

## Variabilidade da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial Sistólica em Diabéticos com Diagnóstico Recente

*Heart Rate and Systolic Blood Pressure Variability on Recently Diagnosed Diabetics*

Anaclara Michel-Chávez, Bruno Estañol, José Antonio Gien-López, Adriana Robles-Cabrera, María Elena Huitraco-Duarte, René Moreno-Morales, Brayans Becerra-Luna

Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán, México Distrito Federal – Mexico

### Resumo

**Fundamento:** O diabetes afeta aproximadamente 250 milhões de pessoas no mundo. A neuropatia autonômica cardiovascular é uma complicação comum do diabetes que leva à hipotensão postural grave, intolerância ao exercício e aumento na incidência de infarto do miocárdio silencioso.

**Objetivo:** Determinar a variabilidade da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial sistólica (PAS) em pacientes diabéticos com diagnóstico recente.

**Métodos:** O estudo incluiu 30 pacientes com diabetes tipo 2 diagnosticado há menos de 2 anos e 30 controles saudáveis. Nós utilizamos o dispositivo Finapres® para medir durante cinco minutos a FC batimento-a-batimento e a pressão arterial (PA) em três condições experimentais: posição supina, em pé e durante respiração rítmica na frequência de 0,1 Hz. Os resultados foram analisados nos domínios do tempo e da frequência.

**Resultados:** Em relação à FC, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos valores da análise do domínio do tempo, especificamente em valores determinados a curto prazo, tais como o desvio-padrão dos intervalos NN (DPNN), a raiz quadrada da média das diferenças sucessivas (RQMDS) para a FC e o número de pares de NNs sucessivos que diferem em mais de 50 ms (pNN50). Não houve diferença significativa na análise da PA, mas houve uma dominância simpática nas três condições. A sensibilidade do barorreflexo (SBR) esteve diminuída em pacientes com diabetes de início recente, em comparação aos indivíduos saudáveis durante execução da manobra na posição ortostática.

**Conclusões:** Há uma diminuição na variabilidade da FC em pacientes com diabetes tipo 2 de início recente. Não foram observadas alterações na análise da PA na posição supina, mas a SBR apresentou mudança com a manobra em pé, provavelmente causada por hiperatividade simpática. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(3):276-284)

**Palavras-chave:** Frequência Cardíaca; Pressão Arterial; Diabetes Mellitus / diagnóstico; Complicações do Diabetes, Neuropatias Diabéticas.

### Abstract

**Background:** Diabetes affects approximately 250 million people in the world. Cardiovascular autonomic neuropathy is a common complication of diabetes that leads to severe postural hypotension, exercise intolerance, and increased incidence of silent myocardial infarction.

**Objective:** To determine the variability of heart rate (HR) and systolic blood pressure (SBP) in recently diagnosed diabetic patients.

**Methods:** The study included 30 patients with a diagnosis of type 2 diabetes of less than 2 years and 30 healthy controls. We used a Finapres® device to measure during five minutes beat-to-beat HR and blood pressure in three experimental conditions: supine position, standing position, and rhythmic breathing at 0.1 Hz. The results were analyzed in the time and frequency domains.

**Results:** In the HR analysis, statistically significant differences were found in the time domain, specifically on short-term values such as standard deviation of NN intervals (SDNN), root mean square of successive differences (RMSSD), and number of pairs of successive NNs that differ by more than 50 ms (pNN50). In the BP analysis, there were no significant differences, but there was a sympathetic dominance in all three conditions. The baroreflex sensitivity (BRS) decreased in patients with early diabetes compared with healthy subjects during the standing maneuver.

**Conclusions:** There is a decrease in HR variability in patients with early type 2 diabetes. No changes were observed in the BP analysis in the supine position, but there were changes in BRS with the standing maneuver, probably due to sympathetic hyperactivity. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(3):276-284)

**Keywords:** Heart Rate; Arterial Pressure; Diabetes Mellitus / diagnosis; Diabetes Complications; Diabetic Neuropathies.

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

Correspondência: Bruno Estañol •

Vasco de Quiroga 15, Delegación Tlalpan, CEP 14000. México, D.F.

E-mail: bestanol@hotmail.com

Artigo recebido em 10/10/2014; revisado em 10/02/2015; aceito em 18/03/15.

DOI: 10.5935/abc.20150073

## Introdução

As doenças cardiovasculares e o diabetes mellitus (DM) tipo 2 são as principais causas de morte no continente americano e causas comuns de incapacidade, morte prematura e gastos excessivos<sup>1</sup>.

A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) é uma forma comum de disfunção autonômica em pacientes com DM e está associada com anormalidades no controle da frequência cardíaca (FC), perda na sua variabilidade, redução na sensibilidade dos barorreceptores (SBR) e alterações tardias na dinâmica vascular<sup>2,3</sup>. Em cerca de 7% dos pacientes com DM de ambos os tipos (1 e 2), a NAC é detectada no momento do diagnóstico. O aumento anual na prevalência da NAC tem sido relatado em cerca de 6% no DM tipo 2<sup>4-7</sup>.

A prevalência de NAC confirmada (definida como anormalidade em pelo menos dois resultados cardiovasculares de FC) em estudos clínicos com populações não selecionadas, incluindo pacientes com DM tipo 1 e 2, varia de 16,6 a 20%<sup>5,8</sup>. Essa prevalência pode aumentar para 65% com o aumento da idade e duração do DM<sup>5,6</sup>. A NAC tem sido associada à taquicardia de repouso, hipotensão ortostática, intolerância ao exercício, aumento na incidência de isquemia assintomática, infarto do miocárdio e diminuição na taxa de sobrevivência após infarto do miocárdio<sup>3</sup>.

Em indivíduos saudáveis, a FC tem uma alta variabilidade no intervalo entre batimentos (IEB) que flutua com a respiração, aumentando durante a inspiração e diminuindo durante a expiração<sup>9</sup>. A variabilidade da FC (VFC) medida pela variabilidade do IEB em registros a curto ou longo prazo é representada, dependendo do tipo de processamento matemático, pela análise da VFC no domínio do tempo e da frequência (análise espectral)<sup>9,10</sup>.

Em registros realizados a curto prazo, componentes espectrais diferentes podem ser identificados de acordo com suas frequências em Hz. O componente de alta frequência (AF) é considerado uma área de influência vagal, enquanto que o de baixa frequência (BF) está sob influência do sistema simpático e sob certa influência vagal, embora influências do barorreceptor também tenham sido postuladas<sup>9</sup>.

Protocolos padronizados de estimulação autonômica (respiração, teste ortoclinostático, teste de *tilt*) no exame da análise espectral da VFC em registros obtidos a curto prazo impõem elementos de estresse para avaliação do nível e da reatividade dos sistemas simpático e parassimpático<sup>9</sup>.

O objetivo deste estudo foi determinar a FC batimento-a-batimento e a variabilidade da pressão arterial (PA) em pacientes com DM tipo 2 com menos de dois anos de diagnóstico e comparar os resultados com a variabilidade desses parâmetros em indivíduos saudáveis.

## Método

Estudo descritivo, transversal, proletoivo, comparativo e não randomizado, desenvolvido com indivíduos de ambos os sexos, incluindo 30 diabéticos com menos de dois anos de diagnóstico e 30 indivíduos saudáveis entre 30 e 60 anos.

Os indivíduos com DM foram identificados a partir de um protocolo de acompanhamento de uma coorte de pacientes com resistência à insulina. Durante o seguimento desses pacientes, um teste oral de tolerância à glicose (75 gramas) era realizado periodicamente, e quando os resultados confirmavam o diagnóstico de DM, o paciente era convidado a participar do estudo. Exames de urina foram realizados para descartar proteinúria e dano renal, enquanto que testes de velocidade de condução nervosa foram realizados para descartar neuropatia periférica. Esses estudos foram realizados para avaliar os danos a esses órgãos causados por hiperglicemia de longa evolução. Por fim, os pacientes precisavam ter um exame de fundoscopia normal realizado por um neurologista certificado para descartar retinopatia diabética no momento do estudo. Essas variáveis foram tomadas como parâmetros de controle para garantir que o DM não era de longa evolução.

A doença aterosclerótica vascular periférica foi excluída em todos os pacientes com base em uma espessura da camada íntima-média da carótida abaixo de 0,685 mm (0,659-0,691mm). Esse é o intervalo estabelecido pelo estudo CARMELA (2011) para a idade máxima dos pacientes incluídos em nosso estudo (60 anos)<sup>11</sup>.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição e esteve em conformidade com a declaração de Helsinki. Antes da realização dos testes, cada participante assinou um termo de consentimento informado.

Antes do estudo, os pacientes apresentavam nível de glicemia capilar entre 60mg/dL e 200mg/dL. Solicitamos aos participantes de ambos os grupos que evitassem qualquer substância estimulante 24 horas antes do estudo e que tivessem pelo menos 8 horas de sono na noite anterior. Nós excluimos pacientes com doenças subjacentes com componentes autonômicos ou de qualquer outra natureza que pudessem alterar os resultados do teste.

Utilizamos o Finometer® (Finapres®, Holanda) para medir as duas variáveis de interesse – PA e IEB – durante três manobras registradas por cinco minutos cada uma:

1. Posição supina.
2. Levantar após um minuto de estabilização.
3. Respiração rítmica de 6 ciclos por minuto, com ritmo determinado eletronicamente.

Os dados obtidos com a série temporal de IEB em milissegundos e a PA sistólica (PAS) em mmHg (para cada batimento do coração) nas três manobras foram analisados por meio de diagrama temporal, histograma, autorregressão automática e transformada rápida de Fourier.

Artefatos ou batimentos prematuros foram eliminados manualmente da série de tempo e a análise estatística foi realizada no domínio do tempo e da frequência com o software SPSS. Obtivemos a média, desvio-padrão (DP), erro padrão e coeficiente de variação para o domínio do tempo. Com uso do Beatscope (programa próprio do Finometer® para extrair as séries de tempo do IEB em ms e PA em mmHg), as séries de tempo foram transferidas para o Excel para avaliação estatística. Para a análise espectral, utilizamos o SPSS, MatLab, Kubios e Nevrokard. O nível de significância estatística foi fixado em  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação às variáveis idade, gênero, PAS e glicemia de jejum (Tabela 1). O índice de massa corporal (IMC) foi ligeiramente maior no grupo de pacientes diabéticos em relação ao grupo controle.

Nenhum dos pacientes apresentou alteração nas velocidades de condução de nervos periféricos motor ou sensorial, respostas F ou reflexos H. Respostas simpáticas cutâneas estiveram presentes com latências e amplitudes normais.

A primeira manobra consistiu em colocar o paciente na posição supina durante 5 minutos após 1 minuto de estabilização. Nos indivíduos saudáveis, a FC e a PA apresentaram variabilidade relativamente baixa, sem mudanças repentinas nas frequências (Figura 1A). Isto ocorreu devido ao fato de que a variabilidade observada nessa posição é atribuída exclusivamente à respiração. Pacientes com DM inicial (Figura 1B) apresentaram uma variabilidade da FC discretamente inferior em comparação aos indivíduos do grupo controle. Além disso, a PA relacionada às mudanças corporais durante a posição supina esteve ligeiramente diminuída.

A segunda manobra consistiu em pedir aos participantes que ficassem em pé após 5 minutos de repouso na posição supina. Imediatamente após levantarem-se, a PA diminuiu e a FC aumentou em consequência da ação barorreceptora. Essas variáveis retornaram aos níveis basais em aproximadamente 30 segundos, atingindo seu ponto mais alto em 15 segundos. Isso foi documentado como a razão 15/30 ou escore de Ewing, um fenômeno fisiológico normal.

A respiração rítmica foi realizada com auxílio de um metrônomo visual com inspiração de 5 segundos e exalação de 5 segundos, durante 5 minutos de registro. Essa manobra resultou em gráficos mais regulares com variações mais amplas da PA e da FC, mostrando integridade do barorreflexo em ambos os casos. No entanto, houve novamente uma baixa variabilidade nos indivíduos diabéticos em comparação aos saudáveis.

Ao realizarmos a análise numérica, obtivemos valores pontuais que permitiram a comparação das variáveis estabelecidas para os nossos objetivos.

Os valores da FC na posição supina estão resumidos na Tabela 2.

Embora não tenha havido diferença na média da FC em batimentos por minuto entre os dois grupos, houve diferenças significativas no DP dessas médias, no DP dos intervalos NN (DPNN), na raiz quadrada da média das diferenças sucessivas (RQMDS) e na porcentagem de NN50 (pNN50). Em todos os casos os valores foram maiores em indivíduos saudáveis em comparação aos controles, refletindo uma maior variabilidade no grupo controle. Quando a potência total (PT) e seus componentes – BF e AF – foram analisados, os valores foram significativamente mais elevados em indivíduos saudáveis, com predominância de BFs. Após normalização desses dados, nós não encontramos nenhuma diferença entre os grupos.

A Tabela 3 resume os dados obtidos para a FC na posição em pé.

O estímulo da mudança de posição gerou alterações na FC, com diferenças apenas no DP, DPNN, RQMDS e pNN50, com valores mais altos para os indivíduos controle. Na PT, observamos que as proporções mostradas Tabela anterior foram mantidas. No entanto, ocorreram valores globais ligeiramente superiores, com predomínio de BF tanto em valores absolutos como em unidades normalizadas (un).

A Tabela 4 mostra a FC durante respiração rítmica de 6 ciclos por minuto. Durante essa manobra, repetiram-se os mesmos achados encontrados nas posições supina e em pé, confirmando a diminuição nos valores do DP, DPNN, RQMDS e pNN50 como resultado de uma menor variabilidade a curto prazo em diabéticos.

Na análise espectral, encontramos uma PT significativamente mais alta nos indivíduos saudáveis em comparação aos diabéticos. Nota-se que as BFs foram superiores tanto em valores pontuais em ms<sup>2</sup> como em un, em comparação com os obtidos nas posições em pé e supina. A análise espectral em relação à predominância de BF ou AF sugere um predomínio simpático ou parassimpático.

Tabela 1 – Variáveis demográficas

Variável	Diabéticos n = 30	Saudáveis n = 30	p
Idade	40,5 (38-48)	39 (35-42)	0,065
Mulher	14 (46%)	14 (46%)	1
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,01 (25,8-29,38)	25,95 (24,5-27,36)	0,006
PAS (mmHg)	117 (109-120)	110 (110-120)	0,94
Glicemia de jejum (mg/dL)	99,33 (82-105)	79,12 (72-83)	0,66
<b>Espessura da camada íntima-média (mm)</b>			
Direita	0,56 (0,53-0,66)	-	-
Esquerda	0,57 (0,54-0,66)	-	-
Meses do diagnóstico	10,8	-	-
Método de diagnóstico para o DM2 (TOTG)	30 (100%)	-	-

IMC: Índice de massa corporal; PAS: Pressão arterial sistólica; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; TOTG: Teste oral de tolerância à glicose.

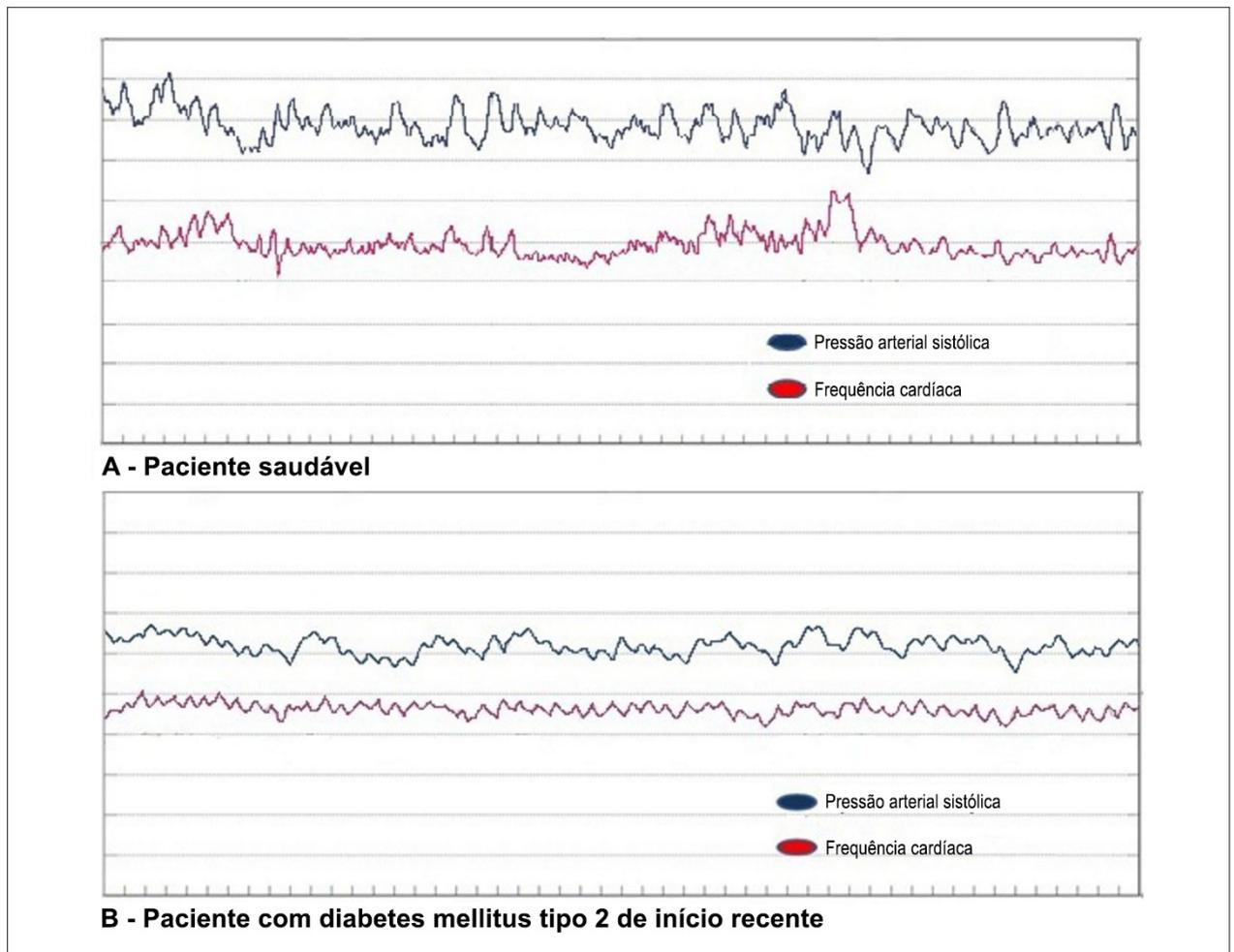


Figura 1 – Histograma na posição supina.

Tabela 2 – Frequência cardíaca na posição supina

	Diabetes	Controle	p
FC (média)	67,3 ± 1,69	66,71 ± 1,77	0,82
FC (DP)	2,5 ± 0,15	3,61 ± 0,26	< 0,01
DPNN (ms)	28,9 (25,6-37,1)	43,6 (31,6-53,9)	< 0,01
RQMDS (ms)	24,55 (20-30,7)	24,3 (24,3-50,5)	0,03
pNN50 (%)	3,55 (0,7-11,2)	9,5 (1,3-33,5)	0,04
PT (ms <sup>2</sup> )	717 (530-1289)	1324,5 (803-2854)	< 0,01
BF (ms <sup>2</sup> )	175,5 (110-305)	302 (327-620)	0,01
AF (ms <sup>2</sup> )	215 (70-278)	299 (186-712)	0,01
BF (un)	58,8 ± 17,66	48,96 ± 18,35	0,31
AF (un)	46,2 ± 17,66	51,03 ± 18,41	0,31

FC: Frequência cardíaca; DP: Desvio-padrão; DPNN: Desvio-padrão de intervalos NN; RQMDS: Raiz quadrada da média de diferenças sucessivas; NN50: Número de pares de NNs sucessivos que diferem em mais de 50 ms; pNN50: Proporção de NN50 dividido pelo número total de NNs; PT: Potência total; BF: Baixa frequência; AF: Alta frequência; un: Unidades normalizadas.

**Tabela 3 – Frequência cardíaca na posição em pé**

	Diabetes	Controle	p
FC (média)	75,78 ± 11,41	78,5 ± 10,93	0,35
FC (DP)	3,14 ± 0,93	5,22 ± 1,91	< 0,01
DPNN (ms)	31,25 (23,6-41,1)	47,05 (32,6-62)	< 0,01
RQMDS (ms)	20,5 (13,7-24,1)	26,05 (21,8-34,5)	< 0,01
pNN50 (%)	1,55 (0-3,6)	5,25 (1,9-14,6)	< 0,01
PT (ms2)	785 (409-1270)	2030,5 (938-3026)	< 0,01
BF (ms2)	199 (122-388)	551,5 (357-1130)	< 0,01
AF (ms2)	124 (64-210)	322,5 (229-542)	< 0,01
BF (un)	63,27 ± 18,64	61,19 ± 20,59	0,69
AF (un)	36,77 ± 18,64	38,8 ± 20,59	0,69

FC: Frequência cardíaca; DP: Desvio-padrão; DPNN: Desvio-padrão de intervalos NN; RQMDS: Raiz quadrada da média de diferenças sucessivas; NN50: Número de pares de NNs sucessivos que diferem em mais de 50 ms; pNN50: Proporção de NN50 dividido pelo número total de NNs; PT: Potência total; BF: Baixa frequência; AF: Alta frequência; un: Unidades normalizadas.

**Tabela 4 – Frequência cardíaca durante respiração rítmica**

	Diabetes	Controle	p
FC (média)	70,51 ± 7,43	70,22 ± 10,31	0,91
FC (DP)	4,78 ± 1,82	7,44 ± 7,44	< 0,01
DPNN (ms)	54,7 (44,4-72,3)	86,65 (68-86,65)	< 0,01
RQMDS (ms)	28,45 (19,8-42,1)	51,5 (41,2-77,9)	< 0,01
pNN50 (%)	8,4 (1,2-20,2)	30 (16-46,5)	< 0,01
PT (ms2)	2966,5 (1510-4815)	7406 (3612-12.098)	< 0,01
BF (ms2)	2136,5 (963-3663)	6454 (2363-9527)	< 0,01
AF (ms2)	243 (65-431)	640 (320-1389)	< 0,01
BF (un)	90,7 (84,4-94,2)	88,05 (84-91,4)	0,379
AF (un)	9,3 (5,8-15,6)	11,95 (8,6-16)	0,340

FC: Frequência cardíaca; DP: Desvio-padrão; DPNN: Desvio-padrão de intervalos NN; RQMDS: Raiz quadrada da média de diferenças sucessivas; NN50: Número de pares de NNs sucessivos que diferem em mais de 50 ms; pNN50: Proporção de NN50 dividido pelo número total de NNs; PT: Potência total; BF: Baixa frequência; AF: Alta frequência; un: Unidades normalizadas.

Na posição supina, não encontramos diferenças nos parâmetros da PAS (Tabela 5).

Durante a manobra em pé (Tabela 6), a média da PAS e a razão máxima/mínima de pressão foram maiores nos pacientes diabéticos quando comparados aos indivíduos saudáveis. Não houve diferença no DP da PAS entre os grupos. Apesar desse achado, a PT foi maior nos indivíduos controle do que nos pacientes diabéticos, havendo predominância de BF.

Os resultados da análise da PAS com a respiração rítmica estão resumidos na Tabela 7. Nessa análise, persiste a predominância de pressões mais elevadas em pacientes diabéticos, assim como valores máximos e mínimos de PAS. No entanto, e em contraste com a Tabela anterior, não houve significância estatística para a PT e para seus componentes BF e AF.

A SBR expressa a sensibilidade na resposta do IEB ao aumento ou redução da PAS. Observamos uma diferença significativa na SBR na posição em pé, que foi menor no grupo diabético comparado com o obtido no grupo controle.

## Discussão

Durante a fase subclínica inicial, a NAC é detectada através de anormalidades nos domínios da frequência e do tempo da análise espectral da VFC e nos testes da SBR. Essas anormalidades podem estar presentes no momento do diagnóstico do DM<sup>12</sup>. A NAC progride e a desnervação parassimpática é seguida por uma compensação simpática, resultando em testes anormais de reflexo autonômico cardíaco, seguido de NAC sintomática. Na fase de desnervação simpática dos vasos sanguíneos, a disfunção autonômica correlaciona clinicamente com hipotensão

Tabela 5 – Pressão arterial sistólica na posição supina

	Diabetes	Controle	p
PAS (média)	116,27 ± 22,01	107,79 ± 10,37	0,06
PAS (DP)	4,43 (3,50-5,95)	4,99 (3,46-5,80)	0,73
PAS (max)	130,83 ± 24,35	124,2 ± 15,48392	0,22
PAS (min)	105,2 ± 23	96,26667 ± 13,34924	0,09
PT (mmHg2)	4791,3 (3192-7207,5)	5920,8 (3074,9-8881,7)	0,44
BF (mmHg2)	1360,8 (1095,5-2724,7)	1971,65 (1006,1-3508,3)	0,45
AF (mmHg2)	216,31 (118,06-536,68)	310,069 (204,90-428,18)	0,38

PAS: Pressão arterial sistólica; DP: Desvio-padrão; PT: Potência total; BF: Baixa frequência; AF: Alta frequência.

Tabela 6 – Pressão arterial sistólica na posição em pé

	Diabetes	Controle	p
PAS (média)	123,19 ± 30,09	107,84 ± 12,99	0,01
PAS (DP)	5,33 (4,25-6,53)	5,63 (4,42-7,14)	0,75
PAS (max)	140,2 ± 32,79	123,86 ± 4,79	0,01
PAS (min)	107,73 ± 29,45	92,33 ± 15,14	0,01
PT (mmHg2)	2966,5 (1510-4815)	7406 (3612-12.098)	< 0,01
BF (mmHg2)	2136,5	6454 (2363-9527)	< 0,01
AF (mmHg2)	243 (65-431)	640 (320-1389)	0,20

PAS: Pressão arterial sistólica; DP: Desvio-padrão; PT: Potência total; BF: Baixa frequência; AF: Alta frequência.

Tabela 7 – Pressão arterial sistólica com respiração rítmica

	Diabetes	Controle	p
PAS (média)	128,55 ± 27,98	113,83 ± 15,43	< 0,01
PAS (DP)	7,4 (5,8-8,2)	6,7 (5,82-7,53)	0,30
PAS (max)	147,16 ± 29,2	132 ± 16,87	< 0,01
PAS (min)	108,8 ± 28,09	97 ± 16,26	0,04
PT (mmHg2)	11.244 ± 8.027,5	10.770 (7.890-14.281)	0,66
BF (mmHg2)	7.450,6 (4.607,2-12.095)	6.843,75 (4.662,3-9.817,4)	0,41
AF (mmHg2)	723,06 (301,28-907,92)	632,27 (414,05-883,69)	0,77

PAS: Pressão arterial sistólica; DP: Desvio-padrão; PT: Potência total; BF: Baixa frequência; AF: Alta frequência.

postural<sup>12</sup>. A progressão temporal é incerta, mas estima-se que muitos pacientes com NAC subclínica desenvolvam características de acometimento cardíaco no prazo de 5 anos do desenvolvimento de anormalidades em parâmetros dos domínios da frequência e do tempo<sup>13</sup>.

Ziegler e cols.<sup>14</sup> mostraram em uma metanálise que há um aumento da mortalidade entre pacientes diabéticos com neuropatia autonômica em comparação àqueles sem essa neuropatia. A taxa de risco para isquemia miocárdica silenciosa no grupo com neuropatia autonômica foi de 1,96 (1,53–2,51;  $p < 0,001$ ). Além disso, ao analisarem a

mortalidade de 2.900 indivíduos, o risco relativo de morte em pacientes com DM e neuropatia autonômica foi de 2,14 (1,83–2,51;  $p < 0,0001$ )<sup>14</sup>. Esses dados são de grande importância e sugerem que testes autonômicos devam ser parte integral na abordagem de todos os diabéticos.

Embora esses estudos tenham sido conduzidos com pacientes diabéticos, a maioria foi realizada em pacientes com pelo menos 5 anos de evolução ou com doenças crônicas tais como neuropatia periférica, nefropatia e retinopatia<sup>15</sup>. Tem sido sugerido que o indicador mais precoce de neuropatia autonômica diabética é a NAC<sup>16</sup>.

A VFC tem sido analisada com frequência como parte da avaliação da neuropatia autonômica cardíaca, mas a variabilidade da PA tem sido muito menos estudada<sup>17</sup>. Há poucos estudos conduzidos com análise específica dos valores de VFC a *curto prazo* (variabilidade de batimento-a-batimento) no domínio do tempo, e também com análise espectral da influência simpática ou parassimpática no domínio da frequência.

Estudos exploratórios devem ser realizados em diferentes estágios da doença para compreensão do seu curso natural. Neste estudo, idade, sexo, PA basal e glicemia de jejum foram estatisticamente semelhantes nos dois grupos, embora tenha havido uma ligeira diferença no IMC que foi maior no grupo diabético. Isso é explicado pela maior prevalência de sobrepeso nos pacientes diabéticos do tipo 2 (Tabela 1).

### Análise da frequência cardíaca

Com o paciente em posição supina, não há nenhum estímulo que possa causar uma dominância simpática sobre a parassimpática. Não há influência da gravidade e a ativação barorreceptora só é determinada pelas alterações na PA mediadas pelos movimentos respiratórios. Nessa primeira manobra, uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada no DP da FC nos diabéticos em relação aos indivíduos controle. Este é um indicador de que a variabilidade nos pacientes com DM é menor do que a registrada nos indivíduos saudáveis. Isso é confirmado por uma análise do IEB (em ms) realizada a curto prazo calculando o DP desse registro (DPNN), obtendo a raiz quadrada da média das diferenças sucessivas (RQMDS), o número de vezes que esse intervalo consecutivo de um batimento cardíaco para outro excede 50 milissegundos (NN50) e a porcentagem desses eventos no que diz respeito à série completa de batimentos cardíacos registrados (pNN50). Nessa manobra há também uma maior PT dominada pela BF sobre a AF. Ao se normalizar essas unidades, elimina-se o viés produzido por frequências muito baixas (FMB). Nenhum valor prático foi definido para FMB<sup>18</sup>. Não foi também encontrada significância estatística entre *un*.

Na posição em pé, a gravidade exerce um desafio físico que produz momentaneamente uma queda súbita na PA que nunca excede 40 mmHg e uma taquicardia compensatória que dura cerca de 15 segundos. Essa manobra ativa vias simpáticas, portanto quando há dano em qualquer um dos ramos autonômicos, um desequilíbrio é detectado nas medidas descritas. Está estabelecido que em pacientes diabéticos as fibras parassimpáticas para o coração são as primeiras a sofrerem algum dano; portanto, é possível encontrar taquicardia precoce em pacientes diabéticos quando comparados a indivíduos saudáveis<sup>19</sup>.

Tanto em indivíduos diabéticos quanto saudáveis, não encontramos nenhuma diferença na média das frequências. No entanto, em todas as outras variáveis de curto prazo como o DPNN, RQMDS e pNN50, encontramos valores mais baixos no grupo diabético em relação ao grupo controle, o que indica uma baixa VCF. Nessa manobra, e em ambos os casos, houve predomínio simpático sobre o parassimpático,

o que pode ser explicado pelo fato de que nas fases iniciais da NAC ainda não há dano simpático importante que possa causar um desequilíbrio simpático-vagal. Isso provavelmente indica que a curto prazo os fatores de análise (DPNN, RQMDS e pNN50) podem ser muito úteis para a triagem inicial da NAC nesses pacientes, mesmo se o equilíbrio regulador ou simpático-vagal estiver intacto. Isso sugere que a perda da variabilidade em pacientes com DM possa ser a manifestação mais precoce da NAC.

Durante respiração rítmica (a 0,1 Hz), houve predomínio da BF (0,1–0,15 Hz), o que implica em um desafio simpático. As diferenças estiveram presentes nos mesmos parâmetros que a manobra anterior. No entanto, aqui houve um domínio importante da BF sobre a AF, o que indica que o estímulo da respiração rítmica confere essa propriedade simpática. Não houve diferença entre os dois grupos em *un*.

Portanto, nós encontramos uma baixa VFC em pacientes com DM de diagnóstico recente comparados com indivíduos saudáveis, principalmente pelo dano parassimpático ao coração, embora também haja dano simpático precoce, mas em menor grau (Tabelas 2-4).

### Análise da pressão arterial sistólica

A PA é determinada principalmente pelo débito cardíaco multiplicado pela resistência periférica. A inervação simpática do coração controla a FC, a contratilidade ventricular e o volume sistólico. A inervação cardiavagal não influencia a contratilidade e o volume de ejeção, mas tem uma forte influência sobre a FC por produzir bradicardia ou taquicardia transitória quando sua atividade é suspensa. Os vasos sanguíneos apresentam vasomoção a aproximadamente 0,1 Hz (a cada 10 segundos), mediada exclusivamente pela inervação simpática. A variabilidade na AF da PA é provavelmente transmitida apenas pelo coração, enquanto que a variabilidade na BF está relacionada à variabilidade na BF do coração e variabilidade na BF devida à vasomoção induzida pelo sistema nervoso simpático. Portanto, na análise espectral da PA, a predominância é simpática ou de BF. Essa influência é vista em pacientes com fibrilação atrial, nos quais não há nenhuma VFC, tanto de AF quanto de BF, enquanto que a variabilidade da BF é mantida pela PA<sup>20</sup>.

As pressões basais nos grupos experimental e controle estiveram dentro da faixa normal e não diferiram significativamente entre si.

Na posição supina, obtivemos com o Finapres® valores para a PAS média, DP, pressões máxima e mínima, PT, e BF e AF que não diferiram significativamente. É importante notar que em uma primeira análise basal não há nenhuma diferença entre os grupos, o que os torna comparáveis nos desafios de estimulação simpática (em pé e respiração rítmica). Deve-se mencionar que a PA foi ligeiramente maior no grupo diabético do que no grupo controle devido à dominância de controle simpático (BF).

Durante a manobra em pé, a PAS foi maior em pacientes diabéticos, tanto nos valores médios quanto máximo e mínimo. A dominância, no entanto, ainda respeitou o fator simpático das BFs e essa resposta foi ainda maior no grupo controle. Isso pode indicar que a resposta vascular

está preservada no grupo controle, que tem melhores mecanismos de regulação da PA, enquanto que nos pacientes diabéticos, a hiperatividade simpática para a vasculatura não é completamente equilibrada pelo reflexo barorreceptor.

Na manobra de respiração rítmica, observamos uma oscilação sustentada na inspiração e expiração na qual um estímulo simpático domina sobre o parassimpático, não excluindo o controle desse último pelos mecanismos de SBR. Nessa manobra, a única significância estatística foi encontrada na média da PAS no grupo com DM sobre o grupo controle, e foi causada predominantemente pelo fato de que no grupo de diabéticos as pressões máximas se encontravam mais elevadas do que no grupo controle. No domínio da frequência, as PTs e seus componentes BF e AF não diferiram significativamente entre os grupos. Isso acontece quando a integridade simpática e parassimpática é mantida e é considerada uma resposta normal.

Na posição supina, a única diferença foi para valores mais baixos na BF em diabéticos em comparação a controles, enquanto a mesma taxa BF/AF era mantida. Isso significa uma resposta menor devido à ausência do estímulo gravitacional.

Quando em pé, esse padrão permanece, não havendo diferença entre a pressão e a variabilidade por DP. Uma diferença significativa foi obtida na PT estabelecida pela dominância de BFs, onde o grupo controle apresentou valores superiores devido a melhores respostas. No entanto, essa resposta normal à estimulação da dominância simpática persistiu e não afetou os valores medidos em mmHg.

Na respiração rítmica, o efeito do estímulo simpático dominou sobre o efeito parassimpático, mas na mesma proporção das duas manobras anteriores; isso, novamente, não modificou a PA média nem o DP. O exposto acima mostra que houve integridade no controle simpático-vagal em ambos os grupos, com respostas mais amplas no domínio da frequência no grupo controle em relação ao diabético.

#### Análise da sensibilidade do barorreflexo

Como descrito anteriormente, a análise da SBR é derivada do quociente entre o IEB (expresso em ms) e a PAS (em mmHg). Essa é uma tradução da resposta cardíaca para registros de mudanças de pressão e envolve tanto o controle simpático para efeitos cronotrópicos positivos frente à queda da PA, quanto efeitos cronotrópicos negativos pela via parassimpática quando há um aumento da PA e necessidade de prolongamento no IEB. É importante, portanto, destacar a resposta em duas manobras principais: nas posições supina e em pé.

Nossos resultados demonstram que não há diferença nas medidas basais na posição supina, mas há diferença na manobra em pé, onde o grupo controle mostra uma maior sensibilidade em relação aos pacientes diabéticos. Isso ocorre porque a PAS em diabéticos era superior, e como ela funciona como um quociente, tende a um número menor. Esses achados poderiam sugerir uma resposta parassimpática discretamente inferior no grupo diabético quando comparado ao controle.

#### Conclusões

Há uma diminuição na VFC nas posições supina e em pé e durante respiração rítmica em indivíduos diabéticos com menos de 2 anos de diagnóstico em comparação a indivíduos controle, determinada pelo DP e pela análise da variabilidade a curto prazo [FC (DP), DPNN, pNN50 (%)], provavelmente associada a uma falha parassimpática.

Com *un*, os valores espectrais da FC foram os mesmos em ambos os grupos. Em valores-padrão (sem *un*), os resultados foram significativos. É possível que essa perda de variabilidade aconteça com um equilíbrio simpático relativamente normal, o que sugere que as variáveis de curto prazo possam ser úteis para a avaliação da variabilidade em condições de bom equilíbrio autonômico. Portanto, sugere-se que essas variáveis possam ser as primeiras a se alterarem no espectro do DM.

Não houve nenhuma diferença significativa na PAS em pacientes diabéticos com diagnóstico recente na análise dos domínios do tempo e da frequência. No entanto, a PAS na posição em pé apresentou uma tendência a ser mais elevada em diabéticos em comparação a controles, embora sem atingir valores patológicos.

Durante ortostatismo, a SBR esteve discretamente diminuída em indivíduos diabéticos com diagnóstico recente em comparação aos controles. Isso contrasta com a posição supina, na qual não houve nenhuma diferença, provavelmente devido à ausência de estresse gravitacional.

#### Limitações do estudo

A análise da VFC mostra que em pacientes com DM de início recente a VFC está diminuída. Essa constatação é relevante, pois poucos estudos sobre VFC foram realizados em pacientes com DM de início recente e mostram que a neuropatia autonômica cardíaca aparece no início da doença. O controle da PA é mais complexo pois envolve atividade vagal e simpática para o coração e atividade simpática para os vasos de resistência. O dano simpático aos vasos sanguíneos é provavelmente preservado nas fases iniciais da doença e pode ser afetado apenas nas fases finais. Portanto, mais estudos ou técnicas diferentes são necessários para demonstrar alterações da PA através da análise dos domínios do tempo ou da frequência em DM de início recente. Parece haver uma hiperatividade simpática para os vasos sanguíneos de resistência nas fases iniciais do DM, como mostrado pelo aumento da PA na posição em pé, porém mais estudos são necessários para elucidar essa questão.

#### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Michel-Chávez A, Estañol B, Gien-López JA. Obtenção de dados: Michel-Chávez A, Robles-Cabrera A, Moreno-Morales R, Becerra-Luna B. Análise e interpretação dos dados: Michel-Chávez A, Gien-López JA, Robles-Cabrera A, Huitrado-Duarte ME, Becerra-Luna B. Análise estatística: Michel-Chávez A, Gien-López JA, Robles-Cabrera A, Moreno-Morales R. Redação do manuscrito: Michel-Chávez A, Estañol B, Gien-López JA,

Huitrado-Duarte ME. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Estaño B, Gien-López JÁ. Supervisão / como investigador principal: Estaño B.

### Potencial Conflito de Interesse

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.

## Referências

1. World Health Organization. (WHO). Diabetes. Geneva: Switzerland. [Cited in 2013 Jul 13]. Available from: [http://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/es/](http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/)
2. Poanta L, Porojan M, Dumitrascu DL. Heart rate variability and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2011;48(3):191-6.
3. Vinik AI, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2013;117:279-94.
4. Jyotsna VP, Sahoo A, Sreenivas V, Deepak KK. Prevalence and pattern of cardiac autonomic dysfunction in newly detected type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83(1):83-8.
5. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):639-53.
6. Karayannis C, Giamouzis G, Cokkinos DV, Skoularigis J, Triposkiadis F. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012;10(6):747-65.
7. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study (DCCT/EDIC). *Circulation.* 2009;119(22):2886-93.
8. Valensi P, Pariès J, Attali JR. French group for research and study of diabetic neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications – the French multicenter study. *Metabolism.* 2003;52(7):815-20.
9. Metelka R. Heart rate variability - current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158(3):327-38.
10. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, Hilsted J, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):654-64.
11. Touboul PJ, Vicaud E, Labreuche J, Acevedo M, Torres V, Ramirez-Martinez, et al. Common carotid artery intima-media thickness: the Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study results. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31(1):43-50.
12. Kuehl M, Stevens MJ. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(7):405-16.
13. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014;5(1):17-39.
14. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. J Diabetes Complications.* 1992;6(1):49-57.
15. Brock C, Graversen C, Frøkjær JB, Søfteland E, Valeriani M, Drewes AM. Peripheral and central nervous contribution to gastrointestinal symptoms in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Eur J Pain.* 2012;17(6):820-31.
16. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1553-79.
17. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care.* 2010;33(2):434-41.
18. Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(4):716-30.
19. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation.* 2007;115(3):387-97.
20. Rizzo MR, Sasso FC, Marfella R, Siniscalchi M, Paolisso P, Carbonara O. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2015;29(1):88-92.