



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEUROPATIA AUTONÔMICA
EM INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1
BASEADO NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA
CARDÍACA**

DOUTORADO

Ana Paula Franco Pacheco

Florianópolis
2018

Ana Paula Franco Pacheco

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEUROPATIA AUTONÔMICA
EM INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1
BASEADO NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA
CARDÍACA**

Tese apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina, para a obtenção do Grau de Doutora em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Jefferson L. B. Marques, PhD
Coorientador (a): Prof^a. Simone Van de Sande Lee, Dr^a

Área de Concentração: Investigação Clínica

Linha de Pesquisa: Educação e Informação em Saúde

Florianópolis
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Pacheco, Ana Paula
DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEUROPATIA AUTONÔMICA EM
INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 BASEADO NA
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA / Ana Paula
Pacheco ; orientador, Jefferson Luiz Brum Marques,
coorientadora, Simone Van de Sande Lee, 2018.
152 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis,
2018.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. Neuropatia
Diabética. 3. Frequência Cardíaca. 4. Educação em
Saúde. 5. Diabetes Mellitus Tipo 1. I. Brum
Marques, Jefferson Luiz. II. Van de Sande Lee,
Simone. III. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas-Novo. IV. Título.

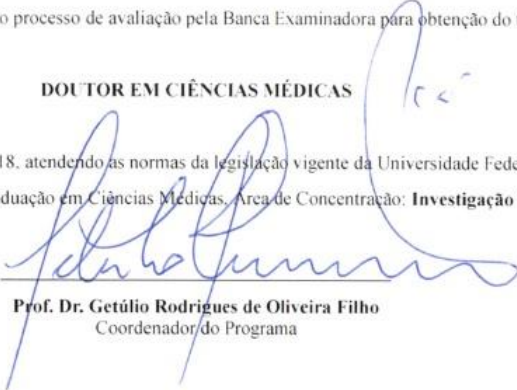
ANA PAULA FRANCO PACHECO

**“DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEUROPATIA AUTONÔMICA |
INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 BASEADO |
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA”**

Esta tese foi submetida ao processo de avaliação pela Banca Examinadora para obtenção do título de:

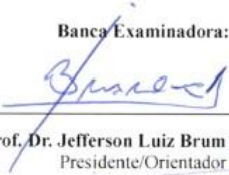
DOCTOR EM CIÊNCIAS MÉDICAS

E aprovada em 19 de fevereiro de 2018, atendendo as normas da legislação vigente da Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração: **Investigação Clínica**.



Prof. Dr. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho
Coordenador do Programa

Banca Examinadora:



Prof. Dr. Jefferson Luiz Brum Marques
Presidente/Orientador



Prof. Dr. Flávio Ceci
Membro



Prof. Dr. Maria Marlene de Souza Pires
Membro



Dr. Marcelo Fernando Ronsoni
Membro

Florianópolis, 2018

Dedico este trabalho à minha família,
que é a base de tudo sempre!

AGRADECIMENTOS

Aos meus queridos pais, Herbert e Cirene, pelo amor e apoio incondicional em todas as etapas e decisões da minha vida. Ao meu esposo João Paulo que esteve presente desde o início desta trajetória e compartilhou comigo as vitórias e as dificuldades do percurso. À minha filha Clara que nasceu durante o período da pesquisa e me tornou ainda mais persistente para alcançar meus objetivos. Eu não desisti!! Rs...

Aos professores, colegas e amigos do local de pesquisa - **Área B do HU – UFSC** e da **InPulse** pelo apoio, incentivo e toda parceria!!

Aos profissionais que participaram diretamente deste projeto e o tornou realidade: Prof. Dr. Jefferson Luiz Brum Marques, Profa. Dra. Simone Van de Sande Lee e Gilson Turchiello.

Esta conquista é de todos nós!

RESUMO

Introdução: A Neuropatia autonômica diabética (NAD) é uma das complicações mais presentes no Diabetes *Mellitus* (DM), a qual acomete o sistema nervoso autonômico (SNA). Este sistema tem a função de controlar os órgãos autônomos, p. ex. o coração, podendo ser sensível às alterações causadas pelo descontrole da doença, o qual pode resultar em neuropatia autonômica cardiovascular (NAC). Uma das formas de se detectar essa complicação é por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que corresponde às oscilações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, utilizando técnicas de processamento digital de sinais. **Objetivos:** Avaliar a aplicabilidade e a utilidade clínica da análise da VFC para diagnosticar a NAC ainda em estágio subclínico; determinar qual conjunto de parâmetros e características clínicas melhor discrimina entre os estágios da NAC; avaliar influência em estado clínico dos indivíduos que participaram de programa de educação estruturada (SEP). **Métodos:** Neste estudo de coorte foi realizado o registro e análise da VFC em dois períodos distintos, através de um sistema computacional ubíquo que registra sinais do eletrocardiograma (ECG) e outros dados fisiológicos e realiza a análise da VFC. Além disso, foi refinada esta metodologia proposta pelo estudo, através da comparação e concordância desses resultados com os testes convencionais de O'Brien e Sensibilidade Barorreflexa (BRS) utilizados para a detecção e classificação da NAC, em indivíduos adultos com Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1), os quais frequentam o ambulatório de DM1 do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina, com três diferentes estágios de NAC (isto é, sem NAC, NAC subclínica e NAC estabelecida). Nestes casos, foram realizados os testes de O'Brien, o BRS e a VFC. Houve também a análise de exames clínicos, o exame físico de neuropatia periférica (NP) e o acompanhamento dos indivíduos que participaram do SEP. **Resultados:** O número de indivíduos foi de 66 e se obteve a média da idade de $31,4 \pm 9,97$ anos; a média do tempo de diagnóstico de DM1 foi de $16,0 \pm 9,22$ anos; o valor médio de HbA1c foi de $8,65 \% \pm 1,94$ ou $71,05 \text{ mmol/mol} \pm 21,22$; do total de indivíduos, 25 (37,88 %) participaram anteriormente do SEP e 18 (27,27 %) tinham o diagnóstico de retinopatia. Pelo teste O'Brien, 16 (24,24 %) indivíduos apresentaram alterações nos parâmetros VFC, sugerindo diagnóstico subclínico de NAC e 11 (16,67 %) o de NAC estabelecida, enquanto que pelo teste da VFC, 35 (53,85 %) foram diagnosticados com NAC subclínica e 12 (18,46 %) com a NAC estabelecida. Os parâmetros da

VFC *high frequency* (HF), *low frequency* (LF), *total power* (TP), registros de longa duração (SD2), média global da variabilidade de todos os intervalos RR (SDNN), média global da variabilidade das diferenças entre intervalos RR (RMSSD) apontaram diferença entre os três grupos e os valores de *Cardiosympathetic index* (CSI) para NAC subclínica apresentaram-se mais elevados do que para os indivíduos sem NAC (pos-hoc Tukey $p < 0.05$). Participantes do SEP, que mantiveram os valores de HbA1c mais controlados do que os não participantes (média de $8,88 \% \pm 0,31$ versus $9,20 \% \pm 0,51$, respectivamente), apresentaram menor risco de desenvolver a NAC. **Conclusão:** Foi possível afirmar que o método adotado pelo estudo diagnóstica de forma eficaz e com fácil aplicabilidade, através de alguns parâmetros específicos, p. ex. TP e CSI, a NAC subclínica em indivíduos com DM1 com altos índices de especificidade (82 %) e sensibilidade (62 %). Além disso, entende-se que o SEP tem influência indireta no processo de evitar e/ou retardar a evolução da NAC. Espera-se que o estudo possa contribuir para o desenvolvimento científico, tecnológico e de inovação com ênfase em diabetes, especificamente na detecção precoce, acompanhamento e tratamento de suas complicações.

Palavras-chave: Neuropatia Diabética. Frequência Cardíaca. Educação em Saúde. Diabetes Mellitus Tipo 1

ABSTRACT

Background: Autonomic neuropathy is a serious complication in diabetes, which affects the autonomic nervous system. This system has the function of controlling the autonomous organs such as the heart, and can cause autonomic cardiovascular neuropathy. One way to detect autonomic neuropathy is by examining the variability of heart rate (HRV) that corresponds to fluctuations in the intervals between consecutive heartbeats and using signal processing techniques.

Objectives: To evaluate the applicability and clinical utility of the method referred to diagnose autonomic neuropathy still in subclinical stage; determine which set of parameters and clinical characteristics best discriminates between groups; To evaluate influence on clinical status of individuals who participated in a structured education program (SEP).

Methods: In this cohort study, a spectral analysis of heart rate variability was performed and analyzed in two distinct periods through a ubiquitous computer system that records electrocardiogram (ECG) and other physiological data and performs HRV analysis. In addition, this proposed methodology by the study was refined by comparison with conventional O'Brien and Baroreflex Sensitivity (BRS) tests used to detect and classify CAN in individuals with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM), who attend the University Hospital (UH) of the Federal University of Santa Catarina, with three different stages of cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) (i.e., without CAN, subclinical CAN and established CAN). In this case, O'Brien, BRS and HRV were performed. There was also the analysis of clinical exams, the physical examination of peripheral neuropathy (PN) and the follow-up of the individuals who participated in the SEP.

Results: The number of individuals was 66 and the mean age was 31.4 ± 9.97 years; the mean time to diagnosis of DM1 was 16.0 ± 9.22 years; the mean HbA1c was $8.65\% \pm 1.94$ or $71.05 \text{ mmol/mol} \pm 21.22$; Of the total number of individuals, 25 (37.88%) had previously participated in SEP and 18 (27.27%) had a diagnosis of retinopathy. In the O'Brien test, 16 (24.24%) individuals presented changes in the HRV parameters, suggesting a subclinical diagnosis of CAN and 11 (16.67%) of established CAN, whereas by the HRV test, 35 (53.85%) were diagnosed with CAN Subclinical and 12 (18.46%) with established CAN. The HRV parameters high frequency (HF), low frequency (LF), total power (TP), long duration registers (SD2), global mean variability of all RR intervals (SDNN) RR intervals (RMSSD) showed a difference between the three groups and the values of Cardiosympathetic index

(CSI) for subclinical CAN were higher than for individuals without CAN (post-hoc Tukey: $p < 0.05$). SEP participants, who maintained more controlled HbA1c values than non-participants (mean of $8.88\% \pm 0.31$ versus $9.20\% \pm 0.51$, respectively), had less risk of developing CAN. **Conclusion:** It was possible to affirm that the method adopted by the study diagnoses in an effective and with easy applicability, through some specific parameters, e.g., TP and CSI, the subclinical CAN in individuals with T1DM with high specificity (82%) and sensitivity (62%). In addition, it is understood that SEP has indirect influence on the process of avoiding, retarding and / or reversing CAN. It is expected that the study may contribute to scientific, technological and innovation development with emphasis on diabetes, specifically in the early detection, follow-up and treatment of its complications.

Key words: Diabetic Neuropathy. Heart Rate. Health Education. Type 1 Diabetes Mellitus

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Complicações a longo prazo do Diabetes <i>Mellitus</i>	40
Figura 2 – Representação esquemática do SNS e SNP	46
Figura 3 – Efeitos autonômicos sobre diferentes órgãos do corpo.....	48
Figura 4 – Representação do Sistema Cardiovascular	49
Figura 5 – Divisão do coração e fluxo do sangue pelas câmaras cardíacas.....	50
Figura 6 – Inervação dos nervos simpáticos e parassimpáticos no coração	51
Figura 7– Ciclo cardíaco e a formação do eletrocardiograma.....	53
Figura 8 – Análise da VFC no domínio da frequência no tacograma ...	56
Figura 9 – Análise espectral da VFC: componentes, bandas, nervos eferentes e moduladores fisiológicos	57
Figura 10 – Espectro de frequência de um indivíduo sem DM.....	58
Figura 11 – Comparação de parâmetros VFC entre indivíduos sem/com DM1	59
Figura 12 – Plot de Lorenz.....	60
Figura 13 – Plot de Lorenz de um indivíduo sem DM	61
Figura 14 – Comparação do questionário de conhecimentos em DM..	69
Figura 15 – Valores de hemoglobina glicada (HbA1c).....	70
Figura 16 – Fluxograma referente ao procedimento experimental.....	78
Figura 17 – Posicionamento dos eletrodos nas derivações I, II e III.....	80
Figura 18 – Sinal com filtro Passa Faixa entre 10 e 30 Hz	88
Figura 19 – Espectro de frequência do sinal de ECG.....	92
Figura 20 – Tela principal do sistema	95
Figura 21 – Tela de registro de indivíduos.....	96
Figura 22 – Botões referentes às manobras do Método de O'Brien.....	96

Figura 23 – FC detectadas pelo ECG.....	97
Figura 24 – Resultado final de teste O’Brien	97
Figura 25 – Tela para a escolha de um novo teste a ser realizado	98
Figura 26 – Apresentação da análise dos intervalos RR	99
Figura 27 – Resultados da Análise Espectral	99
Figura 28 – Análise dos parâmetros de O’Brien.....	100
Figura 29 – Equipamentos para a utilização do sistema de aquisição.	101
Figura 30 – Diferença entre grupos com NAC, sem NAC e NAC subclínica	108
Figura 31 – Log RR	111
Figura 32 – Os parâmetros que diferem os três grupos.....	112
Figura 33 – Log CSI	113
Figura 34 – Boxplot com resultado dos testes de O’Brien.....	114
Figura 35 – correlação dos parâmetros de Log HF (FC) e PA.....	115
Figura 36 – Parâmetros da VFC em indivíduos com DM1 e NP	117
Figura 37-A – A correlação de HbA1c e glicose de jejum com NAC	118
Figura 37-B – Média de HbA1c para participantes de SEP.....	119
Figura 38 – A correlação do tempo de DM com a NAC.....	120
Figura 39 – Diferença entre visita 1 e visita 2	123

LISTA DE TABELAS

Tabela A: Cronograma 1 – Primeira etapa da pesquisa	73
Tabela B: Cronograma 2 – Segunda etapa da pesquisa.....	73
Tabela 1 - Parâmetros referentes à VFC	93
Tabela 2 - Possíveis resultados de diagnósticos referentes à NAC	95
Tabela 3 - Os resultados do <i>score</i> final do teste.....	98
Tabela 9.1 - Dados clínicos e demográficos da amostra	105
Tabela 9.2 - Dados clínicos iniciais da pesquisa	106
Tabela 9.3- Valores dos testes padrão ouro – O’Brien.....	107
Tabela 9.4 - Scores dos testes O’Brien, BRS e VFC.....	107
Tabela 9.5 - Diferença entre os grupos: Sem NAC, NAC subclínica e NAC estabelecida.....	109
Tabela 9.6- Dados preditos no estudo e o que foi realmente encontrado pelas análises.....	109
Tabela 9.7 - Parâmetros da VFC que melhor discriminaram entre os grupos de indivíduos	110
Tabela 9.8 - Diferenças entre os grupos NAC subclínica e sem NAC	113
Tabela 9.9 - Resultado dos testes de O’Brien: <i>Deep breathing, Resting, Standing e Valsalva (ANOVA)</i>	114
Tabela 9.10 - Resultado dos testes de O’Brien: <i>Deep breathing, Resting, Standing e Valsalva (Tukey)</i>	115
Tabela 9.11- Resultados dos <i>scores</i> do questionário de NP	116
Tabela 9.12 - Dados clínicos, demográficos e resultados de testes referentes a cada grupo separadamente	121

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- (ADA) Associação Americana de Diabetes
- (AFT) Testes De Função Autonômica
- (ApEn) Entropia Aproximada
- (AR) Modelo Autorregressivo
- (A-V) Atrioventricular
- (BRS) Sensibilidade Barorreflexa
- (CSI) Índice Cardíaco Simpático
- (CVI) Índice Cardíaco Vagal
- (DA) Diástole Atrial
- (DC) Débito Cardíaco
- (DG) Diabetes Gestacional
- (DM) Diabetes *Mellitus*
- (DM1) Diabetes *Mellitus* tipo 1
- (DM2) Diabetes *Mellitus* tipo 2
- (DV) Diástole Ventricular
- (EASD) *European Association for the Study of Diabetes*
- (ECG) Eletrocardiograma
- (FC) Frequência Cardíaca
- (FFT) Transformada Rápida de Fourier
- (FR) Frequência Respiratória
- (GC) Gestão do Conhecimento
- (HbA1c) Hemoglobina Glicada
- (HF) Alta Frequência (*High Frequency*)
- (HO) Hipotensão Ortostática
- (HRV) Heart Rate Variability

(HU) Hospital Universitário

(IDF) *International Diabetes Federation*

(IMC) Índice de Massa Muscular

(LF) Baixa Frequência (*Low Frequency*)

(LDA) Análise Linear de Discriminantes

(NAC) Neuropatia Autonômica Cardiovascular

(NAD) Neuropatia Autonômica Diabética

(ND) Neuropatia Diabética

(NP) Neuropatia Periférica

(OMS) Organização Mundial de Saúde

(PA) Pressão Arterial

(PD) Pé Diabético

(PND) Polineuropatia Diabética

(RMSSD) Desvio-Padrão das Diferenças entre Intervalos RR Normais Adjacentes

(SA) Sístole Atrial

(SBD) Sociedade Brasileira de Diabetes

(SC) Sistema Cardiovascular

(SDNN) Desvio-Padrão da Média de todos os Intervalos RR

(SEP) Programa de Educação Estruturada

(SNA) Sistema Nervoso Autônomo

(SNP) Sistema Nervoso Parassimpático

(SNS) Sistema Nervoso Simpático

(SV) Sístole Ventricular

(TCLE) Termo de Consentimento Livre Esclarecido

(TOTG) Teste Oral de Tolerância à Glicose

(TP) Energia Total (*Total Power*)

(ULF) Ultra Baixa Frequência (*Ultra-Low Frequency*)

(VFC) Variabilidade da Frequência Cardíaca

(VLF) Muito Baixa Frequência (*Very Low Frequency*)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	25
1.1 Perguntas da Pesquisa	31
2. OBJETIVOS.....	33
2.1. OBJETIVO GERAL	33
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
3. JUSTIFICATIVA.....	35
4. DIABETES E O SISTEMA NERVOSO AUTONÔMICO.....	37
4.1 DIABETES <i>MELLITUS</i>	37
4.1.1 Neuropatia Autonômica Diabética – NAD.....	40
4.1.2 A associação da NAC com a neuropatia periférica	43
4.1.3 Os efeitos do controle glicêmico na VFC e NAC.....	44
4.2 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO.....	45
4.3 SISTEMA CARDIOVASCULAR	49
4.3.1 Eletrocardiograma	52
4.4 TESTE DE ANÁLISE DA FUNÇÃO AUTONÔMICA	53
4.4.1 Métodos para Análise da VFC	54
5. INFORMAÇÃO, SEP	63
5.1 SISTEMAS UBÍQUOS NA SAÚDE.....	63
5.2 DAFNE - <i>Dose Adjustment for Normal Eating</i> / SEP - <i>Structured Education Program</i>	67
5.3 TELEMEDICINA	71
5.4 SEGURANÇA DE INFORMAÇÕES MÉDICAS.....	71
6. METODOLOGIA DE DESENVOLVIMENTO	73
6.1 PESQUISA CLÍNICA.....	74
6.1.1 Critérios de Inclusão.....	74
6.1. 2 Critérios de Exclusão	75

6.2 MÉTODO DE AVALIAÇÃO	75
6.3 AVALIAÇÃO DOS EXAMES CLÍNICOS	75
6.4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	76
7. TESTES DIAGNÓSTICOS – REVISÃO	83
8. OS TESTES	87
8.1 MÉTODOS DISPONÍVEIS NO SISTEMA PARA DETECÇÃO DA NEUROPATIA	89
8.1.1 Método de O’Brien	89
8.1.2 Variabilidade de Frequência Cardíaca	90
8.1.3 Sensibilidade Barorreceptora – BRS.....	93
8.1.4 O <i>Layout</i> Característico do Sistema de Análise.....	95
8.2 SEGURANÇA NO ENVIO DAS INFORMAÇÕES E <i>REVIEW</i>	107
8.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	101
9 RESULTADOS	105
10. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	125
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	131
11.1 CONCLUSÃO	131
11.2 ESTUDOS FUTUROS	132
12. REFERÊNCIAS.....	133
13. ANEXOS.....	149

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica, a qual apresenta disfunção metabólica caracterizada pela hiperglicemia e distúrbios no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, sendo estes, resultados ou da secreção insuficiente de insulina, ou seja, quando o pâncreas não produz o hormônio em quantidade suficiente, ou quando o organismo não consegue utilizá-la de maneira eficaz ou ambos (THE TASK FORCE ON DIABETES AND CARDIOVASCULAR DISEASES OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) AND OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD), 2007; SCOBIE, 2007; DIABETES UK, 2009; ROBBINS *et al.*, 2010). A insulina permite que as células do corpo utilizem a glicose do sangue como forma de energia. Já no caso da incapacidade de sua produção, ou da mesma não agir de forma adequada, ou ambos, conduz a elevados níveis de glicose sanguínea, conhecido como hiperglicemia (DIABETES UK, 2009; IDF, 2017). Diante das diferentes causas da hiperglicemia, alguns tipos mais conhecidos são: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e Diabetes Gestacional (DG).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o DM é considerado uma epidemia mundial e, juntamente à hipertensão, são doenças com maior índice de mortalidade no Brasil (OMS, 2013). De acordo com o *International Diabetes Federation (IDF) Update 2017*, a prevalência de diabetes no Brasil é de 15,8% da população na faixa etária 20-79 anos e o número de óbitos relacionados ao diabetes foi de aproximadamente 130.700 em 2017, totalizando 4 milhões de óbitos no mundo (IDF, 2017). Segundo o Ministério da Saúde, é a principal causa de internações por complicações como doença cardiovascular, diálise por insuficiência renal crônica e amputações de membros inferiores (OMS, 2013).

Uma grande preocupação é o aumento acelerado da prevalência de diabetes gerando graves consequências. Segundo o IDF, o número de casos no mundo chegou aos 425 milhões em 2017, enquanto que o Brasil ocupa o 4º lugar no ranking geral de adultos na faixa etária de 20-79 anos, com 12,5 milhões de casos, e em 3º lugar no ranking geral de crianças e adolescentes com DM1, da faixa etária menor que 20 anos, com 88.300 casos e 9.600 novos casos por ano. Estima-se um acometimento de cerca de 10 a 20 milhões de indivíduos com DM1 no mundo, totalizando 1.106.500 de casos de DM1 para faixa etária menor

que 20 anos, sem considerar que o número estimado de indivíduos não diagnosticados de DM ultrapassa os 0,76 milhões (IDF, 2017).

Diante desse aumento no número de indivíduos com DM, o fator mais agravante é a alta frequência de descontrole da glicemia (SBD, 2013), que pode aumentar o risco de desenvolvimento de complicações crônicas como a neuropatia diabética (ND). Para amenizar esses riscos, são indicados programas multiprofissionais de educação em diabetes para os profissionais orientarem os indivíduos a terem um melhor tratamento e proporcioná-los a obterem mais informações sobre a doença e melhorarem o autocuidado. Os mesmos conseguem reduzir em 68% o risco de progressão da neuropatia autonômica diabética (NAD) relacionada ao sistema cardiovascular (GAEDE *et al.*, 2003), além de prevenir e retardar sua prevalência em 53% (DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1998). Um desses programas de promoção à saúde, contextualizando o DM1, é o SEP - Programa de Educação Estruturada em DM1 (PACHECO *et al.*, 2015), o qual foi baseado nos estudos relacionados ao programa de educação DAFNE com atenção individualizada (DAFNE, 2002), que serão explicados adiante.

A ND é uma das complicações crônicas mais presentes no DM, e atinge mais de 66% dos indivíduos DM1 e 59% dos DM2 (GANDHI *et al.*, 2010). Ela afeta o sistema nervoso autônomo (SNA) e o sistema nervoso somático e dessa forma, contribui para as altas taxas de morbidade e mortalidade da doença (TESFAYE *et al.*, 2010). Mais da metade da população mundial que sofre com o DM desenvolve quadros de ND (TESFAYE *et al.*, 2010). Na NAD há um comprometimento dos sistemas simpático e parassimpático, ramos do SNA, podendo gerar disfunção nos sistemas cardiovascular, gastrointestinal, geniturinário, sudomotor, metabólico e visual (SCHMID, 2007; ROLIM, 2008; SBD, 2013). Seu diagnóstico clínico é realizado ao avaliar sinais ou sintomas de complicações cardiovasculares, ou seja, quando a NAC já está instalada. Contudo, nesse estágio, existe um alto risco ao indivíduo de progredirem as complicações e piorarem os sintomas, tornando uma preocupação crescente para as autoridades de saúde (GAEDE, 2008).

Os métodos convencionais disponíveis para diagnóstico são procedimentos invasivos e complexos, não sendo usuais na prática clínica e em ambulatórios. Existe uma falta de estudos prospectivos de longo prazo buscando tanto a história natural da NAC e os fatores de risco envolvidos. Toyry *et al.* (1996) demonstraram que a presença de NAC nos indivíduos com DM foi associada com um aumento da incidência de morte cardiovascular em comparação com aqueles sem NAC (13 vs 3%) e independente dos fatores de risco cardiovasculares

convencionais. Uma das dificuldades na obtenção desta evidência prospectiva detalhada decorre da complexidade dos testes exigidos para diagnosticar a NAC. Como resultado, os estudos prospectivos em larga escala, muitas vezes, usam apenas um ou dois dos testes mais facilmente realizados e, portanto, potencialmente subestimam a prevalência e incidência de NAC (TESFAYE *et al.*, 2005).

A recomendação da Associação Americana de Diabetes (ADA) sobre a avaliação das ND, é de que a triagem seja realizada no momento do diagnóstico em casos de DM2, e cinco anos após o diagnóstico em casos de DM1, e repetida anualmente (BOULTON *et al.*, 2005). A triagem deve incluir do histórico ao exame clínico de sintomas ou sinais de disfunção autonômica. Se positivo, os testes diagnósticos e tratamentos apropriados devem ser instituídos.

No entanto, sinais e sintomas clínicos ocorrem apenas em indivíduos com formas mais avançadas de NAC. Por essa razão, a padronização de métodos para a detecção em fases mais precoces seria de fundamental importância, permitindo a adoção de estratégias para diminuir a incidência de complicações em longo prazo (ROLIM *et al.*, 2013). Por essa razão, a mesma tem recebido maior foco para seus testes de diagnóstico precoce (FOSS-FREITAS *et al.*, 2008; OLIVEIRA, D. H. A., 2014; TANNUS *et al.*, 2014; MICHEL-CHÁVEZ *et al.*, 2015). Existem evidências de que as intervenções anteriores, como estabelecimento de um controle rígido da glicemia, o uso precoce de agentes farmacológicos tais como os inibidores da ECA, aspirina e sinvastatina, bem como modificações de estilo de vida, podem resultar em melhores resultados em longo prazo (VINIK *et al.*, 2003; BOULTON *et al.*, 2005). Porém, se o diagnóstico é retardado até o desenvolvimento dos sintomas, o resultado é extremamente insatisfatório, e a taxa de sobrevida em cinco anos pode chegar a apenas 50% (VINIK *et al.*, 2003). Frente a isso, entende-se que são necessárias medidas preventivas e contínuas (isto é, *o screening*) para se evitar as complicações associadas ao DM1.

Como já mencionado, a prática clínica corrente não envolve rastreio para detecção da presença de NAC. Sem dúvida, é ainda mais importante ser capaz de identificá-la numa fase inicial, uma vez que está associada com uma maior morbidade e mortalidade prematura, do que muitas das outras complicações atualmente triadas.

Os métodos utilizados para avaliar a função autonômica e diagnosticar a NAC, considerados como padrão ouro, baseiam-se na declaração de consenso da Conferência de San Antonio em ND em 1988, e envolvem uma bateria de testes de reflexos cardiovasculares

detalhados para avaliação da resposta parassimpática e simpática (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 1988). Recomenda-se, então, a análise das variações da frequência cardíaca (FC) em resposta a: (1) em repouso, (2) respiração profunda, (3) mudança de decúbito (levantar), e (4) manobra de Valsalva (resposta parassimpática). Foram também recomendados dois testes de controle da pressão arterial (PA): a resposta da PA a (1) ortostatismo/passivo inclinação e (2) contração isométrica sustentada (resposta simpática). A realização desta bateria de testes, atualmente, é demorada e requer equipamento especializado e treinamento. Outro fator que dificulta a aplicação é que eles exigem a participação ativa do indivíduo sendo examinado. Isto fez com que os testes ficassem restritos a uma minoria de indivíduos, principalmente aqueles com NAC sintomática e, portanto, em estágio avançado (TESFAYE *et al.*, 2005).

O Consenso de Toronto concluiu que atualmente dentre os métodos mais sensíveis e específicos para avaliar a presença de NAC, e que não sejam invasivos, estão o estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), usando a razão dos intervalos RR do eletrocardiograma (ECG); e a sensibilidade barorreflexa (BRS) (SPALLONE *et al.*, 2011). Contudo, não há, atualmente, nenhum teste padronizado que seja de fácil aplicabilidade, de baixo custo e eficaz, que permita realizar a triagem de um número grande de indivíduos com DM em consultas de rotina para o acompanhamento clínico. (KRAMER *et al.*, 2008; TURKER *et al.*, 2013; TARVAINEN *et al.*, 2017).

Os testes cardiovasculares são uma ferramenta muito complexa para ser administrada em estudos prospectivos ou em um programa de triagem em larga escala. Por isso, torna-se necessário o desenvolvimento de testes diagnósticos (1) fáceis de executar, (2) que não necessitem de equipamento dispendioso e complexo, e (3) que possam ser realizados em curto espaço de tempo. A análise da VFC cumpre esses requisitos. Ela também apresenta uma vantagem adicional em relação aos testes-padrão, por ser uma medida mais sensível da disfunção autonômica e poder atuar como novo biomarcador para diferentes fases de NAC. Esse método, portanto, possui boa sensibilidade, especificidade, é relativamente fácil de realizar, seguro e não é invasivo (SOLOMON *et al.*, 2010). Existe, no entanto, a falta de padronização da técnica e de estudos recentes que comparem adequadamente este teste com o método diagnóstico padrão (BOULTON *et al.*, 2005; CAMPOS, 2009; SPALLONE *et al.*, 2011).

Uma compreensão dos efeitos moduladores de mecanismos neurais no nó sinusal tem sido reforçada pela análise espectral da VFC,

aplicando-se algoritmos matemáticos adequados para investigar essas interações (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY *et al.*, 1996; BERNTSON *et al.*, 1997). Na análise da VFC o ritmo cardíaco, como uma função de tempo ou intervalos entre os complexos QRS sucessivos, precisa ser determinado. Métodos de análise da VFC podem ser divididos em domínios do tempo e da frequência e métodos não lineares (BERNTSON *et al.*, 1997; NISKANEN *et al.*, 2004). No domínio do tempo, obtêm-se dados estatísticos, expressos em unidades de tempo (ms), dos intervalos entre os batimentos cardíacos de origem sinusal. Já no domínio da frequência, baseia-se na identificação e quantificação (métodos espectrais em termos de frequência e potência) das principais componentes fisiológicas (relacionadas à atividade simpática e/ou parassimpática) embutidas no sinal da VFC (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996). As variações dos intervalos RR presentes durante condições de repouso representam um ajuste fino da atividade cardiovascular batimento a batimento. A estimulação aferente vagal leva a excitação reflexa da atividade eferente vagal e inibição da atividade simpática eferente, e os efeitos reflexos opostos são mediados pela estimulação da atividade aferente simpática.

A atividade simpática e vagal eferente dirigida para o nó sinusal é caracterizada em grande parte por uma descarga em sincronia com cada ciclo cardíaco, que podem ser moduladas centralmente (por exemplo, vasomotora e centros respiratórios) e osciladores periféricos (por exemplo, movimentos respiratórios). Estes osciladores geram variações rítmicas na descarga neuronal eferente que se manifestam como oscilação de curto e longo prazo, no ciclo cardíaco. A análise destes ritmos pode permitir inferências sobre o estado e a função de (a) osciladores centrais, (b) atividade eferente simpática e vagal, (c) fatores humorais, e (d) nó sinusal.

A análise espectral da VFC fornece as informações básicas como potência (por exemplo, a variância) e distribui como uma função da frequência, que pode ser obtida por meio de algoritmos matemáticos adequados. Três principais componentes espectrais são distinguidos em um espectro calculado a partir de registros de ECG de curta duração - 2 a 5 minutos: muito baixa frequência (VLF), baixa frequência (LF), e componentes de alta frequência (HF). Medição da componente de energia LF e HF é normalmente feita em valores absolutos de potência (ms^2); LF e HF também podem ser medidos em unidades normalizadas

(nu), que representa o valor relativo de cada componente em relação à proporção do total de energia menos a componente VLF.

Na neuropatia associada ao DM, caracterizada por alteração das fibras nervosas finas, uma redução nos parâmetros de VFC no domínio do tempo parece não apenas predizer um prognóstico cardiovascular negativo, mas também preceder a expressão clínica de outros tipos de NAC (FREEMAN *et al.*, 1991). Em indivíduos com DM sem evidências de NA, a redução do poder absoluto de LF e HF durante condições controladas também foi relatada (FREEMAN *et al.*, 1991; BERNARDI *et al.*, 1992; PAGANI *et al.*, 1988).

Portanto, se utiliza a análise da VFC baseada no ECG de repouso de cinco a oito minutos de duração e algoritmos de processamento digital de sinais para avaliar a função autonômica cardiovascular de indivíduos com DM1 com o objetivo de detectar o comprometimento precoce do controle simpático e/ou parassimpático.

A quantificação da atividade absoluta ou relativa de cada ramificação do SNA, por análise da VFC, pode ser essencial para o tratamento futuro, isto é, a diferenciação entre disfunção parassimpática e/ou simpática. Além disso, é de fácil aplicabilidade, não exige equipamentos complexos/onerosos, perícia ou pessoal especializado ou participação ativa dos indivíduos examinados.

O método deste estudo está baseado na análise da VFC, a qual foi considerada uma técnica de fácil aplicabilidade que pode ser amplamente utilizada para a avaliação da função autonômica no contexto ambulatorial, porém não está padronizada. Essa técnica permite o *screening* e acompanhamento dos indivíduos com DM1 no intuito de detectar precocemente qualquer alteração da função autonômica referente à NAC, ou seja, o aspecto de originalidade do estudo é a proposta de aplicação deste método na prática clínica, tendo a possibilidade de avaliar a NAC com o uso de um aparelho de ECG e um programa de computador. Dessa forma, com uma avaliação minuciosa e frequente, é possível evitar maiores riscos da doença e intervir de maneira intensiva para que o indivíduo tenha um melhor controle do tratamento, como por exemplo, aderir a programas de educação estruturada e continuada, os quais auxiliam de forma ampla a adesão ao tratamento e, conseqüentemente, a manter um controle da doença mais próximo ao ideal.

Desta maneira, o objetivo do estudo foi avaliar a utilidade desta abordagem, com base na análise da VFC, assim como refinar esta metodologia proposta pelo estudo, através da comparação com os testes

convencionais para a detecção da NAC, em indivíduos com DM1 com diferentes graus de disfunção autonômica.

Espera-se que a análise destes resultados permita determinar quais das métricas calculadas discriminam melhor os grupos de indivíduos estudados e que permitirá a padronização do método. O estudo visa, portanto, contribuir significativamente para o desenvolvimento científico, tecnológico e de inovação nos temas relacionados ao diabetes, tratamento e suas complicações.

1.1 Perguntas da Pesquisa

- A análise da VFC como proposta neste trabalho pode constituir um método de fácil aplicabilidade para o diagnóstico da neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) na população com DM1?
- A detecção precoce da NAC pode levar a um melhor prognóstico para os indivíduos com DM1, pela implantação de intervenções que podem evitar e/ou retardar sua progressão?
- O Programa de Educação Estruturada (SEP) influencia na prevenção de disfunções clínicas em indivíduos com DM1?

2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Investigar a aplicabilidade e a utilidade clínica do método baseado na VFC para diagnóstico precoce da NAC em indivíduos com DM1.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- (1) Investigar a VFC como um biomarcador robusto para a NAC em indivíduos com DM1 e seu valor preditivo na progressão da mesma.
- (2) Comparar a eficácia diagnóstica da VFC com medidas estabelecidas da NAC.
- (3) Avaliar a validade preditiva da VFC para a progressão da NAC, ou seja, como um indicador de prognóstico da NAC.
- (4) Propor uma padronização do método estudado e determinar qual conjunto de parâmetros e características clínicas melhor discrimina entre os grupos sem NAC, NAC subclínica e NAC estabelecida.
- (5) Avaliar, concomitantemente, a neuropatia periférica (NP) nos indivíduos participantes com a intenção de relacionar medidas de NP com os parâmetros de NAC.
- (6) Avaliar indivíduos com DM1 que participaram do SEP e comparar dados e resultados com os que não participaram.

3 JUSTIFICATIVA

A NAC é uma das complicações crônicas mais presente no DM, porém muito negligenciada (VINIK, ZIEGLER, 2007). Está associada a uma variedade de efeitos adversos, principalmente relacionados ao sistema cardiovascular (VINIK *et al.*, 2013). As complicações cardiovasculares são a principal causa de morte em pessoas com DM em todo o mundo e isso pode ser evitado pelo tratamento adequado (IDF, 2017). No caso da NAC, trata-se de uma complicação que surge de forma silenciosa, a qual afeta o SNA, danificando as fibras nervosas dos sistemas simpático e parassimpático, ocorrendo um bloqueio ou atraso no envio das informações entre sistema nervoso e órgãos controlados por estes sistemas. Como consequência, pode ocorrer, por exemplo, a perda da sensibilidade para a detecção de hipoglicemia bem como os sintomas de um infarto agudo do miocárdio.

Por estes motivos, é de extrema necessidade uma avaliação periódica dos indivíduos com DM para o diagnóstico precoce da NAC, pois a detecção precoce, enquanto assintomática, permitiria uma intervenção terapêutica apropriada e o cuidado intensivo, podendo evitar muitas dessas complicações.

A prática de uma bateria de testes não invasivos, realizados com a ajuda do eletrocardiograma, auxilia no diagnóstico da NAC, possibilitando alertar o médico e o indivíduo para um controle mais rigoroso do DM, bem como para o início de um tratamento mais agressivo, antes que as complicações mais sérias se estabeleçam (GANDHI *et al.*, 2010).

As principais contribuições científicas ou tecnológicas da proposta são por considerar que existam três características deste trabalho que sejam inovadoras:

- (1) Avaliação Clínica de Ferramenta Simples para Diagnosticar a NAC - Como discutido acima, o diagnóstico de NAC geralmente é realizado quando há sinais e sintomas, o que sugere quadro avançado, ou por procedimentos complexos, os quais não são prontamente disponíveis na prática clínica e que, por esse motivo, poucos casos são diagnosticados na fase subclínica. A abordagem utilizada é uma técnica de fácil aplicabilidade para diagnóstico, a qual pode ser clinicamente implementada com baixo custo e sem a necessidade de pessoal especializado.

- (2) A Identificação de uma População (*screening*) de Indivíduos com NAC Subclínica - São identificados, por métodos convencionais (O'Brien *testing*), indivíduos com NAC avançada, os quais normalmente, apresentam complicações já estabelecidas. A abordagem é identificar um grupo de indivíduos com NAC subclínica utilizando a metodologia proposta, comparando-a aos testes de sensibilidade barorreflexa, os quais clinicamente estariam classificados como “sem NAC”. Isso pode promover a investigação de estratégias preventivas e terapêuticas.
- (3) A Relação de Medidas de NP com os Parâmetros de NAC - A questão desta abordagem será examinar a associação entre sinais e sintomas da neuropatia periférica e parâmetros da NAC.
- (4) A Possibilidade de Prevenção através de Programa de Educação Estruturada – Intensificar o controle glicêmico diário com o intuito de evitar a progressão de complicações do DM1.

Dessa forma, a proposta deste projeto foi realizar testes diagnósticos em indivíduos com DM1, utilizando um sistema informatizado (software), para avaliar as alterações neuropáticas autonômicas, empregando-se a análise da VFC e da PA no domínio do tempo e da frequência. Tal sistema pode identificar e informar a prevalência da NAC nos indivíduos no estágio subclínico, ou seja, estando ainda assintomática, a fim de tornar possível alguma intervenção clínica para não alcançar o estágio avançado da doença. Este dado é subestimado, principalmente pela ausência de testes acurados e padronizados (CAMPOS, 2009). Neste estudo, os resultados gerados pelo sistema proposto, oferecem condições para possíveis e diferentes intervenções profissionais, ou seja, um estudo para avaliação multiprofissional.

4 DIABETES E O SISTEMA NERVOSO AUTONÔMICO

Neste capítulo é apresentado brevemente os tipos de DM; uma de suas principais complicações, a NAC; sobre a NAC e sua relação com a NP; a relação que existe entre o SNA e o sistema cardiovascular (SC); e, além disso, são apresentadas algumas formas para a detecção da NAC, sendo a principal deste estudo, a análise da VFC.

4.1 DIABETES *MELLITUS*

O DM pode ser classificado em quatro grupos, sendo eles: DM1, DM2, DG e por outras causas específicas.

Alguns dos sintomas presentes em indivíduos com DM são poliúria (aumento do volume urinário), polidipsia (sensação de sede em demasia), polifagia (sensação de fome em demasia) e emagrecimento (ARDUINO, 1973; THE TASK FORCE ON DIABETES AND CARDIOVASCULAR DISEASES OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) AND OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES - EASD, 2007).

O DM1, às vezes chamado de insulino dependente, imunomediada ou diabetes juvenil, é causado por uma reação autoimune em que o sistema de defesa do organismo ataca as células produtoras de insulina do pâncreas. Entretanto, a razão pela qual isto ocorre não é completamente compreendida e a doença, por sua vez, pode afetar qualquer faixa etária, sendo de ocorrência predominante em crianças ou adultos jovens. Os indivíduos com esse diagnóstico produzem pouca ou nenhuma insulina e precisam de aplicações desse hormônio com dosagens específicas diariamente para controlar os níveis de glicose no sangue. Caso não façam uso da medicação, podem vir a óbito (SBD, 2011).

Atualmente, o DM1 não pode ser evitado e os fatores ambientais, como a exposição a um antígeno condutor da autoimunidade direcionada à célula beta, podem ser considerados como influências para gerar o processo que resulta na destruição das células produtoras de insulina, mas ainda estão sob investigação (SBD, 2011).

A caracterização do DM2, por sua vez, é dada pela combinação da diminuição da produção de insulina e a diminuição da sensibilidade à mesma. Os estágios iniciais do DM2 são caracterizados pela resistência a esse hormônio, causando excessiva hiperglicemia pós-prandial (hiperglicemia que ocorre no período de 2 a 5 horas após a alimentação). Atinge 90% dos adultos com DM e geralmente se desenvolve a partir da

meia idade, em indivíduos obesos e/ou sedentários (THE TASK FORCE ON DIABETES AND CARDIOVASCULAR DISEASES OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) AND OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES EASD, 2007).

A maneira mais prática de se fazer o diagnóstico é através da dosagem da glicose no sangue em jejum, podendo ser necessária uma segunda dosagem para confirmação. Quando os níveis séricos de glicose estão alterados, porém não de forma suficiente para o diagnóstico, pode-se solicitar em seguida, o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG), que consiste em se fazer uma sobrecarga de glicose (75 g de glicose), para se avaliar a dinâmica (concentração x tempo) da elevação da glicose sanguínea. Nesse caso, além de uma primeira coleta em jejum, haverá duas coletas em um período de duas horas após a ingestão do líquido açucarado para avaliação. Segundo a American Diabetes Association (ADA), os critérios para o diagnóstico de diabetes são: glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dL com sintomas clássicos, TOTG com glicemia 2h após sobrecarga de glicose ≥ 200 mg/dL ou HbA1c $\geq 6.5\%$ (ADA, 2017).

Além de ser usado para diagnóstico, o teste de Hemoglobina Glicada (HbA1c) é classicamente utilizado como uma das ferramentas de controle da doença, por refletir o valor da média da glicemia dos indivíduos num período de 90 dias. Atualmente a principal meta do tratamento em relação ao controle glicêmico é atingir níveis de HbA1c abaixo de 7% nos adultos e abaixo de 8% nas crianças. Esses valores são citados desde 2009, porém a realidade no Brasil é outra e estudos mostram que mais de 70% da população diabética apresentam um mau controle da doença (GRUPO INTERDISCIPLINAR DE PADRONIZAÇÃO DA HEMOGLOBINA GLICADA, 2009; ADA, 2007; RIZZARDI, DA CUNHA, 2013), o que pode gerar danos ao organismo e insuficiência de vários órgãos e tecidos, causando doenças macro e microvasculares, como dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, nefropatia, retinopatia e neuropatias (SPALLONE *et al.*, 2011). Dessa forma, observa-se que o controle de DM1 nos indivíduos está longe de ser ideal, causando uma preocupação socioeconômica no setor da saúde (MS, 2012), uma vez que esse mau controle, ao passar dos anos, conduz para graves complicações como a ND (PACHECO *et al.*, 2015).

Já o DG é caracterizado por qualquer perturbação de glicose desenvolvida durante a gravidez que desaparecem depois do parto. E 70% das mulheres que apresentaram DG apresentam fator de risco para desenvolverem DM insulino dependente (THE TASK FORCE ON DIABETES AND CARDIOVASCULAR DISEASES OF THE

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) AND OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES - EASD, 2007).

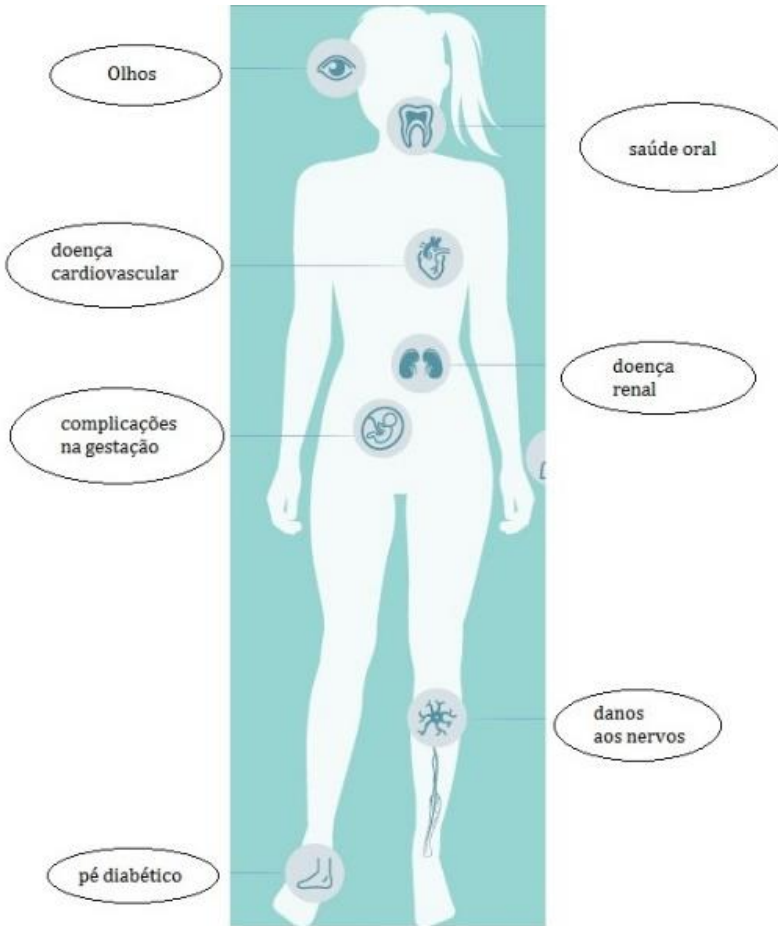
Outra causa específica para o surgimento do DM está relacionada a defeitos genéticos funcionais das células betas, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, induzidos por fármacos e agentes químicos, infecções e outras síndromes genéticas. Além disso, fatores ambientais como quadros infecciosos e traumas emocionais podem favorecer o seu aparecimento. (MARCELINO, 2005).

A obesidade também possui um papel decisivo no desenvolvimento do DM, ocasionando uma menor eficácia da insulina disponível (GUYTON 2006).

O DM é uma importante causa da mortalidade e incapacidade precoce. Nos Estados Unidos, por exemplo, é a principal causa de cegueira em adultos em idade produtiva, além de doenças renais e amputações não traumáticas. O DM contribui para o aumento de duas a sete vezes do risco de doenças cardíacas, cerebrais e vasculares. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION *et al.*, 2011). A Figura 1 apresenta as complicações em longo prazo ocasionadas pelo DM.

Todavia, estudos apontam que a maioria das complicações do DM pode ser prevenida ou retardada com tratamento prospectivo da hiperglicemia e de outros fatores de risco cardiovasculares. Além disso, o momento de iniciar a terapia é decisivo, sendo que a evolução clínica depende de seu reconhecimento precoce e de seu tratamento (GOLDMAN, AUSIELLO, 2004, p. 1658).

Figura 1 – Complicações em longo prazo do diabetes *mellitus*.



Fonte: Atlas IDF, 2015.

4.1.1 Neuropatia Autonômica Diabética - NAD

Existem diversas complicações causadas pelo DM, quando é mal controlado por um longo período, no entanto, uma das mais comuns, independentemente de o indivíduo ser DM1 ou DM2, é a NAD, a qual pode afetar tanto o SNA quanto o SNS.

Na NAD ocorrem lesões nas fibras periféricas (sistemas nervoso Simpático e Parassimpático), apresentando efeitos nos sistemas cardiovascular, gastrointestinal, geniturinário, sudomotor, metabólico e visual (SCHIMID, 2007; ROLIM, 2008).

No sistema geniturinário, a NAD pode afetar os órgãos que controlam a micção e a função sexual. Os nervos danificados podem impedir o esvaziamento completo da bexiga, e assim aumentar o risco de proliferação de bactérias no trato urinário (bexiga e rins), além de poder resultar em uma incontinência urinária. Com essa disfunção, juntamente com problemas circulatórios, pode ocorrer uma redução da resposta sexual, tanto em homens como em mulheres (JIMÉNEZ-RODRÍGUEZ et al., 2016).

Quando os nervos afetados são do sistema digestório, o esvaziamento gástrico pode se tornar lento, e caso a condição clínica seja mais severa, o indivíduo pode ter sintomas mais fortes como náuseas, vômito, gastroparesia e inapetência. Além disso, o nível de glicose tende a flutuar muito nessas condições, devido à absorção alterada dos alimentos ingeridos. Se o esôfago for afetado, pode causar uma dificuldade de deglutição. Já no intestino, pode ocorrer a constipação ou evacuação frequente, especialmente no período noturno (SHEN et al., 2016).

A NAD pode afetar os nervos que controlam a sudorese, dificultando o controle da temperatura corporal, além de poder retardar a resposta normal do corpo à hipoglicemia, dificultando o reconhecimento desta condição e, assim, aumentando o tempo de reação para agir diante deste sintoma (ROLIM, 2008).

No Sistema Cardiovascular, a NAD pode interferir nos impulsos nervosos de várias partes do corpo que regulam a pressão arterial (PA) e a frequência cardíaca (FC), e como um resultado, pode haver a hipotensão postural, após o movimento de levantar-se, fazendo com que o indivíduo tenha vertigem ou até mesmo desmaie (MENON *et al.*, 2017). Além disso, ela pode afetar a percepção da dor de doenças cardíacas e com isso o indivíduo não perceber que está tendo um infarto agudo do miocárdio. As neuropatias autonômicas (NA) relacionadas ao sistema cardiovascular são referidas como NAC.

Apesar do seu impacto negativo na sobrevida e qualidade de vida em indivíduos com DM1, o reconhecimento da NAC como uma síndrome clínica ocorreu somente em 1936 e, o seu entendimento é até hoje confuso (WAJCHENBERG, 1992; VINIK, 2003; SCHIMIDT, 2007; ROLIM, 2008).

Em síntese, a NAC apresenta como principais manifestações clínicas: taquicardia de repouso, hipotensão ortostática (HO) grave,

síncope, intolerância a exercício físico, isquemia e infarto do miocárdio, disfunção diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo e riscos aumentados de nefropatia, insuficiência renal crônica, acidente vascular cerebral e morte súbita de origem cardíaca, além da diminuição da percepção por parte do indivíduo com DM ao entrar em estado hipoglicêmico e isquemia cardíaca (ROLIM, 2008).

É importante ressaltar que a neuropatia autonômica, apesar de ser comum em indivíduos com DM, pode acometer indivíduos sem DM, por diferentes motivos, como alcoolismo, deficiência de vitamina B12, deficiência de ácido pantotênico (vitamina B5), doenças pré-existentes ou traumas físicos que afetem o SNA.

Nota: Vitamina B12

A vitamina B12, ou cianocobalamina, faz parte de uma família de compostos denominados genericamente de cobalaminas. É uma vitamina hidrossolúvel, a qual é sintetizada exclusivamente por microrganismos, encontrada em tecidos animais e estocada primariamente no fígado na forma de adenosilcobalamina (STABLER, 2013). A fonte natural de vitamina B12 na dieta humana restringe-se a alimentos de origem animal, especialmente leite, carne e ovos (PAWLAK *et al.*, 2013). É absorvida no íleo terminal e distribuída para as células que expressam receptores específicos, os quais internalizam a vitamina na forma de complexo Tc-vitamina B12 (STABLER, 2013).

A deficiência dessa vitamina causará redução de importantes reações enzimáticas do organismo, provocando defeitos desmielinizantes no sistema nervoso, e conseqüentemente, transtornos hematológicos, neurológicos e cardiovasculares. Já a deficiência assintomática de vitamina B12 pode ocorrer por longos períodos antes do aparecimento de qualquer sinal ou sintoma clínico, desencadeando uma deficiência crônica que, se mantida durante anos, pode levar a manifestações neuropsiquiátricas irreversíveis (STABLER, 2013). As manifestações neurológicas devem-se a danos progressivos ao Sistema Nervoso Central e Periférico e são comuns relatos de déficits de memória, disfunções cognitivas, demência e transtornos depressivos (ARODA *et al.*, 2017). Além dessas alterações, a sua deficiência contribui para um fator de risco devido a sua associação com o aumento da geração de espécies reativas de oxigênio, da peroxidação lipídica e do dano tecidual do endotélio vascular, aumentando o risco de doenças cardiovasculares de diferentes graus de gravidade. Em indivíduos DM1 existe maior risco de deficiência de B12 por doença autoimune (MOLL, DAVIS, 2017).

A concentração sérica de vitamina B12 definida como “normal” é para níveis entre 300 e 900 pg/mL; “possibilidade de deficiência” quando níveis estão entre 210 e 300 pg/mL; “deficiência” quando ≤ 210 pg/ml e “deficiência grave” ≤ 150 pg/ml (BRITO *et al.*, 2016).

4.1.2 A Associação da NAC com a Neuropatia Periférica

Como foi citado anteriormente, sabe-se que a NAC é uma das complicações crônicas no DM e está significativamente relacionada com a doença cardiovascular e mortalidade, relacionada com a mesma (YUN *et al.*, 2016). A associação entre a NAC e a neuropatia periférica, mais especificamente o pé diabético (PD), tem sido frequentemente verificada (GILMORE *et al.*, 1993).

Estudos mostram que o desenvolvimento de PD, o qual é definido por ser uma complicação do DM que ocorre quando uma área lesada ou infeccionada nos pés desenvolve uma úlcera, está significativamente associado com a presença de NAC, ou seja, se o indivíduo com DM1 apresenta sinais de PD, provavelmente ele já apresenta indícios da NAC, sendo quase uma forma de diagnosticar essa disfunção em estágio assintomático (YUN *et al.*, 2016).

Aumentos dramáticos no número de indivíduos com DM e suas complicações vasculares relacionadas com a doença tornaram os problemas do PD uma preocupação clínica cada vez mais importante. As úlceras do PD são complicações frequentes e sérias do DM, muitas vezes levando à amputação das extremidades inferiores (VAN BATTUM *et al.*, 2011). O risco de desenvolvimento de úlceras no PD entre os indivíduos com DM é até 25% (BOYKO *et al.*, 1996) e os mesmos têm um risco de 15 a 40% maior de amputação em comparação com a população em geral.

Outros dados apontam que o tempo de DM, nível médio de HbA1c, retinopatia diabética, nefropatia e NAC são potenciais fatores de risco para o PD. Indivíduos com NAC definida apresentaram 4,5 vezes maior risco de PD em comparação com aqueles com função autonômica normal. O controle glicêmico é um fator importante para o desenvolvimento futuro do PD e o risco aumenta cerca de 60% para cada 1% aumentado no nível médio de HbA1c. Além disso, os indicadores de NAC também incluíram idade, duração do DM maior que 10 e 20 anos, FC de repouso, hipertensão, NP, retinopatia e sintomas sugestivos de NAC (TANNUS *et al.*, 2014).

Com esses dados, pode-se pensar que além de gerenciar os níveis glicêmicos e controlar o risco cardiovascular, problemas como o PD não devem ser negligenciados no tratamento de indivíduos com DM (LÓPEZ-DE-ANDRÉS *et al.*, 2011). Uma grande meta-análise também relata que o PD está associado a um aumento do risco de mortes cardiovasculares (YUN *et al.*, 2016).

Dessa forma, foi sugerida a importância da NAC como um preditor de PD e a necessidade de prestar atenção aos que têm diagnóstico de DM com NAC estabelecida. Ela denota um desequilíbrio ou perturbação da atividade simpática e parassimpática (vagal) nas extremidades inferiores (ASO *et al.*, 1998) e os indivíduos DM com diagnóstico de PD possuem alta prevalência de NAC (MENON *et al.*, 2017). Portanto, identificar os fatores de risco e os indivíduos em risco de PD é fundamental para a prevenção destas graves complicações do DM.

4.1.3 Os Efeitos do Controle Glicêmico na Variabilidade da Frequência Cardíaca e na NAC

No DM1 existem alguns fatores que aumentam o risco de desenvolver NAC, são eles: HbA1c, pressão arterial, idade, tempo de diagnóstico da doença, retinopatia, albuminúria, hipertrigliceridemia, dislipidemia, sexo (feminino) e tempo de exposição à hiperglicemia (ZIEGLER, 1999). Além disso, alguns estudos indicam que a NAC e/ou a VFC reduzida podem estar associadas à prevalência e à gravidade de eventos hipoglicêmicos nesses casos.

Os episódios de hiperglicemia, tanto a pré-prandial como a pós-prandial afetam os parâmetros da VFC em indivíduos com DM. A evidência sugere que essa variabilidade glicêmica pode estar associada ao desequilíbrio autonômico e à VFC reduzida tanto no DM1 como no DM2 (JAISWAL *et al.*, 2014). Foi demonstrado, portanto, que as variações glicêmicas agudas podem alterar os resultados de testes cardiovasculares autonômicos nesses indivíduos (TARVAINEN *et al.*, 2014) e a situação pode ser ainda mais confusa devido ao efeito prolongado de uma hipoglicemia antecedente sobre a função autonômica (MOHEET *et al.*, 2014).

Quando o nível de glicose flutua do normal para o hiperglicêmico, a potência média de LF e HF, que reflete as modulações simpática e vagal predominantemente, tende a ser reduzida em estado pós-prandial em comparação com o estado de jejum (LU *et al.*, 1999).

Dessa forma, as diferenças individuais visíveis na resposta da VFC às refeições foram observadas em indivíduos com DM e, não obstante, a potência média do componente LF foi diminuída em pós-prandial em comparação com o jejum e do HF também demonstra tendência a diminuir após as refeições.

Contudo, as excursões de glicose pós-prandial estão associadas à redução da atividade simpática e parassimpática. O desequilíbrio entre essas modulações durante as variações da glicose pode explicar a associação entre a NAC e o descontrole glicêmico (KLIMONTOV *et al.*, 2016).

4.2 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

O SNA, integrante do sistema nervoso, é responsável por controlar as funções viscerais corporais. Este sistema ajuda a controlar funções como a digestão, respiração, excreção, secreção, entre outras funções (STOELTING e HILLIER, 2007). Algumas dessas funções podem ser controladas quase inteiramente e outras apenas parcialmente pelo sistema nervoso autônomo.

Uma das características deste sistema é a rapidez e a intensidade com que pode alterar as funções viscerais. Dentro de 3 a 5 segundos pode-se duplicar a FC e, de 10 a 15 segundos, duplicar a PA. Pode ocorrer também o oposto, onde de 4 a 5 segundos a PA pode diminuir a ponto de causar desmaio (GUYTON e HALL, 2006, p. 748).

A ativação do SNA, em sua maioria, pode ocorrer em centros localizados na medula espinhal, podendo ocorrer no tronco cerebral, no hipotálamo, como também em porções do córtex cerebral, especialmente do córtex límbico podendo transmitir impulsos para os centros inferiores e, assim, modular o controle autonômico.

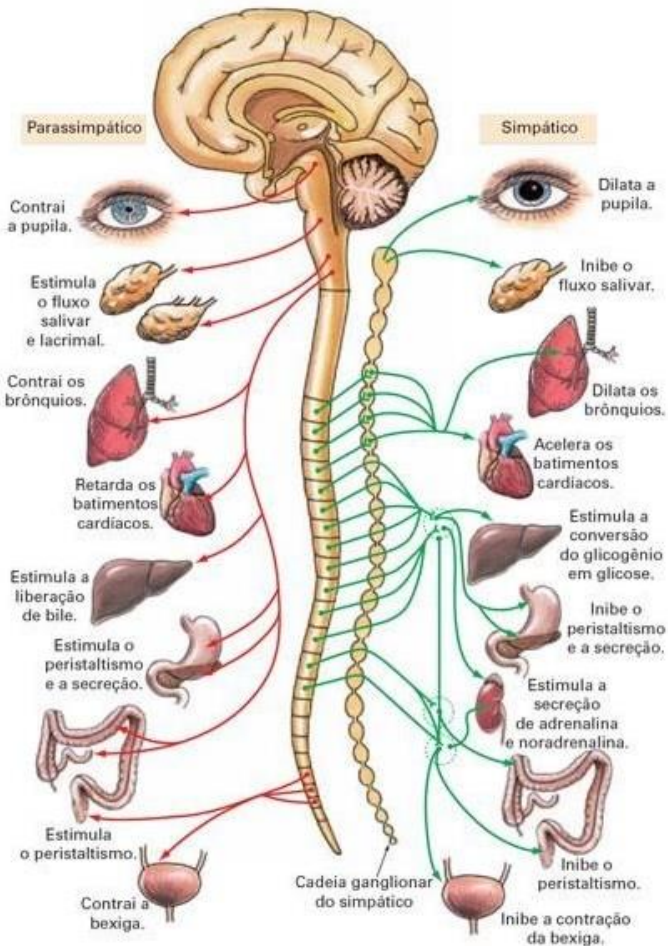
Além dos centros localizados na medula espinhal, o SNA opera através de reflexos viscerais, onde sinais sensoriais entram nos gânglios autonômicos, na medula, no tronco cerebral ou no hipotálamo podendo provocar respostas diretas aos órgãos viscerais a fim de controlar suas atividades. Esse sistema é subdividido em duas partes, sendo elas o SNS e SNP. Estas duas divisões são apresentadas abaixo.

Sistema Nervoso Simpático (SNS): Diferente dos nervos motores esqueléticos, os quais possuem apenas um neurônio da via motora esquelética, nos nervos do SNS cada via simpática, a partir da medula para o tecido estimulado, é composta por dois neurônios, um pré-ganglionar e um pós-ganglionar.

Sistema Nervoso Parassimpático (SNP): O SNP assemelha-se ao SNS, possuindo um neurônio pré-ganglionar e um pós-ganglionar. A exceção ocorre em alguns nervos parassimpáticos cranianos, onde as fibras pré-ganglionares correm sem interrupção no trajeto até o órgão destino, nos quais o neurônio pós-ganglionar está alocado.

A Figura 2 apresenta a organização do SNS e SNP.

Figura 2 – Representação esquemática do SNS e SNP.



No SNS, os neurônios pré-ganglionares estão localizados nos segmentos torácicos e lombares altos da medula espinhal, fazendo com que ele seja também denominado de divisão toracolombar do SNA. Em contrapartida, os neurônios pré-ganglionares do SNP são encontrados no tronco encefálico e na medula espinhal sacral, fazendo com que ele seja também denominado de divisão craniosacral do SNA (DE ANDRADE *et al.*, 2009).

Com relação à localização dos neurônios pós-ganglionares, no sistema simpático eles estão localizados nos gânglios paravertebrais ou nos pré-vertebrais, que se encontram a alguma distância dos órgãos-alvo. No caso do sistema parassimpático, os neurônios pós-ganglionares são encontrados nos gânglios parassimpáticos que estão próximos ou mesmo localizados nas paredes dos órgãos-alvo (DE ANDRADE *et al.*, 2009).

Outra diferença entre os dois sistemas nervosos, é que os neurônios pós-ganglionares de cada um, normalmente, secretam diferentes neurotransmissores. No SNS, os neurônios secretam principalmente a noradrenalina, assim sendo chamados de neurônios adrenérgicos, além de secretar adrenalina pelas glândulas suprarrenais. A noradrenalina é responsável pelo aumento dos batimentos cardíacos, aumento da PA, aumento da glicose no sangue e constrição de vasos sanguíneos.

Para o SNP, o neurotransmissor secretado é a acetilcolina, assim sendo denominados colinérgicos. Normalmente suas ações têm efeitos antagônicos aos neurônios adrenérgicos. Assim, o SNP promove a redução dos batimentos cardíacos, diminuição da PA, entre outros efeitos antagônicos a adrenalina (SMITH e KAMPINE, 1990).

A Figura 3 apresenta uma relação dos efeitos autonômicos, de ambos os sistemas, sobre diferentes órgãos do corpo.

Figura 3: Efeitos autonômicos, de ambos os sistemas, sobre diferentes órgãos do corpo.

Efeitos Autônomos em Vários Órgãos do Corpo

Órgão	Efeito da Estimulação Simpática	Efeito da Estimulação Parassimpática
Olho		
- Pupila	Dilatada	Contraída
- Músculo ciliar	Relaxamento leve (visão longínqua)	Contração (visão próxima)
Glândulas	Vasoconstricção e secreção leve	Estimulação de secreção
- Nasais		
- Lacrimais		
- Parótidas		
- Submandibulares		
- Gástricas		
- Pancreáticas		
Glândulas sudoríparas	Transpiração abundante	Transpiração palmas das mãos
Glândulas apócrinas	Secreção espessa, odorífica	Nenhum
Vasos sanguíneos	Majoria vasoconstricção	Majoria pouco/nenhum efeito
Coração		
- Músculo	Frequência aumentada	Frequência diminuída
	Força de contração aumentada	Força de contração diminuída
- Coronárias	Dilatadas; contraídas	Dilatadas
Pulmões		
- Brônquios	Dilatação	Constricção
- Vasos sanguíneos	Vasoconstricção leve	Dilatados
Intestino		
- Lúmen	Peristalse e tônus diminuídos	Peristalse e tônus aumentados
- Esfíncter	Tônus aumentado	Relaxado
Fígado	Liberação de glicose	Síntese fraca de glicogênio
Vesícula e ductos biliares	Relaxados	Contraídos
Rim	Débito urina/ secreção renina diminuídos	Nenhum
Bexiga		
- Músculo detrusor	Relaxado (levemente)	Contraído
- Músculo trigoso	Contraído	Relaxado
Pênis	Ejaculação	Ereção
Arteríolas sistêmicas		
- Visceras abdominais	Contraídas	Nenhum
- Músculo	Contraído (adrenérgicos) Dilatado (adrenérgicos) Dilatado (colinérgicos)	Nenhum
Pele		
Sangue		
- Coagulação	Aumentada	Nenhum
- Glicose	Aumentada	Nenhum
- Lipídeos	Aumentados	Nenhum
Metabolismo basal	Aumentado em até 100%	Nenhum
Secreção medular adrenal	Aumentada	Nenhum
Atividade mental	Aumentada	Nenhum
Músculos pilo eretores	Contraídos	Nenhum
Músculos esqueléticos	Glicogenólise aumentada	Nenhum
	Força aumentada	
Células gordurosas	Lipólise	Nenhum

Fonte: GUYTON e HALL, 2006.

4.3 SISTEMA CARDIOVASCULAR (SC)

O SC trabalha para fornecer e manter as necessidades metabólicas do organismo. Para isso, conta com estruturas como o coração e os vasos sanguíneos, que impulsionam e transportam o sangue por todo organismo (PETRY, 2006, p. 20; SMITH, KAMPINE, 1990).

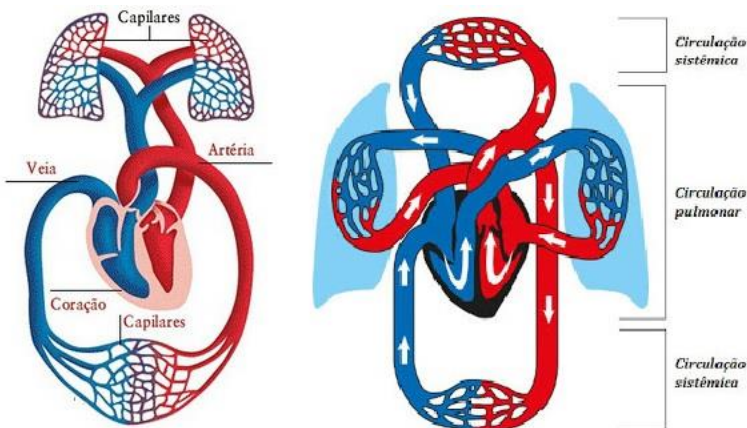
Assim, o SC é organizado para:

- (a) Gerar e manter uma diferença de pressão interna ao longo do circuito;
- (b) Conduzir e distribuir o volume sanguíneo aos diferentes tecidos do organismo;
- (c) Promover troca de gases, nutrientes e substâncias entre o compartimento vascular e as células teciduais;
- (d) Coletar o volume sanguíneo proveniente dos tecidos e retorná-lo ao coração.

Possui como estrutura, tal como apresentado na Figura 4:

- (a) Uma bomba premente e aspirante geradora de pressão e receptora de volume sanguíneo – coração;
- (b) Sistema tubular condutor e distribuidor, representado pelo sistema de vasos arteriais (sistema vascular arterial);
- (c) Sistema tubular trocador – (capilares) microcirculação;
- (d) Sistema tubular coletor de retorno – vasos venosos e linfáticos.

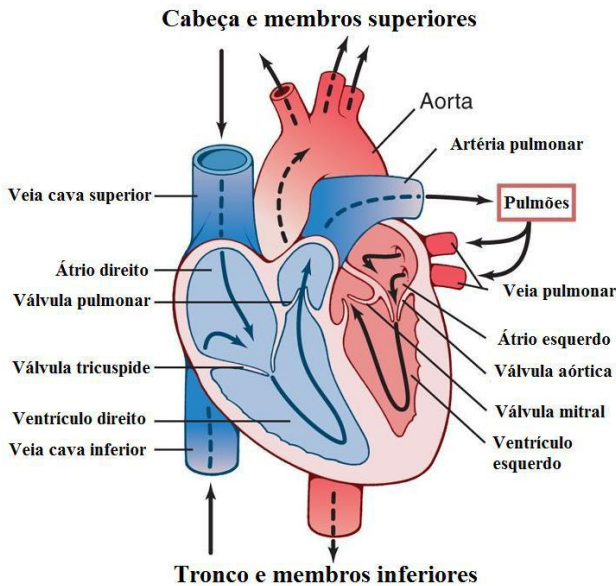
Figura 4 – Representação do Sistema Cardiovascular.



Fonte: Editado de: <http://brmaoanatomia.blogspot.com.br/>

O coração é formado por duas bombas distintas, sendo elas, o coração direito, que bombeia o sangue para os pulmões, e o coração esquerdo, o qual bombeia o sangue para o resto do organismo. Cada divisão do coração possui duas câmaras, chamadas de átrio e ventrículo. A função do átrio é bombear o sangue para o ventrículo, e o ventrículo por sua vez, bombeia o sangue para a circulação pulmonar, com o sangue venoso, ou pela circulação sistêmica, com o sangue arterial, como pode ser verificado na Figura 5.

Figura 5 – Divisão do coração e fluxo do sangue pelas câmaras cardíacas.



Fonte: Guyton e Hall, 2006, p. 104.

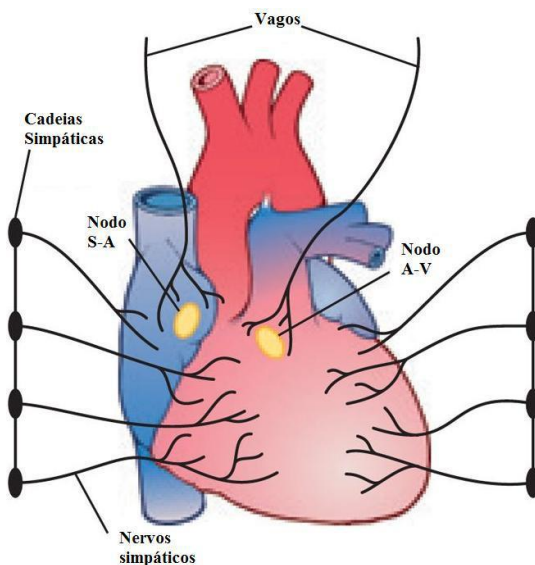
Os eventos cardíacos que ocorrem entre cada batimento são chamados de ciclo cardíaco. Cada ciclo é desencadeado pela geração espontânea de um potencial de ação, com origem no nodo sinusal.

Esse nodo encontra-se na parte superior da parede lateral do átrio direito, próximo a abertura da veia cava superior. O potencial de ação passa rapidamente pelos dois átrios, fazendo com que se contraiam e bombeie o sangue para os ventrículos e, em seguida, o potencial chega

ao nodo atrioventricular (A-V), atingindo então os ventrículos, contraindo-os e bombeando o sangue para os pulmões e para o corpo.

A passagem do sangue para os ventrículos ocorre quando os átrios se contraem e a musculatura dos ventrículos permanece relaxada. Tal evento dura aproximadamente 0,1 segundos e é chamado de sístole atrial (SA) e diástole ventricular (DV). No fim da SA, os ventrículos, que estão cheios de sangue, contraem-se, ejetando o sangue pelo organismo, evento este chamado de sístole ventricular (SV) e diástole atrial (DA), ocorrendo por cerca de 0,3 segundos. E em seguida, há um período de repouso, que dura aproximadamente 0,4 segundos. O SNA, por sua vez, possui papel fundamental na eficácia do bombeamento cardíaco, em função da sua inervação no coração, como mostra a Figura 6.

Figura 6 – Inervação dos nervos simpáticos e parassimpáticos (vagos) no coração.



Fonte: Guyton e Hall, 2006, p. 113.

A quantidade de sangue bombeada pelo coração a cada minuto, chamada de débito cardíaco (DC) e a PA, a força exercida do sangue sobre as paredes das artérias, que são resultantes das seguintes funções abaixo, podem, muitas vezes, ser aumentados por

mais de 100% pela estimulação simpática; e ela estimulação parassimpática, podem ser reduzidas até quase zero. Assim sendo, a estimulação simpática aumenta a força com que o músculo cardíaco se contrai, aumentando assim o volume de sangue bombeado e a PA (GUYTON e HALL, 2006, p. 112).

$$DC = FC \times \text{Volume sistólico}$$

$$PA = DC \times \text{Resistência periférica}$$

4.3.1 Eletrocardiograma

À medida que o impulso cardíaco trafega pelo coração, correntes elétricas se propagam para os tecidos que cercam o coração e pequena fração dessas correntes atinge a superfície do corpo. Se forem colocados eletrodos sobre a pele em pontos pré-definidos, essas correntes podem ser registradas, e esse registro recebe o nome de eletrocardiograma (HECK *et al.*, 2011).

A sequência de eventos repetitivos de contração (despolarização) e relaxamento (repolarização) dos músculos dos átrios e ventrículos, durante o ciclo cardíaco, geram eventos característicos. Esses eventos são identificados no ECG e são chamados de ondas P, Q, R, S, T e ocasionalmente U, além de intervalos e segmentos derivados das mesmas.

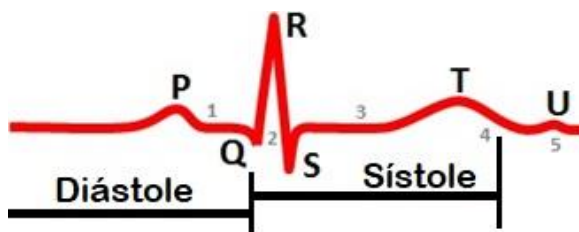
O eletrocardiograma normal é composto pelas ondas P, Q, R S e T; pelos segmentos P-R e S-T; e pelos intervalos PR, ST e QT. De modo geral, refere-se às ondas Q, R e S, como sendo um único parâmetro, denominado complexo QRS.

A onda P é gerada pela despolarização dos átrios no início do processo, quando se contraem para que o sangue passe para os ventrículos. Em seguida, o intervalo PQ, região isoelétrica, é gerado pelo atraso do nodo A-V. O complexo QRS representa a contração do músculo dos ventrículos, levando o sangue venoso para os pulmões, e o arterial para o resto do corpo. A onda T ocorre quando há a repolarização dos ventrículos (LIONEL, 2001; PETRY 2006, p. 28).

Quanto à onda U, existem diversas hipóteses quanto a sua origem. Uma delas está relacionada aos pós-potenciais precoces e tardios encontrados nas fibras de Purkinje e no miocárdio contrátil (RIBEIRO *et al.*, 2004).

A Figura 7 ilustra o processo da geração das ondas do ECG.

Figura 7– Ciclo cardíaco e a formação do eletrocardiograma.



Nota: (1) Início da diástole, abertura das válvulas tricúspide e mitral e enchimento ventricular; (2) Fechamento das válvulas de entrada, final da diástole; (3) Contração ventricular, abertura das válvulas pulmonar e aórtica - sístole ventricular; (4) Final da sístole ventricular, fechamento das válvulas pulmonar e aórtica; (5) Reinício da diástole atrial e ventricular.

FONTE: Editado de: ALMEIDA, 2012.

4.4 TESTE DE ANÁLISE DA FUNÇÃO AUTÔNOMICA

Uma das formas de se detectar a NA, bem como verificar o funcionamento do SNA, é através da análise da VFC - oscilação no intervalo de tempo entre os batimentos cardíacos consecutivos (intervalo RR do ECG). A VFC pode ser usada como uma forma de indicar a atual situação da função do sistema de controle cardiorrespiratório, sendo esta uma importante ferramenta para avaliação das funções do SNA, fornecendo informações sobre o balanço simpático-vagal e essa estando associada com o risco de morte súbita (GANDHI *et al.*, 2010; VINIK, 2003; TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

Outro método aceito para diagnosticar a NAC é através de provas que estimulam os reflexos, produzindo modificações na FC, as quais podem ser medidas pela avaliação das variações entre os intervalos RR do eletrocardiograma durante os testes (EWING, 1982).

Para isto, realiza-se uma bateria de testes com o intuito de avaliar a resposta parassimpática e simpática, sendo os testes de **resposta parassimpática**: (a) variações do intervalo RR com o indivíduo deitado por 60 segundos; (b) variações do intervalo RR durante a respiração profunda, sendo 5 segundos para inspiração e 5

segundos para expiração; (c) manobra de Valsalva, na qual o indivíduo deve soprar em um medidor de pressão e manter a pressão em torno de 40 mmHg por 15 segundos, onde são registradas as variações do intervalo RR durante a manobra e por 45 segundos subsequentes; (d) variações do intervalo RR após indivíduo levantar-se, registrando por 60 segundos. E a **resposta simpática** através das alterações da PA com o indivíduo deitado, em pé e ao realizar exercício isométrico (O'BRIEN, 1986).

4.4.1 Métodos para Análise da VFC

Na neuropatia, caracterizada pela alteração de fibras nervosas pequenas, uma redução nos parâmetros da VFC no domínio de tempo parece não só trazer o valor prognóstico negativo, mas também preceder o diagnóstico clínico de NAC. (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

Embora a VFC tenha sido alvo de inúmeros estudos que investigaram um amplo espectro de doenças cardiológicas e não cardiológicas e suas condições clínicas, o consenso geral sobre a utilização prática da VFC em adultos foi alcançado apenas em dois cenários clínicos. A VFC diminuída pode ser utilizada como preditora de risco do infarto agudo do miocárdio (IAM) e como sinal de alerta precoce da NAC (TANNUS *et al.*, 2014).

Avaliação da NAC

Como uma complicação do DM, a NAC é caracterizada por uma degeneração neuronal precoce e generalizada de fibras nervosas pequenas de ambos os sistemas SNS e SNP. Suas manifestações clínicas são ubíquas com comprometimento funcional e incluem hipotensão postural, taquicardia persistente, sudorese gustativa, gastroparesia, atonia da bexiga e diarreia noturna. Uma vez que as manifestações da NAC aparecem, a mortalidade estimada em 5 anos é de aproximadamente 50%.

Assim, estudos mostram que a detecção subclínica precoce da disfunção autonômica é importante para a estratificação de risco com uma possível intervenção e gestão do quadro clínico. Nas análises de curto prazo e/ou de longo prazo, a VFC demonstrou ser útil na detecção de NAC (THE TASK FORCE ON DIABETES AND CARDIOVASCULAR DISEASES OF THE EUROPEAN SOCIETY

OF CARDIOLOGY (ESC) AND OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES-EASD, 2007).

Para o indivíduo que apresenta um quadro real ou suspeita de NAC existem três métodos de avaliação da VFC: (a) Medidas rápidas de intervalos de RR em ambulatório, (b) Medidas a longo prazo (24h) no domínio do tempo, as quais são bem sensíveis, e (c) análise do domínio da frequência realizada em curto prazo em condições estáveis, as quais são úteis na separação de anomalias simpáticas e parassimpáticas. A VFC calculada desta forma apresenta resultados mais sensíveis do que um simples teste em ambulatório (por exemplo, Manobra de Valsava, teste ortostático e respiração profunda) para detecção de NAC.

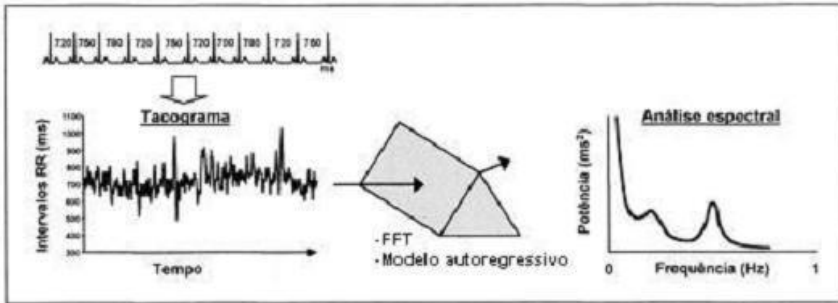
A análise da VFC pode ser realizada através de métodos lineares e não-lineares. Nos métodos lineares a análise pode ser realizada no domínio do tempo e no domínio da frequência.

- **Métodos Lineares:**

No domínio do tempo mede-se cada intervalo RR normal, ou seja, os intervalos entre batimentos não ectópicos (por exemplo extrasístole ou contração ventricular prematura), durante determinado intervalo de tempo e calcula-se suas variações com métodos estatísticos ou geométricos, tais como média e desvio padrão da FC, dos intervalos RR e da frequência respiratória (FR).

Já no domínio da frequência é utilizada principalmente a densidade de potência espectral, a qual decompõe a VFC em componentes de frequência. Como a FC apresenta flutuações, ocorre que no registro do eletrocardiograma, durante períodos curtos ou longos, o tacograma resultante, que é a representação gráfica dos intervalos RR normais em relação ao tempo, apresenta um fenômeno ondulatório complexo. Com isso, uma das formas de analisar a VFC é medindo a densidade de potência espectral, através de algoritmos matemáticos, como a Figura 8, os quais decompõem esse sinal complexo em suas componentes de frequência utilizando a Transformada Rápida de Fourier (FFT) ou modelos autorregressivos (AR), trazendo informações mais detalhadas sobre a atividade do SNA. Esta técnica é uma das mais utilizadas atualmente para estudo em indivíduos em repouso (PETRY, 2006).

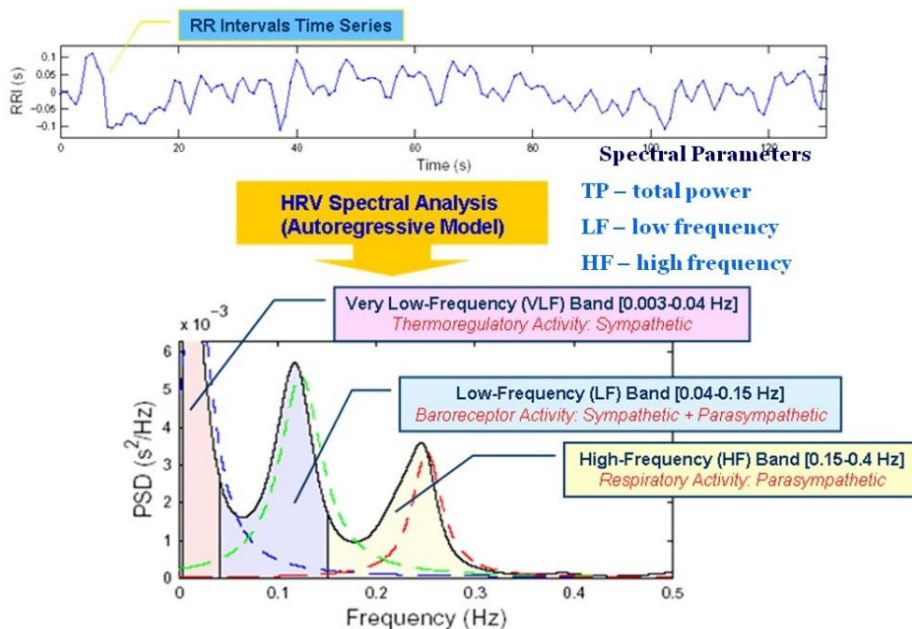
Figura 8 – Análise da VFC no domínio da frequência após apresentação dos intervalos R/R no tacograma, passando pelo algoritmo para a decomposição, gerando o gráfico com o espectro de frequência.



Fonte: PAGANI et al., 1986.

Em indivíduos com DM sem evidências de NAC, a redução do poder absoluto de LF e HF durante condições controladas em estudo também foi relatada (FREEMAN *et al.*, 1991; BERNARDI *et al.*, 1992; PAGANI *et al.*, 1988). A Figura 9 a seguir apresenta um sinal decomposto em suas bandas de frequência, identificando a relação do SNA em cada uma delas.

Figura 9 – Análise espectral da VFC: componentes, bandas, nervos eferentes e moduladores fisiológicos.



Fonte: Estudo piloto.

Em registros de longa duração (24 horas), a potência total decompõe-se em quatro bandas de frequência: HF (0,15 a 0,40 Hz); LF (0,04 a 0,15 Hz); VLF (0,0005 a 0,04 Hz) e ultrabaixa frequência (ULF) (menor que 0,0005 Hz).

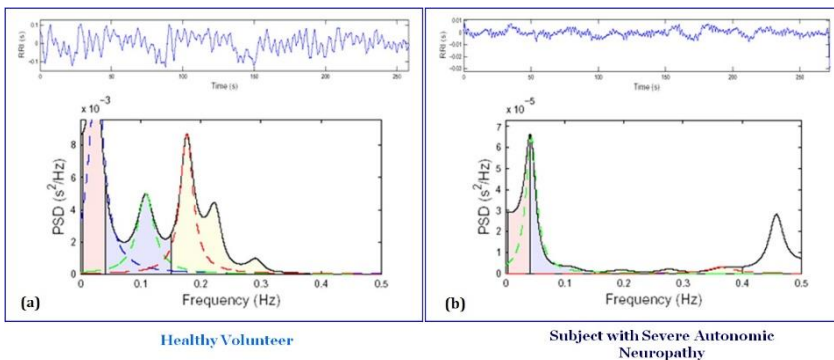
Porém, para os registros de curta duração, como é o caso deste trabalho, apenas três bandas podem ser levadas em consideração, sendo elas:

- A HF (0,15 a 0,4 Hz) correspondente à modulação respiratória e indicador da atuação principalmente parassimpática sobre o coração;
- A LF (0,04 a 0,15 Hz) ação conjunta simpática e parassimpática com predominância do simpático.
- A VLF (0,0005 a 0,04 Hz) relacionadas à termorregulação e indicador da atuação simpática.

- A partir destas três bandas de frequência também se calcula a Potência Total (TP, *Total Power*. Banda de frequência de 0,0005-0,4 Hz).

A relação LF/HF reflete as alterações da função do SNA, o qual caracteriza o balanço simpato-vagal sobre o coração (VANDERLEI, 2009). A Figura 10, onde (a) é o indivíduo sem DM – grupo controle e (b) indivíduo com DM e neuropatia autonômica estabelecida, e a Figura 11 apresentam testes de análise espectral utilizando a FFT.

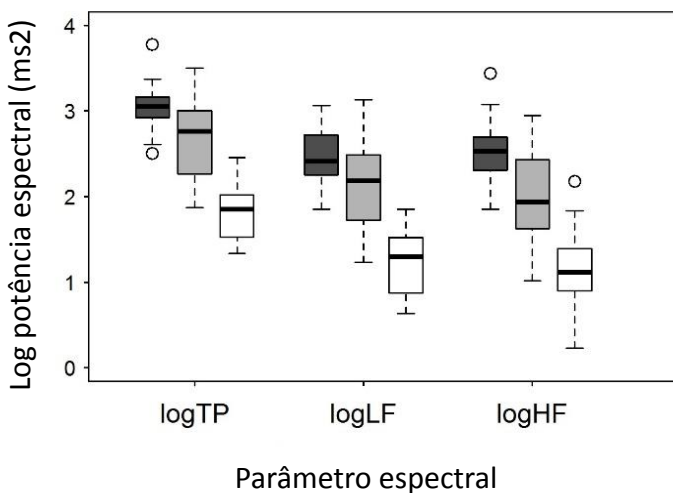
Figura 10 – Espectro de frequência de um indivíduo sem DM (a) e de um indivíduo com DM1 (b). Observar a diferença significativa da energia do sinal nos dois casos.



Fonte: Estudo piloto.

Como se pode perceber na Figura 10, no indivíduo com DM1 há uma baixa ou quase não há presença da banda de HF, o que é um indicativo da presença da NAC, uma vez que o primeiro indício é a perda de potência primeiramente da banda de HF, representada pelo SNP.

Figura 11: Comparação dos parâmetros espectrais entre indivíduos sem DM e com DM1, dentre estes, sem NAC e com NAC subclínica. Valores da média \pm desvio padrão. Onde cinza escuro: indivíduos sem NAC; cinza claro: indivíduos com NAC subclínica e branco: indivíduos com NAC estabelecida.



Fonte: Presente estudo.

É importante ressaltar que estudos mostram que a redução da VFC está associada ao aumento da mortalidade em indivíduos DM com alto risco cardiovascular (KLIMONTOV *et al.*, 2016).

As seguintes anormalidades na análise da VFC estão associadas à NAC: (a) redução da potência em todas as faixas espectrais, a qual é o achado mais comum, (b) falha para elevar a LF do indivíduo em pé, a qual é um reflexo da resposta simpática prejudicada ou sensibilidade barorreceptora diminuída; (C) potência total reduzida com relação LF/HF inalterada, e (d) um deslocamento para a esquerda na frequência central LF, cujo significado fisiológico precisa ser esclarecido.

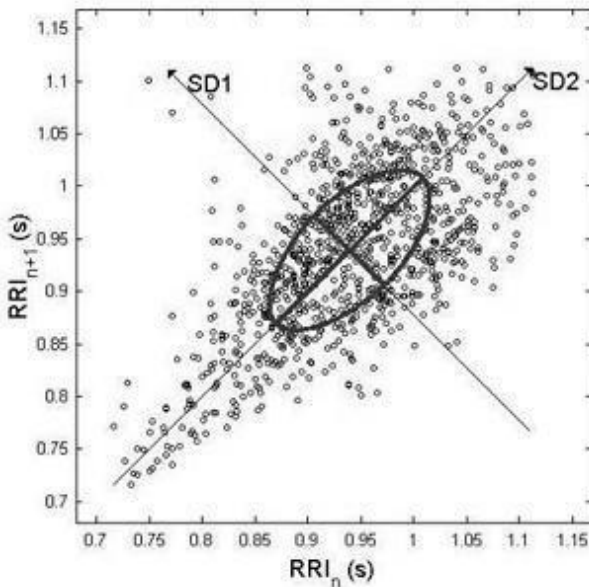
Em estados de NAC avançados, o espectro de potência supina em repouso, frequentemente revela amplitudes extremamente baixas de todos os componentes espectrais tornando difícil separar o sinal do ruído. Portanto, é recomendado que uma intervenção como a elevação ou inclinação do indivíduo seja incluída.

- **Método Não Linear:**

O gráfico de Poincaré ou *Lorenz plot* é um método não linear geométrico para análise da dinâmica da VFC, que representa uma série temporal dentro de um plano cartesiano onde cada intervalo RR é correlacionado com o intervalo antecedente (CARVALHO, 2009, p. 30; BRUNETTO *et al.*, 2009; SMITH *et al.*, 2007; LERMA *et al.*, 2003).

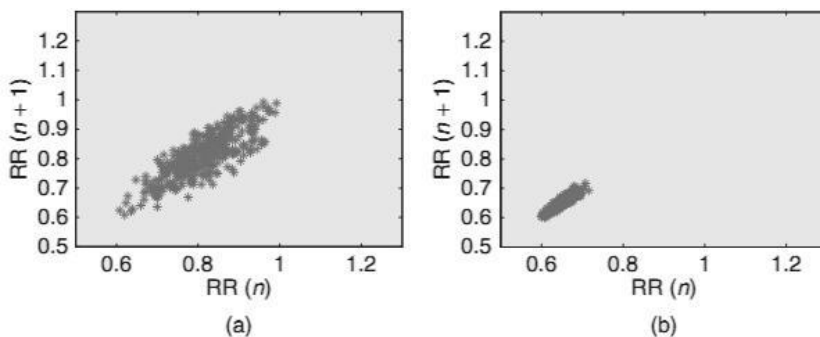
Com o *Lorenz plot* é possível em um único gráfico a análise de curto tempo e de longo tempo (LIN, WANG e CHUNG, 2010). A Figura 12 apresenta um exemplo de *Lorenz plot*, onde SD1 é referente à variabilidade de curto tempo e SD2 à variabilidade de longo tempo. A Figura 13 apresenta o *Lorenz plot* para um indivíduo sem DM (a) e para um indivíduo com DM1 (b).

Figura 12 – Gráfico de Lorenz.



Fonte: Carvalho, 2009, p. 55.

Figura 13 – Gráfico de Lorenz de um indivíduo sem DM (a) e de um indivíduo com DM1 (b).



Fonte: Editado de: Lin, Wang, Chung, 2010.

Como é possível verificar na Figura 13, em indivíduos com DM1, a dispersão (variabilidade dos pontos) é quase mínima, enquanto que para um indivíduo sem DM ocorre o espalhamento destes pontos. A dispersão dos pontos está ligada à VFC, ou seja, quanto mais dispersos, maior a VFC do indivíduo.

5 INFORMAÇÃO, EDUCAÇÃO ESTRUTURADA EM SAÚDE (SEP)

Uma nova cultura baseada na informação está mudando o modo de como as pessoas aprendem, trabalham, interagem e vivem (CIPE, 2017). Essa mudança ocorre de maneira natural e progressiva e as pessoas acabam tendo que acompanhar essa evolução para conseguirem se adaptar às novas exigências do meio e da sociedade. A educação é vista como a chave de qualquer desenvolvimento (LARSON, 2001), e a tecnologia acompanha todo esse processo, a qual ganha forças gradativamente.

Com o intuito de manter um controle no tratamento para os indivíduos com DM1, observa-se que além da necessidade de se obter informação sobre os cuidados, eles devem saber gerenciá-los, uma vez que são muitas variáveis para se realizar o autocuidado ideal, saber lidar com o novo conhecimento e praticá-lo de forma correta. Dessa forma, evita-se as possíveis complicações, ocorrentes do descontrole da doença, ou melhora o quadro clínico quando já há alterações mais significantes. Contudo, aborda-se a importância da gestão de todo o conhecimento que o indivíduo já possui, juntamente com o modelo de Educação Estruturada, o qual foi aplicado em indivíduos com DM1 para avaliar sua eficácia no cuidado e tratamento necessários.

Pode-se observar, partindo desses princípios, que as grandes áreas como saúde, processamento de sinais, tecnologia da informação e do conhecimento (TIC) e a gestão do conhecimento se relacionam para sustentar a proposta desta pesquisa, uma vez que os temas estão interligados para contribuir nos resultados de maneira mais completa. Saúde é o tema principal, enquanto processamento de sinais e TIC fazem parte do método da pesquisa; e gestão do conhecimento engloba todo o processo desde a coleta de dados, processamento, análises e resultados.

5.1 SISTEMAS UBÍQUOS NA SAÚDE

A Era Tecnológica está instalada desde as atividades diárias mais complexas às mais simples, sejam elas no trabalho, no ambiente domiciliar ou nas formas de cuidados com a saúde. Esse fato faz com que seja relevante complementar, como estratégia de incentivo e motivação, as formas de comunicação através da internet, sistemas de saúde e trocas de informações nas atividades de educação em saúde e atenção ao indivíduo.

Vale ressaltar, que neste contexto, a perspectiva interdisciplinar tem se desenvolvido de modo expressivo nas últimas décadas, passando a ocupar uma verdadeira centralidade nas discussões acadêmicas e científicas ligadas à evolução do conhecimento (ALVARENGA *et al.*, 2011), uma vez que ela emerge como uma importante alternativa na produção de um conhecimento inovador e complementar ao conhecimento disciplinar. Deve-se reconhecer que a interdisciplinaridade ainda se configura em um desafio a ser superado em diversos âmbitos, exigindo uma abertura ao diálogo e à cooperação com áreas do conhecimento que talvez jamais imaginadas anteriormente, ou seja, prescinde de uma nova postura intelectual (RAYNAUT, 2011) por parte dos especialistas.

- *Dado*: São sucessões de fatos brutos, que não foram organizados, processados, relacionados, avaliados ou interpretados, representando apenas partes isoladas de eventos, situações ou ocorrências. Constituem as unidades básicas a partir das quais informações poderão ser elaboradas ou obtidas (CÔRTEZ, 2008).
- *Informação*: é o conjunto de dados que são devidamente processados e tornam-se compreensíveis, ou seja, a informação é a disposição dos dados de uma forma que apresentem um significado, criando padrões e acionando significados na mente dos indivíduos (FIALHO *et al.*, 2006).
- *Conhecimento*: é a combinação completa de informação, dados e relações que levam os indivíduos à tomada de decisão, ao desenvolvimento de novas informações ou conhecimentos e à realização de tarefas (FIALHO *et al.*, 2006). Especificar o que é conhecimento depende muito do contexto, da mesma forma acontece com a definição de qualidade de vida.
- *Interdisciplinaridade*: passa a ser considerada, a partir de 1940, uma condição essencial do ensino e da pesquisa (LEIS, 2011). Sua prática supõe o equilíbrio de dois aspectos, por um lado, uma visão integradora de diversas disciplinas e, por outro, um salto cognitivo que não esteja

pressuposto em qualquer somatória de abordagens disciplinares (LEIS, 2011).

A Educação Estruturada é um modelo que tem como objetivo promover benefícios através da gestão e processo de aprendizado. Para os indivíduos tomarem decisões sobre o que fazer numa determinada ocasião é necessário basear as soluções em algo que elas já tenham conhecimento (BRACHMAN *et al.*, 2004), ou seja, a partir disso, haverá um embasamento para que a decisão seja tomada de forma correta e, principalmente, segura.

O conhecimento precisa ser identificado, representado e manipulado, de modo a tornar-se realmente útil (CHAVES, 2009). E o objetivo é tornar esse conhecimento acessível a todos os indivíduos, pois ele e a informação são as principais ferramentas da nossa Era (FIALHO *et al.*, 2006). Para este estudo, devido ao índice considerável da população diabética atual no mundo, que segundo o IDF alcançou 415 milhões em 2015, pode-se pensar numa melhor forma de abordar o conceito da doença aos indivíduos com DM1, esclarecer seus autocuidados diários necessários e informar sobre as possíveis consequências graves caso ocorra o mau controle.

A Educação Estruturada desempenha o papel de uma arquitetura para melhorar a infraestrutura do conhecimento, tendo como função adquirir o conhecimento certo para a pessoa certa em um formato e tempo adequados (SCHREIBER *et al.*, 2000). Nesse contexto, é importante ressaltar os diferentes aspectos do tratamento e os cuidados necessários em seu cotidiano, a fim de adquirir as informações corretas para evitar riscos em curto prazo e complicações tardias. Assim, promove-se um melhor entendimento e maior aceitação da doença pelos jovens e adultos, proporcionando-lhes uma melhor qualidade de vida.

Quando se diz que o conhecimento é um dos grandes fatores de sucesso de uma organização (DRUMOND *et al.*, 2010) e que, cada vez mais ele vem ganhando destaque como um bem valioso (STEIL, 2006), pode-se comparar a organização com o plano de tratamento ao indivíduo, o qual tem como objetivo alcançar o sucesso nos seus resultados clínicos. Isso porque sabe-se que a informação se tornou cada vez mais importante, sendo um bem tangível para qualquer organização e, de forma natural, o conhecimento passa a ser primordial para o seu êxito (PINHEIRO, 2008). Esta parte do estudo, portanto, permitiu que as pessoas encaixassem o DM1 em seu estilo de vida, tornando-as mais livres e confiantes através do conhecimento, além de se obter maior aceitação do controle e tratamento da doença, maior habilidade e

flexibilidade no autocuidado diário. Isso poderá ser certificado pelos resultados de melhor controle da doença dos indivíduos participantes do estudo.

Uma vez que o conhecimento pode ser adquirido de fonte humana ou extraído automaticamente, é necessário representá-lo para que possa ser armazenado e compartilhado (DAVIES et al., 2003). Para manter e estruturar grandes quantidades de informação heterogênea é necessário aplicar uma metodologia que permita classificar, reconhecer e reutilizar os recursos de conhecimento das organizações (DE VASCONCELOS et al., 2003).

Nesse caso, o modelo de Educação Estruturada, *Dose Adjustment for Normal Eating* (DAFNE), no qual foi baseado para a realização do SEP, tem além do compartilhamento entre indivíduos e profissionais de forma interdisciplinar e multiprofissional, a interação e reconhecimento entre os próprios indivíduos na mesma condição de diagnóstico DM1. As atividades realizadas e a repetição das técnicas de autocuidado servem de estratégia para o armazenamento e reutilização dessas informações.

A informação e o conhecimento são integrados ao termo comunicação, a qual faz parte de um cenário em constante evolução (CHAVES, 2009). Neste novo cenário, a tecnologia é envolvida na concepção da vida no dia a dia dos indivíduos, de tal modo que é difícil conseguir se desconectar desta. Esse novo paradigma foi denominado por Marc Weiser, considerado o pai da computação pervasiva, Computação Ubíqua ou Pervasiva, a qual é definida por esperar acesso do usuário ao ambiente computacional, de todo lugar e a todo momento, por meio de qualquer dispositivo (WEISER, 1991). Dessa tendência advém a motivação e o interesse em agregar o Sistema Ubíquo ao presente estudo como ferramenta facilitadora para tornar a comunicação e a informação mais acessíveis aos envolvidos. A introdução da tecnologia de computação ubíqua terá um efeito social significativo por aproximar as relações individuais e não só a relação com os dispositivos tecnológicos (GRUDIN, 2002; JESSUP et al., 2002).

Diante disso, é importante pontuar que o envelhecimento da população exige das pessoas um cuidado cada vez maior com a saúde, criando uma grande demanda sobre os recursos que auxiliam nesse cuidado. Sendo assim, tornam-se necessárias novas formas de atender as necessidades da população, tais como a utilização de sistemas ubíquos, com funções de diagnóstico, monitoramento e tratamento para auxiliar nos serviços médicos e na entrega de um melhor serviço de saúde (HECK et al., 2011).

5.2 DAFNE - *Dose Adjustment for Normal Eating/SEP - Structured Education Program*

Uma equipe multidisciplinar em três centros clínicos no Reino Unido, com a ajuda de uma equipe da Alemanha, traduziu e adaptou um modelo alemão de um Programa de Educação Estruturada para Indivíduos Diabéticos Tipo 1 a ser aplicado no Reino Unido. O modelo, denominado DAFNE, consiste de 38 horas de formação em regime de ambulatorio, ministrado por uma enfermeira e uma nutricionista especialistas.

A maioria dos indivíduos com DM1 aplica insulina de três a cinco vezes por dia e elas tentam ajustar as doses de acordo com o seu nível de glicose no sangue e também com seu estilo de vida. Esse programa de treinamento é projetado para possibilitar que o indivíduo tenha uma maior flexibilidade na ingestão alimentar em questão de quantidade e variedade, mantendo os seus níveis de glicose no sangue sob controle e uma alimentação saudável. DAFNE fornece as habilidades necessárias para estimar a quantidade de carboidratos em cada refeição e, conseqüentemente, para injetar a dose certa de insulina em diversas situações do dia a dia. O Programa já vem sendo utilizado hoje em alguns países como a Austrália, a Inglaterra e a Irlanda, entre outros, obtendo resultados satisfatórios em indivíduos que aderiram a este tipo de tratamento, como por exemplo, a diminuição do valor de HbA1c, uma maior flexibilidade na alimentação, melhor aceitação da condição de ser diabético e melhora na qualidade de vida (HELLER, 2009).

O Programa DAFNE foi avaliado envolvendo 260 adultos com DM1 e publicada em 2002, mas como um estudo piloto e qualitativo, foi investigado inicialmente, a questão do conhecimento prévio, para tentar entender a lacuna educacional desses indivíduos naquela região (DAFNE, 2002).

Um dos estudos que sustenta essa metodologia DAFNE foi realizado na Irlanda (MURPHY, 2009) e mostra que cinco fatores influenciaram os participantes a realizar o autocuidado do seu diabetes seguindo o "*Dose Adjustment for Normal Eating*": o conhecimento, o suporte, a motivação, a mudança de comportamento e a capacitação, os quais foram todos relacionados com o "estar no controle" do tratamento. Isso significa que entender os fatores que influenciam o autocuidado dos indivíduos, de maneira específica para cada um, é essencial, pois se confirmam os pontos de facilidade e/ou dificuldade dessa ação, e assim, orienta os profissionais da saúde a darem assistência mais direcionada, capacitando da melhor forma os jovens e adultos com diabetes. Se

usarem a própria experiência e o conhecimento diário, isto pode ajudá-los a desenvolver seus próprios recursos.

Os conteúdos abordados nessa metodologia são: introdução - DAFNE; definição de seus objetivos; o que é o DM1; os tipos de DM; controle de glicose no sangue e monitoramento; insulinas; a metodologia DAFNE para alimentos e insulina; hipoglicemia; ajuste de dose de insulina: um fluxograma passo a passo; hiperglicemia; como lidar quando você estiver doente; atividade física e exercícios; revisão anual e triagem; cuidado com os pés; pergunta ao médico; viajar; dirigir; gestação; estabelecimento de metas e planejamento de ações; perguntas - *quiz*.

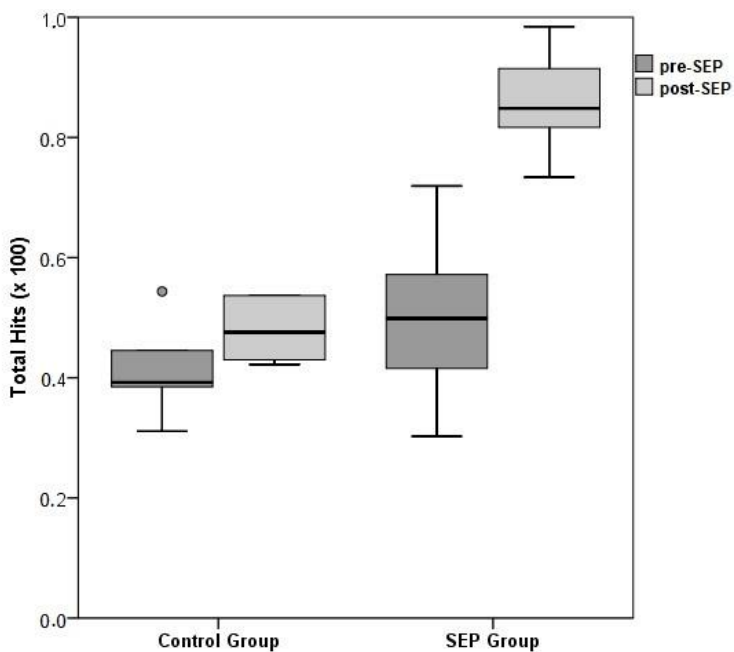
Portanto, DAFNE aborda atividades específicas e direcionadas ao indivíduo com DM1 com o objetivo de causar uma mudança de comportamento nos mesmos, ou seja, um processo de aprendizagem até que se alcancem os resultados satisfatórios do tratamento e os mantenham.

Por essas e outras relevâncias, entende-se o grande benefício e impacto da aplicação dessa metodologia de forma adaptada às necessidades e à cultura do Brasil, partindo dos princípios básicos de um Programa já com tantos resultados otimistas. Além do uso da tecnologia, a qual hoje faz parte da vida dos jovens de forma atrativa e instigante, fazendo com que esse meio se tornasse uma ferramenta de grande interesse e auxílio, e que por consequência, a busca pelo autocuidado se tornou mais natural e segura devido ao suporte prestado.

Partindo da ideia do estudo piloto, foi realizado o Programa de Educação Estruturada (SEP) (PACHECO *et al.*, 2015), baseado no modelo DAFNE, em indivíduos com DM1 e em seguida, baseando-se nos parâmetros da VFC, deu-se sequência à etapa seguinte do modelo descrito, a qual avalia de forma precoce a NAD.

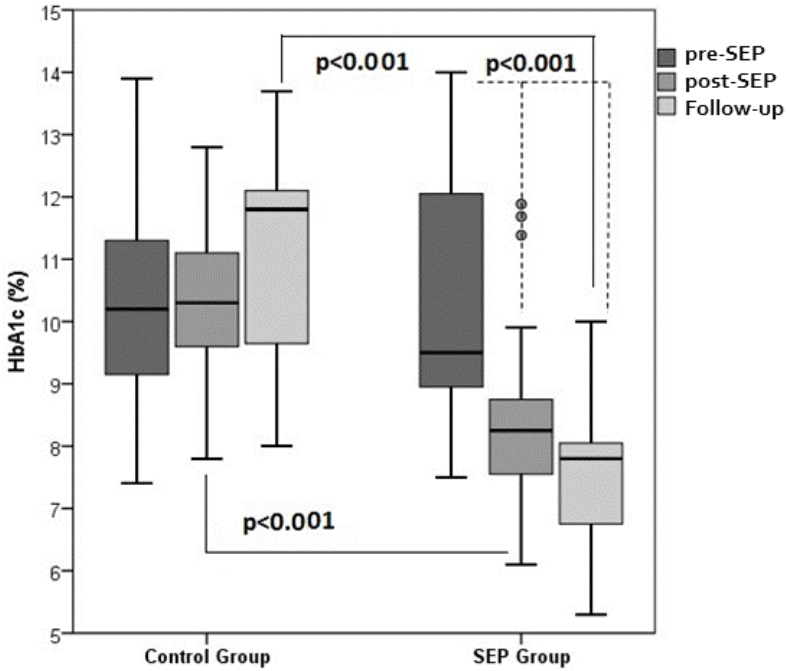
As Figuras 14 e 15 a seguir demonstram os resultados decorrentes do SEP.

Figura 14: Comparação do total de acertos do questionário sobre conhecimentos em diabetes, no pré SEP e evolução nos pós SEP.



Fonte: PACHECO *et al.*, 2015.

Figura 15: Valores de hemoglobina glicada (HbA1c) de 47 indivíduos (32 do grupo SEP e 15 no grupo controle) em três momentos (pré-SEP, pós-SEP, e valor recente).



Fonte: PACHECO *et al.*, 2015.

5.3 TELEMEDICINA

A era da comunicação trouxe consigo um poderoso potencial para as aplicações que transformam a maneira de se trabalhar, de aprender e viver. Saúde é um setor específico que está testemunhando grandes transformações, através da integração dessas tecnologias de telecomunicações. Com esta integração surgiu o conceito de telemedicina, a qual tem a função de prover saúde e possibilitar melhores cuidados médicos fazendo uso das tecnologias da informação e telecomunicações atuais (SALEHI e MIRHADI, 2008; GÜLER e ÜBEYLI, 2002).

A telemedicina é definida pela troca rápida e eletrônica de informações médicas entre indivíduos e profissionais da saúde, colaboração entre especialistas e sistemas de auxílio ao diagnóstico, bem como sistemas especialistas. Além de diagnóstico, a telemedicina inclui serviços de tratamento, monitoramento e educação (SALEHI e MIRHADI, 2008), abrange uma ampla variedade de tecnologias, tais como o telefone até equipamentos de alta tecnologia, que permite aos profissionais de saúde (incluindo médicos, enfermeiros e outros) prestar cuidados de saúde a milhares de quilômetros de distância do ponto de serviço, com o uso de internet móvel, tv digital, entre outras tantas inovações nesse meio (GÜLER e ÜBEYLI, 2002).

Alguns dos principais objetivos da telemedicina são permitir um aumento da disponibilidade dos serviços, o acesso imediato aos dados, intercâmbio de dados, um serviço de alta qualidade e redução nos custos para o serviço de saúde (HECK *et al.*, 2011).

5.4 SEGURANÇA DE INFORMAÇÕES MÉDICAS

Enquanto a internet é um excelente meio de transmissão de informações entre computadores remotos, é notoriamente suscetível a problemas de segurança (SALEHI e MIRHADI, 2008). Com a interligação das redes médicas entre diferentes instituições de saúde e uso de sistemas de telemedicina, é necessária a utilização de conceitos de segurança de dados médicos durante a transferência destas informações, uma vez que a transmissão de dados de indivíduos através de meios não seguros pelas redes públicas pode ocasionar problemas tais como a violação de privacidade (GÜLER e ÜBEYLI, 2002).

Estes ataques podem ocorrer em três níveis:

Sistema de Segurança: pode comprometer o servidor e dispositivos de rede, modificar documentos e funcionalidades conforme o seu interesse.

Autenticação e Controle de Acesso: pode comprometer os registros de usuários além de possibilitar acesso ao sistema. Pode ocorrer por “tentativa e erro” de senha, uso de dicionários de senha, entre outros.

Segurança no Transporte: interceptação de documentos, modificação do mesmo durante o percurso de envio e quebra de criptografia.

As técnicas de segurança podem variar, desde uma simples autenticação até altos níveis de criptografia (HECK *et al.*, 2011).

Outros pontos importantes são os três princípios básicos para garantir a segurança da informação, conhecidos como Confidencialidade, Disponibilidade e Integridade.

Confidencialidade: a informação somente pode ser acessada por pessoas explicitamente autorizadas. É a proteção de sistema de informação para que pessoas sem autorização não tenham acesso às informações do sistema.

Disponibilidade: as informações devem estar disponíveis quando solicitadas.

Integridade: a informação deve ser recuperada da forma que foi armazenada, ou seja, protegida contra modificações intencionais ou acidentais não autorizadas (LAUREANO e MORAES, 2005).

6 METODOLOGIA DE DESENVOLVIMENTO

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina sob o número CAAE 24822114.5.0000.0121 (ANEXO A), e está de acordo com as normas preconizadas com a Declaração de Helsinki e pelas diretrizes da Associação Médica Mundial (*World Medical Association*).

Neste capítulo são descritos os **sujeitos, o método de avaliação, a avaliação dos exames clínicos (físicos e bioquímicos) e o procedimento experimental** utilizados no estudo. Seguem abaixo as Tabelas A e B ilustrando os cronogramas 1 e 2 para melhor entendimento das etapas realizadas na pesquisa:

Tabela A: Cronograma 1 – Primeira etapa da pesquisa.

Cronograma			
Atividade	Descrição	Mês Início	Mês Fim
Preparo da infraestrutura necessária	Compra e instalação dos equipamentos e preparo da estrutura de TI	1	4
Desenho experimental do projeto de pesquisa	Realização do design experimental, obtenção da aprovação do comitê de ética e realização do setup do experimento	1	3
Recrutamento	Recrutamento dos pacientes para o projeto de pesquisa	2	10
Primeira rodada de coleta de exames	Realização da 1 rodada de exames para coleta de dados dos pacientes	5	11
Segunda rodada de coleta de exames	Realização da 2 rodada de exames para coleta de dados dos pacientes	12	17
Terceira rodada de coleta de exames	Realização da 3 rodada de exames para coleta de dados dos pacientes	18	23
Compilação, análise e publicações	Compilação e publicação dos resultados da pesquisa	13	24
Proposta de padronização da técnica estudada para diagnóstico precoce da NAC	Com base nas análises dos resultados, será proposta uma padronização na metodologia para a detecção subclínica da NAC	21	24

Tabela B: Cronograma 2 – Segunda etapa da pesquisa.

Cronograma			
Atividade	Descrição	Mês início	Mês Fim
Metodologia DAFNE/SEP	Comparação dos dados clínicos e parâmetros VFC entre participantes SEP e não SEP	1	12
Compilação, análise e publicações	Compilação e publicação dos resultados da pesquisa	13	18
Defesa da Tese	Escrita da Tese	18	24

6.1 SUJEITOS

A amostra definida foi composta por indivíduos com DM1, de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (DE OLIVEIRA e VENCIO, 2014) incluídos consecutivamente, os quais foram atendidos no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário – UFSC, entre março de 2014 e agosto de 2016. Na medida em que os indivíduos chegavam para a consulta de rotina agendada, eram analisados os prontuários para abordá-los conforme os critérios de inclusão e exclusão. Foi analisado cerca de 100 prontuários e foi obtido um número amostral de 66, uma vez que dos 68 indivíduos abordados, somente 2 não tiveram interesse em participar do estudo. Para a realização dos testes são importantes alguns critérios para se reduzir a grande variabilidade no acesso do SNA, como por exemplo, doenças agudas, febre, infecção, cirurgia, desidratação e cetoacidose diabética (TESFAYE *et al.*, 2010), além de evitar exercícios físicos cerca de 24h e que o consumo de cafeína, álcool e o tabagismo seja evitado por pelo menos 2 horas antes da realização dos testes reflexos cardiovasculares, pois influenciam nos resultados por promoverem redução da atividade vagal agudamente e aumento da atividade simpática (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION *et al.*, 1996; TEFAYE *et al.*, 2010). É necessário o indivíduo estar em jejum ou pós-prandial de duas horas, pois a ação da insulina pode interferir na VFC e gerar um resultado falso positivo; e não ter episódios de hipoglicemia num período mínimo de 8h (ROLIM *et al.*, 2008; TEFAYE *et al.*, 2010).

6.1.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos, consecutivamente, indivíduos de ambos os sexos com idades entre 18 e 75 anos, com diagnóstico de DM1 de acordo com os critérios da ADA (ADA, 2017), atendidos no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário – UFSC, entre março de 2014 e agosto de 2016, e que concordassem em participar do estudo. Foram incluídos ainda 30 voluntários não diabéticos, pareados por idade, sexo e etnia aos indivíduos com DM1.

6.1.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos todos os indivíduos com diagnóstico de doenças infecciosas ou inflamatórias crônicas, insuficiência renal ou hepática crônica, hipotireoidismo não controlado, neoplasia ativa, desnutrição, deficiência de vitamina B12, por ser considerado ter “possibilidade de deficiência” indivíduos com níveis séricos entre 210 e 300 pg/mL (BRITO *et al.*, 2016), consumo de álcool maior ou igual a 30 g por dia para homens e 15 g por dia para mulheres, uso de drogas sabidamente associadas ao desenvolvimento de neuropatia ou que possam interferir nos testes funcionais cardiovasculares (betabloqueadores, antagonistas de canais de cálcio, antiarrítmicos, bloqueadores alfa-1 adrenérgicos, anti-hipertensivos de ação central, antidepressivos tricíclicos e neurolépticos).

6.2 MÉTODO DE AVALIAÇÃO

Apresenta-se a aplicabilidade e a utilidade clínica propostas do método baseado na Variabilidade da FC através de um sistema que foi utilizado para diagnosticar de forma precoce a NAC em indivíduos DM1, ou seja, ainda em estágio subclínico, sem sintomas. Tal sistema é composto por um equipamento que realiza uma bateria de exames simples e envia os dados de forma com ou sem fio para um computador, o qual armazena todas as informações e executa a análise, calculando um score que determina em qual estágio de NAC o indivíduo se encontra, seja ele: (1) inativo ou inexistente; (2) subclínico (ativo, mas assintomático), ou (3) avançado ou sintomático. Este software também pode fornecer os dados do indivíduo, do exame realizado e do diagnóstico sugerido, caso seja requerido pelo usuário. No próximo capítulo será explicado de forma detalhada o método de avaliação e suas respectivas manobras durante a realização do teste.

6.3 AVALIAÇÃO DOS EXAMES CLÍNICOS (FÍSICO E BIOQUÍMICO)

A anamnese dos indivíduos participantes incluiu, dentre outros dados clínicos, idade, o tempo de diagnóstico de DM1, idade quando foi diagnosticado DM1, qual tipo de medicamento utiliza para o DM1, se participou do SEP, doenças prévias e atuais e medicações em uso; e o

exame físico incluiu avaliação da estatura, peso, índice de massa corporal (IMC), FC, aferição da PA em condições adequadas, com o indivíduo na posição sentada e o exame dos pés, que foi feito utilizando monofilamento 10g, diapasão 128 Hz, martelo neurológico e palito de avaliação de sensibilidade dolorosa.

Os participantes compareceram após 8 horas de jejum para realização dos seguintes exames laboratoriais: glicemia de jejum, HbA1c, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, creatinina, vitamina B12 e 25OH vitamina D. Os exames foram realizados no Laboratório de Patologia e Análise Clínica do Hospital Universitário.

6.4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

O desenho do estudo foi uma coorte prospectiva, qualitativa e quantitativa. A metodologia foi de comparação de grupos, avaliando-se de duas formas: (a) por desenho de medidas independentes (entre sujeitos de grupos diferentes) e (b) desenho de medidas repetidas (intra sujeitos). Estudo de coorte é um tipo de estudo em que o investigador limita-se a observar e analisar a relação existente entre a presença de fatores de riscos ou características e o desenvolvimento de enfermidades, em grupos da população, ou seja, isso permite que os participantes sejam observados por um período de tempo pré-estabelecido, cuja duração é dependente da enfermidade de interesse, para que sejam verificadas mudanças na frequência da ocorrência da enfermidade associadas à presença do fator de risco. O indivíduo é o objeto de observação e por isso o acompanhamento permite detectar as possíveis mudanças que ocorrem em todos os participantes do estudo (HULLEY *et al.*, 2015). Uma vez que o quadro de NAC pode variar entre “sem NAC, subclínica e estabelecida” em curto período de tempo, conforme a evolução do quadro clínico, justifica a importância e necessidade deste acompanhamento de coorte no presente estudo. Abaixo seguem os passos do modelo que foi aplicado:

A pesquisa iniciou-se com o recrutamento dos indivíduos, identificando os critérios de inclusão e exclusão como citado a cima. A partir disso, foi explicado aos indivíduos sobre a pesquisa de NAC, suas correlações com a NP, além da comparação dos parâmetros da VFC dos que haviam participado do SEP e dos que não participaram. Os que se interessaram assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Seguiu-se então, com a avaliação inicial dos dados clínicos registrados em prontuários e os exames clínicos de rotina das consultas médicas. Foi aplicado o questionário “Tradução para o Português e

Avaliação da Confiabilidade de Uma Escala para Diagnóstico da Polineuropatia Distal Diabética” (MOREIRA *et al.*, 2005) (ANEXO B) e testes sensoriais quantitativos para a avaliação dos sinais e sintomas da NP.

Em seguida, os participantes realizaram o teste de glicemia capilar para garantir que não estivessem com hiperglicemia ou hipoglicemia e foram submetidos ao teste convencional O'Brien, de função cardiovascular autônoma – AFT – baseado na FC e PA (SPALLONE *et al.*, 2011). Foram utilizados eletrodos de ECG descartáveis e realizadas manobras, as quais serão descritas detalhadamente adiante.

Foram realizados ainda os testes de sensibilidade barorreflexa (BRS) (BERNARDI *et al.*, 2011). De acordo com o resultado deste segundo teste e o escore de sintomas, o grupo de indivíduos com DM1 foi dividido em três subgrupos:

- (1) Indivíduos DM1 com **NAC sintomática** (testes convencionais de função autonômica **anormais** e com sintomas e testes de sensibilidade barorreflexa – BRS, **anormais**) n = 12;
- (2) Indivíduos DM1 com **NAC subclínica** (testes convencionais **normais** e testes de sensibilidade barorreflexa – BRS, **anormais**) n = 35;
- (3) Indivíduos DM1 **sem NAC** (testes convencionais **normais** e testes de sensibilidade barorreflexa – BRS, **normais**) n = 19;

Cada grupo foi composto por números diferentes de indivíduos. (1) 12 indivíduos; (2) 35 indivíduos; (3) 19 indivíduos; (4) 30 indivíduos.

Os testes realizados duravam em torno de 15 minutos, eram poucos os materiais necessários, além de leves, de baixo custo e fácil aquisição, sendo dessa forma, rápido e de fácil aplicabilidade, além de não invasivo e indolor.

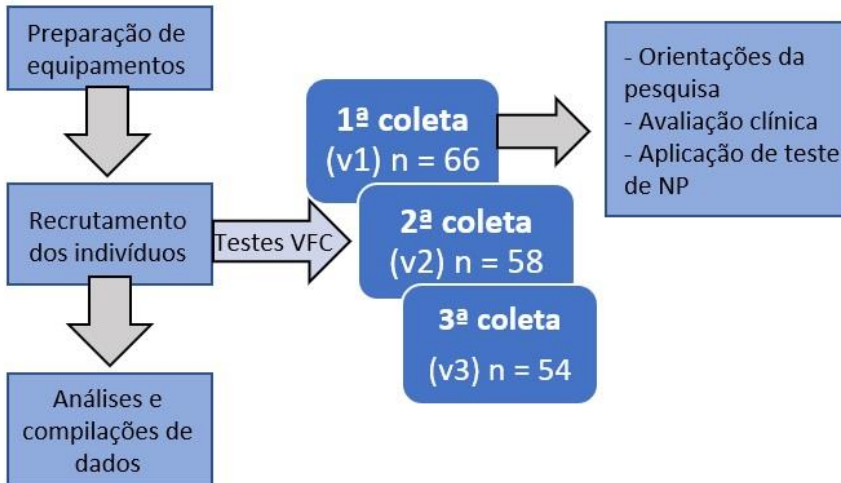
Foi programado realizar três baterias de exames em cada participante com o intervalo mínimo de três meses, a fim de reforçar o método e acompanhar a evolução e/ou alterações das análises. Uma vez que alguns indivíduos deixaram de ser atendidos no HU-UFSC, por opção e motivos pessoais, eles deixaram de dar continuidade à pesquisa. O intervalo médio entre a realização dos exames foi de $12,7 \pm 4,2$ meses. Esse tempo variava de acordo com a data da consulta agendada

para o indivíduo participante e se ele comparecia ou faltava no dia marcado. Em cada dia de exame havia a reanálise dos dados clínicos e laboratoriais.

Na primeira bateria de exames, o número foi de 66 indivíduos, na segunda, houve 8 desistências, totalizando 58 indivíduos. Já na terceira bateria, houve 4 desistências, totalizando 54 indivíduos. As dificuldades obtidas para realizar os exames no intervalo de tempo previsto foram: quando os indivíduos faltavam às consultas e, por isso, perdiam a data do exame e passava do tempo previsto; indivíduos que mudaram de local/equipe para atendimento e acompanhamento do DM1; indivíduos que mudaram de cidade; indivíduos que foram morar fora do país; suspensão do atendimento ambulatorial por motivos de férias, cursos ou congressos da equipe médica.

Estas etapas ficam melhor descritas conforme ilustração do fluxograma abaixo (Figura 16):

Figura 16: Fluxograma referente ao procedimento experimental



- Intervalo médio de tempo entre coletas: $12,7 \pm 4$ meses.
- Validação do modelo aplicado realizado com $n = 66$.
- As análises foram realizadas somente entre $v1$ e $v3$, sendo denominado o $v3$ de “visita 2” ($v2$) para melhor entendimento na leitura do texto. Realizado dessa forma para se obter um maior intervalo de tempo entre as coletas.

Foram investigados, em detalhe, os parâmetros apontados para os diferentes grupos de indivíduos, os quais foram correlacionados, em seguida, aos resultados obtidos através dos procedimentos padrão para diagnosticar NAC.

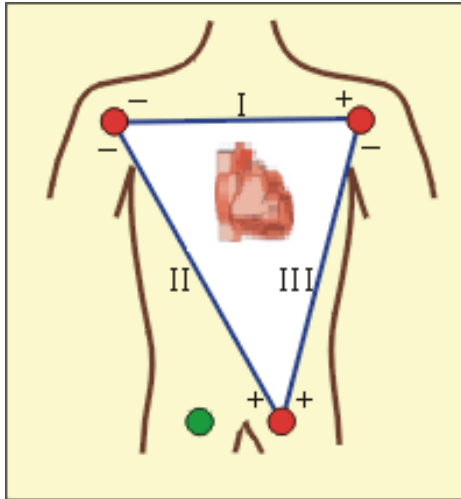
Foi realizada, concomitantemente, a avaliação da NP nos indivíduos participantes com a intenção de relacionar medidas de NP com os parâmetros de NAC. Essa avaliação foi realizada através de questionário e testes sensoriais quantitativos. A classificação foi baseada nos critérios de uma escala para diagnóstico da polineuropatia distal diabética (MOREIRA, 2005).

Esse primeiro processo durou exatos 24 meses, conforme cronograma inicial, sendo realizadas uma, duas ou três análises dos parâmetros da VFC para acompanhar a evolução dos resultados e avaliar a validade e aplicabilidade do método aplicado em função dos objetivos propostos do projeto.

A duração estimada do projeto todo foi de quatro anos, sendo a maior parte do tempo destinada à triagem de indivíduos, recrutamento, avaliação em diferentes etapas através de análise de exames clínicos, aplicação de questionário de NP, aplicação dos eletrodos para testes de função autonômica (AFT) com aquisição e análise de dados e acompanhamento dos indivíduos que participaram do programa de educação estruturada SEP.

O procedimento foi realizado, inicialmente, com o indivíduo em decúbito dorsal em 30°, em repouso na maca por 8 minutos para a captação dos sinais de FC, PA, pulso e respiração. Em seguida, deu-se continuidade com o teste de O'Brien, o qual está detalhado no item 8.1.1 e o teste BRS, detalhado no item 8.1.3. A posição dos quatro eletrodos para o registro do ECG estava conforme a Figura 17 abaixo, seguindo, predominantemente, a derivação DII.

Figura 17: Posicionamento dos eletrodos conforme derivações I, II e III. Foi utilizada, predominantemente, a derivação DII: diferença de potencial entre braço direito e perna esquerda.



Fonte: <http://deodefreitas.blogspot.com.br/2009/05/electrocardiograma.html>

Nesse momento, os dados clínicos para os três testes estavam sendo captados concomitantemente para análise através dos testes descritos abaixo:

Repouso: o indivíduo se manteve em repouso por 90 segundos e houve a medição de PA.

Respiração controlada/profunda: o registro de ECG foi obtido em 70 segundos. Durante a respiração profunda com uma frequência de 6 respirações por min. (5 s inspirando e 5 s expirando). A relação expiração vs. inspiração (razão E vs. I) foi determinada pela razão entre os intervalos RR mais longos e mais curtos obtidos durante os ciclos de expiração e inspiração, respectivamente e foi considerada a maior relação E: I.

Manobra de valsalva: ocorreu por 70 segundos. Consistiu no registro eletrocardiográfico durante a realização de esforço expiratório. O indivíduo realizava uma expiração forçada com uma válvula do esfigmomanômetro tentando manter uma pressão de 40 mmHg durante 15 segundos que faz ativar o sistema barorreceptor. (No 14º segundo, ocorre uma taquicardia máxima fisiológica). Em seguida, o indivíduo foi orientado a respirar normalmente (neste momento ocorre uma

bradicardia máxima fisiológica). O coeficiente de valsalva é a relação entre o intervalo RR mais longo e o mais curto durante este estímulo.

Mudança de decúbito: Após deitar na posição supina durante 8 minutos, o indivíduo se levantava rapidamente. Ocorreu por 90 segundos, além da medição de PA após 60 segundos do indivíduo se levantar. **Resposta da FC**: Os índices 30 vs. 15 foram determinados pela relação entre os intervalos RR mais longo e mais curto (bradicardia máxima / máximo taquicardia). Em indivíduos saudáveis observa-se um característico e rápido aumento na FC com a ortostase, principalmente por volta do 15^o batimento seguido de uma desaceleração que é máxima por volta do 30^o batimento, porém em indivíduos com DM observa-se somente um aumento gradual da FC. **Resposta da PA**: A queda na pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 20 mmHg foi considerada anormal (JERMENDY, 2003).

7 TESTES DIAGNÓSTICOS – REVISÃO

As evidências científicas acerca da relevante implicação clínica cardiovascular da NAC geram uma necessidade de diagnóstico precoce desta condição (DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1998). Ela é subdiagnosticada na prática clínica devido à escassez e dificuldade de aplicação de métodos diagnósticos específicos para a mesma (TANNUS *et al.*, 2014).

Na década de 1980, um estudo propôs testes simples e não-invasivos do reflexo cardiovascular, os quais são estudados até os dias atuais, porém não realizados com tanta frequência (EWING, 1982). Estes testes são considerados adequados e validados, mas a utilização de dois ou três deles é preferível por aumentar a especificidade no diagnóstico (DONAGHUE, 1998). São classificados por alguns autores como testes simpáticos ou parassimpáticos (VALENSIS *et al.*, 1997).

Dessa forma, dados relacionados ao número de óbitos e ao risco relativo de morte em indivíduos com NAD, fizeram com que observassem com mais importância e sugerissem que os testes autonômicos devessem ser parte integral na abordagem de todos os indivíduos com DM (ZIEGLER *et al.*, 1992), uma vez que a NAC tem sido sugerida como o indicador mais precoce das NADs em geral (VINIK *et al.*, 2003).

Por sua vez, o indicador mais precoce de NAC é a redução da VFC, ou seja, a FC é um indicador de que sua variabilidade nos indivíduos com DM1 é menor do que a registrada nos indivíduos saudáveis (SCHUMER *et al.*, 1998; VINIK *et al.*, 2003; FREEMAN, 2006; MICHEL-CHÁVEZ *et al.*, 2015). Sendo assim, a NAC vem sendo avaliada com mais frequência, através da VFC, mas existem poucos estudos conduzidos com a análise específica de seus valores batimento-a-batimento no domínio do tempo, e também com análise espectral da influência simpática ou parassimpática no domínio da frequência (FREEMAN, 2006; MICHEL-CHÁVEZ *et al.*, 2015).

Em laboratórios especializados, existem os testes não invasivos para avaliação de neuropatia através da VFC para o diagnóstico da NAC, incluindo o teste da respiração profunda, a manobra de Valsalva e o teste ortostático, além de medidas computadorizadas da VFC provenientes da análise espectral (BOULTON *et al.*, 2005). Em contrapartida, na prática clínica, esta complicação somente é diagnosticada quando se torna clinicamente evidente, ou seja, ao evoluir com a presença de sintomas. Esses testes baseados na VFC têm alta sensibilidade e especificidade (80-90%) para o diagnóstico de NAC,

enquanto que o teste de hipotensão ortostática tem uma baixa sensibilidade e elevada especificidade (31 e 98%, respectivamente) (SMITH, 1982; SPALLONE *et al.*, 2011).

Essa tecnologia utiliza um algoritmo matemático para transformar um sinal biológico complexo, no caso a VFC, (resultado do balanço simpático e vagal no nó sinusal), em seus componentes causadores, apresentando-os segundo a frequência com que alteram a FC (THE TASK FORCE ON DIABETES AND CARDIOVASCULAR DISEASES OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC), 2007; HOWORKA *et al.*, 1998; CHESSA *et al.*, 2002).

Dessa forma, observa-se nos resultados dos testes em indivíduos DM1 com disfunção predominantemente vagal, a qual é mais precoce, a amplitude de HF está reduzida ou ausente, enquanto que na presença de disfunção predominantemente simpática, a qual é mais tardia, as amplitudes de LF e VLF estão reduzidas. Os casos mais avançados são caracterizados por ausência de todas as bandas (TANNUS *et al.*, 2014).

O diagnóstico, realizado através desses variados parâmetros da VFC, reduz a probabilidade de falso-positivos, já que “valores anormais” podem ser também encontrados em sujeitos normais, além de permitir quantificar a gravidade e a progressão da NAC. (LOW *et al.*, 2004; ENGLAND *et al.*, 2009), ou seja, quando apenas um parâmetro tem seu valor alterado, não é possível afirmar que o diagnóstico do indivíduo seja NAC estabelecida, quando comparado com testes padrão ouro. Contudo, ao se apresentar um resultado com mais valores de parâmetros alterados e comparar com os testes padrão ouro, observa-se que se confirma o diagnóstico de NAC. Por isso, as pesquisas atuais, assim como o presente estudo, buscam conseguir identificar exatamente quais os parâmetros e valores de anormalidade para os diagnósticos referentes. Uma vez que haja alterações próximas ao diagnóstico de NAC estabelecida, porém ainda não esteja devidamente sintomática, estima-se a NAC subclínica.

Os testes baseados na VFC apresentam alterações mais precocemente do que aqueles que avaliam a resposta da PA, além dos sintomas clínicos de disfunção simpática serem mais tardios (BELLAVERE *et al.*, 1989; VINIK *et al.*, 2003). Este método tem alta sensibilidade (99%) e especificidade (100%) e requer equipamento computadorizado e software matemático acoplado (EWING, 1982; MALLIANI *et al.*, 1991; ROLIM *et al.*, 2008).

Sabe-se que essa NAC pode ser subdividida em subclínica, em que existem alterações funcionais, porém reversíveis, se diagnosticada precocemente por meio de testes que apontam anormalidades; e clínica ou instalada, quando já ocorrem alterações neuronais estruturais e, como o próprio nome indica, é sintomática e ocorre em estágios mais avançados da doença (ROLIM, 2008; ZIEGLER, 1999). Seu estágio subclínico é detectado através de anormalidades nos domínios da frequência e do tempo dessa análise espectral da VFC e nos testes BRS. Isto poderia contribuir para diminuir a sua progressão, ou mesmo, causar a sua reversão com a otimização do tratamento de seus fatores predisponentes (TESFAYE *et al.*, 2010).

Considerando a população do Oxford Community Diabetes Study e de dois estudos europeus multicêntricos, a prevalência da NAC, de acordo com testes cardiovasculares anormais, é estimada entre 16,8 e 20,9% nos indivíduos com DM1, e entre 15,8 e 22,1% naqueles com DM2 (LARSEN *et al.*, 1993; STEPHENSON *et al.*, 1994). Estudos subsequentes apontaram que o diagnóstico de NAC instalada é realizado quando se alcança determinado escore referente às alterações dos parâmetros VFC analisados e apresenta uma especificidade de 100%. Já quando apenas dois testes, dentre os referenciados (em repouso, respiração profunda, manobra de valsalva, *standing* e PA), são anormais, faz-se o diagnóstico de NAC subclínica com uma especificidade de 98% (ZIEGLER *et al.*, 1992; HASLBECK *et al.*, 2004).

As manifestações inicialmente encontradas podem ser taquicardia de repouso e redução da VFC (VINIK; ZIEGLER, 2007) e, posteriormente, a FC pode retornar ao normal, mas perdem-se os ajustes fisiológicos (SAID, 2007). A arritmia sinusal respiratória encontra-se diminuída em indivíduos com DM (ASTRUP *et al.*, 2006) e por isso, a tolerância ao exercício é frequentemente comprometida. Observa-se, portanto, nestes indivíduos, a diminuição da VFC e da PA (VINIK; ZIEGLER, 2007).

A progressão temporal, nesta complicação, não é muito bem definida, porém estima-se que muitos indivíduos com NAC subclínica tenham um acometimento cardíaco em 5 anos a partir do desenvolvimento de anormalidades nos parâmetros dos domínios da frequência e do tempo (DIMITROPOULOS *et al.*, 2014). Quando a NAC progride, a disfunção parassimpática é seguida de uma compensação simpática, e isso gera testes de reflexo autonômico cardíaco anormais até que se estabelece o estágio sintomático da NAC (MICHEL-CHÁVEZ *et al.*, 2015). Já a fase de disfunção simpática, se

correlaciona clinicamente com hipotensão postural (KUEHL; STEVENS, 2012).

A hipotensão postural é definida como uma queda na pressão sistólica de pelo menos 20 mmHg ou na diastólica de 10 mmHg, dentro de 3 minutos após a aquisição da posição ereta (ASTRUP *et al.*, 2006). Estudos apontaram que ao realizar o teste postural para avaliar os reflexos de taquicardia e ajustes da PA, foi observado que os indivíduos com DM1 e DM2, principalmente os mais graves, tinham um aumento significativamente menor da FC que o do grupo controle (FOSS-FREITAS *et al.*, 2008; MICHEL-CHÁVEZ *et al.*, 2015). Já o controle da PA, 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 (MICHEL-CHÁVEZ *et al.*, 2015) e a prevalência de NAC aumenta, principalmente, com a duração do diabetes (ZIEGLER *et al.*, 1992; TÖYRY *et al.*, 1996).

Os testes reflexos cardiovasculares avaliam variações da FC e PA em resposta à ativação do reflexo neuronal e podem sofrer alterações em todo o circuito do arco reflexo: estímulo, nervos aferentes, vias centrais, nervos eferentes e órgãos efetores, ou seja, qualquer fator que possa influenciar um destes componentes deve ser evitado ou analisado com cautela (TANNUS, 2014).

Não existe um tratamento efetivo e específico, e por esta razão, os esforços nas últimas décadas estão sendo direcionados para uma definição da NAC com uma maior acurácia, assim como no desenvolvimento e padronização de métodos diagnósticos com maior confiabilidade para obter um diagnóstico mais precoce e controle rígido dos fatores relacionados ao seu desenvolvimento, prevenindo, assim, a sua progressão ou até mesmo proporcionando a sua reversão (BOULTON *et al.*, 2005; ZIEGLER *et al.*, 2006; LYKKE *et al.*, 2008; VINIK *et al.*, 2010; SPALLONE *et al.*, 2011). E o método utilizado para esse diagnóstico varia muito entre um estudo e outro. Existem diferenças em relação aos tipos de testes utilizados na avaliação da função do SNA, testes cardiovasculares convencionais ou análise computadorizada da VFC, e também referentes aos critérios diagnósticos mínimos para a NAC (ZIEGLER, 1994; TANNUS *et al.*, 2013).

8 TESTES PADRÃO OURO versus a VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A pesquisa clínica foi realizada através de análises dos dados obtidos através de um sistema de software ubíquo, o qual é dividido em três módulos: o módulo *off-line* (software) referente à unidade de aquisição e processamento; o módulo *on-line* (software) composto de um sistema Web, para reanálise e revisão de testes; e um sistema de armazenamento de arquivos e um banco de dados.

As unidades de aquisição distribuídas permitem a coleta de dados (sinais fisiológicos) de qualquer unidade de atendimento aos indivíduos. Neste caso, foram realizados os dois testes padrão ouro: O'Brien e BRS, além do teste de VFC, o qual se refere ao método de avaliação da pesquisa.

A unidade de processamento realiza a análise dos sinais de VFC, PA e respiração e avalia a função autonômica de indivíduos de forma descentralizada, ou seja, com o armazenamento de dados num servidor, os mesmos podem ser manipulados de qualquer computador, em qualquer localização com acesso à Internet.

Dessa forma, a avaliação ocorreu de forma padronizada, isto é, usando os mesmos protocolos de aquisição, processamento e análise para todos os indivíduos, não importando sua localização.

O módulo de aquisição é composto por um sistema *desktop* o qual realiza a aquisição e processamento dos sinais para cada tipo de teste, e envia os sinais adquiridos e processados ao servidor de dados e os resultados para o banco de dados. O servidor de dados e o banco de dados correspondem ao Módulo de armazenamento. Por último o Módulo de Reanálise é composto por um sistema *Web*, onde é possível rever os testes realizados, e para os testes de estímulos ainda reprocessar o resultado.

As ferramentas foram testadas através de estudos pilotos, o qual constatou uma maior VFC, maior presença de variações de alta frequência, maior razão entre a maior e a menor FC para indivíduos sem diabetes e com diabetes sem neuropatia. Assim, este sistema pode ser constituído numa ferramenta para o *screening* e avaliação da função autonômica de indivíduos com DM1.

O sistema ubíquo utilizado é dividido em três grandes módulos, como já citados acima, Aquisição, Reanálise/Review e Armazenamento, todos interligados através da Internet.

O módulo de aquisição implementa três testes para a análise da função autonômica em indivíduos com DM1, sendo eles os três testes propostos: O'Brien (O'BRIEN, 1986), a VFC/HRV e o BRS, que avalia

a sensibilidade barorreceptora. O primeiro contém as manobras, enquanto os dois últimos são avaliados a FC e PA em repouso.

O sinal de ECG é digitalizado com 12 bits de resolução e uma taxa de amostragem de 1.000 (mil) amostras/segundo. A Figura 18 ilustra a aquisição do sinal. Utiliza-se um filtro para atenuar todas as outras ondas do ECG, deixando em evidência apenas as ondas do complexo QRS, tendo em vista que a onda R é a única onda de interesse nos procedimentos que serão explicados adiante, e pequenos ruídos nas outras ondas de formação do ECG podem atrapalhar a detecção e medição dos intervalos RR.

Figura 18 – Sinal com filtro Passa Faixa entre 10 e 30 Hz.



Cada um dos três testes implementados no sistema trabalha através da aquisição do sinal de ECG e a detecção de cada intervalo RR deste sinal adquirido. Essa detecção ocorre enquanto a aquisição do sinal é realizada em cada um dos testes, utilizando equações de algoritmo.

O equipamento necessário consistiu de um dispositivo para converter os sinais analógicos de ECG em um formato digital e um notebook para processar e analisar o ECG usando um software interno desenvolvido para a análise de VFC (PETRY *et al.*, 2007).

O software e os algoritmos de processamento de sinal digital seguiram diretrizes estabelecidas para análise de VFC (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996). Portanto, o diagnóstico de NAC foi definido de acordo com esses critérios.

8.1 MÉTODOS DISPONÍVEIS NO SISTEMA PARA DETECÇÃO DA NEUROPATIA

8.1.1 Método de O'Brien

Como os testes propostos por O'Brien (O'BRIEN, 1986) são testes que estimulam os reflexos do Sistema Nervoso Autônomo, há a necessidade de determinadas manobras, as quais são simples de executar, do indivíduo durante a realização destes. O método de O'Brien é composto por 4 testes, os quais foram realizados da seguinte forma: Indivíduo em repouso por 90 segundos; indivíduo sob respiração controlada por 70 segundos; manobra de Valsalva por 70 segundos; e mudança de decúbito por 90 segundos, além de duas medições de PA após o teste de repouso e outra aproximadamente na metade do teste de mudança de decúbito. A manobra de Valsalva, por sua vez, faz ativar o sistema barorreceptor que, por consequência, diminui o débito cardíaco e gera a taquicardia. Ao final da manobra ocorre o contrário, ocorre a taquicardia e em seguida a bradicardia. Já na mudança de decúbito, *standing*, a PA deve se elevar em 15 segundos após o indivíduo se levantar.

Dessa forma, o profissional que executa o procedimento explica ao indivíduo, antes de iniciar cada teste, o que o mesmo deve fazer, enquanto o sistema avisa, durante o teste, quando deve fazer determinada ação. O sistema ainda indica ao profissional o momento que deve realizar a medição de PA no teste de mudança de decúbito.

Além disso, quando é iniciada a gravação do sinal, com o início de um dos quatro testes, o sistema detecta e já inicia a plotagem da FC no gráfico. Após o término de cada teste concluído é calculada a média, o desvio padrão, valor máximo e valor mínimo e a razão entre o valor máximo e valor mínimo da FC para cada um dos testes.

Com base na razão da FC obtida de cada teste, em comparação com as curvas de normalidade propostas por O'Brien (Razão FC x Idade) (O'BRIEN, 1986) (ANEXO C), é calculada uma pontuação, que se soma com o resultado dos outros testes do método. Quanto mais alto o valor desta pontuação no final dos testes, maior a probabilidade deste indivíduo apresentar NAC.

Se a razão obtida for superior ao índice de normalidade inferior a 90%, soma-se ao resultado 0 (zero). Se a razão for superior ao índice de normalidade inferior a 95% e inferior ao índice de normalidade inferior a 90%, soma-se 1, e caso seja inferior ao índice de normalidade inferior a 95% soma-se 2. Assim, esse ciclo se repete para cada teste realizado.

Por exemplo, para um indivíduo de 30 anos, temos 1,13 para o índice de normalidade inferior a 95% e 1,16 para o índice de normalidade inferior a 90% para o teste de respiração controlada. Se a razão da FC for superior a 1,16, o resultado vai somar-se 0 (zero). Se a razão ficar entre 1,16 e 1,13, soma-se 1 ao resultado, e se a razão for inferior a 1,13, soma-se 2.

Concluindo os testes, se o resultado for igual a 0 (zero) ou 1 (um), indica que o indivíduo não apresenta NAC; se igual a 2 (dois), apresenta NAC em estágio subclínico; e se for igual ou maior a 3 (três), NAC estabelecida.

Após a conclusão de cada teste são gerados dois arquivos, um contendo o sinal de ECG e outro contendo os dados da FC do teste realizado. O nome de identificação de cada arquivo é gerado pela combinação do tipo de arquivo, nome ou código do indivíduo, tipo do teste e a data de realização. O tipo de teste é identificado pelas siglas RT, DB, VS e ST, respectivamente correspondendo aos testes em repouso (*resting*), respiração controlada (*deep breathing*), manobra de valsalva (*Valsalva manoeuvre*) e mudança de decúbito (*standing*).

Variações da FC durante a respiração profunda e ortostatismo avaliam a função do SNP, enquanto que a hipotensão ortostática avalia a função do SNS e a resposta da FC durante a expiração forçada (teste de Valsalva) representa o componente do SNS com modulação vagal (reflexo barorreceptor) (VINIK *et al.*, 2013; ROLIM *et al.*, 2008).

8.1.2 Variabilidade de Frequência Cardíaca

Para o teste da VFC, o profissional pode escolher quatro tempos diferentes para registro, sendo eles 5, 6, 8 ou 12 minutos. Ele será composto pelas taquicardias e bradicardias em resposta simpática e parassimpática às manobras.

Com base no sinal de ECG registrado nesse período de tempo são realizados alguns processamentos específicos através de software. Na análise no domínio de tempo dos intervalos RR é calculada a média da frequência cardíaca (HR), a média de tempo entre os intervalos RR, o desvio padrão da média de todos os intervalos RR (SDNN), desvio-padrão das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (RMSSD) e a frequência respiratória (FR). Já no domínio da frequência, calcula-se o TP, VLF, LF, HF e LF/HF. Esses são baseados na Transformada Rápida de Fourier.

O SD1 aparece como um índice de registro instantâneo da variabilidade batimento a batimento e é afetado por ambos os sistemas: nervoso simpático e parassimpático.

O SD2 representa a VFC em registros de longa duração e é afetado apenas pelo sistema nervoso parassimpático (LIN, WANG e CHUNG, 2010).

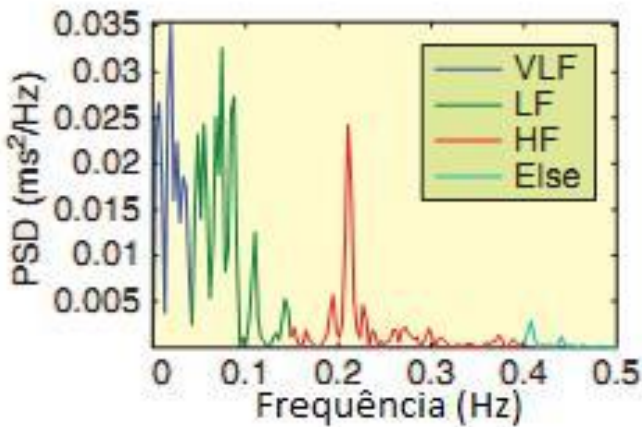
Também existem dois índices para descrever as atividades do SNA que são: *Cardiac Sympathetic Index* (CSI) ou Índice Cardíaco Simpático que é a relação de ambos (SD1 e SD2) mostrando a razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR; *Cardiac Vagal Index* (CVI) ou Índice Cardíaco Vagal, que é representado por uma equação (TOICHI *et al.*, 1999; LIN, WANG e CHUNG, 2010; ACHARYA *et al.*, 2006; TARVAINEN *et al.*, 2008).

Para esses índices, foi utilizado junto ao Plot de Lorenz, citado anteriormente, o índice de Entropia. Entropia é um índice calculado para avaliar a complexidade do sistema para quantificar a previsibilidade do mesmo (PINCUS, 1995). Este índice quantifica a distribuição dos estados futuros do sistema através de um algoritmo de Entropia Aproximada (ApEn), podendo-se inferir sua previsibilidade (PETRY *et al.*, 2007). Quanto maior o seu valor, maior a irregularidade do sinal e maior sua variabilidade (TARVAINEN *et al.*, 2008).

Para a análise espectral do sinal de variabilidade, foram utilizadas as equações do algoritmo de FFT, Transformada Rápida de Fourier (PORFIRIO *et al.*, 2009).

A Figura 19 apresenta um exemplo de um gráfico resultante da decomposição do sinal de VFC, onde: Linha azul engloba a muito baixa frequência; linha verde é a baixa frequência; linha vermelha a alta frequência e a linha azul claro são outras frequências mais altas.

Figura 19 – Espectro de frequência do sinal de ECG.



Legenda:

VLF: Muito baixa frequência

LF: Baixa frequência

HF: Alta frequência

Else: Outros

Fonte: Editado de Lin, Wang e Chung, 2010.

No presente estudo, foi refinado o diagnóstico de NAC, investigado em detalhe estes parâmetros citados nos diferentes grupos de indivíduos, e foram correlacionados os resultados com os procedimentos padrão para diagnosticar NAC.

Abaixo estão ilustrados na Tabela 1 alguns parâmetros referentes à VFC citados acima.

Tabela 1: parâmetros referentes à VFC.

Parâmetros da VFC		Sistema
CVI	<i>Cardiovagal index</i>	Parassimpático
CSI	<i>Cardiosympathetic index</i>	Simpático
SDNN	Média global da variabilidade	Parassimpático
RMSSD	Média global da variabilidade	Simpático
SD1	Índice de registro instantâneo da variabilidade nos batimentos	Simpático/ parassimpático
SD2	VFC em registros de longa duração	Parassimpático
VLF	<i>Very low frequency</i>	Simpático
LF	<i>Low frequency</i>	Simpático/ parassimpático
HF	<i>High frequency</i>	Parassimpático
TP	<i>Total power</i>	Parassimpático

8.1.3 Sensibilidade Barorreceptora – BRS

A sensibilidade BRS é uma técnica utilizada para avaliar a função barorreflexa cardíaca, combinando informações da FC com a PA. Teoricamente, esta técnica avalia as duas partes do sistema cardiovascular: simpática (vasoconstrição arterial) e vagal (bradicardia ou taquicardia) em resposta a alterações induzidas na PA. Na prática, no entanto, apenas o sistema cardiovagal acaba sendo analisado devido a dificuldades técnicas na avaliação do simpático arteriolar, ou seja, essa técnica avalia a capacidade de aumentar reflexivamente a atividade vagal em resposta a um aumento súbito da pressão arterial (BALCIOĞLU *et al.*, 2015). Pesquisas apontam que há relações significativas entre comprometimento do BRS com a duração do DM e seu controle inadequado, pois seus valores são reduzidos de acordo com a idade, a média da HbA1c e o tempo de diagnóstico (BOYSEN *et al.*, 2007).

Os barorreceptores estão confinados em locais anatômicos específicos e há evidências da existência de um elemento não linear, possivelmente situado na interface aferente / eferente do tronco encefálico ou decorrente de si mesmo, envolvidos no controle vasomotor (ECKBERG, 1980). As características do elemento de filtro *low-pass*, representando a resposta do músculo liso vascular, são modeladas sobre observações fisiológicas, enquanto há um atraso de tempo inerente em respostas vasomotoras periféricas (KIRCHHEIM, 1976).

Estudos anteriores sugeriram que a respiração pode exercer seu efeito sobre o sistema cardiovascular através da interação ao nível do tronco encefálico, em resposta à estimulação que é central na origem ou que surge a partir do receptor do alongamento torácico (MELCHER, 1980). Uma hipótese alternativa é que a respiração atua sobre a PA em consequência de efeitos mecânicos diretos sobre os barorreceptores.

Estudo aponta que o espectro do intervalo RR e das variabilidades batimento-batimento da PA sistólica e diastólica foram semelhantes em repouso e mostraram mudanças paralelas com a elevação. A análise cruzada espectral da pressão arterial sistólica e variabilidade do intervalo RR indicou que existia um alto grau de coerência entre as flutuações dessas duas variáveis tanto em decúbito como durante a inclinação. Em correspondência com o componente HF, a pressão arterial e intervalo RR, mudanças ocorreram em fase enquanto que cada alteração de pressão LF precedeu a oscilação do intervalo RR em cerca de duas batidas (PAGANI *et al.*, 1986).

Embora esta análise espectral não forneça nenhum *insight* direto nos mecanismos que ligam o período cardíaco e as oscilações da PA com seus possíveis componentes neural e não neural, suporta a conclusão que a informação similar em ritmos oscilatórios pode ser obtida não apenas em repouso, mas também durante a atividade simpática aumentada.

No presente estudo, foram analisadas e correlacionadas essas duas medidas, FC e PA, em relação a NAC, pois encontra-se na literatura que os indivíduos com DM1 já possuem sinais de disfunção autonômica no estágio subclínico da NAC, porém os testes convencionais (O'Brien) para diagnosticar a mesma, quando já estabelecida, são menos sensíveis e não captam essa alteração inicial. Uma vez que este teste é combinado com o BRS, o qual é mais sensível, verifica-se a possibilidade do diagnóstico subclínico (BOYSEN *et al.*, 2007). A intenção é que apenas a análise da VFC realize essa função. O diferencial é que através dela realiza-se a análise espectral, das bandas e parâmetros e com isso se permite uma análise mais aprofundada, além de se evitar a realização de manobras físicas pelo indivíduo. A forma de realiza-la é através de cálculos de algoritmos por um software, o qual tem menos chances de erros.

De acordo com os métodos disponíveis neste estudo, segue abaixo a Tabela 2 com as possibilidades de resultados de diagnóstico dos indivíduos a partir das análises de dados:

Tabela 2: Possíveis resultados de diagnósticos referentes à NAC.

AFT status (O'Brien)	BRS status (FC + PA)	Diagnóstico
Normal	Normal	Sem NAC
Normal	Anormal	NAC subclínica
Anormal	Anormal	NAC estabelecida (com ou sem sintomas)

8.1.4 O *Layout* Característico do Sistema de Análise

Na tela principal do sistema é apresentado o gráfico com o sinal de ECG (1); os batimentos captados pelo PPG (2); os botões que dão início a aquisição do sinal ou param a aquisição (3); os botões de seleção dos testes para o Método de O'Brien (4); o campo onde é desenhado o gráfico dos intervalos RR/FC (5); demonstração do tempo de cada etapa do exame (6). Está representada pela Figura 20.

Figura 20: Tela principal do sistema da análise para o AFT (O'Brien).



A tela de registro de indivíduos está mostrada na Figura 21. São solicitadas algumas informações como nome ou código do indivíduo, data de nascimento, sexo e se possui diabetes ou é um voluntário. Se possui diabetes, qual o nível de HbA1c, tipo de diabetes e desde quando possui o diagnóstico.

Figura 21 – Tela de registro de indivíduos.

The screenshot shows the 'Patient Data' registration form. The fields are organized as follows:

- Name:** Paciente X
- Gender:** Male
- Health Volunteer:**
- DOB:** 30/08/1990 (26 years)
- ID:** 87
- Diabetes Type (1 or 2):** DM1
- HbA1c (%):** (empty)
- Diabetes Diagnostic:** 20/11/2000 (16 years)
- Phone:** (empty)
- Street:** (empty)
- State:** (empty)
- Height (m):** 0.0
- Email:** (empty)
- City:** (empty)
- Country:** (empty)
- Weight (kg):** 0.0
- Comments:** (empty text area)

Na Figura 22 abaixo está ilustrada a sequência das manobras do teste O'Brien.

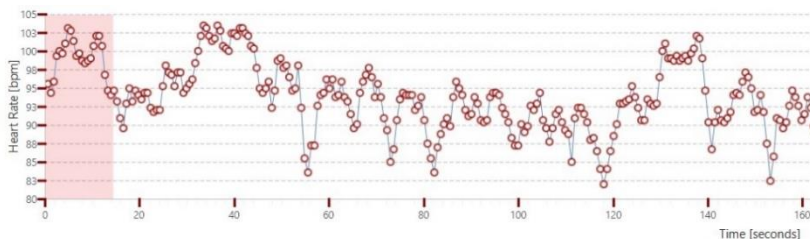
Figura 22 – Botões referentes às manobras do Método de O'Brien.

Resting	Blood Pressure Resting	Deep Breathing
Valsalva Manoeuvre	Standing	Blood Pressure Standing

Ao pressionar o botão *Start Test*, o sinal de ECG que está sendo desenhado no gráfico começa a ser processado. Neste processamento é detectado em tempo real, cada intervalo RR, calculada a FC naquele momento e desenhado um gráfico no canto inferior esquerdo da tela

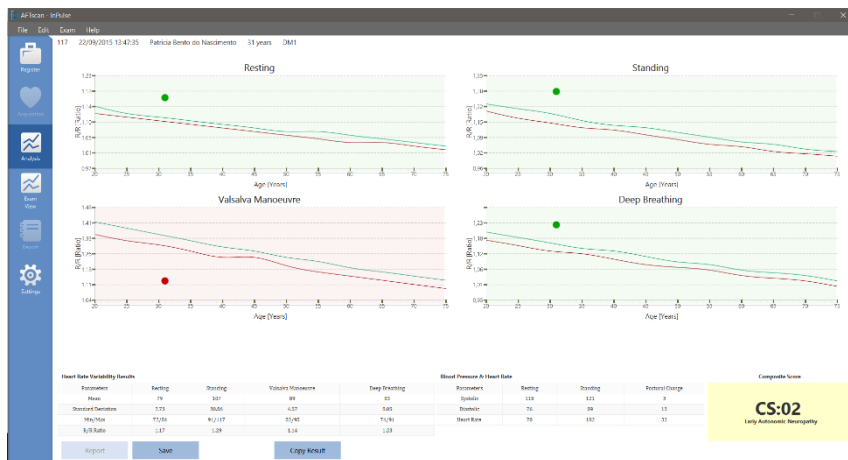
principal do sistema. A Figura 23 mostra o gráfico após o término do teste de *Resting*.

Figura 23 – FC detectadas medidas pelo sistema a cada batimento cardíaco a partir so sinal de ECG.



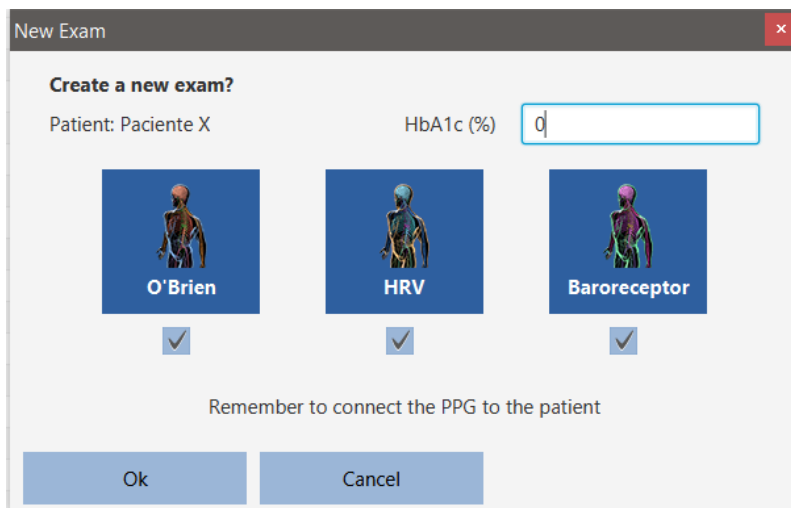
Nos gráficos representados pela Figura 24 são desenhados os resultados dos testes em comparação com as curvas propostas por O'Brien (1986) para os referidos testes, onde o eixo vertical é o resultado da razão e o eixo horizontal é a idade.

Figura 24: Resultado final de teste O'Brien.



Por fim, a Figura 25 apresenta um exemplo da tela para a escolha de um novo teste a ser realizado: O'Brien, HRV ou BRS.

Figura 25 – Tela para a escolha de um novo teste a ser realizado.



Após a conclusão do teste completo (O'Brien), é demonstrado na tela, o resultado no gráfico para cada um dos quatro testes, seguido do score total final. Como são quatro (*resting, standing, valsalva e deep breathing*), cada um podendo ter o score de 0, 1 ou 2, o score total varia de 0 a 8. A Tabela 3 demonstra todos os resultados finais possíveis.

Tabela 3: Os resultados do *score* final do teste.

<i>Composit Score</i>	Resultado
0 ou 1	<i>No Autonomic Neuropathy</i> (Sem NAD)
2	<i>Early Autonomic Neuropathy</i> (NAD subclínica)
3 ou maior	<i>Definitive Autonomic Neuropathy</i> (NAD estabelecida)

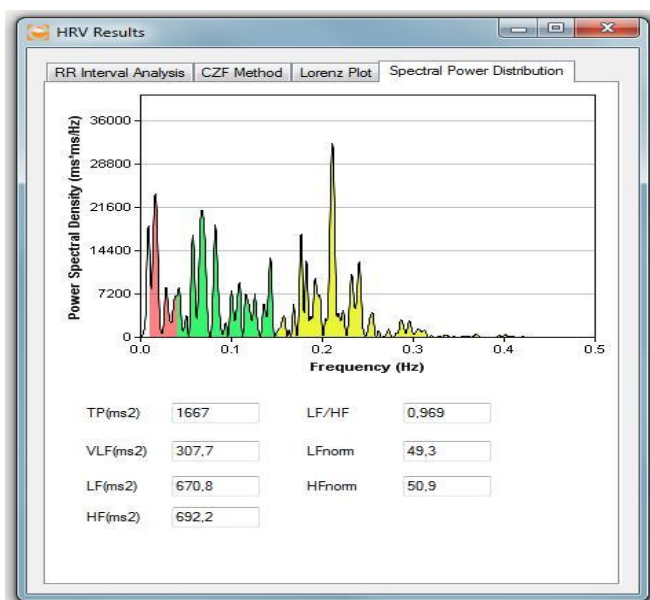
Sobre os testes da VFC, a primeira aba visível é a de análise dos intervalos RR (Figura 26), onde são apresentados a média de tempo entre intervalos RR em milissegundos (R/R ms), a média de batimentos cardíacos por minuto (HR bpm), o desvio-padrão das médias de todos os intervalos RR normais (SDNN), desvio-padrão das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (RMSSD) e a taxa de respiração em ciclos por minuto (Resp Rate com).

Figura 26 – Apresentação da análise dos intervalos RR.

RR(ms)	852
HR(bpm)	70
SDNN(ms)	61,5
RMSSD(ms)	56,7
Resp Rate(cpm)	14

Em uma das abas são apresentados os resultados da análise espectral do sinal adquirido (Figura 27).

Figura 27 – Resultados da Análise Espectral.



A Figura 28 abaixo apresenta a tela com a análise dos parâmetros de O'Brien.

Figura 28 - Análise dos parâmetros de O'Brien com os *scores* correspondentes aos diagnósticos: (a) sem neuropatia autonômica; (b) neuropatia subclínica e (c) neuropatia estabelecida.

Register

Acquisition

Analysis

Exam View

Report

Settings

Acquisition Settings Analysis Settings

O'Brien Analysis Parameters

Composite Score Bounds (CS)

No Autonomic Neuropathy CS ≤ 1

Early Autonomic Neuropathy 1 < CS ≤ 3

Definitive Autonomic Neuropathy CS ≥ 3

Blood Pressure Bounds

Postural Change Drop (PC):

CS = +0 PC < 15 mmHg

CS = +1 15 ≤ PC ≤ 30 mmHg

CS = +2 PC > 30 mmHg

A Figura 29 apresenta os equipamentos necessários para a utilização do sistema de aquisição.

Figura 29 – Equipamentos necessários para a utilização do sistema de aquisição.



Nota: (1) Notebook/computador conectado a internet. (2) Módulo de Aquisição. (3) Medidor de Pressão Digital. (4) Cabo de Três Vias. (5) Eletrodos para ECG.

8.2 SEGURANÇA NO ENVIO DAS INFORMAÇÕES E *REVIEW*

Existe no sistema um princípio básico de segurança de informação e de integridade, sendo que o envio das informações por estes meios é criptografado, proporcionando maior segurança neste envio. Já a *website* utilizada para a análise/ *review* apresenta-se em forma de uma plataforma de utilidades, o qual contará com outros recursos, além dos Métodos de O'Brien, VFC e BRS. O profissional pode rever determinado teste de um indivíduo, bem como imprimir um relatório referente a este teste.

O segundo momento do estudo foi o processo de comparar os dados e parâmetros dos indivíduos que realizaram SEP com os que não realizaram.

8.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

1. Definição

AFT	<i>Teste de Função Autonômica Cardiovascular (Teste convencional)</i>
SINT	<i>Os sintomas clínicos de disfunção autonômica</i>
BRS	<i>Testes de Sensibilidade Barorreceptora</i>
VFC	<i>Análise Espectral da Variabilidade da Frequência Cardíaca</i>

2. Desenho Estatístico

2.1. Variável de Agrupamento baseado em AFT, SINT e BRS da seguinte forma:

Grupo	Descrição
G1	<i>Indivíduos diabéticos com NA sintomática (AFT anormal)</i>
G2	<i>Indivíduos diabéticos com NA subclínica (sem SINT, AFT normal, mas BRS anormal)</i>
G3	<i>Indivíduos diabéticos com nenhuma NA (sem SINT, AFT normal, BRS normal)</i>

2.2 Análises

- (1) Foi realizada a validação da pesquisa com o n amostral e se obteve a consistência de mais de 60%.
- (2) Foram avaliadas as diferenças entre os quatro grupos, G1 a G3 e as suas medidas de disfunção autonômica;
- (3) Índices espectrais foram transformados logaritmicamente para corrigir qualquer assimetria de distribuição.
- (4) Foram feitos ajustes por eventuais diferenças nas características basais importantes;
- (5) Foi aplicada a análise de variância para comparar as diferenças de médias entre os grupos;

- (6) Foram avaliadas as correlações entre as medidas de disfunção autonômica e medidas de neuropatia periférica, controle de glicemia e duração do diabetes.
- (7) A fim de aperfeiçoar estes métodos, a análise da função discriminante foi utilizada para determinar quais das muitas variáveis medidas discriminam melhor entre os grupos.
- (8) Sensibilidade e especificidades individuais ou combinação de variáveis foram calculadas para os diferentes estágios de NAC, assim como os valores preditivos positivos e negativos desses parâmetros.
- (9) Para a análise dos dados foi utilizada a linguagem estatística R.
- (10) Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.
- (11) Índice de confiança utilizado foi 95%.

2.2.1 Análises Descritivas

Cálculo de médias e desvios padrões das variáveis contínuas para o conjunto amostral;

Cálculo de porcentagens de classes das variáveis categóricas para o conjunto amostral;

2.2.2 Análise de Variância (Anova)

Comparação das variáveis contínuas entre os grupos G1 a G3;

Teste tukey post-hoc para comparação par a par.

2.2.3 Análise linear discriminante (LDA) – grupos G1 a G3

Estimativa de parâmetros para cada medida de variabilidade cardíaca;

Correlação entre variáveis e eixos LD1 e LD2;

Cálculo de índices – sensibilidade, especificidade, acurácia etc.

Processamento e análise de dados no ambiente de programação R (R core Team 2014) com os pacotes de base para análises de variância, função LDA do pacote MASS (Venables, W. N. & Ripley, B. D. 2002)

para análise discriminante linear de Fisher e função `preProcess` e `confusionMatrix` do pacote `caret` (Kuhn *et al.*, 2016) para, respectivamente, linearização e centralização dos dados e geração de `matrix` de confusão e índices estatísticos.

|

9 RESULTADOS

Neste capítulo são apresentados: a análise estatística dos dados obtidos na investigação clínica; os resultados obtidos das análises clínicas dos testes realizados com o sistema descrito anteriormente para diagnosticar de forma subclínica a NAC em indivíduos com DM1; a correlação da NAC com a NP; a avaliação de NAC em indivíduos que participaram previamente de um programa de educação estruturada – SEP e a validação de métodos utilizados para os testes.

Os dados descritos do estudo apontam a média dos resultados \pm desvio padrão (DP) e a percentagem referente para alguns deles. O n amostral foi de 66 indivíduos, 38 do sexo masculino (57,58 %) e 28 do sexo feminino (42,42 %) e se obteve a média da idade, em anos, de $31,35 \pm 9,97$, a qual variou de 18 a 59 anos. No tempo de diagnóstico de DM1 a média, em anos, foi de $16,03 \pm 9,22$, sendo o tempo mínimo de 5 anos e o máximo de 43 anos. Do total de 66 indivíduos, 20 apresentam diagnóstico de DM1 há menos de 10 anos, 25 entre 10 e 20 anos de diagnóstico e 21 apresentam DM1 há mais de 20 anos. A média da HbA1c foi de $8,65 \% \pm 1,94$ ou $71,05 \text{ mmol/mol} \pm 21,22$. Do total de indivíduos, 25 (37,88 %) participaram anteriormente do SEP e 41 (62,12 %) não participaram; 18 (27,27 %) tinham o diagnóstico de retinopatia e 48 (72,73 %) não tinham. Em se tratando da NP, 19 (28,79 %) indivíduos já tinham o diagnóstico antes do início da pesquisa, enquanto que sobre a NAC, 4 (6,06 %) haviam o diagnóstico estabelecido antes do início da pesquisa e 62 (93,94 %) não tinham, porém alguns relatavam sintomas quando questionados. Os diferentes grupos, nos quais a amostra foi dividida, apresentam a mesma média da Vitamina B12. Os dados clínicos e demográficos da amostra estão apresentados abaixo pelas Tabelas 9.1 e 9.2:

Tabela 9.1: Dados clínicos e demográficos da amostra.

Variável	Média	\pm DP
Idade (anos)	31,35	9,97
Peso (Kg)	71,25	12,79
Altura (m)	1,69	0,1
IMC	25,1	4,1
Tempo de DM1 (anos)	16,03	9,22
Idade ao ser Diagnosticado (anos)	15,35	8,54

Glicose em Jejum (mg/dL)	167,26	71,54
HbA1c (%)	8,65	1,94
HbA1c (mmol/mol)	71,05	21,22
Creatinina (mg/dL)	0,92	0,3
HDL (mg/dL)	54,3	11,73
LDL (mg/dL)	88,34	24,17
Triglicerídeos (mg/dL)	94,34	54,25
Colesterol total (mg/dL)	163,22	32,04
Vitamina B12 (pg/mL)	565	206,47
25OH Vitamina D (ng/mL)	26,75	9,52

Tabela 9.2: Variáveis categóricas com dados clínicos no início da pesquisa, anteriormente aos testes de VFC.

Variável	Categoria	Número de indivíduos	(%)
Sexo	Masculino	38	57,58
	Feminino	28	42,42
SEP	Sim	25	37,88
	Não	41	62,12
Retinopatia	Sim	18	27,27
	Não	48	72,73
NP	Sim	19	28,79
	Não	47	71,21
NAC (diagnosticada pré-teste)	Sim	4	6,06
	Não	62	93,94

Na Tabela 9.3 abaixo estão apresentadas as médias \pm DP dos valores dos testes padrão ouro – O'Brien; em seguida, na Tabela 9.4, estão os *scores* dos testes O'Brien, BRS e VFC acompanhados do número de indivíduos correspondentes e suas porcentagens.

Tabela 9.3: valores dos testes padrão ouro – O’Brien em visita 1 (v1) e visita 2 (v2), onde DB: *deep breathing*.

Variável	Visita 1		Visita 2	
	Média	± DP	Média	± DP
Valor de <i>Resting</i>	1,27	0,17	0,34	0,71
Valor de <i>DB</i>	1,38	0,22	0,41	0,80
Valor de <i>Valsalva</i>	1,56	0,41	0,79	0,93
Valor de <i>Standing</i>	1,44	0,28	0,36	0,77

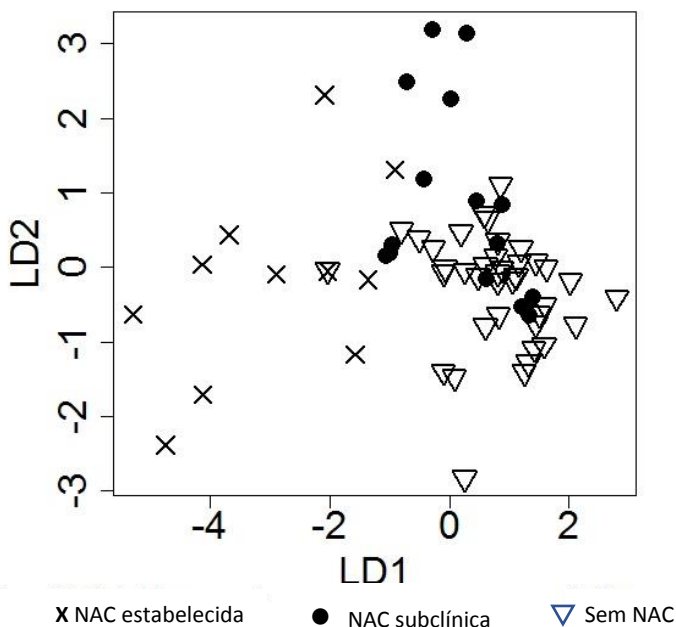
Pelo teste O’Brien, 16 (24,24 %) indivíduos apresentaram diagnóstico de NAC subclínica e 11 (16,67 %) o de NAC estabelecida, enquanto que pelo teste da VFC, 35 (53,85 %) foram diagnosticados com NAC subclínica e 12 (18,46 %) com a NAC estabelecida. Os indivíduos diagnosticados com NAC subclínica, pelo teste VFC, tiveram a média de 15,8 anos de tempo de diagnóstico de DM1 e os com NAC estabelecida, a média de 19 anos.

Tabela 9.4: scores dos testes O’Brien, BRS e VFC acompanhados do valor de n e sua percentagem.

AFT Status Teste O’Brien	Score	Número de indivíduos	(%)
	Sem NAC	39	59,09
	NAC subclínica	16	24,24
	NAC estabelecida	11	16,67
BRS_Status	Normal	8	17,39
	Anormal	38	82,61
Status de NAC Teste VFC	Sem NAC	19	27,69
	NAC subclínica	35	53,85
	NAC estabelecida	12	18,46

Com a análise linear discriminante (LDA) foi possível avaliar o modelo do estudo e sua validade preditiva como um indicador da NAC. A Figura 30 e as Tabelas 9.5 e 9.6 representam a diferença entre os grupos de indivíduos estudados e o que foi previsto estatisticamente com o que foi realmente encontrado pelas análises. Os dois primeiros vetores da LDA foram eficientes na separação entre o grupo de indivíduos com NAC estabelecida e os demais (Fig. 30). A separação entre os grupos de NAC subclínica e sem NAC, por sua vez, foi feita de forma parcial pelo segundo vetor da LDA (Fig. 30, Tab. 9.5 e 9.6). A taxa de predições corretas na validação cruzada da LDA foi de 63.3% para NAC estabelecida, 26.7% para NAC subclínica e 84.6% para ausência de NAC (Tab. 9.5). Teste padrão: O'Brien mais BRS.

Figura 30. Gráfico de projeção da LDA para os três grupos de diagnóstico: NAC estabelecida ("x"), sem NAC (triângulos invertidos) e com NAC subclínica (pontos).



Nota: LD1 e LD2 são os dois primeiros vetores discriminantes. Eixo 1 demonstra a diferença entre o grupo com NAC estabelecida versus os demais. Eixo 2 demonstra a diferença entre os grupos NAC subclínica para a parte de

cima e sem NAC para a parte de baixo do gráfico. As variáveis agrupadas e reorganizadas em LD2 melhor diferem os indivíduos com NAC subclínica.

Tabela 9.5: Habilidades de reconhecimento e de predição da LDA. O reconhecimento é dado pela quantidade de previsões de diagnóstico corretas em relação aos diagnósticos observados. A habilidade de predição do modelo foi quantificada a partir de resultados de validação cruzada, e é dada igualmente pela quantidade de diagnósticos previstos corretamente em relação aos diagnósticos observados.

		Observado	VFC			TOTAL
			NAC	Sem NAC	NAC Subclínica	
teste padrão	n	NAC	8	1	2	11
		Sem NAC	1	37	1	39
		NAC Subclínica	0	10	5	15
teste padrão	%	NAC	72.7	9.1	18.2	100
		Sem NAC	2.6	94.9	2.6	100
		NAC Subclínica	0	66.7	33.3	100
validação cruzada	n	NAC	7	2	2	11
		Sem NAC	1	33	5	39
		NAC Subclínica	0	11	4	15
validação cruzada	%	NAC	63.3	18.2	18.2	100
		Sem NAC	25.6	84.6	12.8	100
		NAC Subclínica	0	73.3	26.7	100

Obs: Houve perda de um indivíduo para esta análise, devido dados com interferências no momento da coleta, mas não influenciou no resultado estatisticamente. N= 65.

Tabela 9.6: Sumário da habilidade preditiva da LDA para os grupos de diagnóstico de NAC.

	NAC	Sem NAC	NAC Subclínica
Sensibilidade	0,8889	0,7708	0,6250
Especificidade	0,9464	0,8824	0,8246
Valor preditivo positivo	0,7273	0,9487	0,3333

Valor preditivo negativo	0,9815	0,5769	0,9400
Prevalência	0,1385	0,7385	0,1231
Taxa de detecção	0,1231	0,5692	0,0769
Detecção de prevalência	0,1692	0,6000	0,2308
Acurácia	0,9177	0,8266	0,7248

Foram analisados vários parâmetros relacionados à VFC na LDA, uma vez que alguns desses correspondiam ao sistema nervoso simpático e outros ao parassimpático. Os conjuntos de parâmetros e características clínicas que melhor discriminaram entre os grupos de indivíduos estão destacados abaixo na Tabela 9.7:

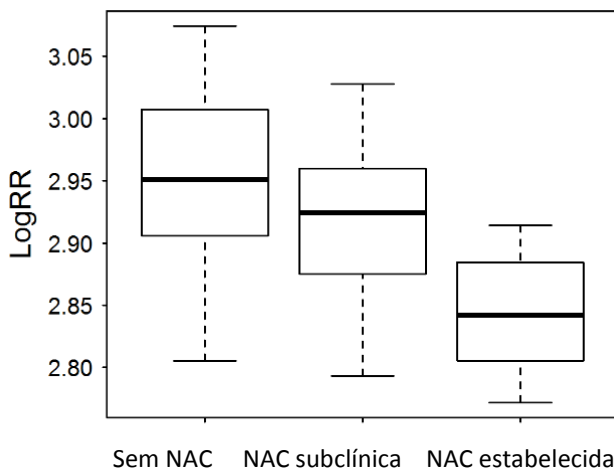
Tabela 9.7: parâmetros relacionados à VFC que melhor discriminaram entre os grupos de indivíduos, onde (a) para separação de NAC estabelecida: vermelhos; (b) para separação de NAC subclínica: verdes. Valor de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Variáveis	LD1 NAC x outros grupos		LD2 Subclínico x Sem NAC	
	Correlação	p	Correlação	p
RR	0,64	0	-0,14	0,252
HR	-0,64	0	0,14	0,268
SDNN	0,83	0	-0,07	0,578
RMSSD	0,77	0	-0,25	0,044
SD1	0,77	0	-0,25	0,044
SD2	0,8	0	-0,06	0,632
CVI	0,82	0	-0,16	0,216
CSI	-0,23	0,066	0,52	0
TP	0,83	0	0,08	0,525
VLF	0,79	0	0,18	0,161
LF	0,8	0	0,07	0,583
HF	0,77	0	-0,09	0,483
LF/HF	-0,13	0,298	0,31	0,011
LFnorm	-0,12	0,33	0,3	0,015
HFnorm	0,12	0,342	-0,32	0,009

Para ilustrar o intervalo RR analisado em cada grupo, segue Figura 31 abaixo, a qual demonstra uma diferença significativa em seus

valores na NAC estabelecida. A Figura ilustra que nesses indivíduos a FC aumenta gradativamente conforme se avançam as etapas do diagnóstico de NAC e, conseqüentemente, o intervalo RR diminui. Verificamos diferença nos valores da variável LogRR entre os grupos (ANOVA: $F = 13.076$; $p < 0.001$). O teste Tukey a posteriori apontou diferenças entre os grupos NAC subclínica e NAC estabelecida; sem NAC e NAC estabelecida ($p < 0.05$ para ambos os pares).

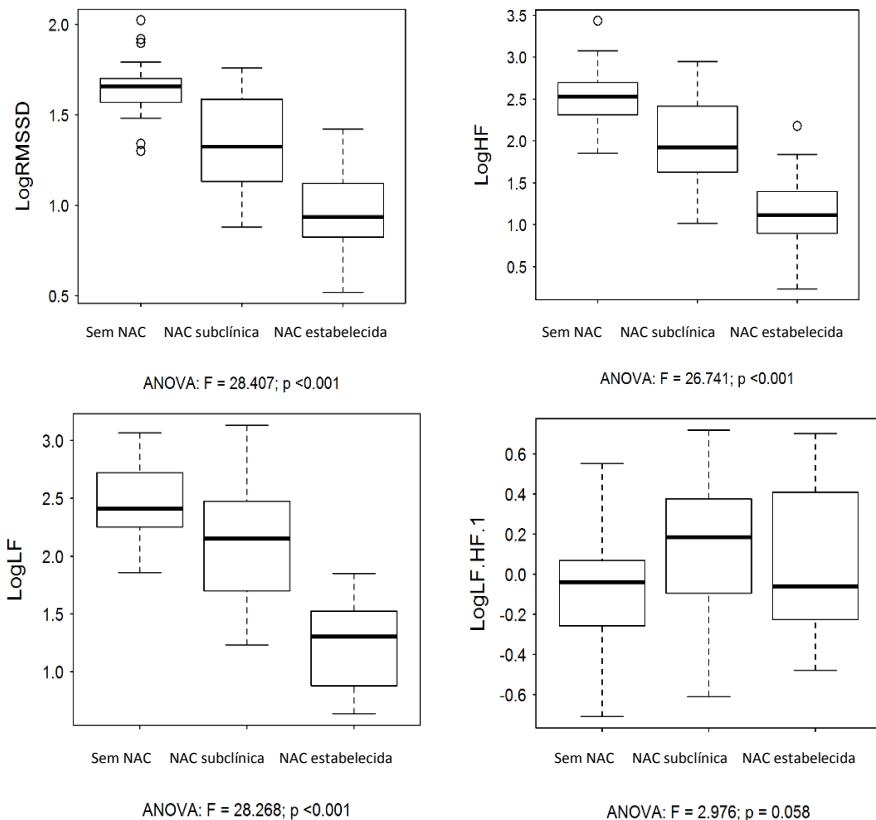
Figura 31: a linha central representa as medianas, as caixas são o primeiro e o terceiro quartis, os traços das extremidades são os valores mínimo e máximo, e pontos representam outliers. ANOVA: $F = 13.076$, $p < 0.001$. Apresenta diferença de médias entre os grupos (pos-hoc Tukey: $p < 0.05$).



ANOVA: $F = 13.076$; $p < 0.001$

Para ilustrar os parâmetros que diferem os três grupos: NAC subclínica, sem NAC e NAC estabelecida, segue a Figura 32 abaixo: O LogHF, o LogLF, SD2, LogSDNN, Log RMSSD e o TP apontaram diferença entre os três grupos, o LogHR, que é o da FC, apresentou marginalmente significativo ($p < 0,07$). O LogLF/HF não apresentou diferença entre os três grupos, somente entre NAC subclínica e sem NAC.

Figura 32: apresenta os parâmetros que diferem os três grupos: NAC subclínica, sem NAC e NAC estabelecida nas variáveis LogRMSSD, Log HF, Log LF e Log LF/HF para $p < 0,005$.



Verifica-se diferença nos valores da variável CSI entre os grupos (ANOVA: $F = 39.108; p < 0.001$). O teste Tukey a posteriori apontou diferenças entre os grupos NAC subclínica e sem NAC; NAC estabelecida e sem NAC ($p < 0.05$ para ambos os pares). Os valores de NAC subclínica para o CSI apresentaram-se mais elevados do que os indivíduos sem NAC, o que confirma a eficácia diagnóstica do modelo. Apresentado na Figura 33 e Tabela 9.8:

Figura 33: a linha central representa as medianas, as caixas são o primeiro e o terceiro quartis, os bigodes são os valores mínimo e máximo, e pontos representam outliers. ANOVA: $F = 39.108$, $p < 0.001$. Letras diferentes simbolizam diferença de médias entre os grupos (pos-hoc Tukey: $p < 0.05$).

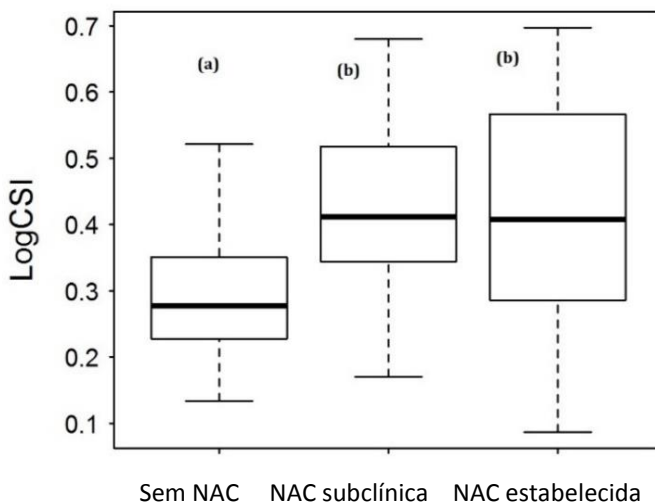


Tabela 9.8: O teste Tukey a posteriori apontou diferenças entre os grupos NAC subclínica e sem NAC; sem NAC e NAC estabelecida ($p < 0.05$ para ambos os pares).

Tukey – Log CSI	Valor de p:
Sem NAD - NAD Estabelecida	0.048
NAD Subclínica - NAD Estabelecida	0.971
NAD Subclínica - Sem NAD	0.003

Foi possível comparar a eficácia diagnóstica da VFC com medidas estabelecidas da NAC pelos testes do padrão ouro. Abaixo estão a Figura 34 e Tabelas 9.9 e 9.10 mostrando boxplot, análise ANOVA e pos-hoc Tukey, respectivamente, dos testes de O'Brien. Nesta análise, observa-se que o teste O'Brien apontou diferença significativa somente nos indivíduos já com NAC estabelecida, ou seja, não chega a ser sensível o suficiente para captar os parâmetros da NAC subclínica. Os valores descritos abaixo na Figura 34 apresentam

resultados menores nos três testes: *Deep breathing*, *Resting*, *Standing* e *Valsalva*.

Figura 34: Boxplot com resultado dos testes de O'Brien: *Deep breathing*, *Resting*, *Standing* e *Valsalva*. (pos-hoc Tukey: $p < 0.05$).

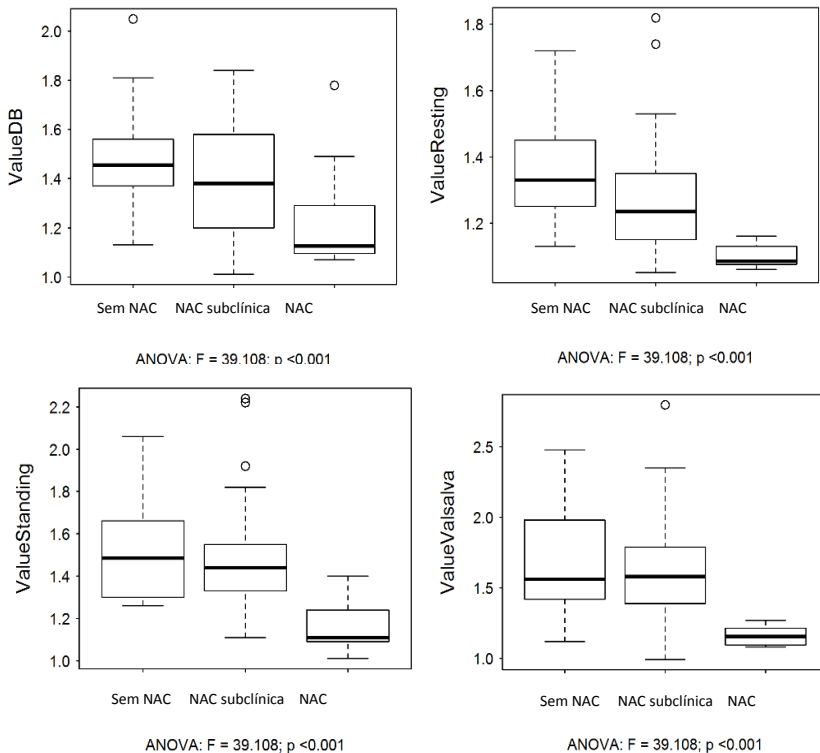


Tabela 9.9: ANOVA com resultado dos testes de O'Brien: *Deep breathing*, *Resting*, *Standing* e *Valsalva*. (Valores de $p < 0,05$).

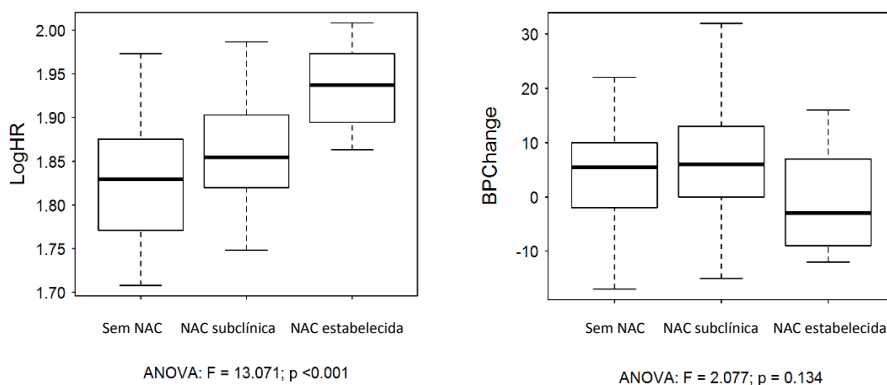
Testes O'Brien	F:	p:
<i>DB</i>	5.926	0.004
<i>Resting</i>	13.661	0
<i>Standing</i>	9.991	0
<i>Valsalva</i>	12.539	0

Tabela 9.10: Pos-hoc Tukey com resultado dos testes de O'Brien: *Deep breathing, Resting, Standing e Valsalva*. (Valores de $p < 0,05$).

Pos-hoc Tukey	Valor de p para DB:	<i>Resting</i>	<i>Standing</i>	<i>Valsalva</i>
Sem NAC - NAC Estabelecida	0.003	6.964e-06	3.929e-05	7.237e-05
NAC Subclínica - NAC Estabelecida	0.039	0.001	8.5916e-05	7.032e-05
NAC Subclínica - Sem NAC	0.297	0.061	0.685	0.837

Em se tratando do teste BRS, observa-se uma correlação significativa dos parâmetros de Log HF (FC) e PA dos indivíduos entre os diferentes grupos. A FC cardíaca mostra seus valores elevados na NAC estabelecida, enquanto na NAC subclínica sua média já se mostra bem mais baixa e, por fim, a sem NAC tem seus valores ainda menores. Sobre o valor da PA ao indivíduo se levantar, o grupo dos indivíduos com NAC se apresenta com uma média baixa em relação ao sem NAC. A Figura 35 abaixo segue demonstrando.

Figura 35: correlação significativa dos parâmetros de Log HF (FC) e PA dos indivíduos entre os diferentes grupos de NAC. (Valores de $p < 0,05$).



Sobre o questionário de NP, foram avaliados sinais e sintomas dos indivíduos através de perguntas e exames clínicos. A Tabela 9.11 descreve os resultados dos escores.

Tabela 9.11: resultados dos *scores* do questionário de NP. Para 0 (ausência de sinais /sintomas); 1 sinais / sintomas leves; 2 moderados e 3 graves.

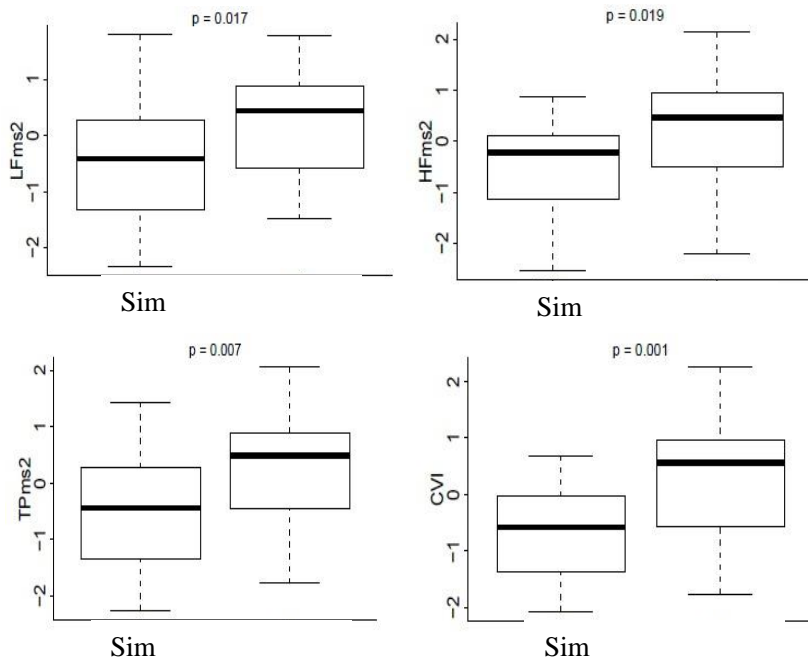
	Score	Número de indivíduos	(%)
Sinais de NP	Ausente	46	70,77
	3/5 Leve	9	13,85
	5/8 Moderado	9	13,85
	9/10 Grave	1	1,54
Sintomas de NP	Ausente	46	70,77
	3/4 Leve	1	1,54
	5/6 Moderado	6	9,23
	7/9 Grave	12	18,46

Ao se analisar a VFC dos indivíduos com NP, foi observado que os resultados dos parâmetros se assemelham aos resultados da NAC, ou seja, pode-se confirmar que nos indivíduos que apresentam diagnóstico de NP, já se considera um predizer significativo da NAC, podendo estar apresentada em estágio subclínico ou mesmo estabelecida, porém não diagnosticada.

Em outras palavras, quando os sintomas da NP surgem, é necessário que a equipe de profissionais se atente brevemente aos sintomas e/ou diagnóstico de NAC.

A Figura 36 abaixo demonstra os valores de alguns desses parâmetros analisados, comparando os indivíduos que têm diagnóstico de NP e os que não têm.

Figura 36: Representa valores dos parâmetros da VFC analisados em indivíduos com DM1 e com diagnóstico de NP. Sim: com NP e Não: sem NP.



Foi possível avaliar influência indireta em estado clínico dos indivíduos que participaram de programa de educação estruturada (SEP), uma vez que, esses que participaram, conseguiram manter seu controle glicêmico nos níveis ideais ou perto disso. Dessa forma, a média de HbA1c permaneceu mais baixa do que os não participantes de SEP (Fig. 37-A), considerando menos riscos aos indivíduos de desenvolverem a NAC a longo prazo, uma vez que, a correlação do valor de HbA1c com indivíduos com NAC deu significativa, com $p < 0,03$. Esses dados estão sendo mostrados na Figura 37-B abaixo, de acordo com o valor de HbA1c em porcentagem e valores de glicose em jejum.

Figura 37-A: A média de HbA1c dos participantes (1) e não participantes (2) de SEP. Valores do eixo “y” representados em logaritmos para melhor representação de dados no gráfico.

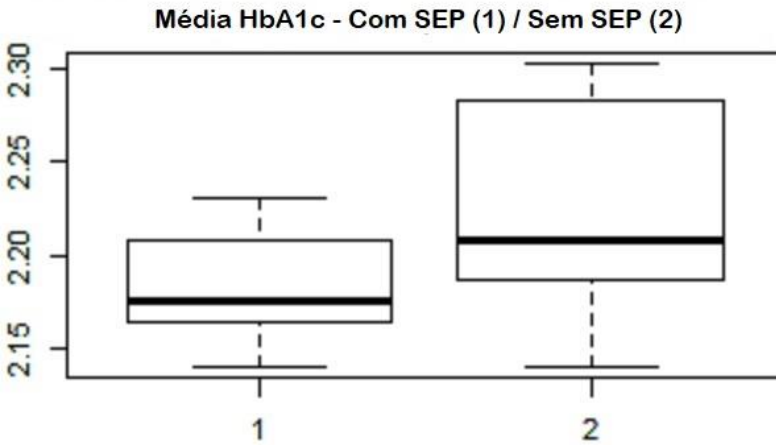
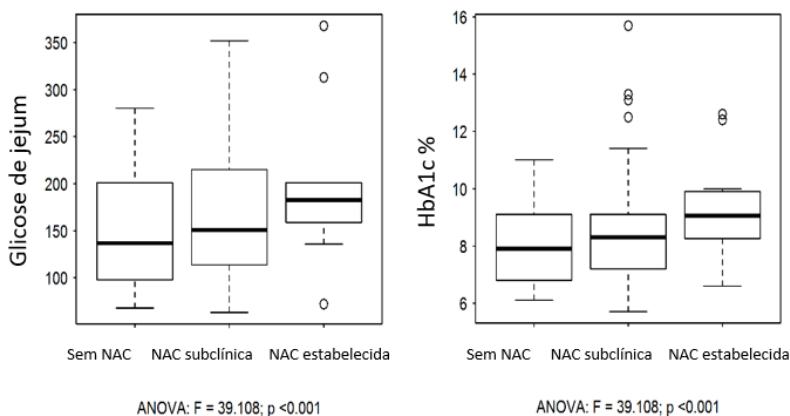
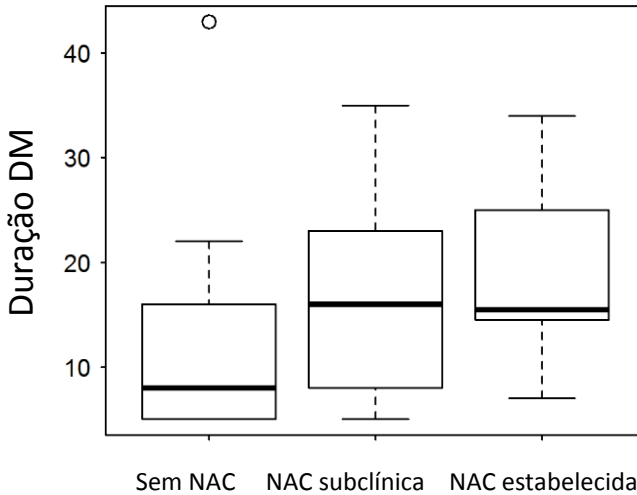


Figura 37-B: A correlação do valor de HbA1c e glicose de jejum com os indivíduos com NAC estabelecida. (Valor de $p < 0,05$).



Visto que quanto mais tempo o indivíduo com DM1 fica exposto ao descontrole da doença, mais riscos ele tem de desenvolver qualquer complicação correspondente. Analisou-se que o tempo de DM1 está correlacionado ao diagnóstico de NAC, ou seja, levando em conta o tempo em que o controle não se manteve em níveis glicêmicos adequados. A Figura 38 abaixo demonstra essa afirmação. O tempo de diagnóstico foi significativo para os indivíduos com DM1 entre os grupos sem e com NAC ($p < 0,02$), uma vez que os indivíduos sem NAC tem menor duração de DM1 enquanto os com NAC estabelecida tem mais tempo.

Figura 38: O tempo de diagnóstico entre os indivíduos DM1. ANOVA: $F = 39.108$, $p < 0.001$. (pos-hoc Tukey: $p < 0.05$).



ANOVA: $F = 39.108$; $p < 0.001$

De acordo com os resultados acima citados, segue abaixo Tabela 9.12 com dados clínicos, demográficos e resultados de testes (Média \pm DP) referentes a cada grupo separadamente.

Tabela 9.12: Dados clínicos, demográficos e resultados de testes (Média ± DP) referentes a cada grupo separadamente, diagnosticados pela VFC na visita 1.

Variável/ Média ±DP	No CAN	Subclínica CAN	Established CAN	TOTAL
Idade (anos)	28.44 ± 7.99	32.43 ± 10.66	31.25 ± 9.85	31.35 ± 9.97
Peso (Kg)	74.73 ± 14.19	70.83 ± 12.76	67.94 ± 10.7	71.25 ± 12.79
Altura (m)	1.72 ± 0.1	1.68 ± 0.09	1.64 ± 0.12	1.69 ± 0.1
IMC	25.12 ± 4.4	25.07 ± 4.01	25.32 ± 4.42	25.1 ± 4.1
Tempo de DM1 (anos)	12.17 ± 9.63	16.63 ± 8.85	19.33 ± 8.47	16.03 ± 9.22
Idade ao ser Diagnosticado (anos)	16.28 ± 9.46	15.89 ± 8.67	11.75 ± 6.21	15.35 ± 8.54
Glicose em Jejum (mg/dL)	149.44 ± 63.66	168.69 ± 72.53	194.83 ± 77.68	167.26 ± 71.54
HbA1c (%)	8.02 ± 1.37	8.77 ± 2.19	9.29 ± 1.8	8.65 ± 1.94
HbA1c (mmol/mol)	64.22 ± 15.09	72.43 ± 23.99	78.08 ± 19.58	71.05 ± 21.22
Creatinina (mg/dL)	0.97 ± 0.37	0.85 ± 0.15	1.04 ± 0.44	0.92 ± 0.3
HDL (mg/dL)	54.23 11.97	54.51 ± 11.23	53.08 ± 13.91	54.3 ± 11.73
LDL (mg/dL)	81.89 ± 19.94	90.08 ± 26.53	94.15 ± 23.01	88.34 ± 24.17
Triglicerídeo (mg/dL)	89.83 ± 54.29	91.25 ± 53.2	113.29 ± 59.18	94.34 ± 54.25
Colesterol (mg/dL)	154.84 ± 25.84	163.02 ± 31.33	176.83 ± 41.02	163.22 ± 32.04
Vitamina B12 (pg/mL)	544.72 ± 309.34	530.05 ± 181.03	496.58 ± 171.66	527.09 ± 217.87
Vitamina D (ng/mL)	30 ± 12.43	25.24 ± 6.85	26.71 ± 11.19	26.75 ± 9.52
Sintomas NP	00 ± 00	0.82 ± 1.19	1.75 ± 1.54	0.75 ± 1.23
Sinais NP	00 ± 00	0.47 ± 0.71	1.17 ± 1.11	0.46 ± 0.79

Valor <i>Resting</i>	1.37 ± 0.15	1.28 ± 0.17	1.1 ± 0.04	1.27 ± 0.17
Valor <i>DB</i>	1.48 ± 0.21	1.39 ± 0.21	1.23 ± 0.21	1.38 ± 0.22
Valor <i>Valsalva</i>	1.7 ± 0.42	1.63 ± 0.39	1.16 ± 0.07	1.56 ± 0.41
Valor <i>Standing</i>	1.53 ± 0.24	1.49 ± 0.28	1.15 ± 0.11	1.44 ± 0.28
<i>BP Change</i>	3.89 ± 9.47	6.83 ± 11.28	-0.83 ± 9.33	4.5 ± 10.66
<i>LogRR</i>	2.96 ± 0.07	2.92 ± 0.06	2.84 ± 0.05	2.92 ± 0.07
<i>LogHR</i>	1.82 ± 0.07	1.86 ± 0.06	1.94 ± 0.05	1.86 ± 0.07
<i>LogSDNN</i>	1.7 ± 0.16	1.5 ± 0.22	1.11 ± 0.17	1.49 ± 0.28
<i>LogRMSSD</i>	1.65 ± 0.18	1.35 ± 0.28	0.96 ± 0.24	1.36 ± 0.34
<i>LogSD1</i>	1.5 ± 0.18	1.2 ± 0.28	0.81 ± 0.24	1.21 ± 0.34
<i>LogSD2</i>	1.8 ± 0.15	1.62 ± 0.22	1.22 ± 0.17	1.6 ± 0.27
<i>LogCVI</i>	0.52 ± 0.04	0.44 ± 0.08	0.3 ± 0.08	0.44 ± 0.1
<i>LogCSI*</i>	0.29 ± 0.09	0.42 ± 0.13	0.45 ± 0.18	0.38 ± 0.14
<i>LogApEn</i>	-0.65 ± 0.27	-0.82 ± 0.41	-1.56 ± 0.27	-0.91 ± 0.47
<i>LogTP</i>	3.05 ± 0.29	2.66 ± 0.45	1.84 ± 0.36	2.61 ± 0.57
<i>LogVLF</i>	2.57 ± 0.35	2.29 ± 0.43	1.49 0.39	2.22 ± 0.54
<i>LogLF</i>	2.47 ± 0.33	2.11 ± 0.51	1.23 ± 0.4	2.05 ± 0.61
<i>LogHF</i>	2.54 ± 0.38	1.96 ± 0.56	1.15 ± 0.54	1.97 ± 0.69
<i>LogLF.HF</i>	-0.07 ± 0.3	0.15 ± 0.3	0.08 0.4	0.08 ± 0.33

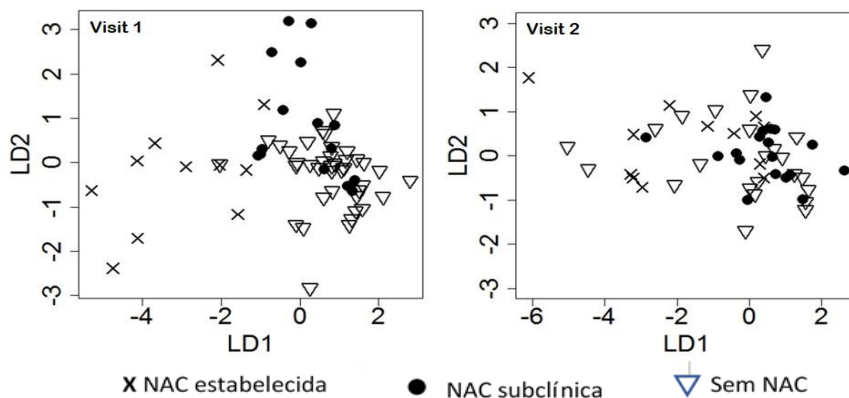
Creatinina*: Taxa de filtração glomerular

Escritos em vermelho: Entre os indivíduos com NAC subclínica e os sem NAC: os parâmetros que mais se diferenciaram ($p < 0,05$); **LogCSI*:** foi o mais diferente entre os grupos, porém elevando o seu valor ao invés de diminuir como todos os outros parâmetros; **Realce em cinza:** Parâmetros que diminuíram seus valores de forma gradativa e significativa, partindo dos indivíduos SEM NAC para o NAC subclínica e por último, NAC estabelecida; **Realce em verde:** itens que apresentaram diferença significativa ($p < 0,05$) entre os três grupos.

Conforme explicado na metodologia, foi aplicado duas vezes o teste VFC em cada indivíduo com a média de intervalo de tempo de 12,1 meses. Com uma análise de variância, observa-se que a única medida que não deu diferença significativa entre a primeira coleta, que chamamos de visita 1 (V1) e a segunda coleta, visita 2 (V2), foi o valor da HbA1c. Esse resultado já era esperado, visto que entre o intervalo de tempo de V1 e V2, os exames dos indivíduos foram acompanhados através das consultas de rotina e apontavam uma pequena alteração nos valores de HbA1c tanto para mais quanto para menos, e ocorreram poucas alterações maiores em alguns casos clínicos pontuais. Dessa forma, a análise resultou como não significativa a diferença de valores de HbA1c entre V1 e V2. Dos 66 indivíduos, somente 7 tiveram sua HbA1c aumentada em mais de 1 % e 7 tiveram sua HbA1c diminuída em mais de 1 %, totalizando 14 indivíduos com valor de HbA1c alterado em, no mínimo, 1 % neste intervalo de tempo.

Da mesma maneira, ocorreu com os diagnósticos referentes à classificação sem NAC, NAC subclínica e NAC estabelecida, ou seja, de forma geral, não houve diferença significativa entre V1 e V2, mas obteve-se de forma pontual, totalizando 14 indivíduos que tiveram o diagnóstico alterado após um intervalo de tempo. Dentre eles, 8 passaram de NAC subclínica para NAC estabelecida e 6 passaram de NAC subclínica para sem NAC. Dos indivíduos diagnosticados sem NAC na V1, todos mantiveram o mesmo resultado na V2. Na Figura 39 observa-se a comparação entre V1 e V2.

Figura 39: Diferenças entre visita 1 (v1) e visita 2 (v2). A Figura 30 demonstra e explica v1 anteriormente. Em V2: Eixo 1 demonstra os três grupos sobrepostos. Eixo 2 demonstra grupo com NAC subclínica que teve seus parâmetros alterados em sentido NAC estabelecida se comparado à v1.



Em relação aos parâmetros da VFC, pode-se afirmar que todos tiveram alteração de forma significativa entre V1 e V2, o que demonstra alterações neurofisiológicas progressivas em um curto intervalo de tempo. Visto que os parâmetros da VFC têm seu valor diminuído para os indivíduos na medida em que se avançam os estágios, ou seja, com NAC estabelecida seu valor é menor do que NAC subclínica, que é menor que os sem NAC, na V2 a média desses valores dos parâmetros da VFC também se encontrou menor do que na V1, com maior contraste nos indivíduos diagnosticados com NAC subclínica inicialmente.

Entretanto, as análises também mostraram que na V2 os diferentes grupos tiveram resultados semelhantes entre eles, ou seja, eles se sobrepõem. Isso significa que os indivíduos diagnosticados em sem NAC e NAC subclínica tiveram seus parâmetros alterados em sentido aos parâmetros do diagnóstico de NAC estabelecida, apontando, dessa forma, uma progressão dos sinais de complicação. Enquanto que o grupo com NAC estabelecida não alterou seus valores de forma significativa.

10 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS:

Foram avaliadas a aplicabilidade e a utilidade clínica do método baseado na VFC de indivíduos com DM1 e a partir das análises, afirma-se que foi possível constituir uma metodologia de fácil aplicabilidade para o diagnóstico precoce da NAC subclínica nessa população, uma vez que a VFC apontou diferenças significativas entre os três grupos. Na análise de falso positivo e falso negativo, o resultado apresenta o modelo como correto, pois resultou num valor menor que 20%. Entre os indivíduos com DM1 apresentando NAC subclínica e os indivíduos DM1 sem NAC, os parâmetros que mais se diferenciaram (com $p < 0,05$) foram: RMSSD e CSI (simpático); HF (parassimpático); SD1 e LF (simpático/ parassimpático) e LF/HF ($p < 0,05$), onde o valor de CSI, relacionado ao sistema simpático, foi o mais diferente entre os grupos.

As pessoas com DM são duas a três vezes mais propensas a terem doenças cardiovasculares do que as que não possuem o diagnóstico de DM (DANAIEI *et al.*, 2007). Uma em cada quatro pessoas com DM internadas é por consequência de complicações cardiovasculares. A NAC, por sua vez, é uma das principais causas de morte e deficiência das mesmas. Em jovens com DM1 (8 a 43 anos), até cinco pessoas de cada mil morrem por NAC a cada ano (GIMÉNEZ *et al.*, 2012; WILLIAMS, 2015). Para se evitar tantos óbitos devido às complicações, faz-se necessário o diagnóstico precoce da mesma.

É reconhecido que o SNP afeta a variabilidade global (força total/TP) e o parâmetro CVI (BERNARDI *et al.*, 2011), e ao relacionarmos os indivíduos com NAC estabelecida e os sem NAC, os parâmetros espectrais da VFC que mais se diferenciaram foram: TP, CVI, intervalo RR, SDNN, RMSSD, SD1, SD2, VLF, LF, HF e o valor de HbA1c. Observou-se que alguns parâmetros se alteram do estágio sem NAC para o NAC subclínica e do NAC subclínica para o NAC estabelecida, apontando uma possível progressão do diagnóstico, são eles: RMSSD e SD1.

No estudo EURODIAB (European Epidemiology and Prevention of Diabetes), a NAC foi identificada em 1/3 de indivíduos com DM1 e foi associada com outros fatores de risco cardiovascular após ajuste para idade, níveis de HbA1c e tempo de diagnóstico do DM (KEMPLER *et al.*, 2002). Além disso, nos indivíduos com DM1, a HbA1c, a HAS, a PND, a retinopatia e a exposição crônica à hiperglicemia mostram ser fatores de risco para o desenvolvimento da NAC (VINIK, ZIEGLER, 2007; MAY, ARILDSEN, 2011) e estudos apontaram uma associação

significativa da mesma, no estágio subclínico, com a HbA1c (WITTE *et al.*, 2005; CABEZAS *et al.*, 2009; JAISWAL *et al.*, 2014). No presente estudo, a média da HbA1c se apresenta mais elevada nos indivíduos com NAC estabelecida (média HbA1c > 9%), além da FC se apresentar mais aumentada.

Quanto menor o intervalo RR, mais a FC está elevada, e se a FC se eleva em repouso, a probabilidade de diagnóstico de NAC é alta. Quanto mais o valor do índice CVI diminui, o diagnóstico aponta que o indivíduo apresenta NAC e quando o valor do índice CSI diminui, significa o contrário, que não apresenta NAC.

Sabe-se que a prevalência de NAC aumenta, principalmente, com a duração do DM (ZIEGLER *et al.*, 1992; TÖYRY *et al.*, 1996), portanto, estima-se que esse fator interfere nessa relação, apresentando mais alterações cardiovasculares, inclusive da PA, para os indivíduos com maior tempo de diagnóstico (O'BRIEN *et al.*, 1986; LOW *et al.*, 2004; MAY, ARILDSEN, 2011). No presente estudo, o tempo de diagnóstico referente aos indivíduos diagnosticados com NAC subclínica e estabelecida ficou similar e mais elevado do que os sem NAC.

Com base em estudos realizados entre pessoas mais jovens com DM1 (28-44 anos), que vivem em países de renda média e alta, até 16% tiveram história de complicação cardiovascular, (WILKINS *et al.*, 2017); até 2% tiveram história de acidente vascular cerebral (DAVIS, W. A., DAVIS, T.M.E., 2010) e até 1% tiveram história de ataque cardíaco (KAUTZKY-WILLER *et al.*, 2013). Os indivíduos com NAC já instalada apresentam taxas de mortalidade de 16 a 53% em cinco anos, dependendo da gravidade (SCHMID, 2007). Uma vez que a maioria delas não sabe se possui complicações relacionadas, enfatiza-se a importância de se realizar o diagnóstico precoce de qualquer alteração, pois as complicações poderiam ser detectadas em seus estágios iniciais por programas de triagem, evitando riscos maiores pelos estágios avançados (IDF, 2017).

Pelo teste de O'Brien foram diagnosticados 11 indivíduos com NAC estabelecida enquanto que pelo teste AFT foram 12. Isso demonstra a aplicabilidade e eficácia deste modelo. Observa-se que o número de diagnósticos subclínicos encontrados pelo AFT foi um pouco mais que o dobro dos encontrados pelo O'Brien. Esta é a questão que se esperava encontrar como resultado, pois juntamente com o teste BRS, pela maior sensibilidade da análise, é possível identificar as alterações com mais precisão nos indivíduos mesmo que ainda não esteja com a NAC diagnosticada, ou seja, identifica de forma precoce o estágio subclínico da NAC.

Foi observado que 14 indivíduos tiveram o diagnóstico alterado e desses, foram aproximadamente 60 % que estavam com diagnóstico no estágio subclínico da NAC e pioraram seu quadro clínico, tendendo o diagnóstico para NAC estabelecida. Apesar de uma amostra pequena, após um intervalo de tempo entre V1 e V2, observa-se a importância do diagnóstico precoce da NAC, uma vez que a tendência é avançar o estágio da complicação para NAC estabelecida quando não se mantém um controle ideal do DM1. Infelizmente, costuma-se realizar alguma intervenção somente na fase de NAC instalada, onde já apresentam os sintomas e para se evitar uma maior progressão, deve ser dada importante atenção ao controle estrito da glicemia, com monitorização da hipoglicemia e mudanças no estilo de vida, incluindo dieta e exercício físico (LARSEN *et al.*, 2004).

Como exemplo, Burger e colaboradores observaram uma melhora nos parâmetros da VFC um ano após uma terapia de cuidados intensivos apenas entre 10 indivíduos com NAC subclínica, mas não entre os 13 indivíduos com NAC instalada, sugerindo que a NAC subclínica seja passível de melhora com um controle glicêmico otimizado (BURGER *et al.*, 1999), assim como foi realizado pelo SEP no presente estudo, o qual o resultado apontou que os indivíduos que participaram do programa mantiveram seu valor de HbA1c controlado e que, por tendência, sugere a não progressão da NAC.

Sabe-se que um controle adequado do DM evita e/ou retarda o aparecimento de complicações da doença, mas que para ser efetivo, a pessoa precisa se auto cuidar em vários aspectos, conforme foi demonstrado através do SEP. Um outro estudo mostrou, através de um acompanhamento a longo prazo, uma redução de 57% dos principais eventos cardiovasculares entre pessoas com DM1 (GAEDE, 2008). Nele aponta que a auto monitoração da glicose no sangue deve ser acompanhada pela adoção de um estilo de vida saudável, caracterizado pela ingestão controlada de carboidratos e gordura; melhora da ingestão de vegetais; aumento da atividade física; por parar de fumar; evitar o excesso de álcool e fazer o uso correto das medicações necessárias (NATHAN *et al.*, 2014). Estes aspectos citados foram trabalhados e avaliados nos participantes do programa SEP no presente estudo, apontando as diferenças entre V1 e V2. O mais prudente não é esperar um diagnóstico ruim para o indivíduo começar a se cuidar adequadamente, porém, quando se observa um risco maior eminente, espera-se uma maior conscientização para o seu tratamento. Neste momento, pode-se observar a relevância do SEP para orientar os indivíduos nos momentos anteriores ao aparecimento de qualquer complicação da doença, como uma ferramenta educativa e preventiva.

Os parâmetros da VFC tiveram alteração significativa entre V1 e V2. Isso significa que, mesmo sem apresentar um diagnóstico sintomático, ou seja, a NAC ainda não diagnosticada como estabelecida, os primeiros sinais já estão presentes de forma silenciosa, no estágio subclínico.

Na V2 a média dos valores dos parâmetros da VFC se encontrou menor do que na V1. Essa questão pode ser considerada como uma possibilidade de progressão das alterações neurofisiológicas da NAC nesse intervalo de tempo. Visto que os indivíduos que mais apresentaram essa progressão foram os diagnosticados, inicialmente, como NAC subclínica, poderiam ter a oportunidade de receber alguma intervenção clínica.

A NAC pode estar presente no indivíduo com DM1 e, frequentemente, é subdiagnosticada. Sua prevalência varia de 2,6 a 90% entre os indivíduos (SCHMID, 2007), dependendo do método diagnóstico empregado e aumenta com a idade, duração do DM e presença de controle glicêmico inadequado (VINIK, ZIEGLER, 2007). O dano aos nervos pela ND pode ser bastante significativo e mesmo assim, permitir que as lesões passem despercebidas; pode causar um comprometimento das atividades normais dos nervos em todo o corpo, disfunção erétil, além de problemas digestórios e urinários, e pode alterar as funções autonômicas cardíacas, motoras e sensoriais (IDF, 2017).

Sabe-se que segundo o consenso da Conferência de Neuropatia Diabética realizado em San Antonio em 1992 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 1988), o da Neuropatia Diabética de Toronto (VINIK *et al.*, 2010; SPALLONE *et al.*, 2011) e do Grupo de Estudos de Neuropatia Diabética da Sociedade Italiana de Diabetologia (SPALLONE *et al.*, 2011), os testes reflexos cardiovasculares (teste da respiração profunda, teste do ortostatismo, teste da hipotensão ortostática e teste de valsalva) constituem o padrão ouro para o diagnóstico de NAC. Já esses testes de VFC, apesar de representarem testes de simples realização, não tendo custos elevados para sua execução, sendo realizado num pequeno ambiente, sem a necessidade de profissionais muito treinados ou de equipamentos dispendiosos e que não necessitam da cooperação ativa dos indivíduos, dependem de conhecimento da fisiologia cardiovascular, dos testes matemáticos utilizados e dos fatores confundidores e, portanto, são recomendados apenas como testes adicionais para a avaliação clínica da NAC em pesquisas e estudos clínicos, segundo o consenso de Toronto (VINIK *et al.*, 2010; SPALLONE *et al.*, 2011).

No presente estudo, a prevalência da NAC subclínica na população de indivíduos com DM1 com idade entre 18 e 75 anos, adotando os critérios diagnósticos com análise da VFC, foi claramente maior do que com os convencionais (53,85% versus 24,24%), supondo uma superioridade do método para detecção da NAC. As bandas da análise espectral, em especial a HF, LF, TP e CSI trouxeram maior sensibilidade diagnóstica para a identificação da NAC subclínica.

Por outro lado, estudos recentes parecem demonstrar que anormalidades da BRS poderiam ser detectadas mais precocemente do que alterações dos testes reflexos cardiovasculares, no entanto poucos estudos atestaram a acurácia deste teste em comparação aos testes reflexos cardiovasculares (BERNARDI *et al.*, 2011). Neste estudo, observou-se a prevalência de 82,61% referentes às anormalidades pelo teste BRS.

Contudo, fazendo esta análise e comparação com os testes padrão ouro e observando a equivalência nos resultados referentes ao diagnóstico de NAD, sendo um método de fácil aplicabilidade e eficiente com seu valor preditivo para diagnosticar de forma precoce a NAC em indivíduos com DM1, estima-se a validação do método devido aos resultados obtidos de sensibilidade e especificidade, melhorando o prognóstico da doença.

A NP é a forma mais comum de ND que afeta os nervos distais dos membros, em particular os dos pés. Ele altera principalmente a função sensorial causando simetricamente sensações anormais e dormência progressiva que facilita o desenvolvimento de úlceras (pé diabético) devido a trauma externo e / ou distribuição anormal da pressão interna do osso (IDF, 2017). Em geral, a NAC encontra-se associada à NP sensitivo-motora de membros inferiores em até 62,5% dos casos, assim como à presença de outros fatores de riscos cardiovasculares, como HAS, dislipidemia, nefropatia e retinopatia diabéticas, além de doença vascular periférica (VINIK, ZIEGLER, 2007). Deste modo, o diagnóstico precoce de NAC em sujeitos com DM1 seria um alerta para um concomitante desenvolvimento de outras complicações. E no presente estudo, ao se analisar a VFC dos indivíduos com NP, foi observado que os resultados dos parâmetros se assemelham aos resultados da NAC, ou seja, pode-se considerar que nos indivíduos que apresentam diagnóstico de NP, já se considera um predizer significativo da NAC, podendo estar apresentada em estágio subclínico ou mesmo estabelecida, porém não diagnosticada.

Como pontos favoráveis, foi em relação aos poucos estudos no Brasil de avaliação de NAC incluindo parâmetros da análise espectral numa população de DM1, além da criação de um banco de dados para

um possível acompanhamento da evolução de diagnósticos dos indivíduos.

Como limitações, a questão da corte transversal, que limita a possibilidade de avaliar a tendência temporal no desenvolvimento e progressão da NAC entre participantes do estudo; o número amostral pequeno que dificulta a demonstração de significância estatística de algumas variáveis.

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS:

11.1 CONCLUSÃO

Foi observado que dentre os padrões de todos os parâmetros da VFC analisados, alguns demonstraram diferenças significativas entre indivíduos com DM1 apresentando NAC subclínica e os indivíduos DM1 sem NAC, possibilitando assim, afirmar que o método adotado no estudo teve seu objetivo principal alcançado, diagnosticar a NAC subclínica. O valor de CSI, relacionado ao sistema simpático, foi o mais diferente entre os grupos. Em se tratando dos indivíduos com DM1 apresentando NAC estabelecida, os parâmetros também ficaram bem diferenciados dos sem NAC, confirmando a diferença na VFC entre os grupos.

A concordância entre os critérios diagnósticos de NAC (testes reflexos cardiovasculares versus análise espectral) foi significativa e, portanto, a análise da VFC através da análise espectral deve ser reconsiderada como um método a ser validado, ratificando a importância do diagnóstico precoce desta complicação.

Em se tratando da NP, o quadro clínico é mais sintomático quando comparados aos sintomas da NAC, que muitas vezes, são silenciosos ou despercebidos no início. Devido aos estudos mostrarem que a NP prediz a NAC, conclui-se que, ao se verificar os indivíduos diagnosticados com NP, deve-se ter uma atenção especial com seu quadro clínico, avaliando com periodicidade a presença ou não de NAC. Para tal, é necessário um método que facilite essa avaliação.

Os indivíduos que participaram do SEP têm por sua vez, um melhor controle glicêmico e, conseqüentemente, um menor risco de desenvolver a NAC. Não se pode afirmar que os mesmos terão sempre um valor da HbA1c considerado ideal para o bom controle, porém, quanto mais tempo permanecendo como tal, maiores são as chances de não desenvolverem a NAC. Dessa forma, pode-se afirmar que o SEP tem influência indireta no processo de evitar, retardar e/ou reverter a NAC nos indivíduos com DM1.

A NAC subclínica foi diagnosticada em mais da metade da população estudada com DM1. Os critérios diagnósticos baseados na análise da VFC sugeriram superioridade em relação aos convencionais para a detecção da NAC subclínica, o que justifica o uso desses critérios por possibilitar uma detecção mais precoce da mesma e uma eventual reversão desta complicação.

11.2 ESTUDOS FUTUROS

Visto que a fisiopatologia e comorbidades dos tipos de DM se diferem, incluindo prognóstico, as formas de tratamento, riscos e evolução de complicações, este estudo foi realizado somente com indivíduos diagnosticados com DM1. Uma vez que as avaliações realizadas, incluindo o intervalo de tempo entre elas, os dados analisados e as orientações de cuidado, também sejam específicas para cada tipo, foi definida a separação entre os indivíduos DM1 e DM2 para as análises, tendo em vista uma próxima etapa com indivíduos DM2.

Em relação às referências bibliográficas disponíveis, o presente estudo foi o primeiro no Brasil que sugere superioridade dos critérios diagnósticos baseados na análise da VFC em relação aos convencionais para a detecção desta neuropatia.

Espera-se que o presente estudo possa contribuir significativamente para o desenvolvimento científico, tecnológico e inovação nos temas relacionados ao diabetes, tratamento e suas complicações, sugerindo um estudo com um número amostral maior ou mesmo um estudo prospectivo com mais tempo de acompanhamento dos indivíduos. Haverá continuidade deste seguimento, a partir destes resultados, buscando acompanhamento das pessoas participantes para coletas futuras de dados seguidas de novas análises.

12 REFERÊNCIAS:

- ACHARYA, U. Rajendra, et al. Heart rate variability: a review. *Medical and biological engineering and computing*, 2006, 44.12: 1031-1051.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, *et al.* Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 1988, 11.7: 592-597.
- ALVARENGA, AT de *et al.* Histórico, fundamentos filosóficos e teórico-metodológicos da interdisciplinaridade. *Interdisciplinaridade em ciência, tecnologia e inovação. Barueri: Manole*, p. 3-68, 2011.
- ARDUINO, F. *Conceito, sintomatologia, classificação, epidemiologia e prognóstico do diabetes*. In: ARDUINO, F. *Diabetes Mellitus e suas complicações*. 2^a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 45-57, 1973.
- ARODA, Vanita R. *et al.* Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016, 101.4: 1754-1761.
- ASO, Yoshimasa *et al.* Power spectral analysis of heart rate variation in diabetic patients with neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*, 1998, 21.7: 1173-1177.
- ASTRUP, Anne Sofie, *et al.* Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes care*, 2006, 29.2: 334-339.
- BALCIOĞLU, Akif Serhat; MÜDERRISOĞLU, Haldun. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World journal of diabetes*, 2015, 6.1: 80.
- BELLAVERE, F., *et al.* Evaluation of the vagal-sympathetic interaction in diabetics with autonomic neuropathy through power spectrum density analysis of the heart rate. A critical revision of the natural history of diabetic autonomic neuropathy is possible. *Functional neurology*, v. 4, n. 2, p. 177-181, 1989.

BERNARDI, Luciano. *et al.* Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation*, 1992, 86.5: 1443-1452.

BERNARDI, Luciano, *et al.* Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2011, 27.7: 654-664.

BERNTSON, Gary G., *et al.* Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 1997, 34.6: 623-648

BOYKO, E. J., *et al.* Increased mortality associated with diabetic foot ulcer. *Diabetic Medicine*, 1996, 13.11: 967-972.

BOYSEN, Arnulf, *et al.* Autonomic function testing in children and adolescents with diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*, 2007, 8.5: 261-264.

BOULTON, Andrew JM., *et al.* Diabetic neuropathies. *Diabetes care*, 2005, 28.4: 956-962.

BRACHMAN, Ronald J.; LEVESQUE, Hector J. Knowledge representation and reasoning. 2004. *Morgan Kaufmann Publishers*, Massachusetts, US, 9: 9.

BRUNETTO, Antônio Fernando, *et al.* Limiar ventilatório e variabilidade da frequência cardíaca em adolescentes. *Rev Bras Med Esporte*, 2005, 11.1: 22-7.

BURGER, Andrew J., *et al.* Effect of glycemic control on heart rate variability in type I diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *The American journal of cardiology*, 1999, 84.6: 687-691.

CABEZAS-CERRATO, J., *et al.* Combination of cardiorespiratory reflex parameters and heart rate variability power spectrum analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes & metabolism*, v. 35, n. 4, p. 305-311, 2009.

CAMPOS, S. *Diabetes Mellitus*. Disponível em: <<http://www.drashirleydecampos.com.br/imprimir.php?noticiaid=25144>> [Acesso em: 02 Fev 2017].

CARVALHO, João Luiz Azevedo, et al. Desenvolvimento de um Sistema para Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca. In: XVIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica, v. 5, p. 337-341, 2002.

CARVALHO, T.D. *Análise de índices lineares e não lineares de variabilidade da frequência cardíaca de portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica*. 2009. 125p. Dissertação (Mestrado em Fisioterapia). Universidade do Estado de São Paulo – UNESP, Presidente Prudente – SP.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, et al. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. *Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention*, 2011, 201.1.

CHAVES, Marcirio. Uma metodologia para construção de geontologias. 2009. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10884/149>> [Acesso em 30 Mar, 2017].

CHESSA, Massimo et al. *Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children*. Herz, v. 27, n. 8, p. 785-790, 2002.

CIPE: Center for International Private Enterprise. Forum on Economic Freedom. Artigos: Tien F.F. Cómo la educación impulsó el desarrollo de Taiwán e La educación: Clave del éxito de la transformación em Polonia. Disponível em: <<http://www.cipe.org>>. [Acesso em 29 Mar, 2017].

CÔRTEZ, Pedro Luiz. *Administração de sistemas de informação* (Vol. 5). Saraiva, 2008.

DA HEMOGLOBINA, Grupo Interdisciplinar de Padronização. Glicada-A1C: Atualização sobre Hemoglobina Glicada (A1C) para Avaliação do Controle Glicêmico e para o Diagnóstico do Diabetes:

Aspectos Clínicos e Laboratoriais. *Posicionamento Oficial 3ª Edição. Brazilian Diabetes Society, Brazilian Endocrinology and Metabolism Society, Brazilian Clinical and Pathology Society, National Diabetes Federation*, 2009.

DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:746-51.

DANAELI, Goodarz, *et al.* Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *The Lancet*, 2006, 368.9548: 1651-1659.

DAVIES, John; FENSEL, Dieter; VAN HARMELEN, Frank (Ed.). *Towards the semantic web: ontology-driven knowledge management. John Wiley & Sons*, 2003.

DAVIS, Wendy A.; DAVIS, Timothy ME. Cardiovascular risk prediction in adults with type 1 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes research and clinical practice*, 2010, 90.3: e75-e78.

DE ANDRADE, Jordão Chaves; MARTINS, Viviane França; OLIVEIRA, Ana Lucia Monteiro. **Fisiologia e farmacologia. Anestesiologia: Princípios e técnicas**, 2009, 227.

DE OLIVEIRA, José Egidio Paulo; VENCIO, Sérgio; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014*. Grupo Gen-AC Farmacêutica, 2000.

BRITO, Adriana Maria de Oliveira, *et al.* Vitamin B12 replacement therapy reduces induced depressive behavior in young rats. *Scientia Medica*, 2016, 26.3: 23499.

DE VASCONCELOS, José Braga; ROCHA, Álvaro; KIMBLE, Chris. Sistemas de informação de memória organizacional: uma abordagem ontológica para a definição de competências de grupo. In: CONFERÊNCIA DA ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE SISTEMAS DE INFORMAÇÃO. 2003.

DIABETES UK. A organização de beneficência para pessoas com diabetes 2009-9858/0709/a (2013). Disponível em: <www.diabetes.org.uk> [Acesso em Mar 2017].

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP et al. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*, 1998, 41.4: 416-423.

DIMITROPOULOS, Gerasimos; TAHRANI, Abd A.; STEVENS, Martin J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World journal of diabetes*, 2014, 5.1: 17.

DONAGHUE, Kim. C. Autonomic neuropathy: diagnosis and impact on health in adolescents with diabetes. *Hormone Research in Paediatrics*, 1998, 50.Suppl. 1: 33-37.

DRUMOND, Lucas; GIRARDI, Rosario. Extracting ontology concept hierarchies from text using markov logic. In: Proceedings of the 2010 *ACM Symposium on Applied Computing*. ACM, 2010. p. 1354-1358.

ECKBERG, Dwain L. Nonlinearities of the human carotid baroreceptor-cardiac reflex. *Circulation Research*, 1980, 47.2: 208-216.

ENGLAND, J. D. *et al.* Practice Parameter: The Evaluation of Distal Symmetric Polyneuropathy: The Role of Autonomic Testing, Nerve Biopsy, and Skin Biopsy (An Evidence-Based Review): Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM&R*, v. 1, n. 1, p. 14-22, 2009.

EWING, D. J.; CAMPBELL, I. W.; CLARKE, B. F. *The natural history of diabetic autonomic neuropathy*. *QJM*, 1980, 49.1: 95-108.

EWING D.J., CLARKE B.F. *Diagnosis and Management of Diabetic Neuropathy*. In: *BMJ*, 1982, v. 285, p. 916-918.

FIALHO, Francisco Antônio Pereira, et al. Gestão do conhecimento e aprendizagem: as estratégias competitivas da sociedade pós-industrial. Florianópolis: **Visualbooks**, 2006.

FOSS-FREITAS, Maria Cristina, et al. Neuropatia autonômica: uma complicação de alto risco no diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 2008, 52.2: 398-406.

FREEMAN, Roy, et al. Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy: a comparison with standard tests of autonomic function. *Archives of neurology*, 1991, 48.2: 185-190.

FREEMAN, R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clinical Neurophysiology*, 2006, 117.4: 716-730.

GÆDE, Peter, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358.6: 580-591.

GÆDE, Peter et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348.5: 383-393.

GANDHI, Rajiv A., et al. Painful diabetic neuropathy is associated with greater autonomic dysfunction than painless diabetic neuropathy. *Diabetes care*, 2010, 33.7: 1585-1590.

GILMORE, James E.; ALLEN, Judith A.; HAYES, John R. Autonomic function in neuropathic diabetic patients with foot ulceration. *Diabetes Care*, 1993, 16.1: 61-67.

GIMÉNEZ, Marga, et al. Hypoglycaemia and cardiovascular disease in Type 1 Diabetes. Results from the Catalan National Public Health registry on insulin pump therapy. *Diabetes research and clinical practice*, 2012, 96.2: e23-e25.

GOLDMAN, Lee, et al. **Tratado de Medicina Interna**. 22ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

GÜLER, Nihal Fatma; ÜBEYLI, Elif Derya. Theory and applications of telemedicine. *Journal of medical systems*, 2002, 26.3: 199-220.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11ed. Tradução de Barbara de Alencar Martins, et al. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

GRUDIN, Jonathan. Group dynamics and ubiquitous computing. *Communications of the ACM*, 2002, 45.12: 74-78.

HASLBECK, Manfred et al. (2006) Diagnosis, Treatment and Follow-up of Diabetic Neuropathy.

HECK, Cristhian; PETRY, Daiana; MARQUES, Jefferson Luiz Brum. Development of an e-Health System to Detect Autonomic Neuropathy in Individuals with Diabetes. In: V Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB 2011 May 16-21, 2011, Habana, Cuba. *Springer Berlin Heidelberg*, 2013. p. 1288-1291.

HELLER, Simon R. Structured education in type 1 diabetes. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2009, 9.6: 269-272.

HOWORKA, Kinga; PUMPRLA, Jiri; SCHABMANN, Alfred. Optimal parameters of short-term heart rate spectrogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Journal of the autonomic nervous system*, v. 69, n. 2, p. 164-172, 1998.

HULLEY, Stephen B., et al. **Delineando a pesquisa clínica-4**. Artmed Editora, 2015.

IDF DIABETES ATLAS 8th edition, 2017 update. Disponível em: <www.idf.org/diabetesatlas>. [Acesso em 18 Dez 2017].

JAISWAL, Mamta, et al. *Association between impaired cardiovascular autonomic function and hypoglycemia in patients with type 1 diabetes*. *Diabetes care*, 2014, 37.9: 2616-2621.

JERMENDY, G. Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients. *Acta diabetologica*, 2003, 40: s370-s374.

JESSUP, Leonard M.; ROBEY, Daniel. *The relevance of social issues in ubiquitous computing environments*. *Communications of the ACM*, v. 45, n. 12, p. 88-91, 2002.

JIMÉNEZ-RODRÍGUEZ, Javier, *et al.* Prevalence of urinary tract symptoms in women with diabetes mellitus. *Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 2016, 54.1: 70.

KAUTZKY-WILLER, Alexandra, *et al.* Sex-specific-differences in cardiometabolic risk in type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovascular diabetology*, 2013, 12.1: 78.

KEMPLER, Péter, *et al.* Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetic Medicine*, 2002, 19.11: 900-909.

KIRCHHEIM, HARTMUT R. Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiological Reviews*, 1976, 56.1: 100-177.

KLIMONTOV, Vadim V.; MYAKINA, Natalia E.; TYAN, Nadezda V. Heart rate variability is associated with interstitial glucose fluctuations in type 2 diabetic women treated with insulin. *SpringerPlus*, 2016, 5.1: 1-9.

KRAMER, Caroline Kaercher, *et al.* Diabetic retinopathy is associated with early autonomic dysfunction assessed by exercise-related heart rate changes. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2008, 41.12: 1110-1115.

KUEHL, M.; STEVENS, M. J. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 2012, 8.7: 405-416.

KUHN, Max. *A Short Introduction to the caret Package*. URL: <https://cran.r-project.org/web/packages/caret/vignettes/caret.pdf>, 2016.

LARSEN, Jakob R., *et al.* Eighteen years of fair glycemic control preserves cardiac autonomic function in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27.4: 963-966.

LARSON, R. (2001). **As novas realidades e os desafios da educação tecnológica superior**. Programa de Teleconferências Engenheiro. Disponível em: http://www.engenheiro2001.org.br/teleconferencia_3.htm#tele2 [Acesso em 29 Mar, 2017].

LAUREANO, Marcos AP; MORAES, Paulo Eduardo Sobreira. Segurança como estratégia de gestão da informação. **Revista Economia & Tecnologia**, 2005, 8.3: 38-44.

LEIS, Héctor Ricardo. **Especificidades e desafios da interdisciplinaridade nas ciências humanas**. PHILIPPI Jr, A.; NETO, AJS (ed). Interdisciplinaridade em ciência, tecnologia e inovação. Barueri: Manole, p. 106-122, 2011.

LERMA, Claudia, *et al.* Poincaré plot indexes of heart rate variability capture dynamic adaptations after haemodialysis in chronic renal failure patients. In: **Clin Physiol Funct Imaging**, 2003, v. 23, p. 72–80.

LIN, Che-Wei; WANG, Jeen-Shang; CHUNG, Pau-Choo. Mining physiological conditions from heart rate variability analysis. **IEEE Computational Intelligence Magazine**, 2010, 5.1: 50-58.

LIONEL, H. O. **Mechanisms of cardiac contraction and relaxation**. Braunwald's heart disease 7th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia PA, USA, 2005, 476.

LÓPEZ-DE-ANDRÉS, Ana, *et al.* Trends in lower-extremity amputations in people with and without diabetes in Spain, 2001–2008. **Diabetes Care**, 2011, 34.7: 1570-1576.

LOW, Phillip A., *et al.* Autonomic symptoms and diabetic neuropathy. **Diabetes care**, 2004, 27.12: 2942-2947.

LU, Ching-Liang, *et al.* Postprandial changes of sympathovagal balance measured by heart rate variability. **Digestive diseases and sciences**, 1999, 44.4: 857-861.

LYKKE, J. A. *et al.* A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes. **Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation**, v. 68, n. 7, p. 654-659, 2008.

MALLIANI, Alberto, *et al.* Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, v. 84, n. 2, p. 482-492, 1991.

MARCELINO, Daniela Botti; CARVALHO, MD de B. Reflexões sobre o diabetes tipo 1 e sua relação com o emocional. *Psicologia: reflexão e crítica*, 2005, 18.1: 72-77.

MAY, Ole; ARILDSEN, Hanne. Long-term predictive power of simple function tests for cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: a population-based study. *Acta diabetologica*, 2011, 48.4: 311-316.

MELCHER, ANDERS. Carotid baroreflex heart rate control during the active and the assisted breathing cycle in man. *Acta Physiologica*, 1980, 108.2: 165-171.

MENON, Anil S., *et al.* Cardiac autonomic neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus at high risk for foot ulcers. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2017, 21.2: 282.

MICHEL-CHÁVEZ, A., *et al.* Heart rate and systolic blood pressure variability on recently diagnosed diabetics. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, 2015, 105.3: 276-284.

MOHEET, A., *et al.* Hypoglycemia-Associated autonomic failure in healthy humans: comparison of two vs three periods of hypoglycemia on hypoglycemia-induced counterregulatory and symptom response 5 days later. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014, 99.2: 664-670.

MOLL, Rachel; DAVIS, Bernard. Iron, vitamin B 12 and folate. *Medicine*, 2017.

MOREIRA, Rodrigo O, *et al.* Tradução para o português e avaliação da confiabilidade de uma escala para diagnóstico da polineuropatia distal diabética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2005, 49.6: 944-950.

MURPHY, Kathy, *et al.* Participants' perceptions of the factors that influence Diabetes Self- Management Following a Structured Education (DAFNE) programme. *Journal of clinical nursing*, 2011, 20.9- 10: 1282-1292.

NETTO, Augusto Pimazoni, *et al.* Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o

diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 2009, 45.1: 31-48.

NATHAN, David M., *et al.* The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes care*, 2014, 37.1: 9-16.

NISKANEN, Juha-Pekka, *et al.* Software for advanced HRV analysis. *Computer methods and programs in biomedicine*, 2004, 76.1: 73-81.

O'BREIN, I.A.D. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. In: *Heart*, 1986; v. 55; p. 348-354.

Organización Mundial de la Salud. Disponível em <<http://www.who.int/diabetes/es/>> [Acesso em: 13 abr. 2017].

PACHECO, Ana Paula Franco, *et al.* The effects of a structured education program on glycaemic control in individuals with type 1 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2015, 7.1: A53.

PAGANI, Massimo, *et al.* Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation research*, 1986, 59.2: 178-193.

PAGANI, Massimo, *et al.* Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *Journal of the autonomic nervous system*, 1988, 23.2: 143-153.

PAWLAK, Roman, *et al.* How prevalent is vitamin B12 deficiency among vegetarians? *Nutrition reviews*, 2013, 71.2: 110-117.

PETRY, Daiana, *et al.* System for ECG signals variability analysis: heart rate variability and QT interval variability. *IFMBE Proceedings* 2007; 14:1160–1163.

PINCUS, Steve. Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 1995, 5.1: 110-117.

PINHEIRO, Carlos Andre Reis. **Inteligência analítica**. Ciência Moderna, 2008.

PORFIRIO, Ronie P., *et al.* Processamento de imagens multitemporais usando a transformada rápida de Fourier (FFT) na dimensão do Tempo. SIMPÓSIO BRASILEIRO DE SENSORIAMENTO REMOTO, 2009, 14: 7071-7078.

RAYNAUT, Claude. *Interdisciplinaridade: mundo contemporâneo*, complexidade e desafios à produção e à aplicação de conhecimentos. Interdisciplinaridade em ciência da tecnologia e inovação. Barueri: Manole, p. 69-105, 2011.

RIBEIRO, Ricardo Luiz, *et al.* Antigos e novos conceitos sobre a onda u do eletrocardiograma. *Revista da SOCERJ*, 2004, 17.3: 192-194.

RIZZARDI, Lisangela; DA CUNHA, Tarcísio Neves. O diabetes Mellitus e a hemoglobina glicada e sua correlção com a glicemia média estimada. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, 2013, 3.2: 150-167.

ROBBINS, S. L.; KUMAR, V.; COTRAN, R.S. *Pathologic basis of disease [of] Robbins and Cotran*. 8ed. Filadélfia: *Saunders Elsevier*, 2010. 1450p.

ROLIM, Luiz Clemente de Souza Pereira, *et al.* Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 2008, 90.4: e24-e32.

ROLIM, Luiz Clemente; DE SOUZA, José Sérgio Tomaz; DIB, Sérgio Atala. Tests for early diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy: critical analysis and relevance. *Frontiers in endocrinology*, 2013, 4.

SAID, Gérard. Diabetic neuropathy—a review. *Nature clinical practice Neurology*, 2007, 3.6: 331-340.

SALEHI, Leili; MIRHADI, P. E-health applications implementation considerations. In: 4th Kuala Lumpur International Conference on Biomedical Engineering 2008. *Springer Berlin Heidelberg*, 2008. p. 858-861.

SCHMID, Helena. Impacto cardiovascular da neuropatia autonômica do diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007, 232-243.

SCHREIBER, Guus. Knowledge engineering and management: the CommonKADS methodology. *MIT press*, 2000.

SCHUMER, Mary P.; JOYNER, Sue Ann; PFEIFER, Michael A. Cardiovascular autonomic neuropathy testing in patients with diabetes. *Diabetes Spectrum*, 1998, 11.4: 227.

SCOBIE, Ian N. *Atlas of diabetes mellitus*. CRC Press, 2006.

SHEN, Hao-lin, *et al.* Evaluation of gastric blood supply in diabetic patients with gastroparesis by contrast-enhanced ultrasound. *The British Journal of Radiology*, 2016, 89.1068: 20160366.

SMITH, Anne-Louise, *et al.* Correlated Poincaré indices for measuring heart rate variability. *Australasian physical & engineering sciences in medicine*, 2007, 30.4: 336.

SMITH, James John, *et al.* *Circulatory Physiology*. 3ed. Ed. Reading. 1990.

SMITH, Shirley A. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982, 285.6355: 1599-1601.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em <<http://www.diabetes.org.br/>>. [Acesso em: mar 2017].

SPALLONE, Vincenza, *et al.* Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2011, 27.7: 639-653.

STABLER, Sally P. Vitamin B12 deficiency. *New England Journal of Medicine*, 2013, 368.2: 149-160.

STEIL, Andréa Valeria. Competências e aprendizagem organizacional: como planejar programa de capacitação para que as competências individuais auxiliem a organização a aprender. *Instituto Stela*, 2006.

STEPHENSON, J., *et al.* Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*, 1994, 37.3: 278-285.

STOELTING, R. K.; HILLIER, S. C. Manual de farmacologia e fisiologia na prática anestésica. Manual de farmacologia & fisiologia na prática anestésica, 1997. 2ed. Tradução de David Henry Wilson, Vanessa Breitenbach. Porto Alegre: *Artmed*, 2007, 1000p.

TANNUS, Lucianne Righeti Monteiro, et al. Predictors of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Frontiers in endocrinology*, 2014, 5.

TARVAINEN, Mika P.; et al. Kubios HRV – A Software for Advanced Heart Rate Variability Analysis. In: *ECIFMBE*, 2008; v. 22, p. 1022-1025.

TARVAINEN, Mika P., et al. Cardiac autonomic dysfunction in type 2 diabetes—effect of hyperglycemia and disease duration. *Frontiers in endocrinology*, 2014, 5: 130.

TARVAINEN, Mika P. et al. Heart Rate Variability During Cardiorespiratory Exercise Test in Type 1 Diabetes. In: EMBEC & NBC 2017. *Springer, Singapore*, 2017. p. 181-184.

Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability - Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. In: *Circulation*, 1996; v. 93; p. 1043-1065.

TEAM, R. Core, et al: A language and environment for statistical computing. *R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria. 2013.

TESFAYE, Solomon, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes care*, 2010, 33.10: 2285-2293.

TESFAYE, Solomon, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352.4: 341-350.

The Task Force On Diabetes And Cardiovascular Diseases Of The European Society Of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and Cardiovascular diseases. In: *European Heart Journal*, 2007; v. 28: p. 88-136.

TOICHI, Motomi, *et al.* The influence of psychotic states on the autonomic nervous system in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 1999, 31.2: 147-154.

TÖYRY, Jari P., *et al.* Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM: ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes*, 1996, 45.3: 308-315.

TURKER, Yasin, *et al.* *Heart rate variability and heart rate recovery in patients with type 1 diabetes mellitus*. Acta cardiologica, v. 68, n. 2, p. 145-150, 2013.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP *et al.* Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The lancet*, v. 352, n. 9131, p. 837-853, 1998.

VALENSIS, P., *et al.* Neuropatia autonómica no paciente diabético. Diab. Metab, 1997, 198-208.

VAN BATTUM, P., *et al.* Differences in minor amputation rate in diabetic foot disease throughout Europe are in part explained by differences in disease severity at presentation. *Diabetic medicine*, 2011, 28.2: 199-205.

VANDERLEI, Luiz Carlos Marques, *et al.* Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular/*Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 2009, 24.2: 205-217.

VENABLES, William N.; RIPLEY, Brian D. Random and mixed effects. In: *Modern applied statistics with S*. Springer New York, 2002. p. 271-300.

VINIK, Aaron I., *et al.* Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes care*, 2003, 26.5: 1553-1579.

VINIK, Aaron I.; ZIEGLER, Dan. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*, 2007, 115.3: 387-397.

VINIK, E. J., *et al.* Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P, on behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285-2293.

VINIK, Aaron I.; ERBAS, Tomris; CASELLINI, Carolina M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *Journal of diabetes investigation*, 2013, 4.1: 4-18.

WAJCHENBERG, Bernardo Leo; LERARIO, Antonio Carlos; BETTI, Roberto. **Tratado de endocrinología clínica.** Grupo Gen-AC Farmacêutica, 2000.

WEISER, Mark. The computer for the 21st century. *Scientific american*, v. 265, n. 3, p. 94-104, 1991.

WILKINS, E., *et al.* European cardiovascular disease statistics 2017. *Brussels: European Heart Network*, 2017.

WILLIAMS, Rhys. The economics of diabetes care: a global perspective. *International Textbook of Diabetes Mellitus, Fourth Edition, Fourth Edition*, 2015, 1113-1124.

WITTE, D. R. *et al.* **Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus.** *Diabetologia*, v. 48, n. 1, p. 164-171, 2005.

WOZAK, Florian; SCHABETSBERGER, Thomas; AMMMENWERTH, Elske. End-to-end security in telemedical networks—a practical guideline. *International journal of medical informatics*, 2007, 76.5: 484-490.

YUN, Jae-Seung, *et al.* Cardiovascular autonomic dysfunction predicts diabetic foot ulcers in patients with type 2 diabetes without diabetic polyneuropathy. *Medicine*, 2016, 95.12.

ZIEGLER, D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Rev*, 1999, 7: 342-354.

13 ANEXOS

ANEXO A – Comitê de ética

Sr. (a) Pesquisador (a),

O projeto **DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEUROPATIA AUTONÔMICA EM INDIVÍDUOS COM DIABETES** com número **CAAE 24822114.5.0000.0121**, tem data de início prevista para 05/01/2014. Esta mensagem é meramente informativa e baseada na data da primeira etapa descrita no cronograma aprovado.

Atenciosamente,

Plataforma Brasil

www.saude.gov.br/plataformabrasil

plataformabrasil@saude.gov.br

ANEXO B – Tradução para o Português e Avaliação da Confiabilidade de Uma Escala para Diagnóstico da Polineuropatia Distal Diabética

Avaliação da Polineuropatia Distal Diabética
Moreira et al.

Escore de Sintomas Neuropáticos (ESN)

Original: Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF e cols.
Tradução: Moreira RO, Castro AP, Papelbaum M e cols.

1. O senhor(a) tem experimentado dor ou desconforto nas pernas?	<input type="checkbox"/> Se NÃO, interromper a avaliação <input type="checkbox"/> Se SIM, continuar a avaliação	
2. Que tipo de sensação mais te incomoda? (Descrever os sintomas se o paciente não citar nenhum destes)	<input type="checkbox"/> Queimação, dormência ou formigamento <input type="checkbox"/> Fadiga, câimbras ou prurido	2 pts 1 pt
3. Qual a localização mais freqüente desse(a) (sintoma descrito)?	<input type="checkbox"/> Pés <input type="checkbox"/> Panturrilha <input type="checkbox"/> Outra localização	2 pts 1 pt 0 pt
4. Existe alguma hora do dia em que este(a) (sintoma descrito) aumenta de intensidade?	<input type="checkbox"/> Durante a noite <input type="checkbox"/> Durante o dia e a noite <input type="checkbox"/> Apenas durante o dia	2 pts 1 pt 0 pt
5. Este(a) (sintoma descrito) já o(a) acordou durante a noite?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	1 pt 0 pt
6. Alguma manobra que o(a) senhor(a) o realiza é capaz de diminuir este(a) (sintoma descrito)? (Descrever as manobras para o paciente se ele não citar nenhuma delas)	<input type="checkbox"/> Andar <input type="checkbox"/> Ficar de pé <input type="checkbox"/> Sentar ou deitar	2 pts 1 pt 0 pt

Escore Total: _____ Classificação: Leve / Moderado / Grave
Um escore de 3-4 implica em sintomas leves, 5-6 sintomas moderados e 7-9 sintomas graves.

Escore de Comprometimento Neuropático (ECN)

Original: Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF e cols.
Tradução: Moreira RO, Castro AP, Papelbaum M e cols.

O ECN é derivado do exame do Reflexo Aquileu e da sensibilidade vibratória, dolorosa e térmica do hálux bilateralmente. As modalidades sensitivas devem ser pontuadas com (1) se presente, (1) se reduzido/ausente, e os reflexos como (1) se normal, se presente com reforço ou (2) se ausente, para cada lado.

		Direito	Esquerdo
Reflexo Aquileu			
	Vibratória		
Sensação	Dolorosa		
	Térmica		

Escore Total: _____ Classificação: Leve / Moderada / Grave

Pontuações: de 3 a 5 é considerado com evidência de sinais neuropáticos leves; 6 a 8, como moderado, e um escore de 9 a 10, como sinais neuropáticos graves.

Critérios Diagnósticos

Neuropatia Periférica: () SIM () NÃO

Os critérios mínimos aceitáveis para o diagnóstico de neuropatia periférica são: sinais moderados com ou sem sintomas ou sinais leves com sintomas moderados. Sinais leves sozinho ou com sintomas leves não são considerados adequados para se fazer o diagnóstico de neuropatia periférica.

ANEXO C - Tabela de resposta normal

Razão da frequência cardíaca	20 anos	25 anos	30 anos	35 anos	40 anos	45 anos
Repouso						
(a)	1.12	1.11	1.10	1.09	1.08	1.07
(b)	1.14	1.12	1.11	1.10	1.09	1.08
Inspiração						
(a)	1.17	1.15	1.13	1.12	1.10	1.08
(b)	1.20	1.18	1.16	1.14	1.13	1.11
Valsalva						
(a)	1.35	1.32	1.30	1.27	1.24	1.24
(b)	1.41	1.38	1.35	1.32	1.29	1.27
Mudança Postural						
(a)	1.20	1.17	1.15	1.13	1.12	1.10
(b)	1.23	1.21	1.19	1.16	1.14	1.13

Razão da frequência cardíaca	50 anos	55 anos	60 anos	65 anos	70 anos	75 anos
Repouso						
(a)	1.06	1.05	1.04	1.04	1.03	1.02
(b)	1.07	1.07	1.06	1.05	1.04	1.03
Inspiração						
(a)	1.07	1.06	1.04	1.03	1.02	1.00
(b)	1.09	1.08	1.06	1.05	1.04	1.02
Valsalva						
(a)	1.20	1.17	1.15	1.13	1.11	1.09
(b)	1.24	1.22	1.19	1.17	1.15	1.13
Mudança Postural						
(a)	1.08	1.06	1.05	1.03	1.02	1.01
(b)	1.11	1.09	1.07	1.06	1.04	1.03

Nota:

(a) Índice de normalidade inferior a 95%;

(b) Índice de normalidade inferior a 90%.

Editado de: O'Brien, 1986.

ANEXO D – Publicações:

1. Diabetology and Metabolic Syndrome

Diabetol Metab Syndr. 2015; 7(Suppl 1): A53.

Published online 2015 Nov 11.

doi: 10.1186/1758-5996-7-S1-A53

PMCID: PMC4653524

Ana Paula Franco Pacheco,^{✉1} Simone Van de Sande Lee,¹

Cristina S Schreiber Oliveira,¹ Julia Michels,¹ Rita Bruno

Sandoval,¹ and Jefferson Luiz Brum Marques¹

¹UFSC, Florianópolis, Brazil

[✉]Corresponding author.

Ana Paula Franco Pacheco: aninhapacheco@yahoo.com.br

Supplement

20th Brazilian Diabetes Society Congress

Publication of this supplement was funded by the Brazilian

Diabetes Society.

Conference

20th Brazilian Diabetes Society Congress

2. Aceite da Revista SBEM:



Official body of the scientific publication:
 SBEM – Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
 SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes
 ABEGO – Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica

TERM OF ASSIGNMENT AND AUTHORIZATION FOR USE OF COPYRIGHT

ASSIGNORS (Authors):

Name	Identity document	Signature	Date
SIMONE VAN DE SANDE LEE	3750332-9	<i>[Signature]</i>	20/02/17
RITA DO CARVALHO DE SAUSOYAL	137.109	<i>[Signature]</i>	22/02/17
SANTA MARIA DE ADEGALDO S. ALVES	8.309.410-9	<i>[Signature]</i>	23/02/17
MARIA PAULA FRANCO DE OLIVEIRA	12.581.493	<i>[Signature]</i>	29/03/17
Jefferson Luiz Brum Marques, 5762427		<i>[Signature]</i>	01/03/2017

ASSIGNEE:

Archives of Endocrinology and Metabolism legal entity under private law CNPJ/MF 42.567.289/0003-37, headquartered on Rua Botucatu, 572, Cj. 81/83, Vila Clementino, São Paulo/SP, CEP 04023-062 and Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM (Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism), legal entity under private law, CNPJ/MF 42.567.289/0001-75, headquartered on Rua Humaitá, 85, sala 501, Humaitá, Rio de Janeiro/RJ, CEP 22.261-000.

1. By this term, the ASSIGNOR (S), civilly qualified, assign (S) for free to the ASSIGNEE (S) the right to use, dispose, edit, publish, republish and reproduce the article reproduced below especially in the Archives of Endocrinology and Metabolism (AE&M) and/or in the Newspaper Folhas de SBEM.

2016-0236 – Effects of a Structured Education Program on glycemic control in type 1 diabetes

2. The ASSIGNOR (S) assigns further, definitively and irrevocably, the rights of property arising from the respective article.
3. This assignment is carried out definitively and irrevocably, so that the ASSIGNS can use it in Brazil and / or overseas, indefinitely and in any language, in indeterminate number of issues and / or publications without limitations, by supports of any kind and by any process, in any form and format.
4. The ASSIGNOR (S), claiming to be true author (S) of the article in question and being responsible for such a claim under the law, signs this assignment on site and date below accepting the Forum of Rio de Janeiro / RJ, to solve eventual doubts and issues that may be raised.

Brazil, _____

Editorial Office of AB&M
 R. Botucatu, 572 – Conj. 81/83
 CEP 04023-062 – São Paulo, SP – Brasil

Tel./FAX: (11) 5575-0311 – 5082-4788
abem-editorial@endocrino.org.br
www.abem-sbem.com

3. Diabetology and Metabolic Syndrome


XXI Congresso da Sociedade Brasileira de Diabetes <info@ccm.events>
Para: aninhapacheco@yahoo.com.br

 19 de out às 10:50 

Caso não esteja visualizando corretamente esta mensagem, [acesse este link](#)



[INSCRIÇÕES](#) [CURSOS](#) [PROGRAMAÇÃO](#)

PUBLICAÇÃO DOS TRABALHOS APROVADOS

Os trabalhos aprovados para apresentação serão publicados no periódico "**Diabetology & Metabolic Syndrome**", revista com o maior impacto no país.

Para participar dessa publicação, é necessário que o seu resumo esteja em inglês. Portanto, será necessário acessar o site do congresso, clicar no Menu "**Meus Trabalhos**" e traduzir o resumo, enviando em arquivo PDF (máx. 2Mb) até: **23/10/2017**.

Dúvidas pelo e-mail: trabalhos@ccmew.com ou pelo telefone (51) 3086-9109.

Acesse: www.diabetes2017.com.br

Prezado(a) ANA PAULA FRANCO PACHECO

Gostaríamos de, inicialmente, agradecer pelo envio de trabalho(s) científico(s) para o **XXI Congresso Sociedade Brasileira de Diabetes**. Os resultados já estão disponíveis no site do evento.

Título: AVALIAÇÃO CLÍNICA DE METODOLOGIA BASEADA NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEUROPATIA AUTÔNOMICA EM INDIVÍDUOS DIABETES TIPO 1

Status da Avaliação: **APROVADO** - Pôster