorragia intraocular ou mesmo deslocamento do cristalino. Tais complicações, ainda que raras, podem ter frequência aumentada em pacientes mais fragilizados, particularmente na presença de comorbidades associadas ao DM, como a doença renal diabética, a qual pode comprometer a homeostase hemodinâmica e aumentar a suscetibilidade a eventos adversos durante a realização dos testes (Felício et al., 2025).

Segundo a opinião de especialistas, diante de alterações nos testes autonômicos cardiovasculares na avaliação inicial, recomenda-se que esses exames sejam repetidos anualmente, com o objetivo de confirmar o diagnóstico de NAC e monitorar sua progressão ao longo do tempo. Adicionalmente, mesmo na ausência de alterações iniciais, é aconselhável a reavaliação anual da função autonômica em pacientes com DM, pré-diabetes, HAS ou outros fatores de risco para complicações cardiovasculares, considerando o caráter progressivo e, por vezes, insidioso da disfunção autonômica (Spallone et al., 2011b).

Entretanto, ainda há debates sobre quais e quantos critérios deveriam ser considerados para o diagnóstico definitivo de NAC visando atingir melhor eficácia, eficiência e efetividade.

O protocolo dos sete testes (tabela 3) representa uma abordagem integrada e ampliada para a avaliação da função autonômica cardiovascular, combinando os testes de reflexo autonômico cardiovascular (CARTs) com a análise espectral da VFC. Essa combinação visa explorar diferentes eixos da regulação autonômica, incluindo os componentes simpático e parassimpático, tanto sob estímulos provocativos quanto em repouso, com foco na modulação autonômica espontânea. A proposta desse protocolo foi inicialmente descrita por Vinik e Ziegler (2007) como uma tentativa de aumentar a sensibilidade diagnóstica na detecção da NAC, unindo métodos complementares e fisiologicamente distintos.

Em nosso estudo, aplicamos o protocolo dos sete testes (composto por quatro testes CARTs e três componentes de análise espectral da VFC) com o objetivo principal de avaliar a taxa de positividade desse conjunto de testes para o diagnóstico de NAC em uma população com alta probabilidade clínica de disautonomia. Como objetivo secundário, comparamos a sensibilidade, especificidade e acurácia do protocolo completo em relação aos resultados obtidos isoladamente com os quatro testes CARTs e, separadamente, com os três testes de VFC espectral no domínio da frequência, a fim de identificar a estratégia diagnóstica mais eficaz para a detecção da NAC.

Tabela 3 – Descrição do Protocolo dos 7 testes

Teste	Sistema Avaliado	Tipo de Teste
1. Teste da respiração Profunda (E:I)	Parassimpático (vagal)	CART
2. Teste de Valsalva	Parassimpático + Simpático	CART
3. Quociente 30:15 (Teste Ortostático)	Parassimpático	CART

4. Queda da pressão arterial em Ortostase (3 minutos)	Simpático (vasomotor)	CART
5. VFC ¹ espectral – VLF ² (<0,04 Hz ⁵)	Mecanismos lentos/geral	VFC espectral
6. VFC espectral – LF ³ (0,04– 0,15 Hz)	Simpato-parassimpático	VFC espectral
7. VFC espectral – HF ⁴ (0,15– 0,4 Hz)	Parassimpático (vagal)	VFC espectral

Fonte: elaboração própria. 1. Variabilidade da frequência cardíaca. 2. Componente de muito baixa frequência. 3. Componente de baixa frequência. 4. Componente de alta frequência. 5. Hertz: é a unidade de medida de frequência, que indica o número de ciclos ou oscilações que ocorrem em um segundo. ZIEGLER, Dan et al. Assessment of Cardiovascular Autonomic Function: Age-related Normal Ranges and Reproducibility of Spectral Analysis, Vector Analysis, and Standard Tests of Heart Rate Variation and Blood Pressure Responses. **Diabetic Medicine**, v. 9, n. 2, p. 166–175, 1992a.

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A NAC é uma complicaçāo frequentemente subdiagnosticada, associada a aumento da morbimortalidade cardiovascular, especialmente em populações de risco como diabéticos e pacientes com doenças neurodegenerativas. O diagnóstico da NAC baseia-se na análise de respostas autonómicas, tradicionalmente investigadas por meio dos testes reflexos clássicos (CARTs). No entanto, esses testes, apesar de altamente específicos, apresentam sensibilidade limitada, o que pode comprometer a detecção precoce e o rastreio em larga escala.

Nos últimos anos, a incorporação de medidas da VFC no domínio da frequência tem se mostrado promissora, oferecendo maior sensibilidade e objetividade. Ainda assim, a aplicação simultânea de sete testes (quatro CARTs e três de VFC espectral) implica maior custo, tempo e complexidade operacional, sendo de difícil implementação em grande parte dos serviços clínicos.

Diante desse cenário, este estudo justifica-se pela necessidade de avaliar o desempenho relativo dos testes que compõem o protocolo dos sete testes, visando propor uma estratégia diagnóstica mais eficiente e aplicável, favorecendo o uso racional de recursos, redução de subnotificação de NAC e permitindo intervenções terapêuticas mais precoces.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o desempenho do protocolo dos sete testes de avaliação de neuropatia autonômica cardiovascular no diagnóstico das diversas síndromes disautonômicas.

3.2 Objetivos Específicos

Avaliar as diferenças nos resultados dos testes aplicados nas diferentes síndromes disautonômicas.

Comparar a sensibilidade, especificidade e acurácia do protocolo dos 7 testes com os 4 testes reflexos autonômicos cardíacos clássicos (CARTS) e com os testes de variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência (VLF, LF e HF).

Avaliar as melhores associações de exames para rastreio (testes com melhores valores de sensibilidade) e confirmação diagnóstica (testes com melhores valores de especificidade) para disautonomia/NAC.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Pacientes e coleta de dados

Esta dissertação foi um estudo transversal que incluiu 184 pacientes encaminhados para realização do protocolo dos 7 testes no Centro de Arritmias do Ceará, uma unidade especializada em tratamento e investigação de arritmias cardíacas e de testes diagnósticos de arritmia e síncope, entre os anos de 2017 e 2024. Uma parte dos exames foi analisada retrospectivamente, sendo necessário acessar prontuários para análise de dados clínicos relevantes para o estudo, enquanto os exames realizados entre 2022 e 2024 foram incluídos de forma prospectiva.

Os pacientes foram incluídos de forma consecutiva, tendo, pela história clínica e pelos demais exames realizados, elevada probabilidade diagnóstica para as diversas síndromes disautonômicas.

Os testes foram solicitados por cardiologistas especializados em arritmia cardíaca e estudo de síncopes (42,6%) ou por outros profissionais habituados na investigação e tratamento de disautonomias (neurologistas e clínicos gerais em sua maioria).

Em todos os pacientes, foi realizada anamnese, incluindo características demográficas e clínicas, avaliação dos principais sintomas, comorbidades, medicações em uso, sendo o protocolo dos sete testes realizado em seguida.

Os exames foram todos realizados por um único examinador, especialista em arritmias cardíacas e estudo de síncopes, que conhecia os sintomas e o histórico clínico dos pacientes e com ampla experiência na realização do método há pelo menos 8 anos.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional da Universidade Federal do Ceará (CAAE 80226217.0.0000.5045).

Os critérios de exclusão foram: idade abaixo de 18 anos, pacientes com acometimento cognitivo avançado ou incapazes de completar os testes, tremores acentuados, arritmias (incluindo fibrilação atrial e uso de marcapasso cardíaco), gestantes e lactantes.

4.2 Exames

Para esse estudo, definimos como padrão-ouro para o diagnóstico de NAC o protocolo dos sete testes. Utilizou-se o equipamento VNS-*Rhythm Micro* (Neurosoft, Ivanovo, Rússia), um sistema que inicialmente realiza registro eletrocardiográfico por cinco minutos em repouso. As ondas R são automaticamente detectadas pelo software, e os intervalos RR regulares são analisados por um algoritmo matemático, gerando um diagrama de amplitude da oscilação da frequência cardíaca (variabilidade da FC por segundo) em função da frequência cardíaca expressa em hertz. Essa análise fornece os componentes da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), conforme será detalhado posteriormente (Felício et al., 2025). O referido *software* é utilizado para análise dos intervalos RR durante os testes provocativos, permitindo comparar os resultados obtidos com valores de referência ajustados por sexo e faixa etária. A medição automatizada da VFC excluiu o batimento anterior e o posterior aos batimentos ectópicos.

Os pacientes foram orientados a jejuar por pelo menos quatro horas antes do procedimento e a evitar uso de diversos fármacos que interferissem nas avaliações por duas meias vidas. Os pacientes foram orientados ainda a não consumirem cafeína e tabaco, além de não poderem realizar atividade física no dia do exame. Os testes foram realizados em ambiente tranquilo, com temperatura entre 22 e 24 °C, entre as 13 e 17 horas.

O protocolo se inicia após 15 minutos de repouso, a 30° de inclinação, em silêncio absoluto. A confiabilidade dos testes cardiovasculares depende da padronização do procedimento e da exclusão de fatores de confusão. É necessário fornecer instruções suficientes e permitir que os pacientes se familiarizem com os testes para obtenção de estímulos adequados (Spallone et al., 2011b).

Abaixo, descrevemos os testes realizados nesse protocolo:

4.2.1 Teste da respiração profunda (*Quociente E:I – Expiração/Inspiração*)

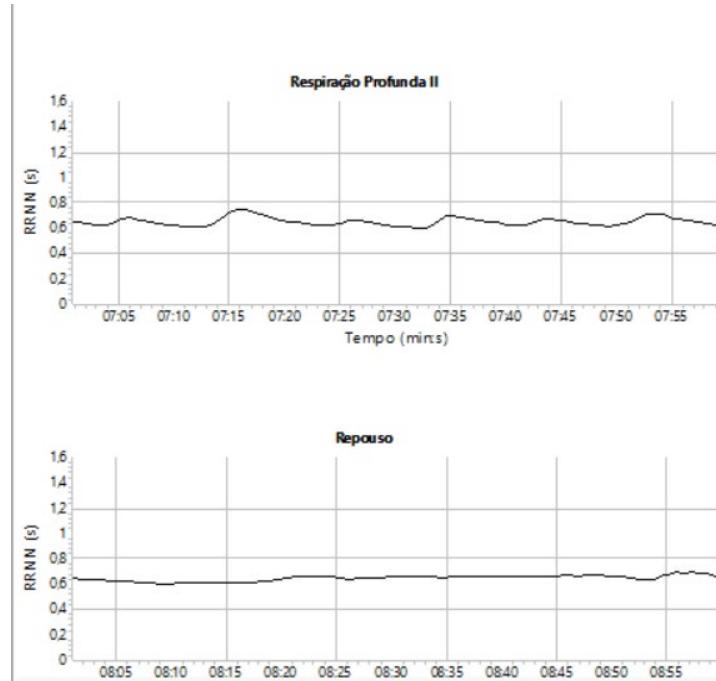
O protocolo consiste na realização de ciclos respiratórios lentos durante um minuto, sendo efetuadas três tentativas, com intervalos de um minuto entre cada uma. O paciente é

instruído a realizar inspirações e expirações profundas, com frequência de aproximadamente seis ciclos por minuto (equivalente a 5 segundos de inspiração e 5 segundos de expiração).

A principal métrica derivada desse teste é o quociente E:I (razão expiração/inspiração), definido como a razão entre o maior intervalo RR obtido durante a fase expiratória e o menor intervalo RR observado durante a fase inspiratória, ambos expressos em milissegundos (ms). Esse parâmetro reflete diretamente a atividade vagal sobre a modulação da frequência cardíaca, sendo um indicador sensível da integridade parassimpática autonômica (Rocha et al., 2021b; Vinik et al., 2003).

Critérios de interpretação geral: Normal: quociente E:I $\geq 1,21$; Limítrofe: entre 1,11 e 1,20; Patológico: $\leq 1,10$. Os valores foram interpretados levando-se em conta ajustes por idade e sexo, visto que há declínio fisiológico da resposta vagal com o envelhecimento (Rocha et al., 2021b).

Figura 1 - Teste da respiração profunda



Fonte: elaborado pela autora. Exemplo de teste da respiração profunda com variabilidade RR dentro da normalidade. Os valores precisam ser ajustados para a idade e o sexo.

4.2.2 Teste de Valsalva (Razão de Valsalva - RV)

O teste da manobra de Valsalva avalia predominantemente a integridade do sistema nervoso parassimpático e, quando associado à monitorização contínua da pressão arterial, também fornece informações sobre a resposta simpática, embora esta última não seja contemplada no protocolo convencional dos sete testes que utilizamos em nosso estudo.

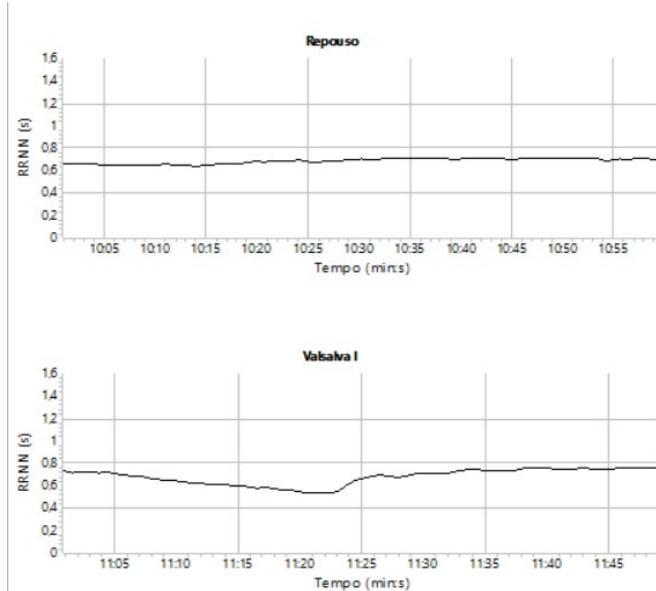
O exame consiste em solicitar ao paciente que sopre vigorosamente em um tubo com resistência calibrada, a fim de gerar uma pressão expiratória sustentada de aproximadamente 40 milímetros de mercúrio (mmHg) durante 15 segundos. Essa manobra desencadeia uma sequência fisiológica complexa de respostas autonômicas, classificada em quatro fases clássicas:

- Fase I: o aumento súbito da pressão intratorácica reduz o retorno venoso, ocasionando uma transitória elevação da pressão arterial, seguida rapidamente por queda, devido à redução do débito cardíaco;
- Fase II: a queda da pressão arterial estimula um reflexo simpático compensatório, promovendo vasoconstrição periférica e aumento da frequência cardíaca, com consequente recuperação da pressão arterial na fase tardia;
- Fase III: ocorre ao término da manobra, com a liberação súbita da pressão intratorácica, gerando uma breve queda da pressão arterial;
- Fase IV: o aumento abrupto do retorno venoso, em associação à vasoconstrição periférica ainda presente, resulta em um *overshoot* pressórico (elevação exagerada da pressão arterial), seguido por bradicardia reflexa, indicando a integridade parassimpática (Vinik et al., 2003).

Essa resposta em quatro fases fornece uma visão abrangente da modulação autonômica cardiovascular, sendo especialmente útil na avaliação precoce da disfunção autonômica. A razão de Valsalva é calculada dividindo-se o maior intervalo RR (fase IV, recuperação) pelo menor intervalo RR (fase II, durante o esforço). Nos indivíduos com disfunção autonômica, observa-se a ausência de taquicardia reflexa adequada durante o esforço e de bradicardia reflexa compensatória ao término da manobra. A análise deve considerar fatores como idade, sexo e técnica adequada (tempo de expiração, pressão gerada e postura durante a manobra a fim de evitar falsos negativos por realização inadequada do teste).

Critérios de interpretação geral: Normal: $\geq 1,20$; Limítrofe: entre 1,11 e 1,20; Patológico: $\leq 1,10$ (Rocha et al., 2021b).

Figura 2 - Coeficiente de Valsalva



Fonte: elaboração própria. Teste dentro da normalidade. Os valores precisam ser ajustados para a idade e o sexo.

4.2.3 Teste da Ortostase com cálculo do quociente 30:15

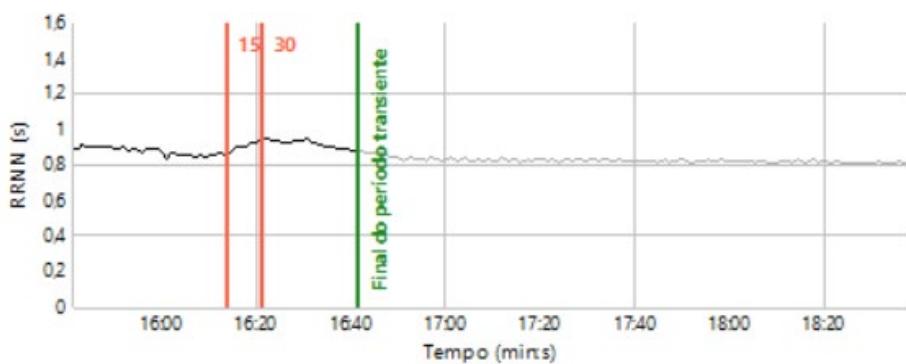
O teste da resposta cardíaca à mudança postural é utilizado para avaliar a atividade vagal em resposta à transição súbita do decúbito dorsal para a posição ortostática, sendo particularmente sensível para a detecção precoce de disfunção parassimpática.

Durante o exame, o paciente deve permanecer inicialmente em decúbito dorsal, sendo então instruído a assumir rapidamente a posição ortostática, enquanto a frequência cardíaca é monitorada de forma contínua. A resposta autonômica é avaliada por meio da razão 30:15, calculada pela divisão entre o maior intervalo RR ao redor do 30º batimento e o menor intervalo RR ao redor do 15º batimento após a ortostase.

O critério clássico de normalidade estabelece que uma razão $30:15 > 1,04$ indica função vagal preservada, enquanto valores inferiores sugerem disfunção parassimpática. Essa razão deve ser ajustada de acordo com o sexo e a faixa etária do paciente.

Em alguns modelos analíticos, como o adotado em nosso estudo, a razão é determinada a partir da divisão entre o maior intervalo RR registrado entre o 20º e o 40º batimentos e o menor intervalo RR observado entre o 5º e o 25º batimentos. Essa variação metodológica tem por objetivo minimizar a variabilidade técnica associada à contagem manual dos batimentos, contribuindo para maior padronização e reproduzibilidade dos resultados (Ewing et al., 1980; Rocha et al., 2021b; Taylor, 1994)

Figura 3 - Teste Ortostático com razão 30:15



Fonte: elaboração própria. Teste com quociente 30:15 dentro da normalidade. Os valores precisam ser ajustados para a idade e o sexo.

4.2.4 Teste ortostático para avaliação hipotensão Ortostática

A hipotensão ortostática (HO) é classicamente definida como uma redução da pressão arterial sistólica ≥ 20 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica ≥ 10 mmHg, ocorrida nos primeiros três minutos após a adoção da posição ortostática ativa. A avaliação pode ser realizada por meio de ortostatismo ativo ou por meio do teste de inclinação passiva (tilt-teste), sendo este último especialmente útil em pacientes com limitação funcional ou alto risco de queda.

Nos casos de hipotensão ortostática neurogênica (HON), a queda pressórica decorre de uma falência autonômica simpática, com incapacidade de promover vasoconstrição periférica adequada e/ou de aumentar de forma compensatória a frequência cardíaca. Esse padrão disautonômico é frequentemente atribuído a uma liberação deficiente de norepinefrina nos terminais simpáticos pós-ganglionares, caracterizando uma disfunção neurogênica quando não se observa taquicardia reflexa compensatória diante da hipotensão.

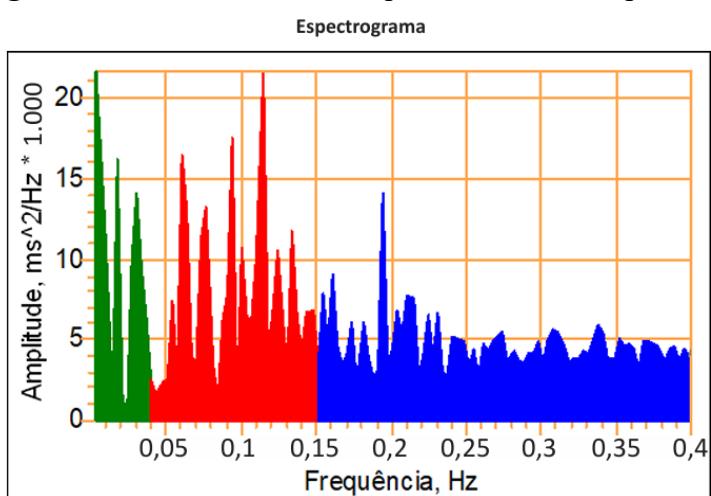
4.2.5 Testes de Variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio da frequência (análise espectral)

A análise espectral é feita com o paciente em decúbito dorsal (posição supina) durante um período contínuo de 5 minutos, precedido por pelo menos 10 minutos de adaptação à posição. O registro é obtido por meio de eletrocardiograma de alta resolução ou monitor cardíaco com capacidade de captar os intervalos RR com precisão (idealmente com resolução de 1000 Hz ou superior). Avalia oscilação dos intervalos RR (batimento a batimento) em diferentes faixas de frequência, que refletem a atividade autonômica simpática e parassimpática:

- Componente de Muito Baixa Frequência – 0,01-0,04 Hz (VLF) – Avaliação das flutuações do tônus vasomotor ligado à termorregulação e à sudorese – (ação predominante do simpático);
- Componente de Baixa frequência – 0,04 – 0,15 Hz (LF) – Avaliação do barorreceptor (componente simpático predominante com modulação vagal);
- Componente de Alta Frequência – 0,15 – 0,5 Hz (HF) – Relacionado com o controle sinusal (ação parassimpática).

Os valores de referência variam conforme idade, sexo, condição clínica e método analítico (Rocha et al., 2021b).

Figura 4 - Variabilidade da frequência cardíaca espectral



Fonte: Rocha et. al. (2021). Análise da variabilidade RR no domínio da frequência durante ciclo de cinco minutos. Verde: componente de muito baixa frequência (VLF). Vermelho: componente de baixa frequência (LF). Azul: componente de alta frequência (HF).

4.3 Critérios Diagnósticos

Com base no estudo *Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy*, de Vinik e Ziegler (2007), juntamente com dados da literatura clássica, incluindo Ewing, Campbell e Clarke (1980) e diretrizes da Associação Americana de Diabetes e o consenso de Toronto, a classificação da gravidade da neuropatia autonômica cardiovascular geralmente segue o número de testes alterados, conforme a Tabela 4.

Tabela 4 – Critérios de diagnóstico e classificação da neuropatia autonômica cardiovascular segundo o Protocolo dos 7 testes.

Classificação	Critérios
NAC incerta ou inicial	2 testes alterados
NAC definida	3 ou mais testes alterados
NAC avançada	3 ou mais testes alterados associado a hipotensão postural ¹ .

Fonte: elaboração própria. ¹Definida como a queda da pressão arterial sistólica ≥ 20 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica ≥ 10 mmHg nos primeiros 3 minutos após a adoção da posição ortostática ativa. ZIEGLER, Dan et al. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabetic Medicine*. v. 9, n. 9, p. 806–814, 1992b.

Os CARTs (baseados nos critérios de Ewing) estão descritos na tabela 5 e os critérios diagnósticos na tabela 6.

Tabela 5 – Testes reflexos autonômicos cardiovasculares

Teste	Componente avaliado ¹	Procedimento	Critério de Normalidade
Teste da respiração profunda	Parassimpático	Realizar inspirações e expirações profundas, com frequência de aproximadamente seis ciclos por minuto	Quociente E/I ² ≥ 1,21 (ajustado por idade e sexo)
Teste de Valsalva	Parassimpático	Expiração forçada contra resistência de 40mmHg por 15 segundos.	RV ³ ≥ 1,20 (ajustado por idade e sexo)
Teste da Ortostase com relação 30:15	Parassimpático	Inicialmente em repouso em decúbito dorsal, sendo então instruído a assumir rapidamente a posição ortostática	Razão 30:15 ⁴ < 1,03 (ajustado por idade e sexo)
Teste da Ortostase em 3 minutos	Simpático		Avalia presença de HO ⁵ : queda da PAS ⁶ ≥ 20 mmHg ou PAD ⁷ ≥ 10 mmHg após 3 min em pé

Fonte: elaboração própria. 1. Componente do sistema nervoso autônomo avaliado. 2. Quociente do maior intervalo RR obtido durante a fase expiratória e o menor intervalo RR na fase inspiratória. 3. Razão Valsalva: maior intervalo RR (fase IV, recuperação) pelo menor intervalo RR (fase II, durante o esforço). 4. Relação do RR em torno do 30° e 15° batimentos após ortostatismo. 5. Hipotensão Ortostática. 6. Pressão arterial sistólica. 7. Pressão arterial diastólica. ROCHA, Eduardo Arrais et al. Dysautonomia: A forgotten condition — part II. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 5, p. 981–998, maio 2021b.

Tabela 6 – Critérios de diagnóstico e classificação da neuropatia autonômica cardiovascular segundo os Testes Reflexos Autonômicos Cardiovasculares (CARTS)

Classificação	Critérios
NAC inicial	1 teste alterado
NAC provável	2 ou mais testes alterados
NAC avançada	2 testes alterados associado a hipotensão postural ¹ .

Fonte: elaboração própria. ¹Definida como a queda da pressão arterial sistólica ≥ 20 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica ≥ 10 mmHg nos primeiros 3 minutos após a adoção da posição ortostática ativa. EWING, David; CAMPBELL, Ian; CLARKE, Basil. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Annals of Internal Medicine*, v. 92, n. 2, p. 308-311, fev. 1980.

Realizamos a comparação entre os protocolos diagnósticos dos 7 testes, com o protocolo exclusivamente dos 4 testes CARTS e dos 3 testes de variabilidade RR espontânea no domínio da frequência.

Tabelamos os testes da seguinte forma: teste I (respiratório), teste II (Valsalva), teste III (30:15), teste IV (Teste da ortostase), teste V - Variabilidade da frequência cardíaca no componente de muito baixa frequência (VLF), Teste VI - Variabilidade da frequência cardíaca no componente de baixa frequência (LF) e Teste VII - Variabilidade da frequência cardíaca no componente de alta frequência (HF). A combinação dos testes I, II, III e IV compõe os CARTS – testes clássicos de Ewing. A combinação dos testes V, VI e VII são testes de VFC no domínio da frequência. Todos esses testes compõem o protocolo dos sete testes de avaliação de NAC.

Nosso estudo avaliou combinações entre testes de maior sensibilidade com a finalidade de identificar a melhor associação de testes para *screening*, mantendo uma boa acurácia com menor número de exames possível. E combinações de testes com maior especificidade, para confirmação diagnóstica.

4.4 Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como contagens e frequência relativa em porcentagem. Para avaliar a associação entre variáveis categóricas foram usados os testes de qui-quadrado ou exato de Fisher conforme frequências esperadas. As variáveis contínuas foram avaliadas primeiramente quanto à normalidade, usando teste de normalidade de Shapiro-

Wilk, bem como analisando gráficos Q-Q, histogramas e medidas de dispersão. Variáveis consideradas normais foram apresentadas como média \pm desvio e não normais como mediana e amplitude interquartil. Para variáveis contínuas normais, as comparações entre dois grupos independentes foram feitas usando o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney, conforme apropriado.

Além disso, foi realizada análise de acurácia diagnóstica de cada teste para o evento NAC, por meio de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*), com cálculo da área sob a curva (AUC-ROC), sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN). Todas as análises foram realizadas utilizando o *software* R (versão 4.3.1; R Core Team 2021), com o uso dos pacotes stats (testes estatísticos), pROC (análise de curvas ROC), epiR (parâmetros de desempenho diagnóstico), ggplot2 (visualizações gráficas) e dplyr (manipulação de dados). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

5 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 184 exames, porém 7 deles foram inconclusivos devido a arritmias que impossibilitavam avaliação, sendo excluídos do nosso estudo. A amostra total, portanto, foi composta por 177 indivíduos, com predomínio do sexo feminino (57,3%) e média de idade de $53,3 \pm 21,5$ anos.

Com base nas principais queixas clínicas relatadas, os pacientes foram classificados em diferentes síndromes disautonômicas: síndrome taquicárdica postural ortostática (POTS), síndrome da fadiga crônica (SFC), síncope reflexa (vasovagal) e disautonomia, esta última quando havia suspeita de hipotensão ortostática neurogênica. Encontramos quadro sugestivo de disautonomia em 58,8% dos casos, seguido por suspeita de SFC em 23,2%, síncope vasovagal em 9,6% e POTS em 8,5% (Tabela 7).

Apenas 32 pacientes (18%) avaliados tiveram pelo menos 3 testes positivos para NAC (critério diagnóstico pelo protocolo dos sete testes), sendo destes 21 pacientes definidos como NAC estabelecida e 11 como NAC avançada (associação com hipotensão ortostática). Dentre os pacientes contabilizados como exames negativos pelo protocolo dos sete testes, 28 (19,3%) foram definidos como NAC incerta, pois apresentavam 2 testes positivos do protocolo dos sete testes.

Na comparação entre os grupos com e sem NAC diagnosticada pelo protocolo dos sete testes, não foram observadas diferenças significativas em relação ao sexo ($p=0,354$) ou aos diagnósticos de síndromes disautonômicas, incluindo síncope vasovagal ($p=0,477$), disautonomia ($p=0,205$), síndrome da fadiga crônica ($p=0,264$) e POTS ($p=0,840$). No entanto, indivíduos com NAC apresentaram média de idade significativamente maior ($60,0 \pm 20,2$ anos) quando comparados ao grupo sem NAC ($51,8 \pm 21,6$ anos), com $p=0,047$ (Tabela 7).

Tabela 7 – Características clínicas e demográficas dos pacientes com e sem disautonomia associada à condição NAC

	Grupo total (n=177) ¹	Sem NAC (n=145) ¹	Com NAC (n=32) ¹	p-value²
Sexo				0,354
Feminino	98 (57,3%)	82 (59,0%)	16 (50,0%)	
Masculino	73 (42,7%)	57 (41,0%)	16 (50,0%)	
Idade (anos)	53,3 ± 21,5	51,8 ± 21,6	60,0 ± 20,2	0,047
Síndrome Disautonômica				0,555
Síncope vasovagal	17 (9,6%)	15 (10,3%)	2 (6,3%)	0,477
Disautonomia	104 (58,8%)	82 (56,6%)	22 (68,8%)	0,205
Síndrome da fadiga crônica	41 (23,2%)	36 (24,8%)	5 (15,6%)	0,264
POTS	15 (8,5%)	12 (8,3%)	3 (9,4%)	0,840

Fonte: elaboração própria. 1. Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Dados quantitativos expressos como média ± desvio padrão. 2. Teste t de Student para dados contínuos e qui-quadrado para dados categóricos.

A sintomatologia foi semelhante entre os grupos, sem diferenças significativas. Os sintomas mais prevalentes foram síncope ou pré-síncope (61,7%) e fadiga ou fraqueza (17,4%). Embora a palpitação tenha sido mais frequente no grupo com NAC (7,4% vs. 0,8%), a diferença não atingiu significância estatística ($p = 0,085$). Este contexto foi observado para sintomas como hipotensão (7,4% vs. 9,8%; $p > 0,999$), sudorese ortostática (3,7% vs. 12,3%; $p = 0,306$), neuropatia (0,0% vs. 5,7%; $p = 0,351$) e déficit cognitivo (0,0% vs. 3,3%; $p > 0,999$). Queixas de disautonomia em outros órgãos (sistêmica) foi relatada em 19,5% dos pacientes no total, sem diferença significativa entre os grupos (14,8% vs. 20,5%; $p = 0,600$) (Tabela 8).

Tabela 8 – Sintomatologia de pacientes com e sem disautonomia/NAC

	Grupo total (n=177) ¹	Sem NAC (n=145) ¹	Com NAC (n=32) ¹	p-value ²
Sintomatologia				
Síncope/Pré-síncope	92 (61,7%)	72 (59,0%)	20 (74,1%)	0,145
Fadiga/Fraqueza	26 (17,4%)	23 (18,9%)	3 (11,1%)	0,338
Palpitação	3 (2,0%)	1 (0,8%)	2 (7,4%)	0,085
Hipotensão ³	14 (9,4%)	12 (9,8%)	2 (7,4%)	>0,999
Intolerância Ortostática ⁴	16 (10,7%)	15 (12,3%)	1 (3,7%)	0,306
Neuropatia periférica ⁵	7 (4,7%)	7 (5,7%)	0 (0,0%)	0,351
Déficit Cognitivo ⁶	4 (2,7%)	4 (3,3%)	0 (0,0%)	>0,999
Disautonomia Sistêmica ⁷	29 (19,5%)	25 (20,5%)	4 (14,8%)	0,600

Fonte: elaboração própria.¹ Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis²
 Qui-quadrado ou exato de Fisher ³Sintomas associados a evidência de pressão arterial baixa (menor que 100 x 60mmhg). ⁴Intolerância ortostática foi definido como a presença de sintomas relacionadas a permanência de ortostase e melhora em posição supina. ⁵Sintomas de neuropatia periférica foram queixas de peso, formigamento, dormência ou dor em mãos e/ou pés. ⁶Déficit cognitivo incluíram queixas de esquecimento ou episódios de desorientação no último ano. ⁷Disautonomia em outros órgãos incluíram queixas de constipação, diarreia, incontinência fecal, incontinência ou retenção urinária, disfunção erétil, anidrose/hipodrosose ou pele ressecada.

A tabela 9 apresenta a comparação das comorbidades entre os pacientes com e sem disautonomia associada à condição NAC. A maioria das comorbidades investigadas não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Apesar de algumas condições, como DM, DP, cirurgia bariátrica e enxaqueca, apresentarem proporções numericamente mais altas no grupo com NAC, essas diferenças não atingiram significância. Da mesma forma, condições como HAS, depressão, ansiedade, dislipidemia, fibromialgia, hipotireoidismo, disfunções cognitivas e hepatopatia também não diferiram entre os grupos ($p > 0,05$). É importante observar que várias dessas condições apresentaram baixa frequência absoluta em ambos os grupos.

Fizemos uma subanálise com paciente com idade maior que 60 anos e/ou portadores de diabetes e/ou acometidos por doenças neurodegenerativas. Esse subgrupo, composto por 35 pacientes, apresentou maioria no grupo com NAC (46,9%), com diferença significativa entre os grupos ($p < 0,001$).

Com relação ao uso de medicamentos pelos pacientes com e sem disautonomia/NAC, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para nenhuma das classes medicamentosas avaliadas. Os medicamentos mais frequentemente utilizados na amostra total foram antidepressivos (25,2%) e anti-hipertensivos (28,6%), seguidos por antidiabéticos (12,6%) e pregabalina (8,4%). O uso de estatinas, ansiolíticos e especialmente de midodrina foi pouco frequente na amostra total (Tabela 10).

Tabela 9 – Comorbidades entre pacientes com e sem disautonomia/NAC.

	Grupo total (n=177) ¹	Sem NAC (n=145) ¹	Com NAC (n=32) ¹	p-value²
Comorbidades				
Hipertensão arterial	39 (27,3%)	31 (27,0%)	8 (28,6%)	0,863
Diabetes <i>Mellitus</i>	22 (15,4%)	15 (13,0%)	7 (25,0%)	0,116
Dislipidemia	7 (4,9%)	6 (5,2%)	1 (3,6%)	0,717
Depressão	12 (8,4%)	9 (7,8%)	3 (10,7%)	0,621
Ansiedade	18 (12,6%)	15 (13,0%)	3 (10,7%)	0,739
Doença de Parkinson	6 (4,2%)	3 (2,6%)	3 (10,7%)	0,055
Fibromialgia	4 (2,8%)	3 (2,6%)	1 (3,6%)	0,782
Hipotireoidismo	3 (2,5%)	3 (3,2%)	0 (0,0%)	>0,999
Enxaqueca	5 (3,5%)	3 (2,6%)	2 (7,1%)	0,241
Cirurgia Bariátrica	5 (3,5%)	3 (2,6%)	2 (7,1%)	0,241
Disfunções cognitivas	8 (5,6%)	5 (4,3%)	3 (10,7%)	0,189
Hepatopatia	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (3,6%)	0,196
Comorbidades de alto risco para NAC ³	35 (19,8%)	20 (13,8%)	15 (46,9%)	<0,001

Fonte: Elaboração própria. ¹ Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis

² Qui-quadrado ou exato de Fisher ³Associação de comorbidades de alto risco para NAC (DM e doenças neurodegenerativas)

Tabela 10 – Medicamentos em uso por pacientes com e sem disautonomia/NAC

	Grupo total (n=177) ¹	Sem NAC (n=145) ¹	Com NAC (n=32) ¹	p-value²
Medicamentos				
Antidepressivos	30 (25,2%)	23 (24,0%)	7 (30,4%)	0,276
Ansiolíticos	11 (9,2%)	8 (8,3%)	3 (13,0%)	0,443
Antihipertensivos	34 (28,6%)	30 (31,3%)	4 (17,4%)	0,212
Antidiabéticos	15 (12,6%)	9 (9,4%)	6 (26,1%)	0,073
Estatinas	9 (7,6%)	6 (6,3%)	3 (13,0%)	0,373
Pregabalina	10 (8,4%)	7 (7,3%)	3 (13,0%)	0,404
Midodrina	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)	0,193

Fonte: elaboração própria.¹ Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis

² Qui-quadrado ou exato de Fisher

Foram avaliadas também as proporções de pacientes com testes alterados para disautonomia/NAC. Todos os testes apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, com maior frequência de alterações no grupo com NAC, como era esperado. Destaque para o quociente de Valsalva (alterado em 40,6% dos pacientes com NAC vs. 9,1% no grupo sem NAC), a razão 30:15 (25,0% vs. 2,1%) e os testes de variabilidade da frequência cardíaca: LF (87,5% vs. 18,9%) e HF (78,1% vs. 9,8%), que evidenciam alterações em grande parte dos pacientes com disautonomia. Esses achados reforçam a validade da abordagem de *screening* empregada no estudo (Tabela 11).

Tabela 11 – Proporção de alterações nos testes para disautonomia/NAC.

	Grupo total (n=177)¹	Sem NAC (n=145)¹	Com NAC (n=32)¹	p-value²
Alteração no Teste da ressitação profunda				0,039
Não alterado	173 (98,9%)	143 (100,0%)	30 (93,8%)	
Alterado	2 (1,1%)	0 (0,0%)	2 (6,3%)	
Alteração no Quociente de Valsalva				<0,001
Não alterado	149 (85,1%)	130 (90,9%)	19 (59,4%)	
Alterado	26 (14,9%)	13 (9,1%)	13 (40,6%)	
Alteração na Razão 30:15				<0,001
Não alterado	163 (93,7%)	139 (97,9%)	24 (75,0%)	
Alterado	11 (6,3%)	3 (2,1%)	8 (25,0%)	
Alteração no Teste da ortostase 3min				0,002
Não alterado	136 (78,6%)	117 (82,4%)	19 (61,3%)	
Alterado	37 (21,4%)	25 (17,6%)	12 (38,7%)	
Alteração VLF				<0,001
Não alterado	134 (76,6%)	128 (89,5%)	6 (18,8%)	
Alterado	41 (23,4%)	15 (10,5%)	26 (81,3%)	
Alteração LF				<0,001
Não alterado	120 (68,6%)	116 (81,1%)	4 (12,5%)	
Alterado	55 (31,4%)	27 (18,9%)	28 (87,5%)	
Alteração HF				<0,001
Não alterado	136 (77,7%)	129 (90,2%)	7 (21,9%)	
Alterado	39 (22,3%)	14 (9,8%)	25 (78,1%)	

Fonte: elaboração própria. ¹ Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis

² Qui-quadrado ou exato de Fisher. VLF: Componente de Muito baixa frequência, LF: Componente de baixa frequência, HF: Componente de alta frequência.

5.1 Análise do desempenho diagnóstico dos testes para disautonomia

Foram avaliados sete testes funcionais e o escore composto dos CARTS quanto ao desempenho diagnóstico na detecção de disautonomia/NAC. Os testes foram analisados quanto à sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, acurácia e AUC.

Os melhores desempenhos diagnósticos foram observados nos Testes de VFC (V, VI e VII), que apresentaram as maiores AUCs: 0,854, 0,843 e 0,842, respectivamente. O componente LF (teste VI) da VFC se destacou com a maior sensibilidade (87,5%) e VPN (96,7%), seguido pelos componentes VLF (teste V) com sensibilidade de 81,2% e VPN de 95,5%. O HF (teste VII) teve sensibilidade de 78,1% e VPN de 94,9%. Todos os três apresentaram acurácia maior que 88% e especificidade acima de 89%, indicando bom desempenho global. Em contrapartida, o teste da respiração profunda (teste I) apresentou o pior desempenho diagnóstico, com AUC de apenas 0,531, sensibilidade muito baixa (6,2%) e acurácia de 82,9%, embora tenha alcançado especificidade máxima (100%) (Tabela 11).

O escore composto CARTS, que considera a combinação positiva de ao menos 2 testes, demonstrou desempenho moderado, com AUC de 0,611, sensibilidade de 25,0%, especificidade de 97,2%, acurácia de 84,1%, VPP de 66,7% e VPN de 85,4%. Apesar da alta especificidade e valor preditivo positivo razoável, sua baixa sensibilidade limita o uso do escore como ferramenta de rastreio (Tabela 12, figura 5 e 6).

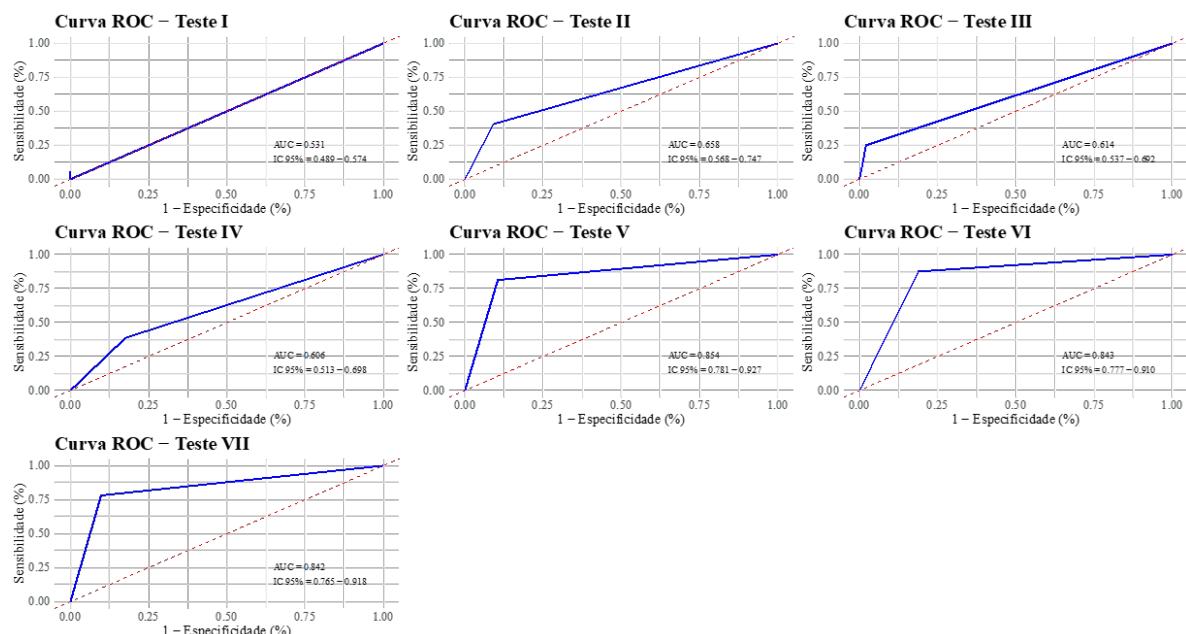
Tabela 12 – Desempenho diagnóstico dos testes isolados e escores CARTS na identificação de disautonomia/NAC.

	AUC - ROC	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)	VPP (%)	VPN (%)
Teste I	0,531 (IC 95%: 0,489 - 0,574)	6,2	100	82,9	100	82,7
Teste II	0,658 (IC 95%: 0,568 - 0,747)	40,6	90,9	81,7	50	87,2
Teste III	0,614 (IC 95%: 0,537 - 0,692)	25	97,9	84,5	72,7	85,3

Teste IV	0,606 (IC 95%: 0,513 - 0,698)	38,7	82,4	74,6	32,4	86	
Teste V	0,854 (IC 95%: 0,781 - 0,927)	81,2	89,5	88	63,4	95,5	
Teste VI	0,843 (IC 95%: 0,777 - 0,910)	87,5	81,1	82,3	50,9	96,7	
Teste VII	0,842 (IC 95%: 0,765 - 0,918)	78,1	90,2	88	64,1	94,9	
CARTS	0,611 (IC 95%: 0,534 - 0,689)	25,0	97,2	84,1	66,7	85,4	

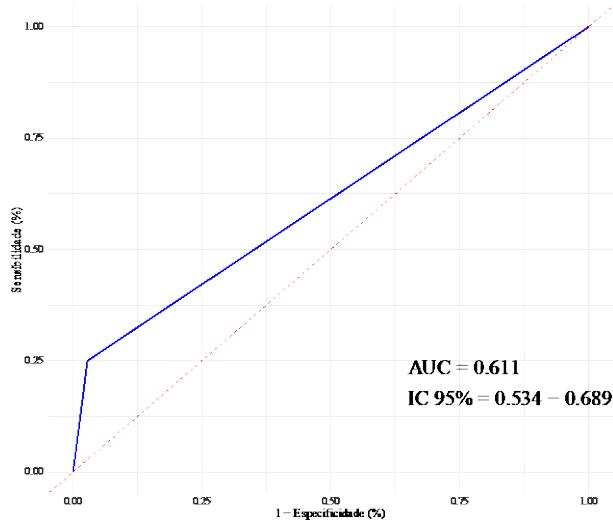
Fonte: elaboração própria. IC 95%: intervalo de confiança de 95% **Teste I:** Teste da respiração profunda, **Teste II:** Razão de Valsalva, **Teste III:** Teste ortostático com razão 30:15, **Teste IV:** Teste da ortostase com 3 minutos, **Teste V:** VLF: Componente de Muito baixa frequência, **Teste VI:** LF: Componente de baixa frequência, **Teste VII:** HF: Componente de alta frequência, **CARTS:** testes de reflexo autonômico cardiovascular.

Figura 5 – Painel com curvas ROC dos testes isolados para identificação de disautonomia



Fonte: elaboração própria. ROC: *Receiver Operating Characteristic*. AUC: área sob a curva. IC 95%: intervalo de confiança de 95%. Teste I: Teste da respiração profunda, Teste II: Razão de Valsalva, Teste III: Teste ortostático com razão 30:15, Teste IV: Teste da ortostase com 3 minutos, Teste V: VLF: Componente de Muito baixa frequência, Teste VI: LF: Componente de baixa frequência, Teste VII: HF: Componente de alta frequência, CARTS: testes de reflexo autonômico cardiovascular.

Figura 6 – Curva ROC do CARTS para identificação de disautonomia/NAC



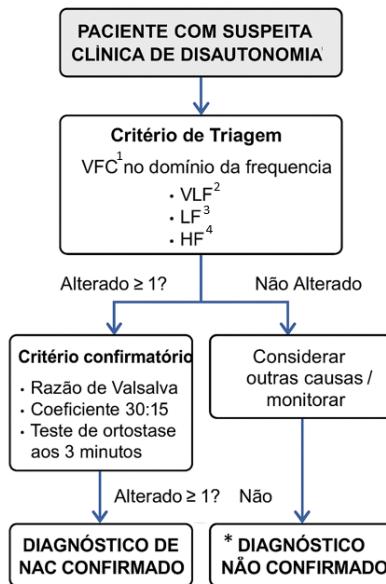
Fonte: elaboração própria. ROC: *Receiver Operating Characteristic*. AUC: área sob a curva. IC 95%: intervalo de confiança de 95%. CARTS: testes de reflexo autonômico cardiovascular.

5.2 Redefinindo protocolos para diagnóstico disfunção autonômica

Com base nos achados acima, propomos um algoritmo (figura 7) com dois critérios clínico-funcionais para avaliação da NAC, voltados respectivamente para triagem e confirmação diagnóstica.

- Critério de triagem: composto pelos três testes de VFC no domínio da frequência (VLF, LF e HF), que apresentaram os melhores desempenhos em termos de sensibilidade. Considera-se positiva a presença de pelo menos um teste alterado, sinalizando a necessidade de investigação diagnóstica aprofundada;
- Critério confirmatório: composto pelos testes com maior especificidade — razão de Valsalva, coeficiente 30:15 e teste de ortostase aos 3 minutos. A positividade de um teste de triagem e um teste confirmatório confirma o diagnóstico de NAC em pacientes com quadro clínico compatível.

Figura 7 – Algoritmo proposto para triagem e diagnóstico de NAC



Fonte: elaboração própria. 1 Variabilidade da frequência cardíaca; 2 Componente de muito baixa frequência. 3 Componente de baixa frequência. 4 Componente de alta frequência. * Condições como hipotensão ortostática não neurogênica, síncope vasovagal, síncope psicogênica, além de outras síndromes que não possuem esses critérios para diagnóstico como: síndrome da fadiga crônica e síndrome da taquicardia postural ortostática.

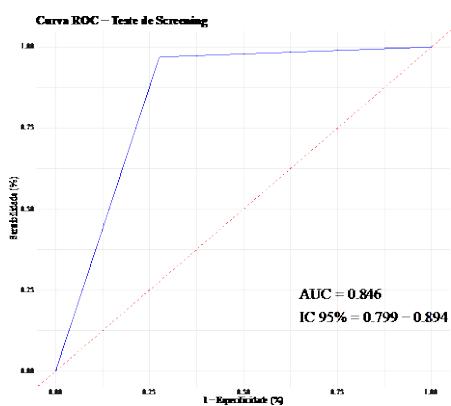
O critério proposto para triagem apresentou desempenho global superior, com AUC de 0,846 (IC 95%: 0,799 – 0,894), elevada sensibilidade (96,9%) e VPN de 99,1%, características desejáveis para uma ferramenta de rastreamento. Em contrapartida, o VPP foi moderado (43,7%), indicando maior chance de falsos positivos nesse contexto. O critério proposto para confirmação apresentou AUC de 0,685 (IC 95%: 0,593 – 0,777), sensibilidade mais baixa (62,5%). A especificidade foi de apenas 74,5%, com VPN de 90% e acurácia de 72,3%, refletindo maior rigor para diagnóstico confirmatório, mas menor capacidade de rastrear todos os casos positivos (Tabela 13, figuras 8 e 9).

Tabela 13 – Desempenho diagnóstico dos critérios propostos para rastreio e para confirmação de disautonomia/NAC.

Métrica	Critério para triagem	Critério confirmatório
AUC (Área sob a Curva)	0,846 (IC 95%: 0,799 - 0,894)	0,685 (IC 95%: 0,593 - 0,777)
Sensibilidade (%)	96,9	62,5
Especificidade (%)	72,4	74,5
Acurácia (%)	76,8	72,3
VPP (Valor Preditivo Positivo) (%)	43,7	35,1
VPN (Valor Preditivo Negativo) (%)	99,1	90

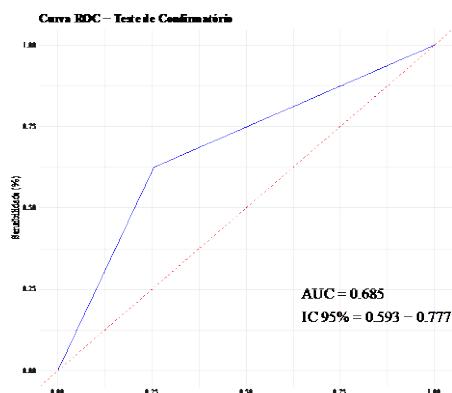
Fonte: elaboração própria. ROC: *Receiver Operating Characteristic*. AUC: área sob a curva. IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura 8 – Curva ROC do critério de rastreio da identificação de disautonomia/NAC



Fonte: elaboração própria. ROC: *Receiver Operating Characteristic*. AUC: área sob a curva. IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura 9 – Curva ROC do critério confirmatório da identificação de disautonomia/NAC



Fonte: elaboração própria. ROC: *Receiver Operating Characteristic*. AUC: área sob a curva. IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, investigamos as características clínicas e a presença de neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) em uma amostra de 177 indivíduos avaliados através do protocolo dos sete testes, utilizado como o padrão-ouro para o diagnóstico de NAC no presente estudo. Apesar da alta probabilidade pré-teste de NAC dos pacientes incluídos, apenas 32 pacientes (18%) tiveram seu exame confirmatório para NAC definitiva, necessitando pelo menos 3 testes positivos. Isso nos faz pensar que os critérios diagnósticos atuais são muito rigorosos e com baixa sensibilidade.

Entre os pacientes com diagnóstico de NAC pelo protocolo dos sete testes, vinte um tiveram critérios para NAC estabelecida (3 ou mais testes positivos) e 11 foram classificados como NAC avançada devido à associação com hipotensão ortostática. Dentre os pacientes sem critérios diagnósticos para NAC, vinte e oito (19,3%) foram classificados como NAC incerta, pois apresentavam 2 testes positivos do protocolo dos sete testes. Portanto, somando os casos de NAC estabelecida/avançada (32) e os de NAC incerta (28), identificou-se um total de 60 pacientes (33,8%) com pelo menos dois testes alterados em uma população não exclusivamente diabética, mas com alta probabilidade clínica de disautonomia. Esse achado reforça a hipótese de que a aplicação rígida do critério de três testes positivos pode subestimar a presença de disfunção autonômica em indivíduos sintomáticos, especialmente em fases iniciais do comprometimento autonômico.

Segundo Spallone et al. (2011a), a prevalência de NAC confirmada é de cerca de 20% em população não selecionada por DM e aumenta até 65% com a idade e com a presença e duração do diabetes. Ziegler et al. (1992b) avaliaram a prevalência de NAC em 1.171 pacientes diabéticos (647 do tipo 1 e 524 do tipo 2) recrutados aleatoriamente em 22 centros de diabetes na Alemanha, Áustria e Suíça. O estudo constatou que 25,3% dos pacientes com diabetes tipo 1 e 34,3% dos pacientes com diabetes tipo 2 apresentaram achados anormais em pelo menos dois dos seis testes de função autonômica (incluindo 3 componentes da VFC espectral, teste da respiração profunda, teste de Valsalva e coeficiente 30:15). Quando critérios mais rigorosos foram aplicados (alterações em três ou mais testes), a prevalência de NAC caiu para 16,8% e 22,1%, respectivamente. (Vinik et al., 2003) Esses achados estão em consonância com os resultados do presente estudo, reforçando a evidência de que, mesmo em populações de alto risco, como os diabéticos, esse conjunto de testes autonômicos apresenta sensibilidade limitada para o diagnóstico de NAC.

Ainda em 1992b, Ziegler e colaboradores, avaliaram a prevalência de disfunção autonômica cardiovascular em pacientes com DM insulinodependente recém-diagnosticados, utilizando testes reflexos convencionais e análise espectral da VFC. Em pacientes com DM insulinodependente, a prevalência de NAC definitivas (≥ 3 testes anormais) foi de 7,7%, não havendo nenhum caso entre os controles saudáveis. NAC suspeita (≥ 2 testes anormais) foi encontrada em 9,2% dos pacientes, contra 1,7% no grupo controle.

Com o objetivo de reduzir a heterogeneidade da amostra e identificar com melhor precisão os indivíduos de maior probabilidade de disfunção autonômica, realizamos uma subanálise com pacientes considerados de alto risco para NAC (pacientes com mais de 60 anos e/ou portadores de DM e/ou portadores de doenças neurodegenerativas). Nesse subgrupo, foram incluídos 35 pacientes, dos quais 15 (42,8%) preencheram critérios para NAC estabelecida (presença de três ou mais testes positivos no protocolo dos sete testes), sugerindo que a estratificação clínica por fatores de risco pode aumentar o rendimento diagnóstico da bateria de testes autonômicos.

Em nosso estudo, houve predomínio do sexo feminino (57,3%) e média de idade de $53,3 \pm 21,5$ anos, refletindo a tendência observada na literatura de maior prevalência de distúrbios autonômicos entre idosos e mulheres (Vinik; Ziegler, 2007).

Quando avaliados de acordo com as queixas clínicas e classificados de acordo com as síndromes disautonômicas clássicas, observamos uma alta prevalência de disautonomia/hipotensão ortostática neurogênica (58,8%) em nossa amostra, seguido de síndrome da fadiga crônica (23,2%), síncope reflexa (9,6%) e síndrome da taquicardia postural ortostática (POTS) (8,5%). Esses dados reforçam o espectro heterogêneo das síndromes disautonômicas e são compatíveis com relatos prévios que sugerem uma interrelação complexa entre diferentes fenótipos autonômicos, frequentemente coexistentes em um mesmo indivíduo. No estudo de Lawrence et al. (2023), foi aplicada uma análise de componentes principais (*Principal Component Analysis - PCA*) com o objetivo de identificar padrões latentes de função e disfunção autonômica em uma amostra composta por 209 pacientes provenientes de ambulatórios de neurologia geral e de atenção primária com foco em retrovírose. Os achados fornecem evidências robustas da heterogeneidade neurofisiológica associada à disfunção autonômica, destacando a diversidade fenotípica da neuropatia autonômica e reforçando a importância de abordagens multidimensionais na caracterização desses pacientes.

Outro estudo que reforça o espectro heterogêneo até mesmo dentro de uma mesma síndrome clínica foi o estudo de Slomko et al. (2020), realizado em pacientes com diagnóstico

de SFC que atendiam aos critérios de Fukuda (Fukuda et al., 1994). Evidenciou-se que a exposição a estresse crônico e persistente pode desencadear desregulação do sistema nervoso autônomo, manifestando-se predominantemente sob dois perfis distintos: a hiperatividade simpática (perfil simpático com disautonomia) e a hipoatividade simpática, mais comumente associada a um perfil parassimpático predominante. Uma análise relevante desse estudo é que a ausência de uniformidade nos achados da literatura atual sobre a função autonômica em indivíduos com SFC pode ser atribuída, ao menos em parte, à significativa heterogeneidade das coortes estudadas.

Em nosso estudo, a comparação entre os grupos com e sem diagnóstico de NAC não revelou diferenças significativas quanto à distribuição por sexo ou prevalência das síndromes disautonômicas supracitadas. Esse achado sugere que o sexo e a presença de outras síndromes disautonômicas clinicamente identificáveis (como POTS, vasovagal, HO) não são determinantes isolados para o desenvolvimento de NAC. Reforça a ideia também de que a NAC pode estar presente de forma subclínica, independentemente do perfil fenotípico ou da expressão clínica predominante da disautonomia.

Um dado relevante em nosso estudo foi a diferença significativa na média de idade entre os grupos, sendo os indivíduos com NAC significativamente mais velhos ($60 \pm 20,2$ anos vs. $51,8 \pm 21,6$ anos; $p=0,037$). Esse achado corrobora o conhecimento atual de que a NAC é uma condição progressiva e de instalação tardia, com prevalência crescente com o avançar da idade, especialmente em pacientes com doenças crônicas como o diabetes. A idade, portanto, pode atuar como um fator de risco independente para a disfunção autonômica cardiovascular, mesmo em populações não exclusivamente diabéticas (Spallone et al., 2011a).

A ausência de associação significativa entre diagnóstico de NAC e os demais diagnósticos das síndromes disautonômicas pode também refletir limitações nos critérios diagnósticos atualmente utilizados, que muitas vezes se baseiam em escores subjetivos ou em testes com baixa sensibilidade isolada. Esse achado reforça a necessidade de estratégias diagnósticas multimodais, que incluem análise espectral da VFC e medidas objetivas complementares, como sugerido em outros estudos (Spallone et al., 2011a). Os testes diagnósticos atualmente mais sensíveis e específicos para a avaliação da NAC em pesquisa clínica incluem: VFC no domínio do tempo e da frequência, sensibilidade barorreflexa, atividade nervosa simpática muscular, dosagem de catecolaminas plasmáticas e imagens simpáticas do coração com cintilografia (Bernardi et al., 2011).

Ainda que a sintomatologia disautonômica tenha sido altamente prevalente na amostra total, especialmente os episódios de síncope ou pré-síncope (61,7%) e fadiga ou fraqueza (17,4%), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com e sem NAC em relação à distribuição dos sintomas clínicos. Sabe-se que as manifestações clínicas da NAC são inespecíficas, pouco relacionadas a anormalidades nos testes autonômicos e aparecem apenas em estágios tardios da doença, não apresentando sensibilidade e especificidade adequadas para o diagnóstico de NAC. Mas temos que destacar que a hipotensão postural está relacionada à maior gravidade da neuropatia e está associada a maior mortalidade cardiovascular (Spallone et al., 2011a). Em nossa população, havia pacientes jovens e sem comorbidades, grupo com alta prevalência de síncope ou pré-síncope do tipo neuromediada (vasovagal) em que não esperamos positividade nos testes autonômicos, podendo, por esse motivo, não ter havido diferença entre os dois grupos.

Além disso, sintomas sugestivos de neuropatia periférica, queixas de déficit cognitivo ou disautonomia extra cardíaca também foram relatados em proporções semelhantes entre os grupos ($p>0,05$), indicando uma grande sobreposição sintomática independente da positividade objetiva nos testes autonômicos. Tais achados refletem a complexidade diagnóstica das síndromes disautonômicas, em que a manifestação clínica é altamente variável e muitas vezes não específica, tornando a correlação entre sintomas e testes autonômicos limitada, especialmente nas fases iniciais da disfunção (Vinik; Ziegler, 2007).

Na tentativa de amenizar a complexidade diagnóstica baseada em sintomas, foram desenvolvidos alguns questionários utilizados para melhor avaliação clínica, o COMPASS (*Composite Autonomic Symptom Scale*) (Low, 1993), que foi posteriormente modificado para uma versão simplificada (Sletten et al., 2012) para diagnóstico e quantificação da gravidade das alterações disautonômicas. Mais recentemente, um novo escore SAS (*Survey of Autonomic Symptoms*) foi elaborado e validado, mostrando melhor sensibilidade em detectar neuropatias autonômicas leves, não necessitando de métodos complementares e podendo ser uma boa ferramenta clínica para detecção precoce de neuropatia autonômica (Zilliox, 2011). Entretanto, a validação desses questionários não foi realizada em diversos contextos clínicos, o que limita seu uso em estudo de população heterogênea como a nossa. Além disso, sabe-se que os sintomas de disautonomia podem aparecer mais tarde em patologias que evoluem com disfunção autonômica, como é o caso do diabetes e doenças neurodegenerativas.

Esses resultados reforçam a necessidade de abordagem diagnóstica estruturada e baseada em testes objetivos, como os CARTs e a análise da VFC, para confirmação de NAC,

uma vez que a apresentação clínica isolada não permite distinguir com precisão os indivíduos com disfunção autonômica confirmada. Além disso, ressalta-se o papel dos sintomas como indicadores de suspeição, mas não como determinantes diagnósticos por si só.

A análise das comorbidades reforça o caráter multifatorial da disfunção autonômica, com a maioria das condições clínicas aparecendo de forma distribuída e semelhante entre os grupos com e sem NAC. Essa homogeneidade sugere que, isoladamente, diversas comorbidades não determinam necessariamente a presença de neuropatia autonômica cardiovascular.

As comorbidades investigadas não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Apesar de algumas condições, como DM, DP, cirurgia bariátrica e enxaqueca, apresentarem proporções numericamente mais altas no grupo com NAC, essas diferenças não atingiram significância. Esse resultado, embora aparentemente divergente, não contradiz a literatura, mas sim reflete possíveis limitações amostrais ou de poder estatístico da análise. Estudos prévios robustos, como os de Ziegler et al. (1992b) e Vernino et al. (2000), demonstram de forma consistente a associação entre DM e DP com a NAC, reforçando o papel dessas condições como importantes fatores de risco para disfunção autonômica. Portanto, mesmo sem significância estatística, a tendência observada em nossa amostra está de acordo com a literatura vigente, sugerindo que esses achados devem ser interpretados com cautela e explorados em estudos com maior tamanho amostral ou desenho prospectivo.

A análise do uso de medicamentos entre os participantes do estudo não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com e sem NAC para nenhuma das classes farmacológicas avaliadas. Essa observação é relevante, pois sugere que, dentro desta amostra, o uso de fármacos com potencial impacto na função autonômica não influenciou decisivamente a presença ou ausência de disfunção autonômica cardiovascular mensurada nos testes.

Na amostra total, os medicamentos mais frequentemente utilizados foram os anti-hipertensivos (28,6%) e antidepressivos (25,2%), o que reflete o perfil clínico da população avaliada, composta majoritariamente por adultos de meia-idade e idosos, com alta prevalência de ansiedade, depressão e HAS.

Entretanto, vale ressaltar que algumas classes de antidepressivos vêm sendo utilizadas como adjuvantes no tratamento de síncopes, principalmente nas neuromediadas. Acredita-se que vários neurotransmissores facilitem reações vasovagais ao inibir o sistema

adrenérgico central (Ramage, 1990). Um desses neurotransmissores é a 5-hidroxitriptamina (serotonina), que pode desempenhar um papel importante na modulação da pressão arterial e da frequência cardíaca pelo sistema nervoso central (SNC). Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) bloqueiam a reabsorção da serotonina nos neurônios e, portanto, é postulado que previnem ou diminuem os efeitos simpatoinibitórios da serotonina no SNC (Grubb et al., 1994) Além disso, classes que agem na inibição dos transportadores de epinefrina levam também ao aumento do tônus simpático, apresentando um adicional benefício em alguns padrões disautonômicos (Sheldon et al., 2019)

Por outro lado, o uso de medicamentos classicamente associados ao manejo de disfunções autonômicas, como betabloqueadores, fludrocortisona e midodrina foram pouco frequentes em nosso estudo. Isso pode refletir tanto a baixa taxa de diagnóstico prévio de disautonomia na população estudada quanto o fato de que a maioria dos pacientes não havia sido submetida previamente à investigação sistematizada do SNA.

Dentre os testes reflexos utilizados para confirmação diagnóstica, o teste de Valsalva se destacou com alteração em 40,6% dos pacientes com NAC em comparação a apenas 9,1% no grupo sem NAC, sendo um dos marcadores mais sensíveis para a disfunção parassimpática. O teste 30:15 também demonstrou boa capacidade discriminativa (25% vs. 2,1%), indicando sensibilidade precoce para alterações de controle vagal à ortostase.

Particularmente relevantes foram os resultados dos parâmetros espectrais de VFC (VLF, LF e HF), com alterações em mais de 78% dos indivíduos com NAC, sugerindo que tais medidas são altamente sensíveis na detecção de disfunção autonômica, mesmo em estágios incipientes. A análise espectral da VFC fornece uma visão integrada do tônus autonômico basal, com o componente LF associado à modulação simpatovagal e o HF refletindo a atividade parassimpática cardíaca. A elevada taxa de anormalidades nesses domínios reforça a hipótese de que a VFC espectral pode ter valor complementar, ou até superior, aos CARTs isolados, sobretudo quando se busca maior sensibilidade diagnóstica.

A avaliação comparativa do desempenho diagnóstico dos sete testes funcionais autonômicos e do escore composto CARTS revelou importantes diferenças quanto à sensibilidade, especificidade e acurácia de cada parâmetro na detecção da NAC. Esses achados são particularmente relevantes diante da necessidade crescente de métodos confiáveis, eficientes e aplicáveis na prática clínica para o rastreamento e diagnóstico da disautonomia.

Entre os testes analisados, os melhores desempenhos foram observados nos componentes espetrais da VFC com áreas sob a curva ROC (AUC) superiores a 0,84, refletindo excelente acurácia discriminativa. O destaque foi para o componente LF, que apresentou a maior sensibilidade (87,5%), especificidade elevada (81,1%), além de acurácia de 82,3% e VPN de 96,7%, o que o torna um excelente marcador para exclusão de NAC em contextos clínicos e ambulatoriais.

O componente HF também apresentou desempenho robusto, com acurácia de 88% e VPN de 94,9%, enquanto o VLF demonstrou melhor AUC de 0,854. Tais resultados reforçam o crescente corpo de evidências que reconhece a análise espectral da VFC como uma ferramenta altamente sensível e acessível para avaliação do tônus autonômico basal e diagnóstico precoce de disfunção autonômica, sobretudo em fases subclínicas (Vinik et al., 2018)

Em contraste, o teste respiratório (diferença E:I) demonstrou desempenho insatisfatório, com AUC de apenas 0,531 e sensibilidade extremamente baixa (6,2%), apesar da especificidade máxima (100%). Esses dados indicam que, embora esse teste possa ser útil em contextos confirmatórios, seu uso isolado como triagem é limitado, podendo contribuir para falsos negativos.

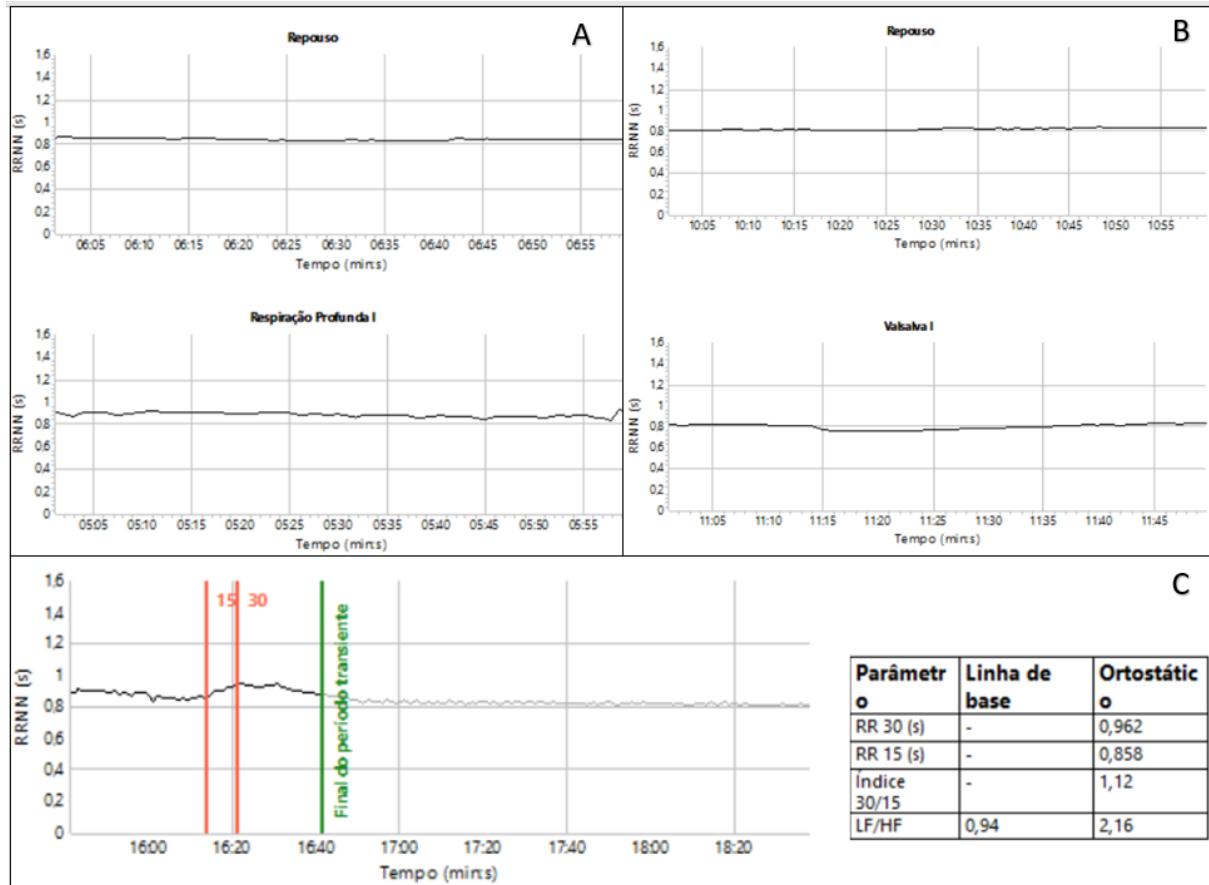
O escore composto CARTs, definido pela positividade em dois ou mais testes reflexos do total de 4, apresentou especificidade elevada (98,6%) e bom valor preditivo positivo (83,3%), porém com sensibilidade bastante limitada (28,6%) e semelhante ao protocolo dos 7 testes, o que também compromete sua utilidade como ferramenta de rastreio. Isso reforça a crítica crescente ao uso exclusivo dos critérios do CARTs tradicionais na detecção de NAC, especialmente em pacientes com formas iniciais ou sintomas vagos.

Diferentemente do que encontramos no nosso estudo, na literatura os testes reflexos cardiovasculares apresentam alta sensibilidade e especificidade (80 a 90%) para o diagnóstico de NAC, além de boa reproduzibilidade (Ewing, 1992; Vinik et al., 2003). Essa diferença pode ser secundária às características da população envolvida, pois diversos trabalhos analisaram populações especificamente já com NAC e sequelas destas como artropatia de Charcot, lipodistrofias, polineuropatias.

Embora não existam evidências de superioridade de um teste em relação aos demais, assim como em nosso estudo, o teste de Valsalva é citado na literatura como o mais sensível dos CARTS na detecção das fases mais precoces da NAC, tendo a vantagem de poder avaliar o sistema simpático e parassimpático (Spallone, 2011a; Vinik; Ziegler, 2007).

A dificuldade de execução desses testes para pacientes mais idosos, com dificuldade de compreensão e/ou baixa mobilidade, pode ter sido o motivo para justificar a baixa sensibilidade desses testes em nossa amostra. Os testes autonômicos, principalmente os CARTs, possuem limitações técnicas que mostraremos a seguir.

Figura 10 – Realização dos CARTs em paciente idoso de alta suspeição

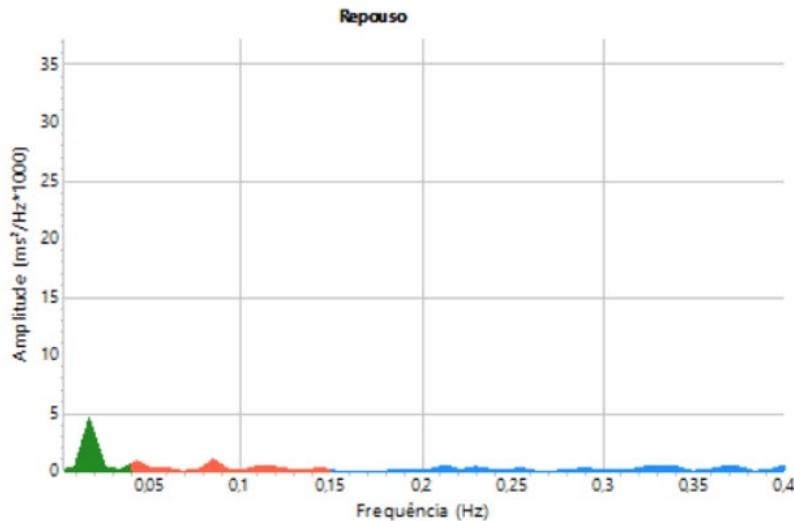


Fonte: elaboração própria. Paciente idoso, 80 anos, portador de diabetes *mellitus* de longa data e com quadro clínico disautonômico grave. A. Teste da respiração profunda com resultado normal para idade (>75 anos). B. Razão de Valsalva alterado. C. Teste da Ortostase com razão 30:15 normal.

A figura 10 mostra o exame de paciente de 80 anos de idade, portador de DM e com alta suspeição pré-teste de disautonomia grave, o qual apresentou alteração apenas na razão de Valsalva.

Na figura 11, a análise espectral da frequência cardíaca evidencia a baixa variabilidade e, portanto, alteração nos seus três componentes (muito baixa frequência, baixa frequência e alta frequência). Como resultado do protocolo dos sete testes, esse paciente teve NAC estabelecida com os quatro dos sete testes positivos.

Figura 11 – Realização dos testes de VFC espectral em paciente idoso de alta suspeição

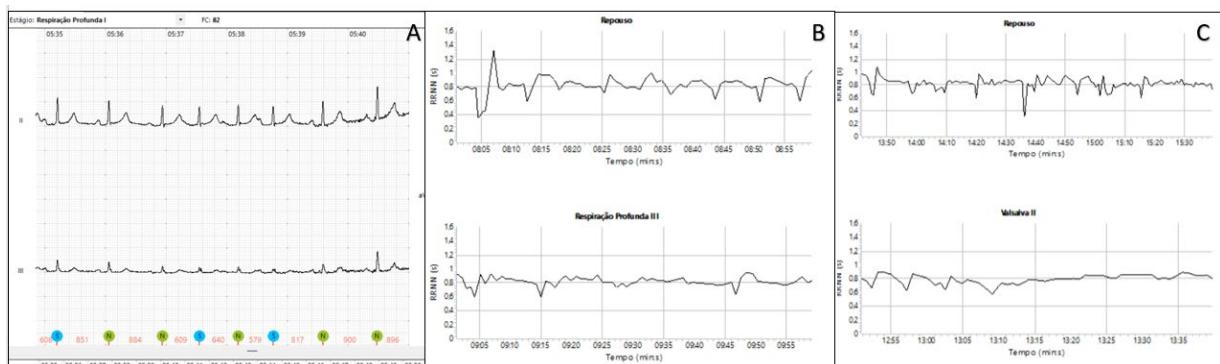


Fonte: elaborada pelos autores. Evidência de variabilidade RR muito baixa em todos os componentes em paciente idoso com alta suspeição de disautonomia do caso anterior.

São inúmeros os motivos que podem levar a falsos positivos e negativos nos testes autonômicos. Em geral, os artefatos ocasionados por arritmias cardíacas e tremores (figura 12 e 13) levarão a resultados falsos negativos nos testes da respiração profunda e na razão de Valsalva (uma vez que aumentarão a diferença RR na curva). A incapacidade de realizar a manobra de valsava corretamente (figura 14) tenderá a resultados falsos positivos, uma vez que haverá contração da curva. Muitas vezes, ocorre dificuldade de execução do teste da respiração profunda, principalmente em pacientes idosos, levando o paciente a respirar de forma vigorosa

e rápida, o que leva a exacerbação de picos na curva RR e consequente resultado falso negativo do exame.

Figura 12 – Arritmias atriais frequentes causando artefatos nos testes

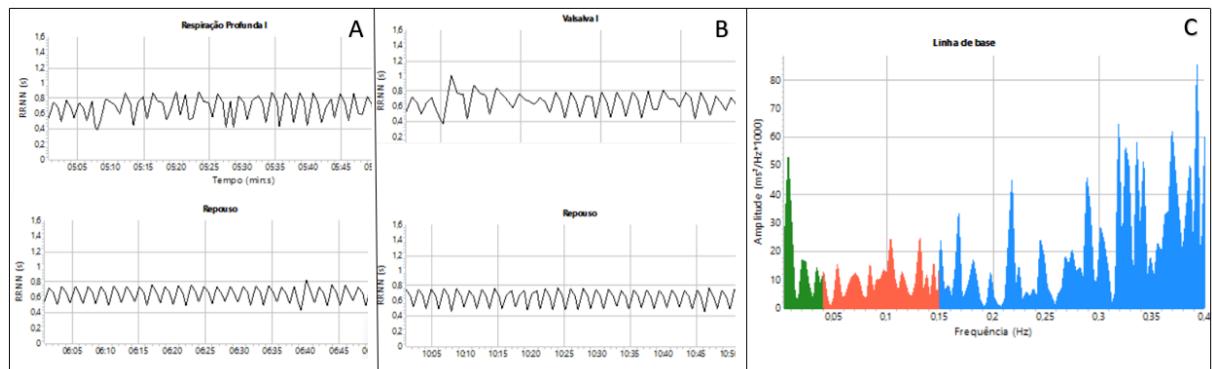


Fonte: Elaborado pelos autores. A. Extrasistoles atriais frequentes. B. Teste da respiração profunda com resultado negativo (falso negativo devido artefatos?). C. Razão de Valsalva alterado.

Esses resultados apontam para a necessidade de revisão dos critérios de diagnóstico atuais, com incorporação de componentes espectrais da VFC em protocolos autonômicos otimizados, de forma a garantir maior sensibilidade diagnóstica sem comprometer a especificidade, com possível incorporação de marcadores espectrais como critério formal de positividade, sobretudo em protocolos otimizados que visem reduzir o número de testes sem perda de acurácia.

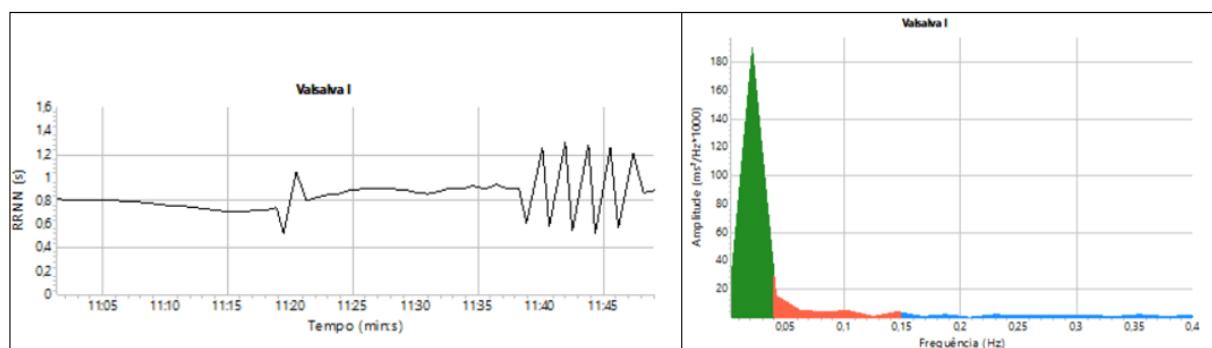
Embora existam variações nas ênfases e áreas de interesse entre os diferentes centros especializados em disfunções autonômicas, há uma ampla convergência quanto aos princípios fundamentais que orientam a condução dos testes autonômicos clínicos. Conforme proposto por Low (1993) e reafirmado por Cheshire et al. (2021), os testes devem: 1. apresentar alta sensibilidade e especificidade, permitindo identificar com precisão alterações autonômicas; 2. ser reproduzíveis, garantindo consistência dos resultados em diferentes aplicações; 3. ser fisiológica e clinicamente relevantes, avaliando de forma direcionada o componente específico do SNA envolvido; 4. ser não invasivos, evitando procedimentos como acesso intra-arterial ou infusão de agentes vasoativos que dificultam a aplicação na prática clínica. O teste ideal deve ser tecnicamente simples, de curta duração e com estímulo padronizado para minimizar a variabilidade interobservador.

Figura 13 – Tremores finos de membros superiores levando a resultados falso negativos



Fonte: Elaborado pelos próprios autores. A. Teste da respiração profunda negativo com artefatos causado por tremores. B. Razão de Valsalva com artefatos gerando resultado falsamente negativo. C. Variabilidade da frequência cardíaca espectral falsamente elevada devido tremores.

Figura 14 – Alterações nos testes com manobra de Valsalva



Fonte: Elaboração dos autores. A esquerda exemplificamos presença de artefatos no teste de Valsalva. A direita, evidenciamos paciente incapaz de realizar a manobra corretamente.

No estudo de Pop-Busui et al. (2022), avaliou-se a acurácia diagnóstica da VFC no domínio do tempo (o desvio-padrão da média do intervalo RR [SDNN] e a raiz quadrada da média do intervalo RR [RMSSD]) derivada de ECGs de 10 segundos, em comparação com os CARTs. Observou-se que pacientes com NAC apresentaram reduções significativas nesses índices, especialmente no SDNN, que mostrou boa concordância com os CARTs. Contudo, a população estudada era composta majoritariamente por adultos brancos com diabetes tipo 1, o que limita a generalização dos achados.

Já Lin et al. (2017) utilizaram o Holter de 24 horas para extrair variáveis de VFC nos domínios do tempo e da frequência. A combinação desses parâmetros, em especial o SDNN, mostrou elevada sensibilidade para detecção precoce da NAC em diabéticos, superando o desempenho isolado dos CARTs. Esses achados reforçam o potencial da VFC como ferramenta objetiva e automatizada para rastreio clínico, especialmente em fases iniciais da disfunção autonômica. O protocolo dos sete testes não utiliza a VFC no domínio do tempo como

ferramenta, porém utiliza a VFC no domínio da frequência. Teoricamente esta última é superior à primeira, pois distingue acometimento simpático e parassimpático, enquanto a VFC no domínio do tempo avalia predominantemente o componente parassimpático do SNA.

A partir de revisão bibliográfica feita durante esta pesquisa, não foi identificado estudo como o nosso, que comparasse o protocolo dos sete testes com o protocolo dos CARTS e com os testes de VFC no domínio da frequência. Dificuldade maior nessa análise dá-se pelo fato de ainda não haver consenso universal padronizado sobre critérios diagnósticos de VFC espectral, mas estudos de validação (Pop-Busui, 2022; Tang, 2014) sugerem que a redução de um único índice já pode sugerir uma disfunção incipiente. Para maior especificidade, várias anormalidades combinadas devem estar presentes. A interpretação exige contexto clínico, controle de variáveis como respiração, posição, execução correta do teste e tempo de gravação.

Com base no desempenho diagnóstico dos diferentes testes utilizados, propomos um modelo em dois estágios para avaliação da NAC. O primeiro estágio consiste em um critério de triagem, formado pelos três componentes da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio da frequência: VLF, LF e HF. Esses parâmetros demonstraram elevada sensibilidade na identificação de alterações autonômicas, o que os torna especialmente úteis para rastreio inicial. Considera-se positivo esse critério na presença de pelo menos um componente alterado, indicando a necessidade de investigação complementar. O segundo estágio consiste no critério confirmatório, baseado nos testes reflexos autonômicos com maior especificidade: razão de Valsalva, coeficiente 30:15 e resposta pressórica aos 3 minutos do teste de ortostase. A presença de pelo menos um teste confirmatório alterado, em associação com um teste de triagem positivo e com quadro clínico compatível, sustenta o diagnóstico de NAC.

Essa abordagem escalonada busca equilibrar sensibilidade e especificidade, maximizando a capacidade diagnóstica do protocolo ao mesmo tempo que reduz a necessidade de aplicação integral de todos os sete testes em todos os pacientes, tornando o processo mais eficiente, dirigido e custo-efetivo na prática clínica. Vale ressaltar, que o uso dos testes de VFC como triagem, contribuirá ainda para classificação fenotípica dos pacientes avaliados (predominância simpática ou parassimpática).

No estudo *Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects (DIAD)*, realizado em pacientes com DM tipo 2, a presença de NAC, determinada pela redução da razão de Valsalva, foi preditora de isquemia miocárdica silenciosa, independente da presença dos tradicionais fatores de risco, tais como HAS, idade, sexo e tabagismo. No estudo *European Epidemiology and Prevention of Diabetes (EURODIAB)*, a NAC foi identificada em

1/3 de pacientes com DM tipo 1 e foi associada com outros fatores de risco cardiovascular após ajuste para idade, níveis de hemoglobina glicada e duração do diabetes. Dados do estudo *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)* demonstraram que pacientes com NAC apresentaram taxa de mortalidade cerca de 1,55 a 2,14 vezes maiores do que pacientes sem NAC (Tannus, 2015).

Estudos anteriores já demonstraram que a NAC (determinada por alterações da razão expiração: inspiração (E:I)) apresenta correlação com rigidez arterial e com redução da estimativa de perfusão miocárdica em DM tipo 1. NAC também foi associada com hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica nesse grupo de pacientes. A rigidez arterial parece contribuir para a disfunção diastólica ventricular esquerda e esta alteração vascular poderia ser a ligação entre NAC e DCV em DM (Tannus, 2015).

O diagnóstico oportuno da NAC é útil para evitar complicações. Entretanto, os testes propostos por Ewing, Campbell e Clarke há mais de 40 anos, que são considerados o padrão-ouro para o diagnóstico, são testes demorados e apresentam dificuldades que impedem a execução de alguns deles, como: a manobra de Valsalva é frequentemente difícil de realizar, pois depende do esforço do paciente; desafios de mobilidade ou a presença de osteoartropatia de Charcot frequentemente impedem o teste de deitar-levantar; a queda postural da pressão arterial não pode ser avaliada de forma confiável em pacientes com retenção de líquidos; respiração forçada não é indicada para pacientes com retinopatia proliferativa. Além disso, ainda há debate sobre os critérios diagnósticos e a classificação da NAC (Pafili et al., 2015).

No estudo conduzido por Pafili et al. (2015), foram avaliados 152 pacientes com DM tipo 2 com o objetivo de simplificar a aplicação da bateria de Ewing para o diagnóstico da NAC. Os autores analisaram tanto os resultados individuais de cada teste quanto combinações entre eles. Dentre os índices avaliados, a razão 30:15 destacou-se como o parâmetro mais útil para o diagnóstico de NAC, apresentando boa concordância com o padrão-ouro e sendo identificada como o preditor independente mais forte na análise de regressão logística multivariada (*odds ratio* = 44,07). Embora a especificidade da razão 30:15 tenha sido considerada moderada, sua alta sensibilidade e elevado VPN conferiram-lhe valor como ferramenta de triagem, particularmente útil para exclusão de NAC. Nos casos em que a NAC não pôde ser excluída com base apenas na razão 30:15, os autores demonstraram que a acurácia diagnóstica poderia ser aprimorada pela associação com outros parâmetros, como a razão de Valsalva (VR), o aumento da pressão arterial diastólica e a combinação entre E/I/VR.

Tais achados, no entanto, contrastam com os resultados observados em nosso estudo, uma vez que uma vez que a razão 30:15 não se destacou como o melhor preditor isolado para o diagnóstico de NAC em nossa amostra. Em vez disso, os parâmetros derivados da análise espectral da VFC (VLF, LF e HF) demonstraram maior sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica. Algumas possíveis explicações para essa divergência incluem: diferenças na população avaliada, pois enquanto o estudo de Pafili et al. (2015) incluiu exclusivamente pacientes com diabetes tipo 2, nossa coorte incluiu indivíduos com sinais e sintomas compatíveis com disautonomia, independentemente da etiologia, refletindo uma população mais heterogênea do ponto de vista clínico e autonômico.

Dois estudos chineses compararam a eficácia da VFC no domínio da frequência com os testes de CARTS. Tang et al. (2014) tiveram como objetivo principal avaliar a acurácia da análise espectral da VFC usando análise bayesiana na detecção da NAC em pacientes com diabetes, comparando-a com os testes clássicos de Ewing, porém sem assumir um padrão-ouro fixo. Avaliou-se sensibilidade, especificidade e prevalência de NAC. A VFC foi não inferior aos testes reflexos tradicionais e concluíram que esta pode ser usada como alternativa válida, especialmente em contextos clínicos onde os CARTs não são viáveis ou têm baixa aplicabilidade. Ressaltam, ainda, que a VFC fornece uma abordagem mais prática e objetiva, com menos variabilidade interobservador. Ainda nesse estudo, a prevalência estimada de NAC foi de 14,92% e 29,17% na amostra total e em pacientes com diabetes, respectivamente.

Outro estudo foi o de Li et al. (2013), em que também se comparou o teste de VFC no domínio da frequência com o conjunto de testes de CARTs, sem assumir que qualquer um fosse o padrão-ouro, usando métodos estatísticos bayesianos para lidar com essa limitação. O teste de VFC foi realizado por *software* específico com paciente em repouso, em posição supina por 5 minutos antes do início da gravação. O eletrocardiograma (ECG) foi coletado de forma contínua por 5 minutos com paciente em respiração espontânea. Por meio de modelos Bayesianos foram estimados: sensibilidade, especificidade e probabilidade de disfunção autonômica posterior, evidenciou-se que a VFC não é inferior aos testes reflexos tradicionais CARTs em termos de acurácia diagnóstica.

Dada sua alta performance diagnóstica observada nesta coorte, propomos a análise espectral da VFC como componente promissor em algoritmos de triagem e diagnóstico da disautonomia, recomendando validação futura desses parâmetros em populações maiores e com diferentes etiologias.

7 LIMITAÇÕES

- Ausência de um padrão-ouro entre os protocolos analisados nesse estudo;
- Estudo unicêntrico;
- População heterogênea;
- Todos os pacientes avaliados já tinham alta suspeição de quadros disautonômicos, o que pode limitar a generalização dos resultados para populações mais jovens ou pacientes em cuidados primários;
- Testes de difícil execução, como comentado anteriormente. Teste da respiração profunda e razão de Valsalva exigem entendimento e cooperação do paciente. Testes de ortostase exigem certa mobilidade e agilidade do paciente. Além disso, arritmias e tremores, comuns à população mais idosa, dificultam bastante a análise dos exames.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não houve, até o momento, estudo como o nosso, que comparasse o protocolo dos sete testes com o protocolo dos CARTs e com os testes de VFC no domínio da frequência.

A prevalência de NAC estabelecida (≥ 3 testes positivos) pelo protocolo dos sete testes foi de apenas 18% e, no escore clássico CARTs (≥ 2 testes positivos), foi de 25%, o que sugere uma baixa sensibilidade desses protocolos, uma vez que a população estudada tinha alta suspeição de NAC.

Dentre os testes avaliados, os componentes espetrais da VFC apresentaram desempenho superior em relação aos testes reflexos autonômicos (CARTs). O teste respiratório, por sua vez, demonstrou a menor sensibilidade diagnóstica, possivelmente em decorrência de limitações técnicas durante sua execução, especialmente em pacientes idosos, que podem apresentar menor capacidade de controle ventilatório ou dificuldade na realização padronizada da manobra.

A idade foi o único fator demográfico significativamente associado à presença de NAC, com predomínio de indivíduos mais idosos nesse grupo. Não foram observadas diferenças significativas na apresentação clínica dos sintomas entre os grupos com e sem NAC. No entanto, vale destacar que os pacientes com NAC apresentaram, de forma geral, maior prevalência de comorbidades associadas ao risco para disfunção autonômica.

Com base no desempenho diagnóstico dos testes avaliados, propomos um modelo de avaliação em dois estágios. O primeiro estágio, de triagem, utiliza os três componentes espetrais da VFC (VLF, LF e HF) devido à sua alta sensibilidade. A presença de pelo menos um componente alterado indica a necessidade de prosseguir para investigação diagnóstica. O segundo estágio, confirmatório, é baseado nos testes reflexos com maior especificidade: razão de Valsalva, coeficiente 30:15 e resposta pressórica aos 3 minutos da ortostase. O diagnóstico de NAC é sustentado pela positividade de pelo menos um teste confirmatório, em associação com um teste de triagem alterado e sintomas clínicos compatíveis.

9 CONCLUSÃO

Este estudo avaliou de forma abrangente o desempenho do protocolo dos sete testes na investigação da NAC em população não exclusivamente diabética e nas diversas síndromes disautonômicas em uma população com alta suspeita clínica.

Nosso estudo evidenciou uma baixa sensibilidade dos CARTS. Os componentes espetrais da VFC, sobretudo o VLF e HF, mostraram melhor desempenho global, com equilíbrio entre sensibilidade e especificidade, sugerindo maior utilidade em contextos de triagem.

Dessa forma, o estudo propõe estratégias diagnósticas escalonadas, mais sensíveis na triagem e mais específicas na confirmação.

O diagnóstico de disautonomia mais precoce e de forma mais ampla poderá reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovascular associadas. A implementação de um protocolo simplificado pode facilitar o diagnóstico precoce e oportuno, possibilitando intervenções mais eficazes.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee. Assessment: clinical autonomic testing report. **Neurology**, v. 46, p. 873–880, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8618715/>. Acesso em: 23 mar. 2025.

APPENZELLER, Otto; GOSS, Jerry E. Autonomic Deficits in Parkinson's Syndrome. **Archives of Neurology**, v. 24 n. 1, p. 50–57, 1971. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5539987/>. Acesso em: 10 fev. 2025.

APPENZELLER, Otto; KORNFELD, Mario. Acute Pandysautonomia Clinical and Morphologic Study. **Archives of Neurology**. V. 29, n. 5, p. 334–339, 1973. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4743884/>. Acesso em: 09 abr. 2025.

BERNARDI, L. et al. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 27, n. 7, p. 654-664, oct. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21695761/>. Acesso em: 23 mar. 2025.

BOULTON, Andrew J. M. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 28, n. 4, p. 956–962, abr. 2005. Disponível em: 22 mar. 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15793206/>. Acesso em: 09 abr. 2025.

CHESHIRE, William P.; GOLDSTEIN David S. The physical examination as a window into autonomic disorders. **Clinical autonomic research**, v. 28, n.1, p. 23-33, feb. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29294184/>. Acesso em: 10 fev. 2025.

CHESHIRE, William P. et al. Electrodiagnostic assessment of the autonomic nervous system: A consensus statement endorsed by the American Autonomic Society, American Academy of Neurology, and the International Federation of Clinical Neurophysiology. **Clinical Neurophysiology**, v. 132, n. 2, p. 666–682, 1 feb. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419664/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

CICCACCI, Cinzia et al. Common polymorphisms in MIR146a, MIR128a and MIR27a genes contribute to neuropathy susceptibility in type 2 diabetes. **Acta Diabetologica**, v. 51, n. 4, p. 663–671, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24682535/>. Acesso em: 10 abr. 2025.

CICCACCI, Cinzia et al. Association between a MIR499A polymorphism and diabetic neuropathy in type 2 diabetes. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 32, n. 1, p. 11–17, 1 jan. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29108839/>. Acesso em: 10 abr. 2025.

COMMITTEE ON THE DIAGNOSTIC CRITERIA FOR MYALGIC ENCEPHALOMYELITIS/CHRONIC FATIGUE SYNDROME; BOARD ON THE HEALTH OF SELECT POPULATIONS; INSTITUTE OF MEDICINE. **Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness**. Washington (DC): National Academies Press, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25695122/>. Acesso em: 10 fev. 2025.

DE OLIVEIRA, Mariana de Cássia Silva et al. Distinct Hemodynamic Responses That Culminate With Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. **The American Journal of Cardiology**, v. 15, n. 197, p. 3-12, jun. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37104891/>. Acesso em: 23 mar. 2025.

ELTAHAWY, Ehab A.; GRUBB, Blair P. Neurocardiogenic syncope: mechanisms, evaluation and treatment. **Future Cardiology**, London, v. 2, n. 3, p. 325–334, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19804090/>. Acesso em: 10 fev. 2025.

EWING, David; CAMPBELL, Ian; CLARKE, Basil. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. **Annals of Internal Medicine**, v. 92, n. 2, p. 308-311, fev. 1980. Part 2. Disponível em: <https://scispace.com/papers/assessment-of-cardiovascular-effects-in-diabetic-autonomic-1a5gfnoutr>. Acesso em: 09 abr. 2025.

EWING, David. J. Analysis of heart rate variability and other non-invasive tests with special reference to diabetes mellitus. In: BANNISTER, Roger; MATHIAS, Christopher. J. (Ed.). **Autonomic failure**. 3. ed. New York: Oxford, 1992. p. 312-333.

FELÍCIO, João Soares et al. Heart rate variability tests for diagnosing cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus in advanced stages of kidney disease. **Cardiovascular Diabetology**, v. 24, n. 1, dez. 2025. Disponível em: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-025-02666-z>. Acesso em: 09 out. 2025.

FREEMAN, Roy et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. **Clinical Autonomic Research**, n. 2, v. 2, p. 69-72, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21431947/>. Acesso em: 23 mar. 2025.

FREEMAN, Roy et al. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 72, n. 11, p. 11294 –1309, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190008/>. Acesso em: 10 fev. 2025.

FUKUDA Keiji et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. **Annals of Internal Medicine**, v. 121, n. 12, p. 953–959, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7978722/>. Acesso em: 09 abr. 2025.

GIBBONS, Christopher H.; CHESHIRE JR., William P.; FIFE, Terry D. Autonomic Testing: Model Coverage Policy. **American Academy of Neurology**, 2014. 10 p. Disponível em: https://www.aan.com/siteassets/home-page/tools-and-resources/practicing-neurologist-administrators/billing-and-coding/model-coverage-policies/14autonomicmodel_tr.pdf. Acessado em: 22 mar. 2025.

GOLDSCHLANGER Nora et al. Etiologic Considerations in the Patient With Syncope and an Apparently Normal Heart. **Archives of Internal Medicine**, v. 163, n. 2, p. 151–162, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12546605/>. Acesso em: 10 fev. 2025.

GRUBB Blair P. et al. Use of sertraline hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope in children and adolescents. **Journal of the American College of**

Cardiology. n. 24, v. 2, p: 490-494, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8034887/>. Acesso em: 23 mar. 2025.

GRUBB Blair P. Neurocardiogenic syncope and related disorders of orthostatic intolerance. **Circulation**, v. 111, n. 22, p: 2997-3006, jun. 2005. Acesso em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939833/>. Disponível em: 09 abr. 2025.

KAJI, L. et al. A profile of patients with postural tachycardia syndrome and their experience of healthcare in the UK. **British Journal of Cardiology**, v. 23, p. 1-6, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/312472140_A_profile_of_patients_with_postural_tachycardia_syndrome_and_their_experience_of_healthcare_in_the_UK. Acesso em: 22 mar. 2025.

LAWRENCE, Steven et al. Phenotyping autonomic neuropathy using principal component analysis. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 245, mar. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36525943/>. Acesso em: 10 fev. 2025.

LI, Z. et al. Associations between the severity of metabolic syndrome and cardiovascular autonomic function in a Chinese population. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 36, n. 11, p. 993-999, dez. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23770583/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

LIN, Kun et al. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 45, e8296, nov. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29137013/>. Acesso em: 09 abr. 2025.

LOW, Phillip A. Composite Autonomic Scoring Scale for Laboratory Quantification of Generalized Autonomic Failure. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 68, n. 8, p. 748-752, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8392653/>. Acesso em: 23 mar. 2025.

LOW Phillip A., VERNINO Steven, SUAREZ Guillermo. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. **Muscle Nerve**, v. 27, n. 6, p. 646-661, jun. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12766975/>. Acesso em: 23 mar. 2025.

LOW, Phillip A.; TOMALIA, Victoria A.; PARK, Ki Jong. Autonomic function tests: Some clinical applications. **Journal of Clinical Neurology (Korea)**, v. 9, n. 1, p.1-8, jan. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23346153/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

MAGDALINOU, Nadia; LEES, Andrew J.; ZETTERBERG, Henrik. Cerebrospinal fluid biomarkers in parkinsonian conditions: an update and future directions. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 85, n. 10, p. 1065-1075, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24691581/>. Acesso em: 10 fev. 2025.

MCDONALD, C. et. al. Postural tachycardia syndrome is associated with significant symptoms and functional impairment predominantly affecting young women: a UK perspective. **BMJ Open**, v. 4, n. 6, e004127-e004127, 2014. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/4/6/e004127>. Acesso em: 09 abr. 2025.

MELING, Sondre et al. The Composite Autonomic Symptom Score 31 Questionnaire: A Sensitive Test to Detect Risk for Autonomic Neuropathy. **Journal of Diabetes Research**, v. 2023, p. 1–9, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2023/444115>. Acesso em: 10 abr. 2025.

MILLER, Amanda J. et. al. Prevalence of hypermobile Ehlers-Danlos syndrome in postural orthostatic tachycardia syndrome. **Autonomic Neurosciense**, v. 224, p. 102637, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31954224/>. Acesso em: 05 jun. 2025.

PAFILI, Kalliopi et al. Simplified diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes using Ewing's battery. **Review of Diabetic Studies**, v. 12, n. 1–2, p. 213–219, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26676669/>. Acesso em: 09 abr. 2025.

PALMA, Jennifer A. et al. Emerging subspecialties in neurology: autonomic disorders. **Neurology**, v. 84, n. 10, p. e73–e75, 10 mar. 2015. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4352100/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

POP-BUSUI, Rodica et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. **Diabetes Care**, v. 40, n. 1, p. 136–154, jan. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27999003/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

POP-BUSUI, Rodica et al. Utility of using electrocardiogram measures of heart rate variability as a measure of cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetes patients. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 13, n. 1, p. 125–133, jan. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34309223/>. Acesso em: 10 fev. 2025.

RAMAGE Andrew G. Influence of 5-HT1A receptor agonists on sympathetic and parasympathetic nerve activity. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 15 (Suppl. 7), p. 75–85, 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1702490/>. Acesso em: 09 abr. 2025.

ROCHA, Eduardo Arrais et al. Dysautonomia: A forgotten condition — part I. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 4, p. 814–835, abr. 2021a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33886735/>. Acesso em: 10 fev. 2025.

ROCHA, Eduardo Arrais et al. Dysautonomia: A forgotten condition — part II. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 5, p. 981–998, maio 2021b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34008826/>. Acesso em: 05 jun. 2025.

 ROLIM, L. C. et al. Neuropatia autonômica cardiovascular diabética: fatores de risco, impacto clínico e diagnóstico precoce. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 90, n. 4, p. e24–e32, abr. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/JpqSHnMjfdKScgkWzs83MYk/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 23 mar. 2025.

ROLIM, Luiz Clemente; DE SOUZA José Sérgio Tomás; DIB Sérgio Atala. Tests for Early Diagnosis of Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Critical Analysis and Relevance. **Frontiers in Endocrinology (Lausanne)**, v. 4, p. 173, nov. 2013. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3822331/>. Acesso em: 09 abr. 2025.

ROMA, Maria et al. Postural tachycardia syndrome and other forms of orthostatic intolerance in Ehlers-Danlos syndrome. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 215, p. 89 – 96, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29519641/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

 SHARPEY-SCHAFER E. P. Effects of Valsalva's manoeuvre on the normal and failing circulation. **British Medical Journal**, v. 1, n. 4915, p. 693–695, 1955. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14351748/>. Acesso em: 09 abr. 2025.

 SHAW, B. H. et al. The face of postural tachycardia syndrome – insights from a large cross-sectional online community-based survey. **Journal of Internal Medicine**, v. 286, n 4, p. 438-448, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30861229/>. Acesso em: 10 fev. 2025.

SHELDON Robert S. et al. A proof of principle study of atomoxetine for the prevention of vasovagal syncope: the prevention of syncope trial VI. **Europace**, v. 21, n.11, p. 1733–41, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31538180/>. Acesso em: 23 mar. 2025.

SHY, G. Milton, DRAGER Glenn A. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathologic study. **Archives of Neurology**, v. 2, p. 511–527, may. 1960. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14446364/>. Acesso em: 05 jun. 2025.

SHIBAO, Cyndy et al. Hyperadrenergic Postural Tachycardia Syndrome in Mast Cell Activation Disorders. **Hypertension**, v. 45, n. 3, feb. 2005. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.hyp.0000158259.68614.40>. Acesso em: 05 jun. 2025.

SLETTEN, David M. et al. COMPASS 31: A refined and abbreviated composite autonomic symptom score. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 87, n. 12, p. 1196–1201, 2012. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3541923/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

SŁOMKO, Joanna et al. Autonomic phenotypes in chronic fatigue syndrome (Cfs) are associated with illness severity: A cluster analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 8, p. 1–15, ago. 2020. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32764516/>. Acesso em: 10 fev. 2025.

 SPALLONE, Vincenza et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 27, n. 7, p. 639-653, oct. 2011a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21695768/>. Acesso em: 09 abr. 2025.

SPALLONE, Vincenza et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. **Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases**, v. 21, n. 1, p. 69-78, Jan. 2011b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21247746/>. Acesso em: 05 jun. 2025.

SPALLONE, Vincenza. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: What is defined, what is new, and what is unmet. **Diabetes and Metabolism Journal**, v. 43, n. 1, p. 3-30, fev. 2019. Disponível em: Acesso em: 06 jun. 2025.

SUDO, Susumu Z. et al. Diabetes-Induced Cardiac Autonomic Neuropathy: Impact on Heart Function and Prognosis. **Biomedicines**, v. 10, n. 12, p. 3258. 15 dez. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36552014/>. Acesso em: 23 mar. 2025.

TANG, Zi-Hui et al. Bayesian estimation of cardiovascular autonomic neuropathy diagnostic test based on short-term heart rate variability without a gold standard. **BMJ Open**, v. 4, n. 10, e005096, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25287103/>. Acesso em: 06 jun. 2025.

TANNUS, Lucianne R. M. Neuropatia autonômica no diabetes: a importância de uma complicaçāo pouco investigada. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 14, n. 4, 30, p. 59-63, dez. 2015. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/revistahupe/article/view/20060>. Acesso em: 10 fev. 2025.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY; THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**, v. 93, p. 1043–1065, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8598068/>. Acesso em:

TAYLOR, Addison A. Autonomic control of cardiovascular function: clinical evaluation in health and disease. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 34, n. 5, p. 363-74, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7916351/>. Acesso em: 09 abr. 2025.

VAN CAUWENBERGH, Deborah et al. Malfunctioning of the Autonomic Nervous System in Patients With Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Literature Review. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 44, p. 516–526. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24601948/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

VERNINO, Steven et al. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. **The New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 12, p. 847–855, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10995864/>. Acesso em: 05 jun. 2025.

VERNINO, Steven. et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): State of the science and clinical care from a 2019 National Institutes of Health Expert Consensus Meeting - Part 1, **Autonomic Neuroscience**, v. 235, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34144933/>. Acesso em: 10 fev. 2025.

VINIK, Aaron I. et al. Diabetic autonomic neuropathy. **Diabetes Care**, v. 26, n. 5, p. 1553-1579, may 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12716821/>. Acesso em: 05 jun. 2025.

VINIK, Aaron I. et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A predictor of cardiometabolic events. **Frontiers in Neuroscience**, v. 27 n. 12, p. 591, ago. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30210276/>. Disponível em: 9 jan. 2025.

VINIK, Aaron I.; ZIEGLER, Dan. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Circulation**, v. 115, n. 3, p. 387-397, jan. 2007. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.106.634949>. Acesso em: 22 mar. 2025.

 Vns-micro - neuropathy analyzing system. Disponível em:
<https://neurosoft.com/en/catalog/hrv-analysis/VNS-micro>. Acesso em: 10 fev. 2025.

WANG, Ningshan et al. α -Synuclein in cutaneous autonomic nerves. **Neurology**, v. 81, n. 18, p. 1604–1610, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24089386/>. Acesso em:

WEINSTOCK, Leonard B. et al. Mast Cell Activation Syndrome: A Primer for the Gastroenterologist. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 66, n. 4, p. 965-982, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32328892/>. Acesso em: 23 mar. 2025.

ZIEGLER, Dan et al. Assessment of Cardiovascular Autonomic Function: Age-related Normal Ranges and Reproducibility of Spectral Analysis, Vector Analysis, and Standard Tests of Heart Rate Variation and Blood Pressure Responses. **Diabetic Medicine**, v. 9, n. 2, p. 166–175, 1992a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1563252/>. Acesso em: 10 out. 2024.

ZIEGLER, Dan et al. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. **Diabetic Medicine**. v. 9, n. 9, p. 806–814, 1992b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1473320/>. Acesso em: 10 out. 2024.

ZILLIOX Lindsay et al. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy: the Survey of Autonomic Symptoms. **Neurology**, v. 76, n. 12, p. 1099-1105, 22 mar. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21422460/>. Acesso em: 23 mar. 2025.