

Claudio Wayhs

**ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA
EM PACIENTES DIABÉTICOS COM E SEM NEFROPATIA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Jefferson Luiz Brum Marques, PhD

Florianópolis
2014

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

Wayhs, Claudio
Análise da variabilidade da frequência cardíaca em
pacientes diabéticos com e sem nefropatia / Claudio Wayhs
; orientador, Jefferson Luis Brum Marques - Florianópolis,
SC, 2014.
62 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas.

Inclui referências

1. Ciências Médicas. 2. Neuropatia. 3. Nefropatia. 4.
Variabilidade Frequência Cardíaca. 5. Diabetes Melitus. I.
Marques, Jefferson Luis Brum. II. Universidade Federal de
Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas. III. Título.

Claudio Wayhs

**ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA
EM PACIENTES DIABÉTICOS COM E SEM NEFROPATIA**

Esta Dissertação foi julgada para obtenção do Título de “Mestre”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

Florianópolis, 29 de abril de 2014.

Prof^a Dra. Tânia Silvia Frôde
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Jefferson Luiz Brum Marques
Orientador
UFSC

Prof. Dr. Fabricio de Souza Neves
UFSC

Dr^a Cristina Scheiber de Oliveira
UFSC

Prof^a Fátima Regina Mena Barreto Silva
UFSC

Este trabalho é dedicado à Ana Carolina, minha esposa. Ao Felipe e Beatriz, filhos amados.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família pelo apoio dado, compreensão pela ausência e distância durante a confecção do trabalho.

Ao Dr. Denizard Leon, chefe do Serviço de Nefrologia do HU-UFSC pela ajuda no seu ambulatório.

À Dr^a Tania Dias, nefrologista da Clínica Apar Vida, onde parte dos voluntários foram selecionados, e que me apoiou durante todo o trabalho.

Aos pacientes e amigos que cederam parte de seu tempo para realização dos exames.

Ao Professor Jefferson que com toda sua paciência e conhecimento foi imprescindível para o sucesso do trabalho.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O número de indivíduos com Diabetes Mellitus (DM) vem aumentando de forma significativa no mundo inteiro nos últimos anos, bem como de suas complicações. As complicações microvasculares, como neuropatia autonômica e nefropatia, têm sido associadas a um desequilíbrio do sistema nervoso simpático e parassimpático e assim, a elevada morbimortalidade.

OBJETIVO: Analisar a presença de neuropatia autonômica em pacientes diabéticos com e sem nefropatia e explorar o potencial da análise da variabilidade da frequência cardíaca como meio de detecção da disfunção autonômica.

MATERIAIS E MÉTODOS: O estudo teve a participação de 65 indivíduos, divididos em 4 grupos. Grupo 1: 15 indivíduos saudáveis, não diabéticos; Grupo 2: 17 indivíduos portadores de DM Tipo 1 e 2 sem evidência de albuminúria; Grupo 3: 18 indivíduos com DM Tipo 1 e 2 com evidência de albuminúria ou nefropatia clínica; Grupo 4: 15 indivíduos com DM Tipo 1 e 2 com IRC (Insuficiência Renal Crônica) em programa de Hemodiálise. Coletado exames laboratoriais e realizado registro eletrocardiográfico de todos os pacientes para obtenção de métricas da variabilidade de frequência cardíaca no domínio do tempo, frequência e não lineares.

RESULTADOS: Os valores de variabilidade de frequência cardíaca tiveram uma redução nos Grupos 3 e 4 em comparação aos indivíduos saudáveis ($p < 0,05$). O Grupo 3 teve piores resultados no RR, RMSSD (domínio tempo) e HF (domínio frequência), em comparação com os Grupos 1 e 2 ($p < 0,05$). O Grupo 4 apresentou valores mais baixos no SDNN (domínio tempo), LF, VLF (domínio frequência) e CVI (métodos não lineares), com significância ($p < 0,05$) quando comparados ao Grupo 1.

DISCUSSÃO: Os indivíduos com disfunção renal, grupos 3 e 4 apresentaram um desequilíbrio maior do sistema nervoso autonômico simpático e parassimpático em relação ao grupo de diabéticos sem albuminúria e isto se comprova com a redução dos valores de VFC à medida que a lesão renal se torna mais evidente. O papel da hemodiálise ainda é bastante controverso na literatura, e neste estudo teve efeito benéfico em alguns dos parâmetros estudados, sobretudo naqueles que refletem o parassimpático.

CONCLUSÃO: A análise da variabilidade da frequência cardíaca se mostrou útil no diagnóstico de neuropatia autonômica e no estudo de sua relação com a nefropatia. Ela pode ser usada como uma ferramenta que

ajude o clínico no diagnóstico precoce e frear o desenvolvimento das complicações microvasculares da DM.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, Nefropatia, Neuropatia Autonômica, Variabilidade de Frequência Cardíaca, Sistema Nervoso Autonômico.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The number of diabetic patients are growing up significantly in the last years, around the world, and so its complications. Microvasculars complications as autonomic neuropathy and nephropathy are associated to an imbalance of the sympathetic and parasympathetic nervous system and thus the high morbidity.

OBJECTIVE: To analyse the presence of autonomic neuropathy in diabetic patients with and without nephropathy and to explore the potential of heart rate variability as a tool for detection of the autonomic dysfunction.

MATERIALS AND METHODS: The study had 65 individuals divided in 4 groups. Group 1: 15 healthy individuals, non-diabetics; Group 2: 17 diabetic individuals (Type 1 or 2), without albuminúria; Group 3: 18 diabetic individuals (Type 1 or 2) with albuminúria or clinical nephropathy; Group 4: 15 diabetic individuals (Type 1 or 2) with end stage renal disease on Hemodialysis program. All patients were submitted to laboratory tests and electrocardiographic records in order to obtain heart rate variability in time domain, frequency and nonlinear.

RESULTS: Values of heart rate variability had a decrease in groups 3 and 4 compared to healthy individuals ($p<0.05$). Group 3 had the worse values on RR, RMSSD (time domain) and HF (frequency domain) compared to groups 1 and 2 ($p<0.05$). Group 4 had the lowest values on SDNN (time domain), LF, VLF (frequency domain) and CVI (non linear methods) compared to group1 ($p<0.05$).

DISCUSSION: Individuals with renal disease, Groups 3 and 4, presented an impairment of the sympathetic and parasympathetic autonomic nervous system compared to diabetics without albuminuria, and it is showed on the study by the decrease of the HRV values accordingly the renal damage became more evident. The role of the hemodialysis is still controversial in the literature, but in our study had a beneficial effect in some parameters, especially over those that reflect the parasympathetic.

CONCLUSION: Analysis of the heart rate variability proved to be a useful tool to identify autonomic neuropathy and its relation to renal disease. It can be used as a method to help the physician in the early detection and block the development of the microvasculars complications of the Diabetes.

Keywords: Diabetes Melitus; Nephropathy; Autonomic Neuropathy; Heart Rate Variability; Autonomic Nervous System.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição das bandas de frequência na análise da VFC.....	24
Figura 2. Análise da VFC de um indivíduo normal vs indivíduo com neuropatia autonômica.	25
Figura 3. LogRR nos 4 Grupos estudados.	36
Figura 4. Medidas de VFC nos grupos.	37
Figura 5. LogSDNN e LogRMSSD nos 5 Grupos estudados.....	38
Figura 6. Parâmetros VFC domínio frequência nos 5 Grupos estudados.	39
Figura 7. LogTP corrigido para o uso de IECA.....	41
Figura 8. LogSDNN corrigido para o uso de IECA.....	41
Figura 9. LogHF corrigido para o uso de IECA.	42
Figura 10. LogLF nos diferentes grupos que fazem ou não o uso de IECA.....	43
Figura 11. LogRR nos diferentes grupos que fazem ou não o uso de IECA.	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Escore AFT e neuropatia baseado no método de O'Brien.....	26
Tabela 2. Variáveis da VFC estudadas	32
Tabela 3. Dados clínicos dos grupos estudados.....	35
Tabela 4. Valores de VFC nos grupos e diferença estatística.....	36
Tabela 5. Valores de VFC nos 5 grupos e diferença estatística	38
Tabela 6. Escore AFT nos grupos estudados.....	40
Tabela 7. Escore AFT nos grupos com divisão do grupo com albuminúria.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DM - Diabetes Melitus

hs - Horas

EUA - Excreção urinária de albumina

mcg/min - Microgramas por minuto

mg - Miligramas

mg/g - Miligramas por grama

mg/l - Miligramas por litro

VFC - Variabilidade da Frequência Cardíaca

Hz - Hertz

ms - Milissegundos

CVI - *Cardio Vagal Index*

CSI - *Cardio Sympathetic Index*

HRV - *Heart Rate Variability*

AFT - *Autonomic Function Test*

mmHg - Milímetros de mercúrio

ECG - Eletrocardiograma

s - Segundos

UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina

SPSS - *Statistical Package for the Social Science*

PAS - Pressão arterial Sistólica

log - Logaritmo

SDNN - *Standard deviation of all normal to normal intervals (NN)*

RMSSD - *Square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals*

TP - *Total power*

vs - Versus

LF - *Low frequency*

VLF - *Very low frequency*

HF - *High frequency*

IECA - *Inibidor da enzima de conversão da angiotensina*

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	21
1.1 NEUROPATIA AUTONÔMICA.....	21
1.2 NEFROPATIA DIABÉTICA	22
1.3 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	23
1.4 ANÁLISE DA FUNÇÃO AUTONÔMICA	25
1.5 JUSTIFICATIVA	26
2 OBJETIVOS	29
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	29
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
3.1 MEDICAÇÕES.....	31
3.2 EXAMES LABORATORIAIS	31
3.3 ALBUMINÚRIA	31
3.4 ELETROCARDIOGRAMA E TESTES CARDIOVASCULARES.....	32
3.5. VARIÁVEIS DA VFC	32
3.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	33
3.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	33
4 RESULTADOS.....	35
4.1 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS	35
4.2 VARIÁVEIS DA VFC	35
4.3 ESCORE AFT.....	39
4.4 RESULTADOS CONFORME USO DE MEDICAÇÕES	40
5. DISCUSSÃO	45
5.1 PRINCIPAIS RESULTADOS.....	45
5.2 VFC E DOENÇA RENAL	45
5.3 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	47
5.4 LIMITAÇÕES	48
6 CONCLUSÃO	49
7 TRABALHOS FUTUROS.....	51
REFERÊNCIAS	53
ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	57
ANEXO B – CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO	59
ANEXO C – PARECER DO CEPESH-UFSC	61

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos o número de casos de Diabetes Melitus (DM) vem aumentando de maneira alarmante no mundo inteiro, com maior intensidade nos países em desenvolvimento, e nos grupos mais jovens. Vários são os motivos para isto, como urbanização, maior prevalência de obesidade, sedentarismo, envelhecimento da população e maior sobrevivência dos pacientes diabéticos. No Brasil no final dos anos 1980 a prevalência de diabetes na população adulta foi estimada em 7,6 %, e estudos no ano de 2009 em torno de 13,5 % [1]. No ano de 2013, dados da International Diabetes Federation estimam 11,9 milhões de diabéticos no país [2].

O Diabetes Melitus pode ser classificado como Tipo 1 (auto imune e idiopático), Tipo 2, mais comum e geralmente associado à obesidade, outros tipos específicos de DM, e DM gestacional. Há ainda os casos de pré Diabetes que são caracterizados por tolerância diminuída à glicose.

Os critérios para o diagnóstico de Diabetes são [1]:

1. Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl.
2. Glicemia 2 hs após 75 g de glicose ≥ 200 mg/dl.
3. Poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual acima de 200mg/dl.
4. HbA1c $> 6,5\%$.

O surgimento da doença, com o regime de hiperglicemia, associado a outros fatores como obesidade, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, entre outros, pode levar ao aparecimento de complicações crônicas e doenças cardiovasculares [1].

As complicações do DM podem se dividir em macrovasculares, ou macroangiopatia, com depósito de placas ateroscleróticas no sistema vascular, e microvasculares, alvo deste estudo, como a retinopatia, neuropatia e nefropatia.

1.1 NEUROPATIA AUTONÔMICA

Neuropatia autonômica diabética é uma complicação severa do Diabetes Mellitus, geralmente bastante ampla e grave, que pode levar a danos cardíacos como isquemia silenciosa, arritmias e morte [3-6]. Tem ainda um importante impacto social e econômico no sistema de saúde [4]. A prevalência da neuropatia diabética depende de uma série de fatores, como tempo de doença, tipo de Diabetes, tabagismo e controle

glicêmico [7]. Pode chegar, geralmente, de 50 % até 100 % quando se utilizam métodos diagnósticos de maior sensibilidade, como os eletrofisiológicos [1].

O acometimento desta patologia geralmente afeta todo o organismo por sua natureza metabólica e microvascular, em especial o sistema nervoso periférico sensorio motor e autonômico (cardiovascular, respiratório, digestivo e gênito urinário). Pode ser caracterizada por uma degeneração neurológica afetando pequenas fibras do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático [3].

1.2 NEFROPATIA DIABÉTICA

Nefropatia diabética é outra complicação severa do Diabetes Mellitus, sendo a principal causa de insuficiência renal crônica em pacientes ingressando em diálise. Afeta em torno de 40 % dos pacientes com DM Tipo 1 [4] e de 5 a 20 % dos pacientes com DM Tipo 2 [8]. Pode ser classificada como nefropatia incipiente ou fase de microalbuminúria, aquela com excreção urinária de albumina (EUA) de 20-200 mcg/min ou 30-300 mg/24hs. Acima deste valor considera-se macroalbuminúria ou nefropatia clínica. Em amostra isolada de urina define-se microalbuminúria como índice albumina/creatinina de 30 a 299 mg/g e concentração de 17-173 mg/l. Acima destes valores define-se macroalbuminúria [8].

A relação entre neuropatia autonômica e nefropatia diabética ainda apresenta dados escassos, porém na última década tem se mostrado como um fator de risco independente para morte súbita [4,6,9]. Em um estudo de 85 pacientes com nefropatia clínica, 31 % apresentavam neuropatia autonômica, que foi apontado como preditor de mortalidade [10]. Outro estudo sugeriu a relação entre progressão da disfunção renal e disfunção autonômica [11].

As duas condições clínicas são resultado de complicações microvasculares do Diabetes Mellitus. O diagnóstico geralmente é tardio e no caso da neuropatia difícil de ser realizado, sendo que, na maioria das vezes se encontram em estágios avançados e as medidas de intervenção são pouco eficazes [1].

A análise da variabilidade da frequência cardíaca tem se mostrado como o melhor método não invasivo para avaliar neuropatia autonômica cardiovascular [3,9,12,13,14]. Ela se mostra útil em várias patologias clínicas como Diabetes, infarto do miocárdio e uremia [5].

1.3 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pode ser definida como arritmia fisiológica induzida por impulso autonômico ao nodo sinusal [15]. Ela aumenta com a inspiração e diminui com a expiração. Dependendo do conteúdo de frequência no sinal de variabilidade, pode refletir a atividade do sistema nervoso simpático e parassimpático [16].

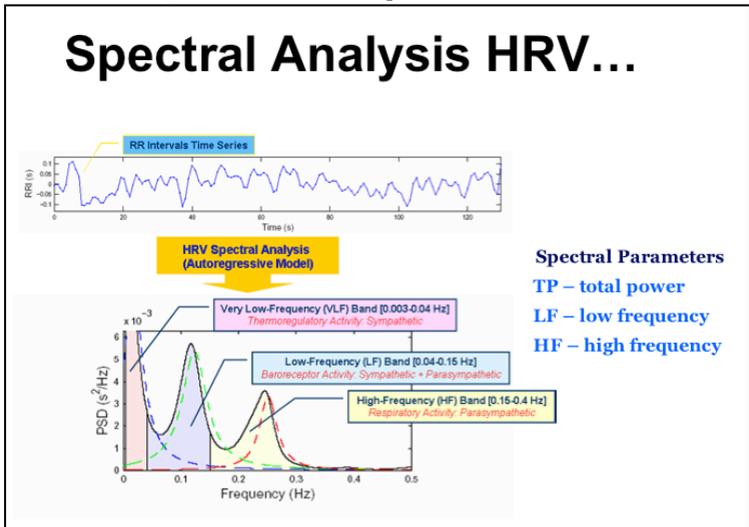
A faixa de alta frequência (0,15-0,4 Hz) é induzida principalmente pela respiração e mediada pelo nervo vago. Na baixa frequência (0,04-0,15 Hz), por impulsos predominantemente do sistema nervoso simpático com modulação do parassimpático [15,17].

A VFC pode ser analisada nos domínios de tempo, frequência e através de métodos não lineares. Os parâmetros derivados no domínio de tempo (e.g., RR, SDNN, RMSSD) obtém-se dados estatísticos expressos em unidades de tempo (milissegundos, ms) dos intervalos entre os batimentos cardíacos consecutivos de origem sinusal. No domínio da frequência a VFC se baseia na identificação e quantificação em termos de frequência e potência dos principais componentes fisiológicos (atividade simpática e parassimpática) embutidas no sinal de VFC [18]. Nos métodos não lineares através da análise gráfica onde um intervalo R-R (no eixo X) é mapeado sobre o intervalo R-R subsequente (eixo Y). Este gráfico chamado de *Lorenz Plot* donde são calculados dois índices, CVI (*Cardio vagal Index*) e CSI (*Cardio Sympathetic Index*) que fornecem dados complementares sobre atividade simpática e parassimpática [17].

O exame proposto no presente estudo quantifica o intervalo R-R [17] ou variações da frequência cardíaca de um ciclo cardíaco para outro [16]. O sistema nervoso autônomo transmite impulsos do sistema nervoso central para órgãos periféricos e é responsável pelo controle do ritmo cardíaco, pressão arterial e atividade respiratória. Em indivíduos normais o ritmo cardíaco tem um alto grau de variabilidade, e valores altos estão associados a um controle eficiente do sistema autônomo [16]. Assim, frequência cardíaca elevada e reduzida VFC, em repouso, tem sido reportada como fator de mau prognóstico e associado a doenças cardíacas [13,19].

As figuras abaixo mostram como é a medida da variabilidade da frequência cardíaca (Figura 1), e ilustram as diferenças entre indivíduos normais e com neuropatia autonômica (Figura 2).

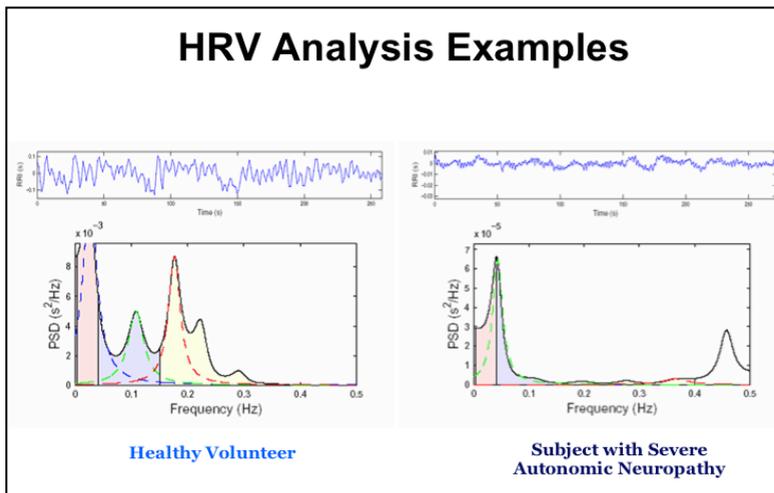
Figura 1. Distribuição das bandas de frequência na análise da VFC.



Os componentes de baixa frequência (LF) refletem atividade do sistema simpático e parassimpático e os de alta frequência (HF) do sistema nervoso parassimpático e a arritmia sinusal respiratória.

Fonte: Instituto de Engenharia Biomédica da UFSC.

Figura 2. Análise da VFC de um indivíduo normal vs indivíduo com neuropatia autonômica.



O plano da esquerda mostra predomínio da banda de alta frequência (HF) em um indivíduo normal. O plano da direita mostra predomínio da banda de baixa frequência (LF) em um indivíduo com neuropatia autonômica. Observar a potência do sinal (eixo Y) nas duas situações.

Fonte: Instituto de Engenharia Biomédica da UFSC.

1.4 ANÁLISE DA FUNÇÃO AUTONÔMICA

Uma das formas de detectar neuropatia autonômica é através da análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca por meio do registro eletrocardiográfico. Ela tem se mostrado o método mais sensível e específico para isto e tem funcionado como marcador precoce para a detecção da disfunção autonômica [9]. São testes de fácil realização, fáceis de reproduzir, de baixo custo e não invasivos [20].

Neste trabalho também foi utilizado o escore AFT (*Autonomic Function Test*) para identificação de neuropatia. Esse é calculado com base na razão da frequência cardíaca máxima e mínima obtida de testes autonômicos que estimulam os reflexos realizados durante o registro eletrocardiográfico, em comparação com as curvas de normalidade proposta por O'Brien (Razão Max/Min vs Idade). Assim, é calculado uma pontuação total, a partir da soma do resultado dos cinco testes que constituem o método. Eles consistem em procedimentos que estimulam os reflexos autonômicos, quais sejam:

- (1) 90 segundos em repouso respirando normalmente;
- (2) Aferição da pressão arterial em repouso e em pé;
- (3) Respiração controlada por 60 segundos. Cinco segundos inspirando seguidos de 5 segundos expirando de uma forma sequencial e contínua;
- (4) Manobra de Valsalva, com o indivíduo soprando contra pressão positiva de 40 mmHg por 15 segundos seguidos de 45 segundos com respiração normal;
- (5) Variação da frequência cardíaca em resposta à mudança de posição de supino (deitado) para em pé.

Se o resultado de cada teste for normal, atribui-se valor 0 (zero), se anormal 2 (dois), e se *borderline* 1 (um).

Quanto maior o valor desta pontuação (máximo 10) no final, maior a probabilidade deste paciente apresentar neuropatia autonômica. Concluindo os testes, se o escore total for igual a 0 (zero) ou 1 (um) indica que o indivíduo não apresenta neuropatia. Se igual a 2 (dois) apresenta neuropatia em estágio inicial, e se for igual ou maior que 3 (três), neuropatia estabelecida [18], conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Escore AFT e neuropatia baseado no método de O'Brien.

Escore AFT	Resultado
0 ou 1	Sem Neuropatia Autonômica
2	Neuropatia Autonômica Subclínica
3 ou maior	Neuropatia Autonômica Estabelecida

Fonte: Desenvolvido pelo autor.

Neuropatia autonômica e nefropatia em pacientes diabéticos são condições clínicas com uma estreita ligação [11]. Neste estudo o propósito é analisar esta relação com ênfase na associação da VFC com doença renal.

1.5 JUSTIFICATIVA

O presente estudo irá investigar a relação entre duas complicações severas do Diabetes Mellitus - a neuropatia autonômica e a nefropatia - através de um exame de beira de leito e de fácil execução. Sabidamente as duas condições tem associação com maior morbimortalidade nesses indivíduos e impacto socioeconômico profundo [1].

Nos últimos anos, vários testes tem sido usados como biomarcadores para detecção da neuropatia autonômica, como reflexo

barosensitivo, testes baseados no método de O'Brien, entre outros, porém a medida da variabilidade da frequência cardíaca tem se mostrado como o teste não invasivo mais simples e sensível para seu diagnóstico. [3,5,9].

Assim, postula-se que a detecção precoce da neuropatia autonômica, em pacientes diabéticos com ou sem complicações renais a partir da aplicação da análise da variabilidade da frequência cardíaca, é de vital importância. A estratificação de risco, desde estágios iniciais ou subclínicos até a doença avançada permite o correto manejo clínico, com o uso de medicações e intervenção no estilo de vida do paciente.

2 OBJETIVOS

A seguir são apresentados os objetivos gerais e específicos deste trabalho.

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a presença de neuropatia autonômica cardíaca através de testes de função autonômica em pacientes diabéticos com diferentes fases da doença renal.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Associar o grau de piora da função autonômica cardiovascular com a progressão da doença renal (nefropatia diabética).

Avaliar a utilização da variabilidade da frequência cardíaca, através de um exame de simples execução, como meio de detecção precoce de complicações microvasculares do Diabetes Mellitus, como a neuropatia autonômica e nefropatia.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo teve a participação de 65 indivíduos divididos em 4 grupos:

- Grupo 1: 15 indivíduos normais não diabéticos, voluntários para o estudo;
- Grupo 2: 17 indivíduos com diabetes tipo 1 e 2, sem evidência de albuminúria;
- Grupo 3: 18 indivíduos com diabetes tipo 1 e 2 com evidência de micro ou macroalbuminúria ou nefropatia clínica;
- Grupo 4: 15 indivíduos com diabetes tipo 1 e 2 em programa de hemodiálise 3 x por semana, 4 horas por sessão, por pelo menos 6 meses.

Os pacientes diabéticos estudados foram selecionados do ambulatório de Clínica Médica e Nefrologia do HU-UFSC. Os pacientes em hemodiálise foram recrutados da clínica APAR Vida e setor de Hemodiálise do HU-UFSC. Os indivíduos saudáveis foram recrutados entre a equipe de funcionários e voluntários, durante o ano de 2013.

O cálculo da amostra foi realizado com base na revisão bibliográfica realizada prévia ao estudo.

3.1 MEDICAÇÕES

No presente estudo foram mantidas as medicações dos pacientes, como anti-hipertensivos, betabloqueadores, ou antiarrítmicos. Seus efeitos sobre as medições a serem feitas serão levadas em consideração.

3.2 EXAMES LABORATORIAIS

Foram coletados exames de creatinina (método de Jaffé) e HbA1c de todos os pacientes e voluntários após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido e antes da realização dos testes de função autonômica.

3.3 ALBUMINÚRIA

No dia seguinte à abordagem aos voluntários foi solicitado um exame simples da primeira urina da manhã para detecção de albuminúria, com medida da relação albumina-creatinina expressa em mg/g de creatinina.

Esse exame em conjunto com a dosagem de creatinina sérica indicou em qual grupo o paciente se enquadra.

3.4 ELETROCARDIOGRAMA E TESTES CARDIOVASCULARES

Para realização dos testes cardiovasculares e autonômicos, que incluem análise da variabilidade da frequência cardíaca, mudanças da pressão arterial e cálculo do escore AFT, os pacientes seguem o protocolo descrito por O'Brien em 1986 [21].

Após um período de 15 minutos em repouso, em sala quieta, o aparelho de eletrocardiografia era conectado ao paciente e o eletrocardiograma registrado por 6 (seis) minutos. O exame segue com a obtenção de registro do ECG por mais 90 s com o paciente deitado, sob respiração controlada por 60 s e mudança de decúbito por 90 s. As medidas de pressão arterial eram verificadas antes e depois da mudança de decúbito. Manobra de Valsalva não foi realizada no estudo pelo risco de piora de lesões pré-existentes como retinopatia, pois não se sabia previamente quais indivíduos apresentavam esta complicação.

Os dados eram enviados ao computador para análise através do software *e-Health System* desenvolvido pelo Instituto de Engenharia Biomédica da UFSC. Ele fazia a medição, análise e processamento dos dados; análise da função simpática e parassimpática e o diagnóstico de neuropatia autonômica cardiovascular.

3.5. VARIÁVEIS DA VFC

Na análise do ECG foram avaliados os seguintes parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca, conforme Tabela 2:

Tabela 2. Variáveis da VFC estudadas

Lineares		Não Lineares
Domínio de Tempo	Domínio de Frequência	
RR	TP	CSI ⁶
RMSSD ¹	VLF ³	CVI ¹
SDNN ²	LF ²	
	HF ⁴	
	LF/HF ⁵	

¹- parassimpático ²- simpático/parassimpático ³- Sistema renina aldosterona

⁴- parassimpático/vago ⁵- balanço simpático vagal ⁶- simpático

Fonte: desenvolvido pelo autor.

Abaixo lê-se o significado de cada variável:

- RR: intervalo entre duas ondas R
- RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes
- SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo
- TP: potência total
- VLF: componente muito baixa frequência
- LF: componente de baixa frequência
- HF: componente alta frequência
- LF/HF: relação componente baixa frequência sobre o de alta frequência
- CSI: índice cardio simpático
- CVI: índice cardio vagal

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH-UFSC) sob parecer 120.103. Todos os pacientes foram informados sobre a pesquisa, e o termo de consentimento livre e esclarecido foi apresentado, lido e assinado por todos os indivíduos do estudo, que tiveram seu anonimato preservado.

3.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Após coleta de dados, os grupos foram comparados utilizando ANOVA com Bonferroni post-hoc test. O software usado para a geração de resultados e análise é o SPSS (*Statistical Package for the Social Science*, IBM Inc, Chicago II, USA) v. 19.0. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS

Na Tabela 3 encontramos os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes estudados.

Tabela 3. Dados clínicos dos grupos estudados.

	Grupo 1 (n=15)	Grupo 2 (n=17)	Grupo 3 (n=18)	Grupo 4 (n=15)
Sexo (M/F)	09/06	12/05	09/09	05/10
Média ± SD:				
Idade	46,2 ± 15,1	35,4 ± 10,9	55,9 ± 15,4	56,7 ± 11,7
Creatinina	0,95 ± 0,18	0,94 ± 0,19	1,33 ± 0,67	9,88 ± 3,27
HbA1c	5,6 ± 0,49	8,4 ± 1,54	8,6 ± 1,48	7,0 ± 1,18
PAS deitado	142 ± 24	130 ± 12	143 ± 27	159 ± 27
PAS em pé	142 ± 20	131 ± 12	140 ± 27	163 ± 31

PAS Pressão Arterial Sistólica

Fonte: desenvolvido pelo autor.

Baseado na classificação de acordo com a função renal e albuminúria proposta na divisão dos grupos neste estudo, encontramos valor médio de creatinina sérica maior no Grupo 4 (DM em hemodiálise) que os demais ($p < 0,05$).

O valor de HbA1c no Grupo 3 foi significativamente maior que do Grupo 4 ($p < 0,05$) e 1 ($p < 0,01$).

A pressão arterial sistólica deitado foi diferente significativamente entre o Grupo 2 e 4 ($p < 0,01$). A PAS em pé foi menor nos Grupos 2 e 3 em relação ao 4 ($p < 0,01$ e $p < 0,05$, respectivamente).

4.2 VARIÁVEIS DA VFC

Na análise da variabilidade da frequência cardíaca (Tabela 4), domínio tempo, transformando valores absolutos em variáveis logarítmicas, observou-se que os valores de logRR tem uma diminuição progressiva do Grupo 1 ao 3, sendo este o grupo com pior resultado, e uma discreta melhora no Grupo 4 (Figura 3), com significância entre os Grupos 1 e 3 ($p < 0,05$). Já no logSDNN vê-se também uma diminuição progressiva dos valores até o Grupo 4, sendo este menor que o 1 e 2 ($p < 0,01$ respectivamente). No logRMSSD (Figura 4) os valores foram

menores no Grupo 3 em relação aos demais, com significância para os Grupos 1 e 2 ($p<0,01$ e $p<0,05$, respectivamente).

Tabela 4. Valores de VFC nos grupos e diferença estatística.

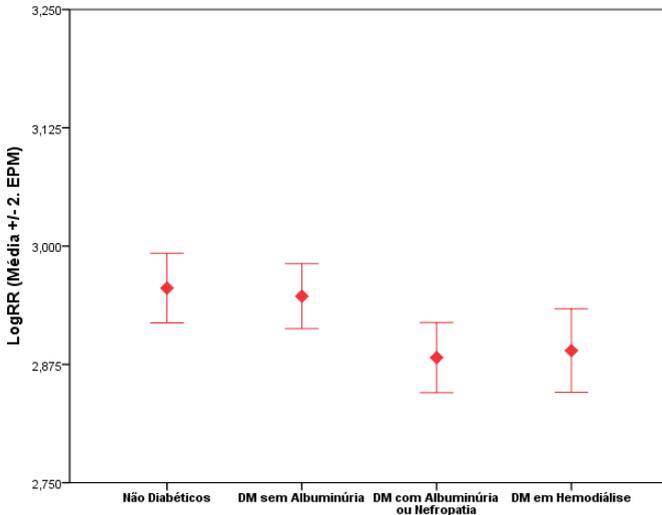
Medidas de VFC	Média (SD)				G1 vs. G2	G2 vs. G3	G3 vs. G4
	G1	G2	G3	G4	G2	G3	G4
LogRR	2,95 (0,07)	2,95 (0,07)	2,88 (0,08)	2,89 (0,07)	NS	NS	NS
LogSDNN	1,56 (0,20)	1,46 (0,24)	1,14 (0,31)	1,06 (0,40)	NS	S	NS
LogRMSSD	1,48 (0,24)	1,40 (0,31)	1,02 (0,39)	1,05 (0,43)	NS	S	NS
LogTP	2,79 (0,40)	2,60 (0,50)	1,90 (0,64)	1,73 (0,84)	NS	S	NS
LogVLF	2,22 (0,32)	2,04 (0,38)	1,48 (0,55)	1,21 (0,90)	NS	S	NS
Log LF	2,39 (0,49)	2,05 (0,53)	1,18 (0,86)	0,83 (1,01)	NS	S	NS
LogHF	2,17 (0,45)	2,03 (0,71)	1,31 (0,79)	1,35 (0,86)	NS	S	NS
LogLF/HF	0,22 (0,36)	0,03 (0,56)	-0,14 (0,35)	-0,52 (0,48)	NS	NS	NS
LogCVI	0,47 (0,64)	0,44 (0,08)	0,30 (0,16)	0,27 (0,19)	NS	S	NS
LogCSI	0,33 (0,12)	0,31 (0,14)	0,37 (0,18)	0,23 (0,20)	NS	NS	NS

S Significativo ($p<0,05$)

NS Não Significativo ($p>0,05$)

Fonte: desenvolvido pelo autor.

Figura 3. LogRR nos 4 Grupos estudados.



Observa-se valores mais baixo no G3 em relação ao G1 e G2 e leve melhora no G4.

Fonte: desenvolvido pelo autor.

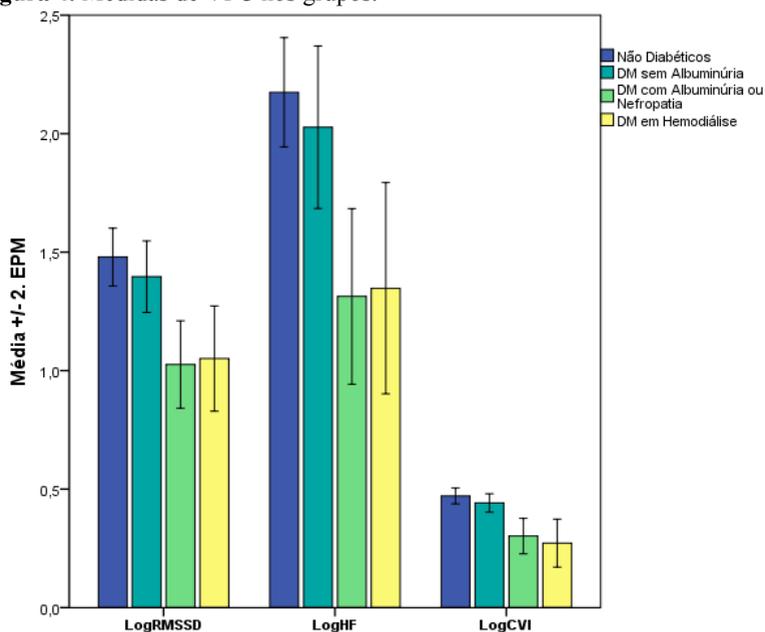
Já no domínio de frequência (Tabela 4), foi observado que valores de logTP tiveram diminuição progressiva do Grupo 1 ao 4, com relevância entre os Grupos 4 vs 1 e 2 ($p<0,01$) e Grupo 3 vs 1 e 2

($p < 0,01$). Os valores de logLF e logVLF tiveram menores valores no Grupo 4, com relação aos Grupos 1 e 2 ($p < 0,01$), assim como o Grupo 3 em relação ao 1 e 2 ($p < 0,05$).

O logHF (Figura 4) teve seus piores resultados no Grupo 3, com valores menores em comparação ao 1 e 2 ($p < 0,01$ e $p < 0,05$, respectivamente), e leve melhora no 4 (NS, $p > 0,05$). Na relação logLF/HF tem-se os menores valores no Grupo 4, principalmente quando comparados com o 1 e 2 ($p < 0,01$).

Nos métodos não lineares, o logCVI (Figura 4) apresenta valores mais baixos no Grupo 4, com significância quando comparados aos Grupos 1 e 2 ($p < 0,01$ e $p < 0,01$, respectivamente) e do 3 em relação ao 1 e 2 ($p < 0,01$ e $p < 0,05$, respectivamente). O logCSI apresentou também uma tendência de queda até o Grupo 4, porém sem significância ($p > 0,05$).

Figura 4. Medidas de VFC nos grupos.



Grupos 3 e 4 mostram valores menores de VFC em relação aos Grupos 1 e 2. No LogRMSSD e LogHF há tendência de melhora do G4 em relação ao G3. No LogCVI há diminuição progressiva dos valores.

Fonte: desenvolvido pelo autor.

Se dividirmos o Grupo 3 em outros dois grupos, sendo 3A com 9 indivíduos com microalbuminúria e 3B com 9 indivíduos com macroalbuminúria ou nefropatia clínica, obtêm-se os resultados absolutos na Tabela 5.

Tabela 5. Valores de VFC nos 5 grupos e diferença estatística.

Medidas de VFC	Média (SD)					G2	G3A
	G1	G2	G3A	G3B	G4	vs. G3B	vs. G4
LogRR	2,95 (0,07)	2,95 (0,07)	2,90 (0,77)	2,87 (0,81)	2,89 (0,07)	NS	NS
LogSDNN	1,56 (0,20)	1,46 (0,24)	1,29 (0,30)	0,99 (0,26)	1,06 (0,40)	S	NS
LogRMSSD	1,48 (0,24)	1,40 (0,31)	1,17 (0,35)	0,88 (0,39)	1,05 (0,43)	S	NS
LogTP	2,79 (0,40)	2,60 (0,50)	2,21 (0,55)	1,59 (0,59)	1,73 (0,84)	S	NS
LogVLF	2,22 (0,32)	2,04 (0,38)	1,74 (0,49)	1,21 (0,47)	1,21 (0,90)	S	NS
Log LF	2,39 (0,49)	2,05 (0,53)	1,67 (0,62)	0,69 (0,81)	0,83 (1,01)	S	NS
LogHF	2,17 (0,45)	2,03 (0,71)	1,63 (0,65)	0,99 (0,81)	1,35 (0,86)	S	NS
LogLF/HF	0,22 (0,36)	0,03 (0,56)	0,37 (0,33)	-0,31 (0,29)	-0,52 (0,48)	S	S
LogCVI	0,47 (0,64)	0,44 (0,08)	0,37 (0,13)	0,23 (0,16)	0,27 (0,19)	S	NS
LogCSI	0,33 (0,12)	0,31 (0,14)	0,37 (0,15)	0,36 (0,21)	0,23 (0,20)	NS	NS

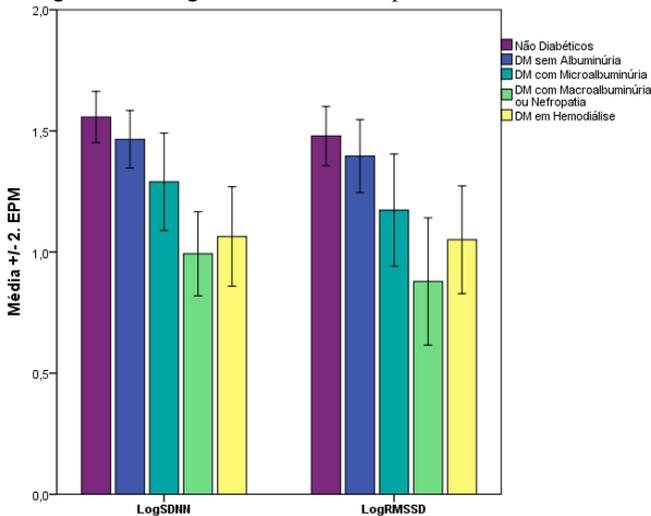
S Significativo ($p < 0,05$)

NS Não Significativo ($p > 0,05$)

Fonte: desenvolvido pelo autor.

Nas Figuras 5 e 6 vemos os parâmetros de VFC nestes 5 grupos.

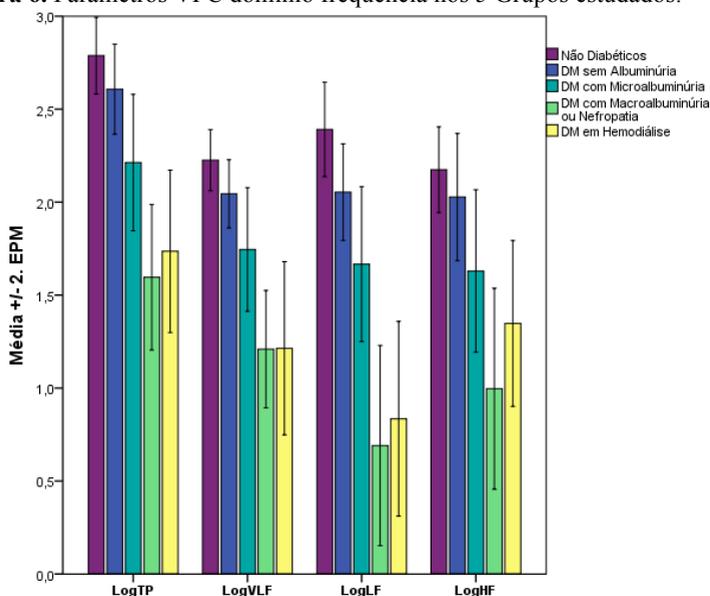
Figura 5. LogSDNN e LogRMSSD nos 5 Grupos estudados.



A Figura mostra valores mais baixos de LogSDNN e LogRMSSD no G3B.

Fonte: desenvolvido pelo autor.

Figura 6. Parâmetros VFC domínio frequência nos 5 Grupos estudados.



A Figura mostra valores de VFC do domínio frequência mais baixos no grupo G3B. No LogVLF os grupos G3B e G4 tiveram valores praticamente iguais.

Fonte: desenvolvido pelo autor.

Mostra-se que agora os valores mais baixos de VFC encontram-se no Grupo 3B, com exceção do logCSI. Houve diferença significativa entre os grupos 2 e 3B em quase todos os parâmetros exceto no logCSI e logRR. Entre os Grupos 3A e 4 houve significância apenas no logHF/LF ($p < 0,05$).

4.3 ESCORE AFT

Na Tabela 6 mostra-se o escore AFT (*Autonomic Function Test*) obtido nos 4 grupos estudados e o número respectivo de pacientes. Nota-se um predomínio de pacientes com escores mais altos no Grupo 3 e 4 indicando presença marcante de neuropatia autonômica.

Na Tabela 7 é mostrado o mesmo escore AFT nos diferentes grupos, porém novamente dividindo o Grupo 3 em outros dois, denominados 3A (diabéticos com microalbuminúria) e 3B (diabéticos com macroalbuminúria ou nefropatia clínica). Observa-se que dos 9 pacientes do G3 no modelo anterior (divisão com 4 grupos) que tinham escore 3, apenas 2 permaneceram no G3A, e 7 migraram para o G3B.

Dos pacientes que apresentavam escore 0 a 1 no Grupo 3, a maioria permaneceu no Grupo 3A.

Tabela 6. Escore AFT nos grupos estudados.

Escore AFT	Grupo 1 (n=15)	Grupo 2 (n=17)	Grupo 3 (n=18)	Grupo 4 (n=15)
0	14	0	0	0
1	1	15	6	3
2	0	2	3	4
3	0	0	9	8

AFT Autonomic Function Test

0 a 1 = Sem Neuropatia

2 = Neuropatia Subclínica

3 = Neuropatia Clínica

Fonte: desenvolvido pelo autor.

Tabela 7. Escore AFT nos grupos com divisão do grupo com albuminúria.

Escore AFT	Grupo 1 (n=15)	Grupo 2 (n=17)	Grupo 3A (n=9)	Grupo 3B (n=9)	Grupo 4 (n=15)
0	14	0	0	0	0
1	1	15	5	1	3
2	0	2	2	1	4
3	0	0	2	7	8

AFT Autonomic Function Test

0 a 1 = Sem Neuropatia

2 = Neuropatia Subclínica

3 = Neuropatia Clínica

Grupo 3A = DM com microalbuminúria

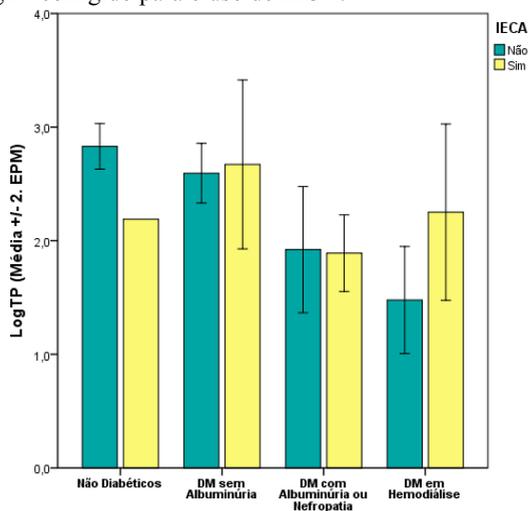
Grupo 3B = DM com macroalbuminúria ou com nefropatia clínica

Fonte: desenvolvido pelo autor.

4.4 RESULTADOS CONFORME USO DE MEDICAÇÕES

Se analisadas as variáveis de VFC nos domínios tempo e frequência corrigindo estatisticamente e isolando, por exemplo, a medicação IECA, vê-se o resultado nas Figuras 7, 8 e 9. Nos pacientes que não fazem uso da medicação há nítida tendência de piora dos valores de VFC conforme a lesão renal se torna mais evidente, com piores resultados no Grupo 4.

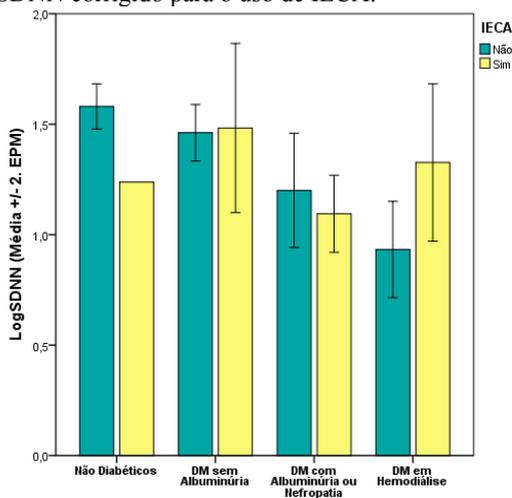
Figura 7. LogTP corrigido para o uso de IECA.



Observa-se diminuição progressiva do LogTP naqueles indivíduos onde foi isolado o uso de IECA e tendência de melhora do G3 para o G4 naqueles que não tiveram correção.

Fonte: desenvolvido pelo autor

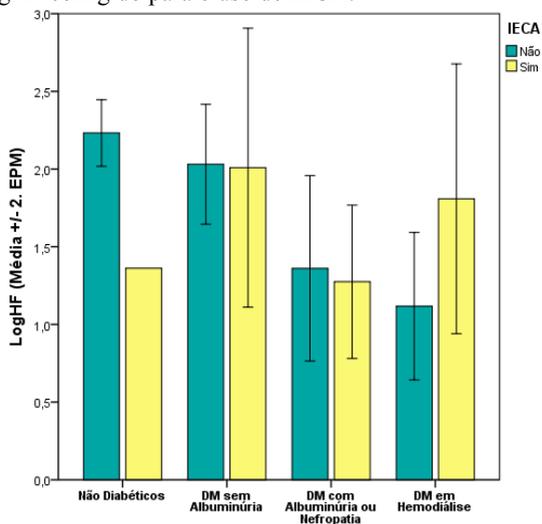
Figura 8. LogSDNN corrigido para o uso de IECA.



Observa-se diminuição progressiva do LogSDNN naqueles indivíduos onde foi isolado o uso de IECA e tendência de melhora do G3 para o G4 naqueles que não tiveram correção.

Fonte: desenvolvido pelo autor.

Figura 9. LogHF corrigido para o uso de IECA.

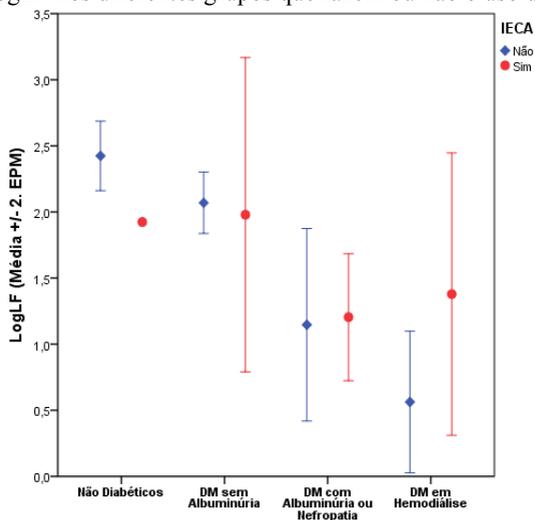


Observa-se diminuição progressiva do LogHF naqueles indivíduos onde foi isolado o uso de IECA e tendência de melhora do G3 para o G4 naqueles que não tiveram correção.

Fonte: desenvolvido pelo autor.

Se dividirmos os pacientes nos 4 grupos estudados entre aqueles que fazem uso ou não de IECA, vemos os resultados nas Figuras 10 e 11. A piora dos valores de VFC se observa de acordo com a evolução da doença renal naqueles que não tomam IECA, com valores mais baixos no Grupo 4. Já naqueles que fazem uso de IECA, o grupo em hemodiálise apresentou uma tendência de melhora.

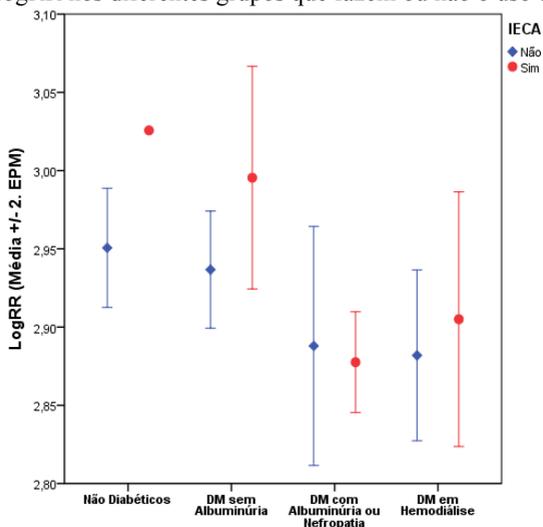
Figura 10. LogLF nos diferentes grupos que fazem ou não o uso de IECA.



LogLF mostra diminuição progressiva de valores naqueles que não usam IECA e tendência de melhora do G3 ao G4 naqueles que usam.

Fonte: desenvolvido pelo autor.

Figura 11. LogRR nos diferentes grupos que fazem ou não o uso de IECA.



LogRR mostra diminuição progressiva de valores naqueles que não usam IECA e tendência de melhora do G3 ao G4 naqueles que usam.

Fonte: desenvolvido pelo autor.

5. DISCUSSÃO

5.1 PRINCIPAIS RESULTADOS

O estudo foi realizado para analisar a associação entre duas complicações microvasculares do Diabetes Melitus. Nos resultados é possível observar que na evolução da nefropatia diabética há um descontrole no balanço do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático. Este desequilíbrio parece ser mais evidente naqueles pacientes com grau de proteinúria mais avançado ou naqueles com alteração da função renal. Isto se comprova no progressivo decréscimo da maioria dos valores de VFC tanto no domínio tempo quanto no de frequência do Grupo 1 ao 4.

Observamos que este padrão se repete na maioria dos parâmetros que refletem o sistema nervoso simpático como SDNN, LF, VLF, CSI, e em alguns do parassimpático como CVI. Outros parâmetros como HF e RMSSD que refletem o parassimpático tiveram tendência de elevação do G3 para o G4.

5.2 VFC E DOENÇA RENAL

Os dados achados no estudo são compatíveis com outros da literatura, e refletem a própria evolução da Diabetes Melitus.

Waked *et al.* (2009) demonstraram em estudo com pacientes diabéticos um decréscimo semelhante dos valores de VFC na evolução da nefropatia, principalmente naqueles em Hemodiálise. Houve uma redução mais sentida do SDNN, RMSSD e do intervalo RR. Isto é consistente com o fato de que as alterações hiperglicêmicas e uremia têm consequências na patogênese da neuropatia. Além disto, nos pacientes em hemodiálise parece haver uma resposta simpática exacerbada, talvez pela depleção de fluido para ultrafiltração [3] ou mesmo redução da atividade do sistema nervoso parassimpático.

O rim possui terminais nervosos simpáticos com ação direta, que afetam de maneira potencial a função tubular, promovendo reabsorção de fluidos e solutos (sódio e água). Isso modifica a função microvascular renal e potencializa os efeitos da angiotensina [13] e da pressão arterial sistólica [22].

Em estudo recente Grassi *et al.* (2011) demonstrou que a exacerbação simpática ocorre e já é detectável nas fases iniciais da insuficiência renal[23]. Isto fica evidente em nosso estudo quando dividimos o grupo 3 em pacientes com micro e macroalbuminúria

(Tabela 5) e vemos que os primeiros pacientes que tiveram pontuação no escore AFT suficiente para classificarmos como neuropatia foi o grupo com microalbuminúria.

Outro estudo de Chen Harn *et al.* (2006), com pacientes diabéticos sem albuminúria e com microalbuminúria também demonstrou decréscimo dos valores de VFC principalmente naqueles testes que refletem o sistema nervoso parassimpático [24].

Burger *et al.* (2002), analisaram pacientes diabéticos em um seguimento de 1 ano e encontraram diminuição de valores de VFC em pacientes com nefropatia e albuminúria. No estudo a diminuição do clearance de creatinina tinha forte associação com diminuição do VFC, assim como VFC diminuído estava associado e foi preditivo de disfunção renal ao fim deste ano [9]. Na mesma linha, estudos como o de Stella P *et al.* (2000) também identificaram a microalbuminúria como preditor de neuropatia autonômica e redução da VFC em indivíduos diabéticos [25]. Nosso estudo não tem como dizer se a albuminúria é um preditor ou um biomarcador para o aparecimento da neuropatia, mas sim a inter-relação entre esta duas condições clínicas.

Tory *et al.* (2003) em um estudo com 73 pacientes encontraram diminuição dos valores de VFC, principalmente LF e HF nos pacientes em hemodiálise [15], assim como há os relatos de que valores baixos de SDNN nestes indivíduos podem ser interpretados como fortes preditores de mortalidade por causa cardíaca pelo aumento da resposta simpática[5].

Nessa pesquisa os pacientes do grupo 4, aqueles em hemodiálise, tiveram uma tendência de aumento em alguns dos valores de VFC como no domínio de frequência HF (parassimpático) e nos de tempo RR e RMSSD (tônus vagal e parassimpático), porém não significativo.

O efeito da terapia de substituição renal sobre os valores de VFC e da evolução da neuropatia autonômica ainda é bastante controverso na literatura. Giordano *et al.* (2001) encontrou uma melhora da neuropatia autonômica nos pacientes em hemodiálise [26]. Mylanopolou *et al.* (2010) em um estudo longitudinal também demonstrou um aumento significativo dos valores de SDNN nos pacientes em hemodiálise, enquanto os valores do domínio frequência não se alteraram [12].

Esta relativa melhora encontrada principalmente no HF (domínio frequência) e no RMSSD (domínio tempo) que reflete a atuação do sistema nervoso parassimpático, pode sugerir que a Hemodiálise tenha algum efeito benéfico em alguns dos parâmetros da VFC, na evolução e tratamento da neuropatia autonômica nos pacientes com IRC. Além do papel de filtração de toxinas, a diálise pode reduzir a glicemia e mantê-la

os indivíduos em controle médico mais rigoroso. Porém, como mostrado nas Figuras 7,8e 9, quando foi isolado o uso de IECA e corrigidos os valores estatisticamente, viu-se que há uma redução dos valores de VFC até o Grupo 4, mostrando que talvez o uso de medicações como IECA ou betabloqueadores tenham influenciado esta melhora [15]. Muitos autores relatam o efeito benéfico destas medicações sobre a evolução da nefropatia e também da neuropatia autonômica. Além do efeito simpaticolítico e ação no mecanismo renina aldosterona, também tem efeito de remodelação cardíaca [27].

Quando analisamos a divisão realizada no grupo 3 devemos levar em conta que na análise estatística o número de indivíduos estudados caiu pela metade nos Grupos 3A e 3B. Porém, alguns resultados merecem destaque, como a inversão do grupo com valores mais baixos da maioria dos parâmetros de VFC, que passou do Grupo 4 para o Grupo 3B. Nota-se que parâmetros tanto do sistema nervoso simpático e do parassimpático tiveram piores resultados naqueles com macroalbuminúria. Não há na literatura até o nosso conhecimento um estudo que analise medidas de VFC em pacientes diabéticos com micro e macroalbuminúria e em programa de Hemodiálise. Aqui cabe novamente a discussão da influência da Hemodiálise e do uso de medicações antihipertensivas nestes achados.

Alguns estudos destacam a exacerbação do sistema simpático nos pacientes com doença renal [13,22] e em Hemodiálise [3], porém como visto nestes 5 grupos, parâmetros tanto do simpático como do parassimpático tiveram valores maiores no Grupo 4.

5.3 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

O estudo mostrou o valor potencial que o decréscimo da VFC tem na neuropatia autonômica e sua associação com proteinúria e doença renal. Dado o fato que a principal causa de morte em doentes renais e principalmente naqueles que já estão em hemodiálise é cardiovascular, a identificação daqueles com alto risco é de suma importância [5].

Aqueles diabéticos que apresentam algum grau de albuminúria já devem ser investigados quanto à presença de neuropatia autonômica cardíaca. Como observamos, houve uma redução significativa na maioria dos valores de VFC do Grupo 2 para o Grupo 3, onde talvez devam se concentrar terapias medicamentosas para evitar a progressão das complicações. O uso de IECA ou betabloqueadores tem sido descrito como altamente recomendados para esta população [27].

5.4 LIMITAÇÕES

O estudo apresenta algumas limitações que devem ser levadas em conta na sua análise. Algumas condições clínicas, como hipertrigliciridemia, aterosclerose, hipertensão arterial, que podem influenciar no tônus vascular e assim no desenvolvimento das complicações do Diabetes, não foram estudadas. Além disto, toxinas urêmicas têm sido estudadas como potenciais agressores do sistema nervoso autonômico e da redução dos valores de VFC nos pacientes com IRC avançada. Até que ponto isto pode interferir no resultado e na análise da VFC é bastante controverso.

O uso de medicações anti-hipertensivas, como IECA e betabloqueadores que elevam os valores de VFC, e antagonistas do cálcio, que declinam os valores de VFC, foi mantido nos pacientes estudados. Alterações estruturais e anatômicas no coração como no índice de massa ventricular e insuficiência cardíaca também não foram estudadas.

6 CONCLUSÃO

No estudo os pacientes diabéticos com alguma evidência de nefropatia ou macroalbuminúria apresentaram valores de VFC nos domínios tempo, frequência e métodos não lineares mais baixos que os diabéticos sem proteinúria. A redução dos valores em sua maioria acompanhou a evolução da nefropatia. Alguns parâmetros como RR, RMSSD e HF tiveram tendência de aumento no grupo em hemodiálise.

Isso reflete a intrínseca relação entre as duas complicações da diabetes melitus, nefropatia e neuropatia autonômica. A análise da variabilidade da frequência cardíaca se mostrou um método sensível, eficaz e de fácil execução pelo médico no diagnóstico de neuropatia autonômica, sendo realizada na maioria das vezes na beira de leito.

O exame pode ser uma excelente ferramenta no diagnóstico precoce dessas doenças, principalmente naqueles diabéticos com microalbuminúria, pois como se viu no estudo já está associada a neuropatia autonômica. Impedir o avanço dessas complicações parece ser o maior desafio, assim como evitar danos cardíacos como arritmias e morte.

7 TRABALHOS FUTUROS

Há a necessidade de futuros estudos talvez com maior número de indivíduos ou estudos longitudinais para melhor entendimento da associação variabilidade da frequência cardíaca e albuminúria. O papel da Hemodiálise sobre os valores de VFC e reflexos no sistema simpático e parassimpático merecem ser mais bem estudados. Espera-se que este trabalho sirva como motivação para isto.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009: 9-134.
2. International Diabetes Federation. Regional Overviews. IDF Diabetes Atlas 2013; 6: 54-68.
3. Waked E, Metwaly A, Allah E, Assal H, Younes K. Heart rate variability in patients with diabetic nephropathy. *Kidney* 2009; 18: 241-246.
4. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Hilsted J, Parving HH. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2006; 29: 334-339.
5. Fukuta H, Hayano J, Hishihara S, Sakata S, Mukai S, Ohte N, Ojika K, Yagi K, Matsumoto H, Sohmyia S, Kimura G. Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003; 18: 318-325.
6. Meinhold J, Wessel EM, Bender R, Sawicki PT. Low prevalence of cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetic patients without nephropathy. *Diabetic Medicine* 2001; 18: 607-613.
7. Girach A, Manner D, Porta M. Diabetic microvascular complications: can patients at risk be identified? A review. *International Journal of Clinical Practice* 2006; 60: 1471-1483.
8. Silveira SP, Leitão CB, Gerchmann F, Canani LH, Gross JL. Nefropatia Diabética. In: Riella MC, editor. *Princípios de Nefrologia e Distúrbio Hidroeletrólitos*. 5 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. P. 556-570.
9. Burger AJ, D'Elia J, Weinrauch LA, Lerman I, Gaur A. Marked abnormalities in heart rate variability are associated with progressive deterioration of renal function in type I diabetic patients with overt nephropathy. *International Journal of Cardiology* 2002; 86: 281-287.

10. Sawicki PT, Dahne R, Bender R, Berger M. Prolonged QT interval as a predictor of mortality in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1996; 39: 77-81.
11. Weinrauch LA, Kennedy FP, Gleason RE, Keough J, D'Elia JA. Relationship between autonomic function and progression of renal disease in diabetic proteinuria: clinical correlations and implications for blood pressure control. *American Journal of Hypertension* 1998; 11: 302-308.
12. Mylonopoulou M, Tentolouris N, Antonopoulos S, Mikros S, Katsaros K, Melidonis A, Sevastos N, Katsilambros N. Heart rate variability in advance chronic kidney disease with or without diabetes: mid term effects of chronic haemodialysis therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010; 25: 3749-3754.
13. Brotman D, Bash LD, Qayyum R, Crews D, Whitsel EA, Astor BC, Coresh J. Heart rate variability predicts ESRD and CKD-related hospitalization. *Journal of American Society of Nephrology* 2010; 21: 1-11.
14. Bondar IA, Klimontov VV, Korolyova EA. Autonomic neuropathy in diabetes: early detection and the role in development of microvascular complications. *Medicine* 2002: 464-467.
15. Tory K, Suveges Z, Horvath E, Bokor E, Sallay P, Berta K, Szabo A, Tulassay T, Reusz G. Autonomic dysfunction in uremia assessed by heart rate variability. *Pediatric Nephrology* 2003; 18: 1167-1171.
16. Ranpuria R, Hall M, Chan CT, Unruh M. Heart rate variability in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008; 23: 444-449.
17. Ponnusamy A, Marques JLB, Reuber M. Heart rate variability measures as biomarkers in patients with psychogenic non epileptic seizures: Potential and limitations. *Epilepsy&Behavior* 2011; 22:685-691.
18. Heck C. Sistema online para avaliação da função autonômica e auxílio à detecção da neuropatia autonômica em indivíduos com

diabetes. Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Engenharia Elétrica. Florianópolis(SC): UFSC; 2011.

19. Oikawa K, Ishihara R, Maeda T, Yamaguchi K, Koike A, Kawaguchi K, Tabata Y, Murotani N, Itoh H. Prognostic value of heart rate variability in patients with renal failure on hemodialysis. *International Journal of Cardiology* 2009; 131:370-3.

20. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R; Horowitz M; Kempler P, Lauria G; Malik RA; Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valenci P. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2285-2293.

21. O'Brein, IAD. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Heart* 1986; 55: 348-354.

22. Bilal , Erdogan M, Ozbek M, Cetinkalp S, Karadeniz M, Ozgen AG, Saygili S, Yilmaz Z, Tuzun M, Kabalk T. *Journal of Diabetes and its Complications* 2008; 181-185.

23. Grassi G, Quart-Frevano F, Seravalle G, Arenate F, Volpe M, Furiani S, Dell Oro R, Mancina G. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension* 2011; 57(4): 846-851

24. Chen HS, Wu T, Jap TS, Lee SH, Wang ML, LU BA, Chen RL, Lin HD. Decrease heart rate variability but preserve postural blood pressure change in type 2 diabetes with microalbuminúria. *J Clin Med Assoc.* 2006; 69(6): 254-158.

25. Stella P, Ellis D, Maser RE, Orchard TJ. Cardiovascular autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes. Incidence and predictors. *J. Diabetes Complications.* 2000; 14: 1-627.

26. Giordano M, Manzella D, Paolisso G, Calendo A, Varrichio M, Giordano C. Differences in heart rate variability parameters during the post dialytic period in type 2 diabetic and non diabetic ESRD patients. *Nephology Dialysis Transplantation* 2001; 16(3): 566-73.

27. Rubinger R, Backenroth R, Sapoznikov D. Sympathetic nervous system function and dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Seminars in Dialysis* 2013; 26(3): 333-343.

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



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

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Meu nome é Claudio Wayhs, sou mestrando do curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Sou orientado pelo Professor Jefferson Luiz Brum Marques do Instituto de Engenharia Biomédica e minha pesquisa intitulada “**Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes Diabéticos com e sem Nefropatia**”, tem como objetivo avaliar a presença de neuropatia autonômica em pacientes diabéticos e sua relação com a nefropatia, através da análise de sinais de eletrocardiograma e da variabilidade de frequência cardíaca.

A análise da variabilidade de frequência cardíaca permite identificar o funcionamento do Sistema Nervoso Autônomo como um todo, sendo no coração um dos primeiros lugares a manifestar os sintomas da Neuropatia Autonômica. Para isso, é registrado o eletrocardiograma do paciente, após descanso de 15 minutos aliado a uma bateria de testes que estimulam o sistema nervoso autonômico, sendo eles: paciente em repouso por noventa segundos, respiração profunda por setenta segundos, manobra de valsalva (expiração de quinze segundos) e registro de 70 segundos, e mudança de decúbito por 90 segundos, além da medição de pressão arterial com o paciente em repouso e logo após a mudança de decúbito.

A justificativa deste projeto é auxiliar o especialista na detecção de neuropatia autonômica, resultando num processo de análise mais rápido e sua correlação com outra complicação do Diabetes Mellitus como a nefropatia.

Para que possamos realizar estes estudos e avaliar realmente se o sistema contribuirá da maneira esperada, são necessárias algumas informações sobre os seus sinais de eletrocardiografia, além de alguns dados tais como: idade, sexo, tempo e tipo de diabetes, pressão arterial, outras doenças, se faz Hemodiálise, medicações. Além disso será necessário coletar amostra de urina, e exame de sangue para avaliar controle da Diabetes e medida da função do rim. Também será solicitado ecocardiograma para avaliar funções cardíacas. O exame de eletrocardiografia será realizado pelo pesquisador (Claudio Wayhs) que atua no Setor de Nefrologia (HU-UFSC) e as informações necessárias para a pesquisa serão obtidas **após o término do seu exame**, a partir dos registros armazenados no computador, onde **os riscos são mínimos, podendo haver algum desconforto ao voluntário durante a realização do exame (e.g., colocação e remoção dos eletrodos adesivos de ECG)**. Desta forma, solicito a você o acesso a tais informações para que eu possa realizar os estudos necessários e avaliar a metodologia proposta.

Asseguro-lhe que tais informações serão usadas somente para desenvolvimento, testes e avaliação da metodologia, **não havendo de forma alguma** a divulgação de suas informações. Para sua garantia, serão implementadas soluções de segurança e sigilo das informações, de modo que não possam ser acessadas por pessoas não autorizadas. Posteriormente, suas informações serão armazenadas no Hospital Universitário da UFSC. Se, por qualquer motivo, for necessário seu afastamento da pesquisa, basta comunicar, de forma verbal ou escrita, qualquer um dos pesquisadores envolvidos neste estudo.

Telefones para Contato:

Pesquisador Principal: (48) 9931 6948
Setor de Nefrologia HU UFSC: (48) 3721-9174
Email: cwayhs@uol.com.br

Florianópolis, ____ de _____ de 2012

Claudio Wayhs
Pesquisador Principal

ANEXO B – CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Consentimento Pós-Infomação

Eu, _____, fui esclarecida(o) sobre a pesquisa “Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes Diabéticos com e sem Nefropatia” e concordo com a coleta de dados e realização de exames complementares, além do registro eletrocardiográfico.

Florianópolis, ____ de _____ de 201__

Assinatura _____
Registro Geral (RG) _____

ANEXO C – PARECER DO CEP SH-UFSC

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes Diabéticos com e sem Nefropatia

Pesquisador: Jefferson Luiz Brum Marques

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 04252212.2.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 120.103

Data da Relatoria: 08/10/2012

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um Projeto de Mestrado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) intitulado "Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes Diabéticos com e sem Nefropatia"

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a presença de neuropatia autonômica em pacientes diabéticos com e sem nefropatia.

Objetivo Secundário:

1. Associar o grau de piora da neuropatia autonômica com o avanço das complicações clínicas do Diabetes Mellitus.
2. Avaliar a utilização da variabilidade da frequência cardíaca, através de um exame de simples execução, como meio de detecção precoce de complicações microvasculares do Diabetes Mellitus, como a neuropatia autonômica e nefropatia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Quanto aos riscos serão mínimos pois irá coletar uma amostra de sangue para dosagem de creatinina, hemoglobina glicosilada. Em relação aos benefícios A detecção precoce da neuropatia autonômica, em pacientes diabéticos com ou sem complicações renais, é de vital importância. A estratificação de

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-900
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



risco, desde estágios iniciais ou subclínicos até a doença avançada permite o correto manejo clínico, com o uso de medicações e intervenção no estilo de vida do paciente

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto encontra-se teórica e metodologicamente bem estruturado e fundamentado. E justifica-se por ser uma contribuição importante na busca de evidências clínicas e científicas relacionadas a prevenção de complicações relacionadas ao Diabetes Mellitus.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador apresentou a documentação exigida para submissão e aprovação no CEP SH UFSC. Projeto, Folha de Rosto, Relatório, Carta de Aceite Instituição, Cronograma, TCLE. Faltou apenas Orçamento.

Recomendações:

Recomendo que o pesquisador anexe o Orçamento da Pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Concluo indicando aprovação desde que o pesquisador atenda a recomendação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

FLORIANOPOLIS, 10 de Outubro de 2012

Assinador por:
Washington Portela de Souza
(Coordenador)

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-900
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br