

Métodos Não-Lineares para Avaliar Mudanças na Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes com Diabetes Tipo 2

Nonlinear Methods to Assess Changes in Heart Rate Variability in Type 2 Diabetic Patients

Bhaskar Roy^{1,2} e Sobhendu Ghatak¹

Indian Institute of Technology¹, Índia; University of Connecticut, Farmington², CT, USA

Resumo

Fundamento: A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um importante indicador da modulação autonômica da função cardiovascular. A diabetes pode alterar a modulação autonômica danificando as entradas aferentes, dessa forma aumentando o risco de doenças cardiovasculares. Foram aplicados métodos analíticos não lineares para identificar os parâmetros associados com VFC indicativos de alterações na modulação autonômica da função cardíaca em pacientes diabéticos.

Objetivo: Analisamos as diferenças nos padrões da VFC entre pacientes diabéticos e controles saudáveis pareados por idade, utilizando métodos não-lineares.

Métodos: Plot de Poincaré Lagged, autocorrelação e análise de flutuação destendenciada foram aplicados para analisar a VFC em registros de eletrocardiograma (ECG).

Resultados: A análise do gráfico de Poincaré lagged revelou alterações significativas em alguns parâmetros, sugestivas de diminuição da modulação parassimpática. O expoente de flutuação destendenciada derivado de um ajuste em longo prazo foi maior que o expoente em curto prazo na população diabética, o que também foi consistente com a diminuição do *input* parassimpático. A função de autocorrelação do desvio dos intervalos inter-batimento exibiu um padrão altamente correlacionado no grupo de diabéticos em comparação com o grupo controle.

Conclusão: O padrão de VFC difere significativamente entre pacientes diabéticos e indivíduos saudáveis. Os três métodos estatísticos utilizados no estudo podem ser úteis para detectar o início e a extensão da neuropatia autonômica em pacientes diabéticos. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(4):317-327)

Palavras-chave: Frequência Cardíaca; Diabetes Mellitus Tipo 1; Sístole; Medidas, Métodos e Teorias; Estatística como Assunto.

Abstract

Background: Heart rate variability (HRV) is an important indicator of autonomic modulation of cardiovascular function. Diabetes can alter cardiac autonomic modulation by damaging afferent inputs, thereby increasing the risk of cardiovascular disease. We applied nonlinear analytical methods to identify parameters associated with HRV that are indicative of changes in autonomic modulation of heart function in diabetic patients.

Objective: We analyzed differences in HRV patterns between diabetic and age-matched healthy control subjects using nonlinear methods.

Methods: Lagged Poincaré plot, autocorrelation, and detrended fluctuation analysis were applied to analyze HRV in electrocardiography (ECG) recordings.

Results: Lagged Poincaré plot analysis revealed a decrease in the standard deviation of instantaneous beat-to-beat interval variability (SD1) and in the ratio of SD1 to the continuous long-term R-R interval variability (SD12) in the diabetic group, indicating a decrease in heart rate parasympathetic modulation. The detrended fluctuation exponent derived from long-term fitting was higher than the short-term one in the diabetic population, which was also consistent with decreased parasympathetic input. The autocorrelation function of the deviation of inter-beat intervals exhibited a highly correlated pattern in the diabetic group compared with the control group.

Conclusion: The HRV pattern significantly differs between diabetic patients and healthy subjects. All three statistical methods employed in the study may prove useful to detect the onset and extent of autonomic neuropathy in diabetic patients. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(4):317-327)

Keywords: Heart Failure; Diabetes Mellitus, Type 1; Systole; Measurements, Methods and Theories; Statistics as Topic.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Bhaskar Roy •

263 Farmington Avenue, Farmington, CT, 06030

E-mail: imbhaskarall@gmail.com, broy2@rics.bwh.harvard.edu

Artigo Recebido em 17/07/12, Revisado em 09/09/12, aceito em 26/04/13.

DOI: 10.5935/abc.20130181

Introdução

O ritmo cardíaco é dinamicamente regulado por sistemas de controle intrínsecos e extrínsecos, mantendo a homeostase. O principal controle extrínseco é fornecido pelo sistema nervoso autônomo. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma medida da flutuação no intervalo entre batimentos cardíacos sequenciais no ritmo sinusal, e reflete a regulação autonômica cardíaca¹⁻³. A diabetes leva à neuropatia autonômica⁴, interrompendo, assim, um importante componente da regulação cardiovascular e contribuindo para um aumento da incidência de doenças cardiovasculares em pacientes diabéticos, tais como ataque cardíaco, morte súbita cardíaca, e isquemia silenciosa⁵⁻⁸. O diagnóstico precoce de neuropatia autonômica diabética é difícil e os métodos de detecção disponíveis, por exemplo, os Testes de Ewing, são complicados e têm pouca sensibilidade e reprodutibilidade. Por outro lado, a análise da VFC é não-invasiva e os dados de entrada são facilmente obtidos através de eletrocardiograma (ECG)⁹⁻¹². No entanto, por causa da dinâmica não-linear do coração, o tempo convencional e os parâmetros de domínio da frequência da VFC podem não representar sempre as características não-estacionárias do ECG. Métodos não-lineares, como o *plot* de Poincaré, a análise de flutuação destendenciada (AFD), análise de tónus/entropia, e a análise de complexidade da FC são ferramentas recém-desenvolvidas para identificar padrões não-lineares dos dados do ECG¹³⁻¹⁸.

Nesse estudo, foram utilizados métodos analíticos não-lineares para avaliar as diferenças nos padrões da VFC entre indivíduos diabéticos e saudáveis. O objetivo deste estudo foi identificar novos parâmetros úteis para a detecção da desregulação autonômica em diabetes.

Métodos

O grupo de pacientes consistiu em 23 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 sem histórico de doenças cardíacas, neurológicas, psiquiátricas ou distúrbios de sono. Pacientes recebendo medicamentos que alteram o batimento cardíaco foram excluídos do estudo. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do *Indian Institution of Technology* (Instituto Indiano de Tecnologia), Kharagpur, Índia. Um total de 23 indivíduos saudáveis foi selecionado como grupo controle, utilizando os mesmos critérios de exclusão. Todos os participantes deram consentimento informado por escrito antes da inclusão no estudo. Os participantes foram instruídos a evitar café, álcool e exercícios físicos no dia anterior ao estudo. Um registro de 10 min do ECG foi feito nos pacientes em posição supina após um período de descanso de 15 min. Todos os eletrocardiogramas foram registrados em um período fixo do dia para evitar os efeitos das variações diurnas na VFC.

Foram utilizados para a análise estatística os pacotes de *software* Matlab e SPSS. Para a análise comparativa entre os grupos, os testes *t* não pareados foram aplicados quando apropriados. Outros métodos estatísticos são descritos individualmente em detalhes.

Plot de Poincaré

Um *plot* de Poincaré é um gráfico de dispersão de RR_n vs. RR_{n+1} onde RR_n é o tempo entre dois picos R sucessivos e RR_{n+1} é o tempo entre os dois picos R sucessivos seguintes. Quando o *plot* é ajustado pelo método de ajuste por elipses, a análise fornece três índices: o desvio-padrão da variabilidade instantânea do intervalo batimento a batimento (SD1), a variabilidade de longo prazo dos intervalos R-R contínuos (SD2), e a razão SD1/SD2 (SD12)¹⁵. No *plot* de Poincaré, SD1 é a largura e SD2 o comprimento da elipse. Além desse *plot* convencional (RR_{n+1} vs. RR_n), também usamos o *plot* de Poincaré generalizado com diferentes intervalos, incluindo o *plot* de Poincaré m-lagged (o *plot* de RR_{n+m} versus RR_n). Os valores de SD1 e SD2 foram calculados para lag = m a partir das relações

$SD1 = (\Phi(m) - \Phi(0))^{1/2}$ and $SD2 = (\Phi(m) + \Phi(0))^{1/2}$, onde a função de autocovariância $\Phi(m)$ é dada por

$$\Phi(m) = E[(RR_n - \overline{RR})(RR_{n+m} - \overline{RR})]$$

e \overline{RR} é a média de RR_n ¹⁴. Para o propósito do nosso estudo, definimos m em 1, 5 e 9. Em seguida, estendemos nossa análise para revelar a associação entre esses valores de desvio padrão (SD) e m usando a aproximação de Padé¹⁹. Partimos do pressuposto de uma forma simples da aproximação de Padé para valores de DP como a razão polinomial em M de grau um.

$$Y = \frac{a + bM}{c + dM} = \chi \frac{1 + \beta M}{1 + \gamma M} \quad (1)$$

Aqui, $Y = SD1, SD2$, ou $SD12$ e $\chi = a/c$. Os termos $\beta = b/a$ e $\gamma = d/c$ são os novos parâmetros desconhecidos. A fim de determinar se esses parâmetros têm valor na avaliação da saúde cardiovascular, consideramos a eq. (1) para o caso de "m". Nesse limite, a equação (1) pode ser aproximada para $Y = C + LM + QM^2$, onde a inclinação é $L = \chi(\beta - \gamma)$ e a curvatura é $Q = \chi\gamma$. A inclinação e curvatura do *plot* de DP vs. m foram determinados pelos parâmetros ajustados χ, β e γ .

Análise de Flutuação Destendenciada

Outro método analítico para avaliar a correlação de longo prazo na sequência de tempo R-R é baseado na AFD²⁰. A medida da correlação é dada pelo expoente de escala (α) da função de flutuação $F(\tau) \approx \tau^\alpha$. A função de flutuação $F(\tau)$ foi calculada como se segue. Para uma dada sequência de tempo $R(t_i)$, $t_i = i\delta t$, onde δt é o intervalo de tempo característico para a sequência e $i = 1, N$ é uma série de tempos integrados, $r(t_i)$ foi definido como $r(t_i) = \sum_{l=1}^i [R(t_l) - \langle R \rangle]$, $i = 1, N$, onde $\langle R \rangle$ é a média de $R(t_i)$. A série integrada foi dividida em segmentos de igual duração, $\tau = n\delta t$ e uma função linear utilizada para ajustar os dados em cada segmento. A função de flutuação $F(\tau)$ foi calculada como valor quadrático médio da flutuação em

relação à tendência linear, e o alfa foi obtido por ajuste dos dados a uma função de lei de potência. Foi observado que uma estimativa aceitável do dimensionamento do expoente alfa (a partir da AFD) pode ser obtida a partir da análise dos conjuntos de dados, com 256 ou mais amostras (equivalente a cerca de 3,5 min de dados RR em uma frequência cardíaca de 70 batimentos/min). Portanto, era esperado que a análise dos dados RR de um período de gravação de ECG de 10 min, fornecesse uma medida adequada do expoente de escala²¹. No entanto, o valor de alfa obtido a partir desse cálculo pode estar sob influência tanto da escala de curto prazo, refletindo o controle parassimpático, quanto da escala de longo prazo, refletindo o controle simpático e, portanto, pode falhar em distinguir por completo as influências parassimpática e simpática. Uma análise separada tanto da escala de curto prazo quanto da de longo prazo deve anular o efeito mútuo e revelar a variação exata da escala²². Assim, foram analisados os valores separados de alfa, α_s de curto prazo e α_l de longo prazo. Para o α_s foram incluídos 25 batimentos, enquanto para o α_l foram incluídos dados de 30 a N/4 batimentos.

Correlação entre as diferenças sucessivas do intervalo RR_n

A coerência do intervalo RR_n pode ser avaliada a partir do mapa de variação do intervalo:

$$rr_{n+1} = \frac{RR_{n+2} + RR_{n+1}}{(RR_n)} \quad \text{VS.} \quad rr_n = \frac{RR_{n+1} - RR_n}{(RR_n)}$$

onde $\langle RR_n \rangle$ é o intervalo médio. Espera-se que esse *plot* mostre a correlação entre a variabilidade dos três intervalos R-R consecutivos.

Autocorrelação da flutuação de RR_n

Exploramos a autocorrelação do desvio de RR_n da média $\langle RR_n \rangle$. A função de autocorrelação $C(m)$ de um indivíduo em particular foi calculada como

$$C(m) = \frac{\sum_{n=1}^N \Delta RR_{n+m} \Delta RR_n}{\sum \Delta RR_n^2}$$

onde o desvio é $\Delta RR_n = RR_n - \langle RR_n \rangle$ e N é o número total de intervalos RR_n .

Resultados

A frequência cardíaca média foi de $74,7 \pm 6,1$ batimentos/min para o grupo de diabéticos e $72,4 \pm 6,7$ batimentos/min para o grupo controle saudável. A média de idade do grupo de diabéticos foi de 46,3 anos (variação, 36-56 anos), e no grupo de controle foi de 47,4 anos (variação, 39-57 anos). Todos os indivíduos do estudo eram normotensos.

Na análise do *plot* de Poincaré, o gráfico de dispersão aumentou com o número de lag, gerando maior largura (SD1) e comprimento (SD2). O aumento incremental na

largura do *plot* RR_{n+m} vs. RR_n à medida que m aumentava foi menor no grupo de diabetes (Figura 1, D) do que no grupo controle (Figura 1, D). As diferenças nos valores de SD1, SD2, e SD12 entre o grupo de diabetes e o grupo controle foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$ para todos). Os valores de SD1 e SD12 foram mais elevados no grupo controle, enquanto o SD2 foi maior no grupo diabético. A diferença de SD12 aumentou com o número de lag (Figura 2).

Um excelente ajuste dos dados com a equação (1) (linha sólida na curva, $R^2 = 0,999$), foi encontrado com o conjunto de dados χ , β , γ listados na Tabela 1. Os valores de L e Q tal como obtidos pelo ajuste dos dados com a eq. (1) também são apresentados na Tabela 1. As características gerais mostraram que a inclinação (L) foi positiva, mas a curvatura (Q) negativa para todos os parâmetros e a curvatura foi quase uma ordem de grandeza menor do que a inclinação.

A partir da AFD, o valor médio de alfa para o grupo controle foi menor do que para o grupo de diabéticos ($0,88 \pm 0,17$ vs. $1,02 \pm 0,13$, $p < 0,001$) (Figura 3). Em indivíduos controle, α_s foi ligeiramente maior do que α_l ($1,01 \pm 0,14$ vs. $0,80 \pm 0,19$), enquanto α_l foi maior do que α_s para o grupo diabético ($\alpha_s = 1,09 \pm 0,17$; $\alpha_l = 1,18 \pm 0,19$). Quando α_s foi plotado contra α_l (Figura 4), a população diabética e não-diabética tenderam a formar dois grupos separados.

No *plot* de correlação, os pontos estavam agrupados em torno da origem para pacientes diabéticos. Em contrapartida, houve uma maior dispersão sobre a origem e mais assimetria no *plot* de indivíduos controle (Figura 5, ND1, ND2). A força da correlação do ritmo cardíaco foi estimada considerando a autocorrelação de flutuação no RR_n . Na Figura 6, são plotados resultados representativos de um paciente controle e de um paciente diabético. As funções de autocorrelação para pacientes diabéticos e controle foram distintas. Para diabéticos, a função de correlação $C(m)$ diminuiu lentamente (curva preta e verde na figura superior), com tempo de lag. A dependência do tempo ficou próxima da soma dos dois exponenciais com pequena amplitude sobreposta de oscilação de baixa frequência. Por outro lado, a $C(m)$ dos indivíduos saudáveis demonstrou uma queda mais rápida (exponencial) com a diminuição do tempo de correlação em comparação com os casos de diabetes. Para confirmar essa diferença no padrão de correlação entre os indivíduos controle e diabéticos, rearranjamos a série de tempo real do intervalo R-R usando o software Matlab e as funções de autocorrelação dos dados rearranjados (vermelho e azul para indivíduos 1 e 2, respectivamente) foram representados na Figura 6. As funções de autocorrelação dos dados rearranjados de todos os indivíduos (dois diabéticos e dois controles saudáveis) foram quase idênticas.

Também caracterizamos as propriedades da ΔRR_n pela função de distribuição de probabilidade $P(\Delta RR_n)$ (Figura 7). Para os pacientes diabéticos, a distribuição de probabilidade foi quase simétrica e poderia ser ajustada por uma função de Gauss ($R^2 = 0,93$) com largura = 0,023. Para indivíduos saudáveis, a distribuição de probabilidade P foi assimétrica com média positiva e largura maior = 0,036, como obtida através do ajuste de Gauss ($R^2 = 0,93$).

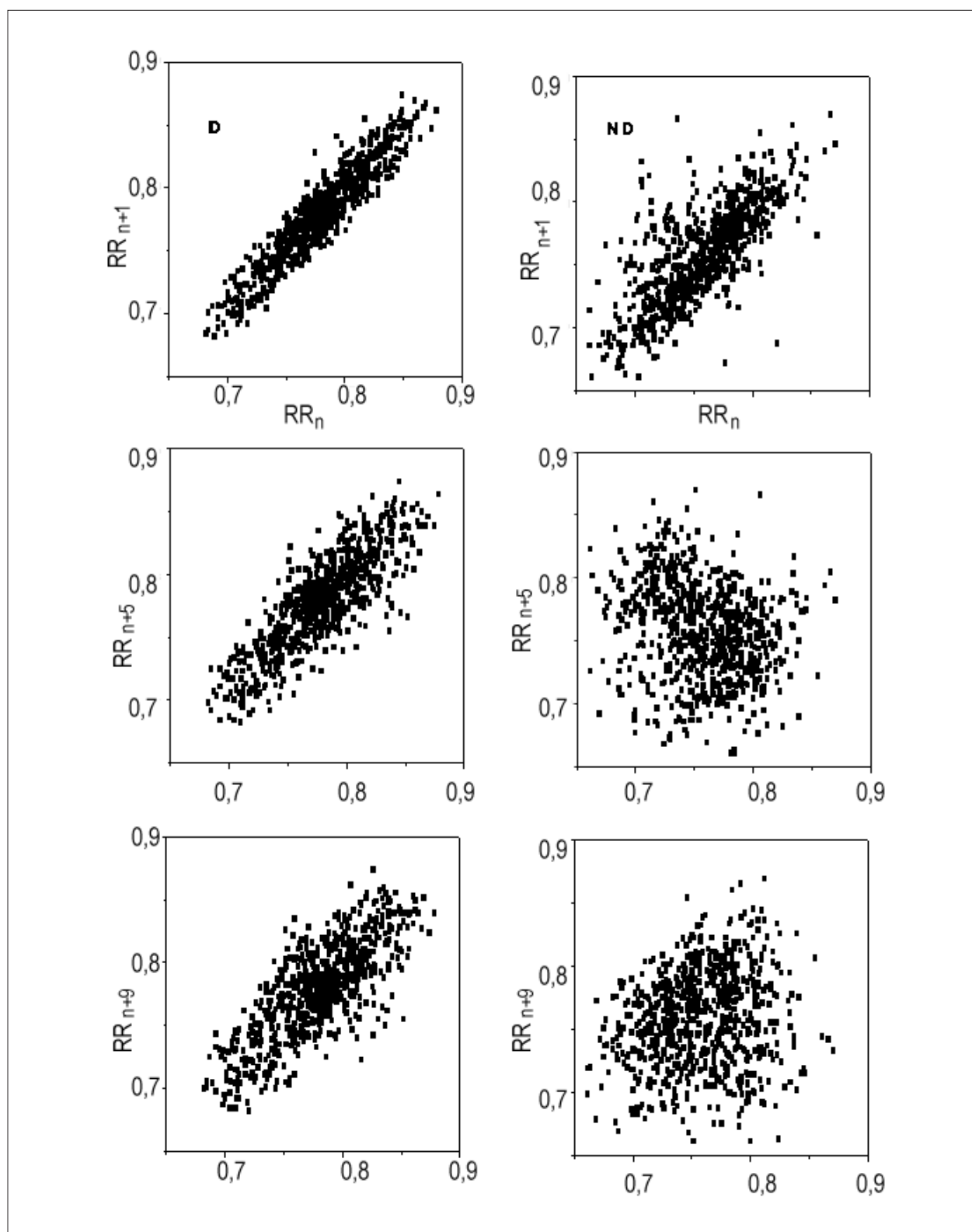


Figura 1 – Plot de Poincaré de RR_{n+m} vs. RR_n a partir de análises da VFC de um diabético (D, painéis à esquerda) e um indivíduo não diabético (ND, painéis à direita). No painel superior, o fator de lag $m = 1$, no painel central, $m = 5$ e, no painel inferior, $m = 9$. Note-se a maior dispersão nos indivíduos ND, particularmente quando o fator de lag é aumentado.

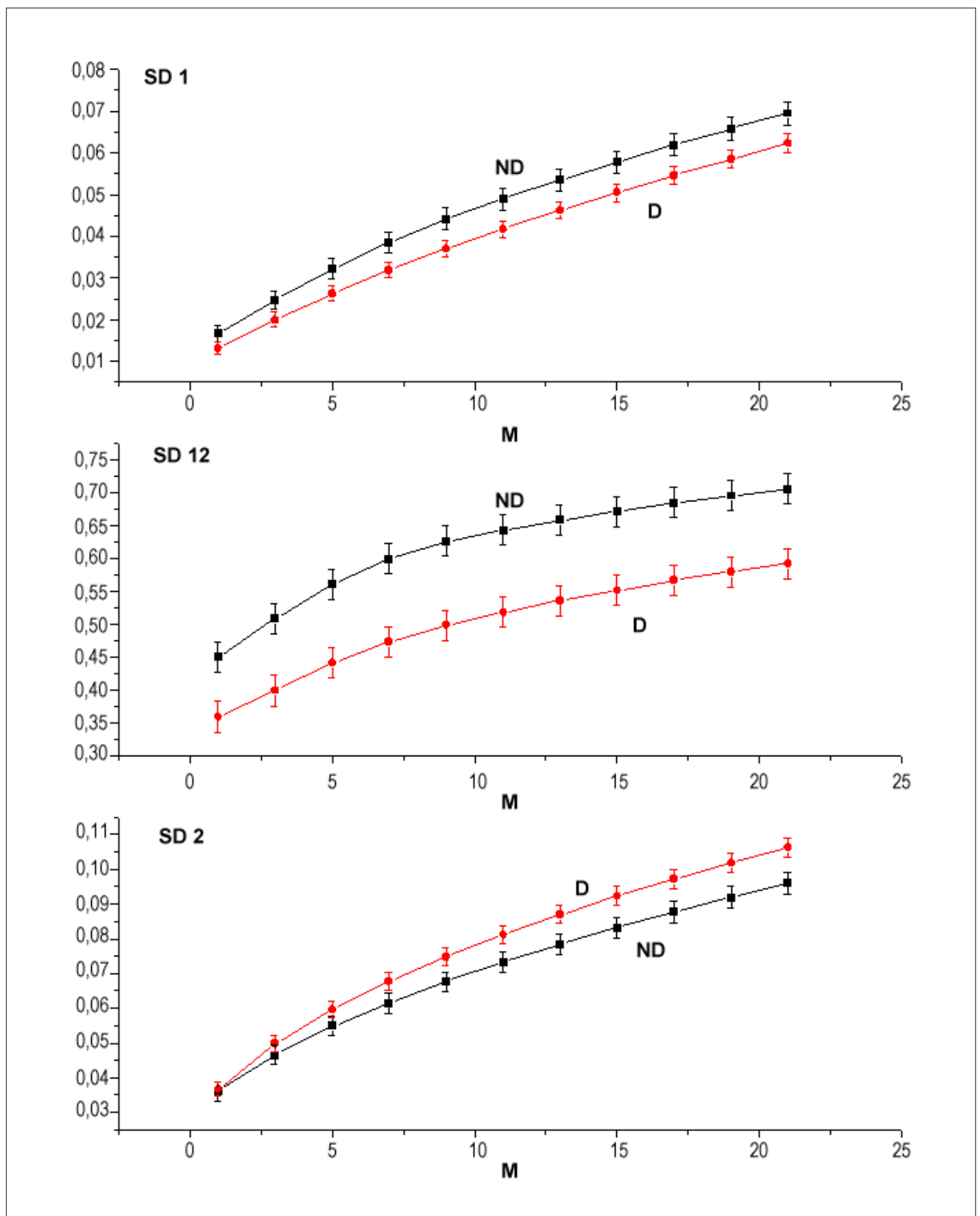


Figura 2 – Variação da média SD1 (painel superior), média SD2 (meio), e média SD12 (inferior) com o número lag m para o grupo diabético (D) e o não diabético (ND) (n = 23 indivíduos em cada grupo).

Tabela 1 - Os valores dos parâmetros χ , β , γ obtidos através do ajuste dos dados à equação. (1), bem como os respectivos valores R^2 . Os parâmetros L e Q são os coeficientes dos termos linear e quadrático na expansão de Y em termos de m. Os valores de χ , G e Q para SD1 e SD2 estão expressos em segundos

		$\chi \times 10^{-2}$	$\beta \times 10^{-2}$	$\gamma \times 10^{-2}$	$R^2 \times 10^{-2}$	$L \times 10^{-3}$	$-Q \times 10^{-4}$
SD1	ND	$1,3 \pm 0,03$	$39,1 \pm 2,0$	$3,2 \pm 0,2$	99,9	$4,7 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,2$
	D	$1,0 \pm 0,02$	$38,2 \pm 1,4$	$2,0 \pm 0,1$	99,9	$3,6 \pm 0,08$	$0,7 \pm 0,02$
SD2	ND	$3,2 \pm 0,06$	$20,3 \pm 1,1$	$3,5 \pm 0,2$	99,9	$5,4 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,2$
	D	$3,1 \pm 0,07$	$26,4 \pm 1,6$	$4,4 \pm 0,3$	99,9	$6,8 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,5$
SD12	ND	$40,2 \pm 0,5$	$25,0 \pm 1,8$	$12,2 \pm 0,9$	99,9	$51,3 \pm 6,4$	$62,7 \pm 2,4$
	D	$33,0 \pm 0,3$	$15,3 \pm 0,8$	$6,5 \pm 0,4$	99,9	$29,0 \pm 2,6$	$18,9 \pm 2,8$

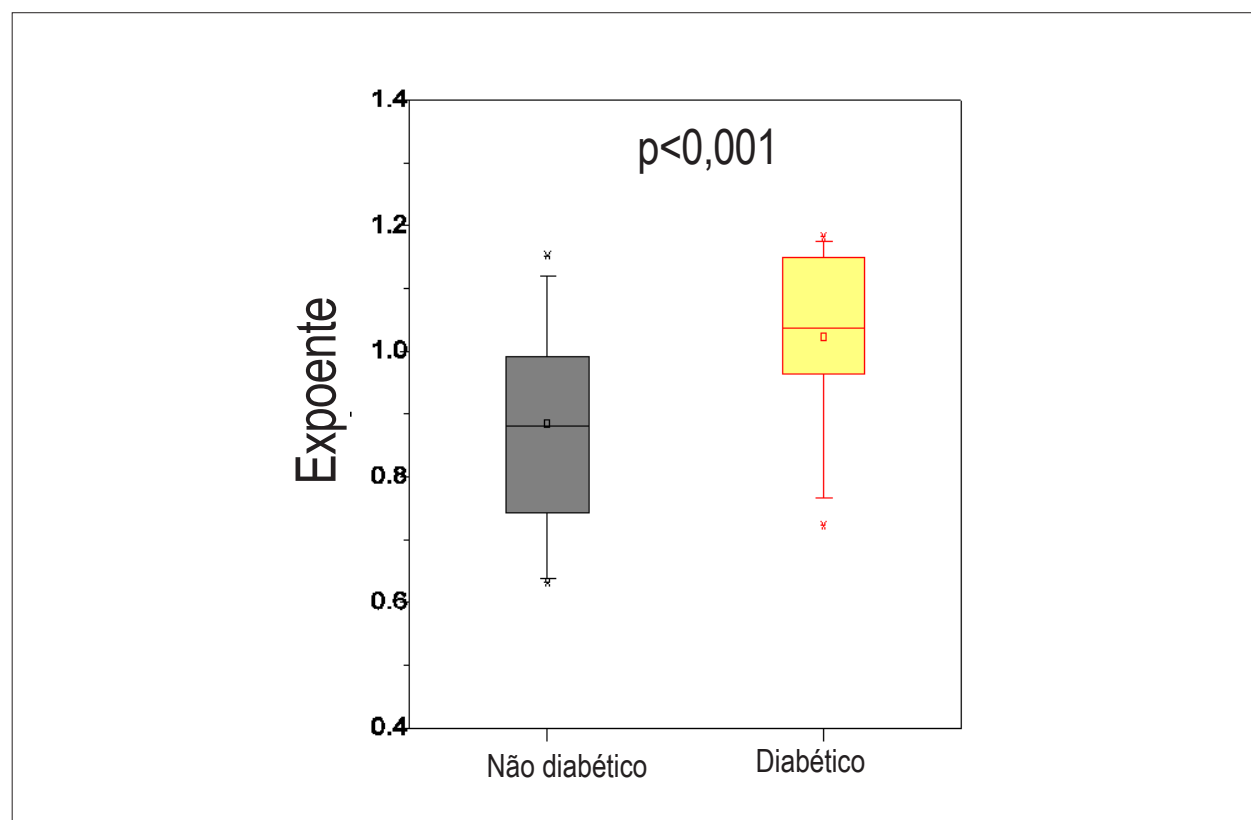


Figura 3 - Expoente α da AFD para indivíduos saudáveis (não diabéticos) e diabéticos.

Discussão

Encontramos diferenças marcantes no padrão de VFC entre indivíduos saudáveis de controle e indivíduos diabéticos por meio de análises não-lineares. Os pacientes foram pareados por idade média e frequência cardíaca de repouso, os dois principais determinantes da HRV²³, de modo que a diferença na distribuição iria refletir as mudanças na regulação cardiovascular resultantes apenas da condição diabética.

Várias modificações do *plot* simples de Poincaré têm sido propostas para revelar mais eficazmente as mudanças

nos padrões de HRV, incluindo o *plot* lagged. O conceito desse *plot* lagged surgiu do reconhecimento de que qualquer intervalo R-R pode influenciar até oito intervalos R-R subsequentes^{24,25}. Tem sido demonstrado que SD1 está correlacionado com a variabilidade de curto prazo da frequência cardíaca e é influenciado principalmente pela modulação parassimpática, enquanto SD2 é uma medida da variabilidade de longo prazo^{14,26} e reflete a ativação simpática. O SD1 menor em indivíduos diabéticos indica que a regulação parassimpática está enfraquecida pela doença, presumivelmente por neuropatia periférica,

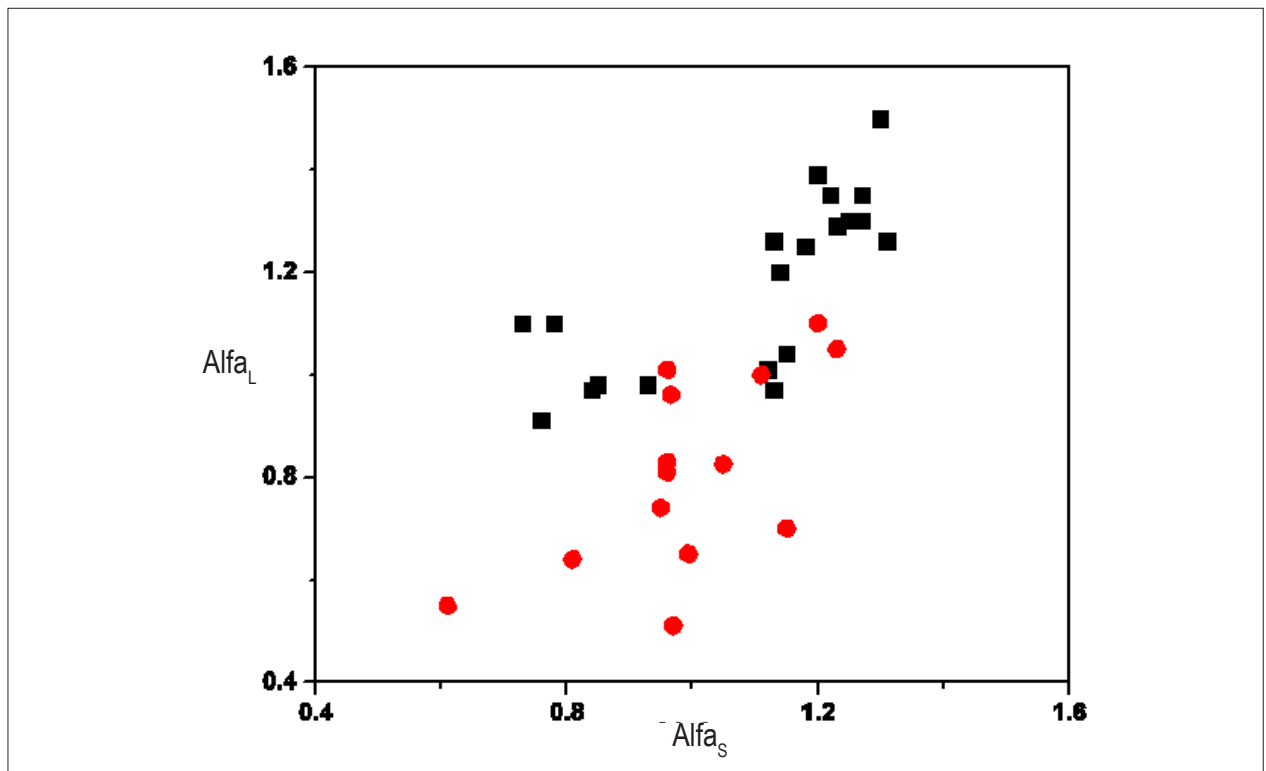


Figura 4 - Plot de dispersão do expoente de longo prazo da AFD (Alfa_L) vs alfa de curto prazo (Alfa_S) para indivíduos não-diabéticos (círculos vermelhos) e diabéticos (quadrados pretos).

enquanto que um SD2 maior em pacientes diabéticos indica aumento da variabilidade de longo prazo devido ao *input* compensatório simpático.

Os resultados da análise do *plot* de Poincaré são demonstrados pela inclinação (L) e curvatura (-Q) do *plot*. No grupo diabético, L e -Q para SD1 e SD12 foram menores, enquanto que os valores de L e -Q para SD2 foram maiores do que no grupo controle. A diferença em Q foi maior do que a diferença em L. Em particular, o valor de Q para SD12 no grupo controle foi > 3 vezes maior do que no grupo diabético. Baixos valores de curvatura são encontrados em pacientes com doenças cardiovasculares²⁴. Esses dados sugerem fortemente a diminuição da atividade parassimpática e influência excessiva da atividade simpática no coração diabético. Além disso, esse resultado fornece apoio indireto para a noção de que a maior influência simpática sobre a função cardiovascular está correlacionada com a morbidade cardíaca^{27,28}. Um SD12 aumentado é considerado um bom indicador da dinâmica de um coração saudável, e o valor mais baixo em pacientes diabéticos novamente sustenta um balanço simpático-vagal alterado em diabéticos.

Estudos anteriores usando AFD mostraram que $\alpha_s > \alpha_l$ em indivíduos saudáveis, enquanto que o inverso ocorreu em indivíduos com doença cardiovascular²⁰. Encontramos uma tendência semelhante no presente estudo, novamente confirmando o efeito adverso da diabetes no coração.

Na ausência de modulação externa, espera-se que o *plot* de correlação disperse-se próximo do ponto de origem,

enquanto o *input* aleatório produz uma distribuição uniforme. Observamos uma alta densidade de pontos em torno da origem com maior simetria em pacientes diabéticos em comparação com os controles. *Plots* de controles saudáveis eram de forma geral dispersos assimetricamente com grandes valores de RR_n . Esses resultados sugerem que os mecanismos de desaceleração e aceleração de FC em diferentes períodos de tempo estão substancialmente prejudicados em pacientes diabéticos.

A aplicação da autocorrelação à análise da VFC é uma idéia recente que considera a VFC como o resultado da interação entre os osciladores acoplados de várias frequências²⁹. O grau de autocorrelação pode também refletir sobre as escalas de tempo incorporadas dentro do padrão da VFC. Considera-se que cada uma dessas escalas de tempo do oscilador acoplado seja representada por uma interação do auto-oscilador isolado, interagindo com outros osciladores com diferentes funções fisiológicas¹⁸. A falta de queda exponencial em $C(m)$ indica a presença de um efeito de memória de longo prazo do estado diabético e sugere fortemente que os mecanismos para a variação de curto prazo na frequência cardíaca estão enfraquecidos ou ausentes nos pacientes diabéticos.

A análise da variabilidade da frequência cardíaca baseada na dinâmica não-linear tem se mostrado superior aos métodos convencionais para a identificação de alterações ocultas na modulação autonômica cardíaca em várias condições de doença. Estudos anteriores demonstraram diferenças nos *plots* de Poincaré, AFD

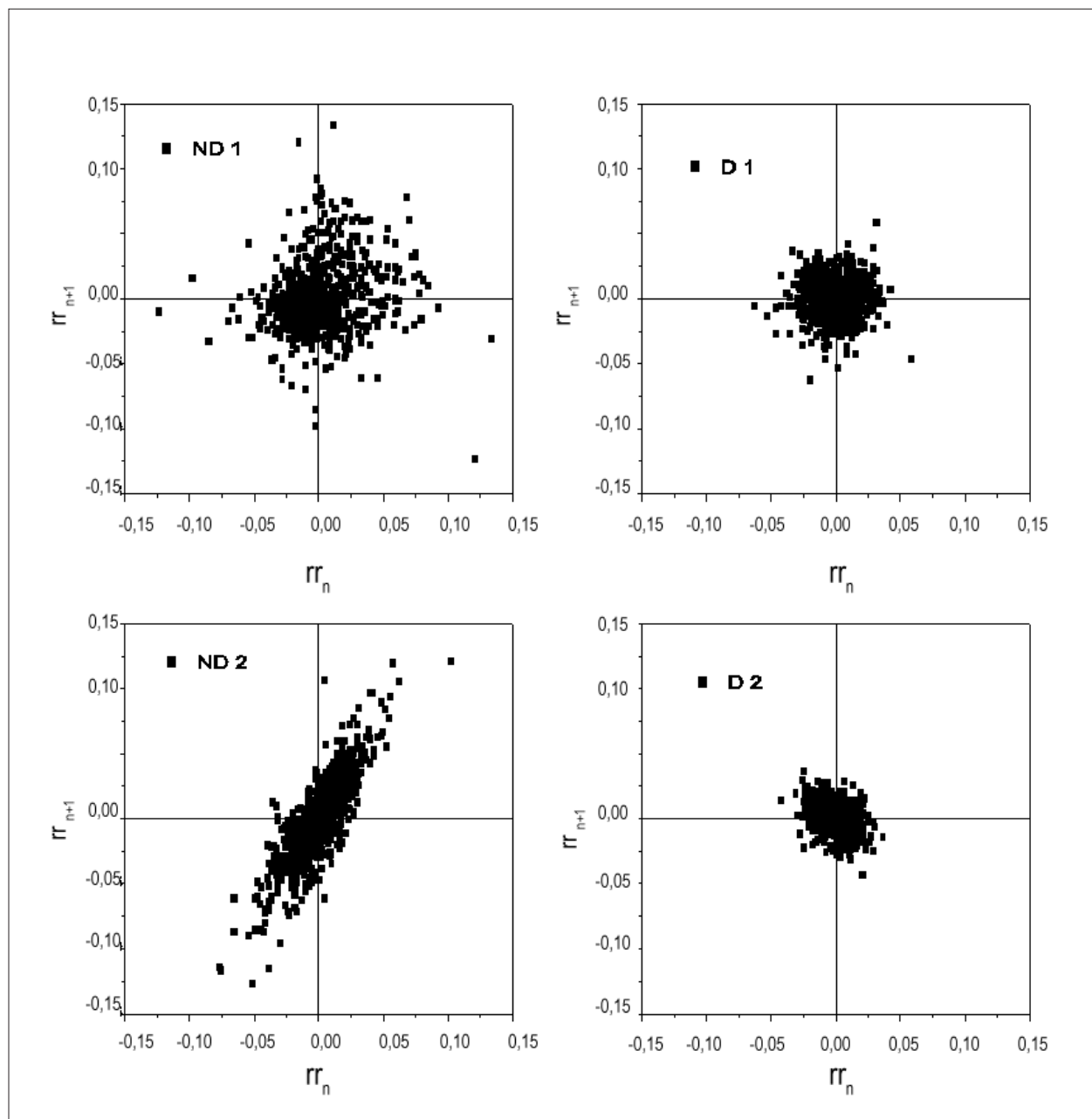


Figura 5 - Plot de rr_{n+1} e rr_n para dois indivíduos de cada grupo. Os indivíduos foram pareados por idade (1 de cada grupo com cerca de cinquenta e poucos anos, um de cada grupo com trinta e tantos anos). A quantidade rr_n é a diferença relativa entre RR_{n+1} and RR_n normalizada para a média RR_n de todos os intervalos.

e análises de amostra de entropia entre os corações de pacientes diabéticos e não diabéticos^{17,30}, embora muitas vezes essas diferenças não alcançassem significância estatística devido aos pequenos tamanhos das amostras¹⁷. Nosso estudo não só analisou um número maior de pacientes e controles, mas também usou várias ferramentas analíticas não-lineares, incluindo análise de *plot* de Poincaré, AFD e análise de autocorrelação para demonstrar as alterações na VFC causadas pela neuropatia diabética.

A principal limitação deste estudo é a população heterogênea de pacientes. A duração da doença no grupo de pacientes foi variável e muitos estavam recebendo diferentes medicamentos anti-diabéticos. Além disso, uma população de 23 pacientes pode ser suficiente para identificar as diferenças no padrão de VFC entre indivíduos diabéticos e não diabéticos saudáveis, mas um grupo muito maior de pacientes é necessário para confirmar os verdadeiros valores de diagnóstico e prognóstico dos parâmetros derivados a partir dos métodos analíticos. O próximo passo lógico é a análise intra-grupo em um grupo

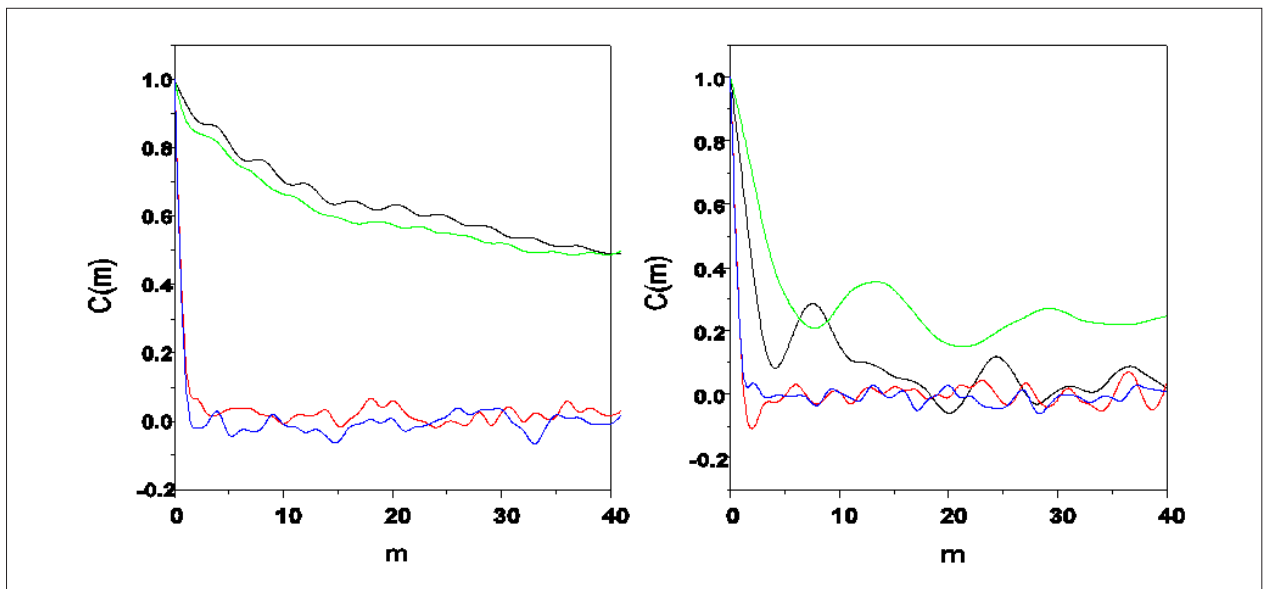


Figura 6 - Plot da função de correlação $C(m)$ com m para dois indivíduos diabéticos (D) (esquerda) e dois controles (ND). As curvas inferiores foram obtidas a partir de intervalos RRn rearranjados.

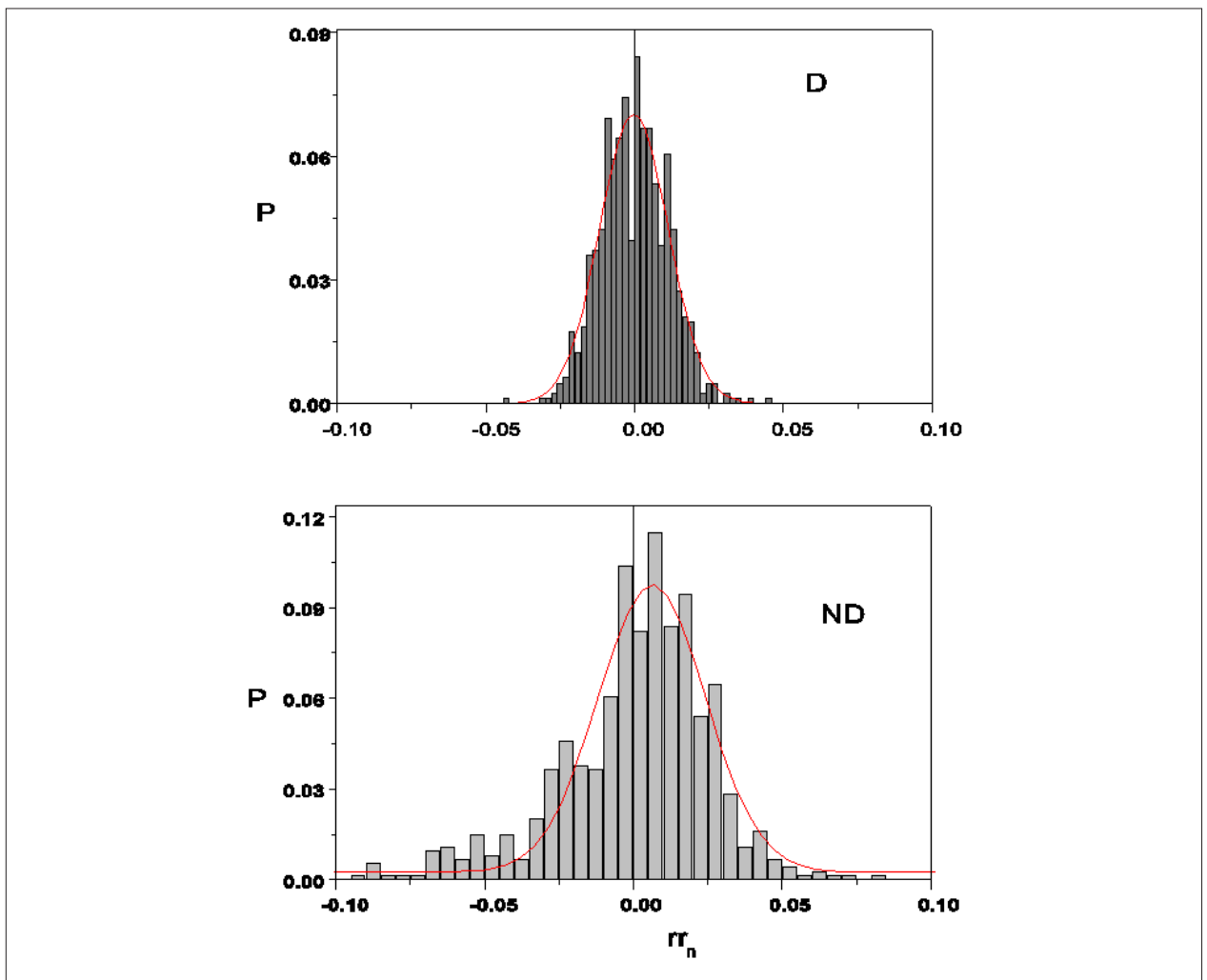


Figura 7 - Plot de distribuição de probabilidade P em função da rr_n para os dois grupos (painel superior painel é do grupo diabético e o inferior é do grupo de não diabéticos saudáveis). Curvas Gaussianas contínuas são ajustadas para as distribuições.

maior de pacientes diabéticos com duração da doença variável para avaliar as mudanças progressivas no padrão de VFC. Nosso estudo estabelece o potencial de métodos não-lineares de análise da variabilidade da frequência cardíaca para avaliar mudanças no padrão de VFC indicativo de doença cardiovascular, incluindo os efeitos associados com o diabetes mellitus.

Conclusões

Em resumo, nós mostramos a eficácia dos métodos de análise não-linear para estudar as diferenças no padrão de VFC entre pacientes diabéticos e controles pareados saudáveis. Também enfatizamos a novidade da análise de autocorrelação para avaliar as mudanças na regulação autonômica do coração diabético. Que seja de nosso conhecimento, essa é a primeira tentativa de distinguir a função cardíaca normal da função cardíaca diabética através da análise de autocorrelação. Acreditamos que esses métodos têm o potencial para identificar marcadores de diagnóstico e prognóstico para a neuropatia autonômica cardíaca em pacientes com diabetes.

Referências

1. Contreras P, Canetti R, Migliaro RE. Correlations between frequency-domain HRV indices and lagged Poincaré plot width in healthy and diabetic subjects. *Physiol Meas*. 2007;28(1):85-94.
2. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput*. 2006;44(12):1031-51.
3. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;94(11):2850-5.
4. Vinik IA, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
5. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2001;24(10):1793-8.
6. Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes*. 2002;51(12):3524-31.
7. Kataoka M, Ito C, Sasaki H, Yamaneb K, Kohno N. Low heart rate variability is a risk factor for sudden cardiac death in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;64(1):51-8.
8. Alina JK, Agata MG, Torzynska K, Kramer L, Sowinska A, Moczko J, et al. Diabetes abolishes the influence of revascularization on heart rate variability in patients with stable angina. Assessment by novel mathematical models. [abstract]. *J Electrocardiol*. 2007;40:532-533.
9. Ewing DJ, Martyn CM, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985;8(5):491-8.
10. Pagani M. Heart rate variability and autonomic diabetic neuropathy. *Diabetes Nutr Metab*. 2000;13(6):341-6.
11. Rolim LC, Sa JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):e24-31.
12. Spallone V, Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes*. 1997;46 Suppl 2:S67-76.
13. Tulppo MP, Makikallio TH, Takala TE, Seppanen T, Huikuri HV. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol*. 1996;271(1 Pt 2):H244-52.
14. Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Trans Biomed Eng*. 2001;48(11):1342-7.
15. Woo MA, Stevenson WC, Moser DK, Trelease RB, Harper RM. Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure. *Am Heart J*. 1992;123(3):704-10.
16. Khandokera AH, Jelinekb HF, Moritani T, Palaniswami M. Association of cardiac autonomic neuropathy with alteration of sympatho-vagal balance through heart rate variability analysis. *Med Eng Phys*. 2010;32(2):161-7.
17. Khandoker AH, Jelinek HF, Palaniswami M. Identifying diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy by heart rate complexity analysis. *Biomed Eng Online*. 2009;8:3.
18. Khovanov IA, Khovanova NA, McClintock PV, Stefanovska A. Intrinsic dynamics of heart regulatory systems on short time-scales: from experiment to modeling. [Cited on 2012 Jan 10]. Available from: <http://arxiv.org/PSache/arxiv/pdf/0912/0912:2237v1.pdf>.
19. Ghatak SK, Roy B, Choudhuri R, Bandopadhaya R. Modulation of autonomous nervous system activity by gyrosound stimulation; 2010. [Cited on 2012 Feb 20]. Available from: <http://arxiv.org/abs/1003.2075>
20. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*. 1995;5(1):82-7.
21. Coronado AV, Carpena P. Size effects on correlation measures. *J Biol Phys*. 2005;31(1):121-33.
22. Blazquez MT, Anguiano M, De Saavedra FA, Lallena AM, Carpena P. Study of the human postural control system during quiet standing using detrended fluctuation analysis. *Physica A: statistical Mechanics and its Applications*. 2009;388:1857-66.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Roy, B, Ghatak S.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

23. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1539-46.
24. Thakre TP, Smith ML. Loss of lag-response curvilinearity of indices of heart rate variability in congestive heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2006;6:27.
25. Lerma C, Infante O, Perez-Grovas H, Jose MV. Poincaré plot indexes of heart rate variability capture dynamic adaptations after haemodialysis in chronic renal failure patients. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2003;23(2):72-80.
26. Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Poincaré plot interpretation using a physiological model of HRV based on a network of oscillators. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(5): H1873-86.
27. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension: a moving target. *Am J Hypertens*. 1996;9(11):1135-1205.
28. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure: physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1747-62.
29. Stefanovska A, Bracic M. Physics of the human cardiovascular system. *Contemp Phys*. 1999;40:31-55.
30. Javorka M, Javorkova J, Tonhajzerova I, Calkovska A, Javorka K. Heart rate variability in young patients with diabetes mellitus and healthy subjects explored by Poincaré and sequence plots. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2005;25(2):119-27.