

Sensibilidade, Especificidade e Valor Preditivo dos Índices da Variabilidade da Frequência Cardíaca no Diabetes Mellitus Tipo 1

Sensitivity, Specificity and Predictive Value of Heart Rate Variability Indices in Type 1 Diabetes Mellitus

Anne Kastelianne França da Silva,¹ Diego Giuliano Destro Christofaro,¹ Aline Fernanda Barbosa Bernardo,² Franciele Marques Vanderlei,¹ Luiz Carlos Marques Vanderlei¹

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP),¹ Presidente Prudente, SP; Faculdade de Educação e Cultura de Vilhena,² Vilhena, RO – Brasil

Resumo

Fundamento: Alguns índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) podem ser capazes de detectar alterações autonômicas com boa acurácia diagnóstica. Indivíduos com Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 podem apresentar alterações na modulação autonômica, contudo, estudos dessa natureza são incipientes nesses sujeitos.

Objetivo: Comparar diferentes índices da VFC e avaliar seu valor prognóstico por medidas da sensibilidade, especificidade e valores preditivos em jovens com DM tipo 1 e jovens controles saudáveis.

Métodos: Neste estudo transversal, foram realizadas avaliações físicas e clínicas em 39 jovens com DM tipo 1 e 43 jovens saudáveis. Para análise da VFC, a frequência cardíaca foi captada batimento a batimento usando um monitor de frequência acardiaca, PolarS810i, por 30 minutos com os voluntários em decúbito dorsal. Foram calculados os índices: SDNN, RMSSD, PNN50, TINN, RRTri, LF ms², HF ms², LF un, HF un, LF/HF, SD1, SD2, SD1/SD2, ApEn.

Resultados: Indivíduos com DM tipo 1 apresentam redução na atividade simpática, parassimpática e na variabilidade global do sistema nervoso autônomo. Índices RMSSD, SDNN, PNN50, LF ms², HF ms², RRTri, SD1 e SD2 representam melhor acurácia diagnóstica para discriminar indivíduos diabéticos de saudáveis.

Conclusão: Indivíduos com DM tipo 1 apresentam alterações na modulação autonômica e os índices SDNN, RMSSD, PNN50, RRtri, LF ms², HF ms², SD1 e SD2 podem ser uma opção utilizada para discriminar indivíduos com DM tipo 1. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):255-262)

Palavras-chave: Frequência Cardíaca; Diabetes Mellitus Tipo 1; Valor Preditivo dos Testes; Sensibilidade e Especificidade; Sistema Nervoso Autônomo.

Abstract

Background: Heart rate variability (HRV) indices may detect autonomic changes with good diagnostic accuracy. Type diabetes mellitus (DM) individuals may have changes in autonomic modulation; however, studies of this nature in this population are still scarce.

Objective: to compare HRV indices between and assess their prognostic value by measurements of sensitivity, specificity and predictive values in young individuals with type 1 DM and healthy volunteers.

Methods: In this cross-sectional study, physical and clinical assessment was performed in 39 young patients with type 1 DM and 43 young healthy controls. For HRV analysis, beat-to-beat heart rate variability was measured in dorsal decubitus, using a Polar S810i heart rate monitor, for 30 minutes. The following indices were calculated: SDNN, RMSSD, PNN50, TINN, RRTri, LF ms², HF ms², LF un, HF un, LF/HF, SD1, SD2, SD1/SD2, and ApEn.

Results: Type 1 DM subjects showed a decrease in sympathetic and parasympathetic activities, and overall variability of autonomic nervous system. The RMSSD, SDNN, PNN50, LF ms², HF ms², RRTri, SD1 and SD2 indices showed greater diagnostic accuracy in discriminating diabetic from healthy individuals.

Conclusion: Type 1 DM individuals have changes in autonomic modulation. The SDNN, RMSSD, PNN50, RRtri, LF ms², HF ms², SD1 and SD2 indices may be alternative tools to discriminate individuals with type 1 DM. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):255-262)

Keywords: Heart Rate; Diabetes Mellitus, Type 1, Predictive Value of Tests; Sensitivity and Specificity; Autonomic Nervous System.

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

Correspondência: Anne Kastelianne França da Silva •

Rua Roberto Simonsen, n 305. CEP 19060-900, Centro Educacional, Presidente Prudente, SP – Brasil

E-mail: anne_franca@hotmail.com, annekastelianne@gmail.com

Artigo recebido em 26/07/16; revisado em 30/07/16; aceito em 17/11/16.

DOI: 10.5935/abc.20170024

Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) tipo 1, doença auto-imune resultante da destruição das células betapancreáticas com consequente deficiência de insulina,^{1,2} está aumentando mundialmente e ocorrendo em indivíduos cada vez mais jovens.³ Estima-se que aproximadamente 15 mil crianças são diagnosticadas anualmente com DM tipo 1 e 3.700 com DM tipo 2.⁴

Indivíduos com DM tipo 1 podem apresentar comprometimentos no sistema nervoso autônomo (SNA), os quais podem ser identificados por meio da avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).^{5,6} Trata-se de um método simples, acessível e não invasivo que descreve as oscilações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR, iRR), as quais estão relacionadas às influências do SNA sobre o nódulo sinusal.⁷

Análises da VFC têm apontado que existe uma redução da variabilidade global em indivíduos com DM tipo 1 em comparação com indivíduos saudáveis para diversas faixas etárias.⁸⁻¹¹ Além disso, perda no componente parassimpático com aumento simpático¹² e redução da magnitude e complexidade dos mecanismos de controle da frequência cardíaca nesses indivíduos^{13,14} também tem sido relatado.

Embora a VFC seja utilizada para avaliar e identificar alterações autonômicas, seu uso na prática clínica ainda é incipiente, apesar de alguns trabalhos demonstrarem sua eficácia para esses fins em diferentes populações. Neste contexto, estudos têm apontado que alguns índices da VFC permitem detectar alterações autonômicas com relativa sensibilidade e podem descrever alterações do ritmo cardíaco com bom valor diagnóstico e prognóstico.¹⁵⁻¹⁷

Em adultos de meia idade com DM tipo 2, Khandoker et al.¹⁵ observaram que os índices SD1 (desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento), extraído do plot de Poincaré, e a SampEn (entropia de amostra) podem identificar a presença de comprometimento autonômico cardíaco com melhor acurácia diagnóstica e apontaram que a VFC pode ser um marcador diagnóstico e prognóstico prático nessa população.

Entretanto, em indivíduos com DM tipo 1, estudos dessa natureza ainda são escassos, uma vez que a maioria dos trabalhos limita-se a comparar os valores de VFC em indivíduos com e sem DM, sem de fato analisar o poder discriminatório desses índices. Tais estudos permitiriam, além de fornecer novas informações sobre o tema, determinar os índices de VFC que oferecem melhor poder diagnóstico e prognóstico desses indivíduos. Essas informações poderão contribuir para melhores condições de estratificação de risco desses pacientes, conscientização para elaboração de programas preventivos e novas estratégias de tratamento para esses pacientes.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi comparar os índices da VFC e avaliar sua sensibilidade, especificidade e valor preditivo em jovens com DM tipo 1 e saudáveis. Nossa hipótese é a de que alterações no comportamento autonômico de jovens com DM tipo 1 podem ser identificadas pela análise da VFC, e que essa ferramenta é útil e eficaz como marcador diagnóstico e prognóstico nessa população.

Métodos

Casuística

Foram recrutados indivíduos com diagnóstico de DM tipo 1 a partir de banco de dados de Unidades Básicas de Saúde e por contato com médicos especializados em endocrinologia na cidade de Presidente Prudente, Brasil, e voluntários saudáveis em uma universidade pública do mesmo município. O cálculo amostral foi realizado com base no índice RMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os iRRs normais adjacentes); considerando a magnitude da diferença de 19,85, desvio padrão de 25,30,¹⁸ e risco alfa de 5% e beta de 80%, o tamanho amostral resultou em ao menos 25 indivíduos para cada grupo.

O recrutamento final totalizou 88 voluntários com idade entre 18 a 30 anos, de ambos os sexos, os quais foram alocados em dois grupos: Grupo DM tipo 1, composto por 43 jovens com diagnóstico de DM tipo 1 (20 homens e 23 mulheres; média de idade de 21,82 ± 5,07 anos; tempo de diagnóstico de 11,20 ± 6,01 anos) e Grupo Controle, composto por 45 jovens saudáveis (21 homens e 24 mulheres; média de idade 21,35 ± 2,82 anos).

Foram incluídos no estudo jovens que possuíam as seguintes condições: diagnóstico de DM tipo 1 confirmado por exame sanguíneo e diagnóstico médico (para o Grupo DM tipo 1), não possuíam doenças cardiorrespiratórias, e não eram tabagistas e/ou alcoólatras. Foram excluídos seis voluntários que apresentaram séries temporais de iRR com menos de 95% de batimentos sinusais.¹⁹

Todos os indivíduos foram esclarecidos sobre os objetivos e procedimentos do estudo e, aqueles que concordaram em participar, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de serem incluídos no estudo. Todos os procedimentos do estudo seguiram a Declaração de Helsinki e foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP, Campus de Presidente Prudente (Parecer: 417.031).

Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada em uma sala com temperatura entre 21°C e 23°C e umidade entre 40 e 60%, no período da tarde, entre 13 e 18h para minimizar as influências do ritmo circadiano.²⁰ Para as avaliações individuais, os voluntários foram orientados a não ingerirem bebidas alcoólicas e/ou estimulantes do sistema nervoso autônomo como café, chá e achocolatados nas 24 horas precedentes à avaliação.

Todos os voluntários foram submetidos a um protocolo de avaliação constituído por 'identificação' - idade, gênero, tempo de diagnóstico (para os diabéticos) e uso de terapia medicamentosa, 'avaliação física', 'avaliação clínica' e 'avaliação autonômica'. Após a identificação, foram realizadas as avaliações físicas e clínicas que incluíram: avaliação dos parâmetros cardiovasculares e da composição corporal, determinação do nível de atividade física e medida da glicemia pós-prandial. Finalmente, foi realizada a avaliação autonômica.

Avaliações físicas e clínicas

Foram verificadas a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) de forma indireta com a utilização de estetoscópio (Littman, Saint Paul, USA) e esfigmomanômetro aneróide (Welch Allyn - Tycos, New York, USA) no braço esquerdo, com o indivíduo na posição sentada, utilizando os critérios estabelecidos pelas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.²¹ O valor da frequência cardíaca (FC) foi determinado por meio do cardiofrequencímetro Polar S810i (Polar Electro, Kampele, Finland).

Além disso, todos os voluntários tiveram suas medidas antropométricas e percentual de gordura mensurados. A mensuração do peso corporal foi realizada por meio de uma balança digital (Welmy R/I 200, Brasil) e a altura por meio de estadiômetro (Sanny, Brasil). A partir dos dados obtidos, foi calculado o índice de massa corpórea (IMC) = peso/altura² (kg/m²) conforme as Diretrizes Brasileiras de Obesidade.²² As medidas da circunferência da cintura (menor perímetro abdominal situado entre a última costela e a crista ilíaca superior) e da circunferência do quadril (maior porção glútea na altura do trocânter maior) foram obtidas com o auxílio de uma fita métrica inelástica (Sanny, Brasil). A partir dos valores obtidos, foi calculada a relação cintura/quadril (RCQ).²³

O percentual de gordura corporal foi determinado por meio do equipamento de Bioimpedância Maltron BF 906 Body Fat Analyser (Maltron, Reino Unido).²⁴ O nível de atividade física foi determinado pelo questionário internacional de atividade física (IPAQ, *International Physical Activity Questionnaire*) versão curta.²⁵ A glicemia casual foi colhida por punção da polpa digital; a amostra obtida foi depositada em uma fita reagente One touch ultra (Johnson & Johnson Medical, Brasil) e analisada pelo seu glicosímetro. Os voluntários não foram restritos quanto à sua alimentação e período de jejum.

Avaliação autonômica

Para avaliação autonômica, após as orientações iniciais, foi posicionada uma cinta de captação no tórax dos voluntários na região do terço distal do esterno, e no punho o receptor de frequência cardíaca Polar S810i (Polar Electro, Finlândia), equipamento previamente validado para captação da frequência cardíaca batimento a batimento e para utilização dos seus dados para análise da VFC.^{26,27} Após a colocação da cinta e do monitor, os voluntários foram posicionados em decúbito dorsal em uma maca onde permaneceram em repouso por 30 minutos. Os voluntários foram orientados a manterem-se em repouso, acordados, em respiração espontânea, evitando conversas durante a coleta. Após a coleta da modulação autonômica os voluntários foram liberados.

Para análise dos índices de VFC, a frequência cardíaca foi registrada batimento a batimento durante todo o protocolo experimental. Do período de maior estabilidade do sinal, foram selecionados 1000 intervalo iRR consecutivos após filtragem digital utilizando um filtro moderado²⁸ pelo *software Polar Precision Performance SW* (versão 4.01.029) complementada por manual, para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos. Somente séries com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo.¹⁹ Por meio da

análise visual das séries temporais, foi observada a ausência de artefatos ou batimentos ectópicos que pudessem interferir na análise da VFC. Para a análise da VFC, foram utilizados índices lineares nos domínios do tempo e da frequência, índices geométricos e índices não lineares.

A análise da VFC no domínio do tempo⁷ foi realizada por meio dos índices SDNN (desvio-padrão da média dos iRR normais), RMSSD e pNN50 (porcentagem dos iRR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms). Já para análise da VFC no domínio da frequência,⁷ foram utilizados os componentes espectrais de baixa frequência (LF: 0,04 – 0,15 Hz) e alta frequência (HF: 0,15 – 0,40 Hz), em ms² e em unidades normalizada, assim como a razão entre esses componentes (LF/HF). A análise espectral foi calculada usando o algoritmo da Transformada Rápida de Fourier.

Os índices geométricos triangular e TINN (interpolação triangular dos intervalos RR) foram calculados a partir da construção do histograma de densidade dos iRR normais, o qual mostra no eixo horizontal todos os possíveis valores dos iRR e no eixo vertical a frequência com que cada um deles ocorreu. A união dos pontos dessas colunas do histograma forma uma figura semelhante a um triângulo, do qual foram extraídos esses índices. Os valores de ambos os índices expressam a condição global do SNA.²⁹

Os índices não lineares utilizados foram o plot de Poincaré e entropia aproximada (ApEn). O plot de Poincaré é uma representação gráfica de uma série temporal e permite que cada iRR seja representado em função do intervalo anterior definindo um ponto no plot.²⁹ Para análise do plot, foram calculados os seguintes índices: SD1, SD2 (desvio-padrão a longo prazo dos iRRs contínuos) e a relação SD1/SD2.⁷ A ApEn descreve a complexidade do iRR. É uma medida que quantifica a regularidade e a probabilidade logarítmica de que os padrões de séries temporais permaneçam semelhantes uns aos outros após nova comparação. Quanto maior for o seu valor, maior é a complexidade da série RR.³⁰

Todos os índices avaliados foram calculados pelo *software HRV analysis* – versão 2.0³¹ (Kubios, Biosignal Analysis and Medical Image Group, Department of Physics, University of Kuopio, Finland).

Análise dos dados

Inicialmente, foi determinada a normalidade dos dados por meio do teste de Shapiro-Wilk. As comparações das variáveis entre o grupo de sujeitos com DM tipo 1 e o grupo de pessoas sem a doença foram realizadas pelos teste t independente (dados paramétricos) ou pelo teste de Mann-Whitney (dados não paramétricos). Os dados que se enquadraram no modelo Gaussiano de distribuição (altura, frequência cardíaca, relação cintura quadril e percentual de gordura) foram expressos em média e desvio padrão e os dados que não tiveram sua normalidade detectada (idade, peso, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, glicemia e atividade física semanal), foram apresentados em mediana e intervalo interquartil. Para comparação dos índices da VFC entre os grupos, foi utilizada análise de covariância (ANCOVA), ajustando-se por fatores de confusão (IMC e glicemia casual).

A definição dos pontos de corte para os índices da VFC foi obtida pela curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Também foram registrados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo para ocorrência de eventos. A área sob a curva foi considerada significativa quando valores $\geq 0,650$ foram obtidos.¹⁷

Todos os resultados foram discutidos no nível de 5% de significância. A análise dos dados foi realizada por meio do *Statistical Package for the Social Sciences* – versão 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e *MedCalc Software bvba* – versão 14.10.2 (Oostende, Bélgica).

Resultados

Dados de 88 voluntários foram analisados, dos quais 43 eram DM tipo 1 e 45 saudáveis. Deste total de voluntários, 6 foram excluídos por apresentaram erros na série de iRRs superiores a 5%. Sendo assim, a amostra final foi composta por 39 jovens com DM tipo 1 (19 homens e 20 mulheres) e de 43 jovens saudáveis (21 homens e 22 mulheres).

Na tabela 1, estão apresentadas as características gerais dos grupos controle e diabéticos. Maiores valores para as variáveis massa corporal, IMC, FC, glicemia casual e % de gordura foram encontradas no grupo DM tipo 1 ($p < 0,05$) em comparação aos controles. Todos os voluntários com DM tipo 1 eram insulino dependentes e 15 (38,46%) tomavam outros medicamentos além da insulina. Desses, cinco (12,82%) faziam uso de medicamentos para controle da pressão arterial, oito (20,51%) para distúrbios da tireoide, três (7,69%) para controle do colesterol, cinco (12,82%) utilizavam anticoncepcional e oito (20,51%) para doenças diversas, como rinite, polineuropatia diabética, neuropatia periférica e epilepsia.

A tabela 2 representa os valores dos índices lineares e não lineares da VFC para ambos os grupos. Observaram-se valores significativamente menores no grupo DM tipo 1 em comparação com o grupo controle para os índices: SDNN, RMSSD, PNN50, RRTri, LF ms², HF ms², SD1 e SD2.

A tabela 3 apresenta os valores de sensibilidade, especificidade, curva ROC, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos índices da VFC analisados nesse estudo. Nota-se que os índices RMSSD, SDNN, LF ms², HF ms², RRTri, SD1 e SD2 foram os índices que apresentaram melhor acurácia diagnóstica, com valores de curva ROC maiores que 0,65.

A tabela 4 apresenta os valores de sensibilidade, especificidade, curva ROC e ponto de corte para os índices da VFC que apresentaram valor de curva ROC $> 0,65$. Dentre todos os índices com valores de curva ROC superior a 0,65 os que apresentaram melhor acurácia foram o SDNN e o SD2.

Discussão

Os resultados apontam que indivíduos com DM tipo 1 apresentam alterações da VFC, caracterizadas por redução tanto da atividade simpática quanto parassimpática e na variabilidade global quando comparados aos sujeitos sem a doença. Observou-se também que os índices RMSSD, SDNN, PNN50, LF ms², HF ms², RRTri, SD1 e SD2 representam melhor acurácia diagnóstica para discriminar indivíduos com DM tipo I de saudáveis.

Ainda, indivíduos com DM tipo 1 apresentaram maior massa corporal, acompanhado de maior IMC, FC, glicemia casual e percentual de gordura em comparação a indivíduos saudáveis. Já as variáveis, idade, estatura, C/Q, PAS, PAD e atividade física semanal foram similares para ambos os grupos. Resultados próximos aos do presente estudo foram encontrados por Javorka et al.³² para as variáveis idade, IMC, PAS e PAD e no estudo de Jaiswal et al.¹² para FC e atividade física.

A partir dos resultados obtidos com os índices da VFC, foi possível observar que existem reduções nas atividades simpática (LF ms²) e parassimpática do SNA (RMSSD, PNN50, HF ms² e SD1), e na variabilidade global (SDNN, RRtri e SD2) no grupo com DM tipo 1 quando comparado com o grupo controle. Corroborando com os resultados do presente estudo,

Tabela 1 – Características dos grupos de indivíduos diabéticos e controles

Variáveis	Controle (43)	DMT1 (39)	Valor de p
Idade ^b (anos)	21,00 (5,00)	21,00 (7,00)	0,534
Massa corporal ^b (kg)	60,30 (22,80)	68,15 (22,90)	0,013
Estatura ^a (m)	1,69 (0,09)	1,73 (0,17)	0,461
IMC ^b (Kg/m ²)	22,19 (4,67)	24,19 (5,84)	0,011
Relação C/Q ^a (cm)	0,77 (0,06)	0,80 (0,10)	0,102
PAS ^b (mmHg)	110,00 (20,00)	110,00 (10,00)	0,757
PAD ^b (mmHg)	70,00 (10,00)	60,00 (10,00)	0,620
FC ^a (bpm)	70,76 (10,04)	80,00 (16,00)	0,000
Glicemia casual ^b (mg/dl)	93,00 (20,00)	162,00 (168,00)	0,000
Gordura Corporal ^a (%)	21,86 (7,58)	26,00 (9,60)	0,044
AF semanal ^b (minutos)	320,00 (440,00)	280,00 (510,00)	
Tempo de Diagnóstico ^a	---	11,71 (5,99)	---

^amédia (desvio padrão); ^bmediana (intervalo interquartil). DMT1: diabetes mellitus tipo 1; IMC: índice de massa corpórea; C/Q: cintura/quadril; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; AF: atividade física.

Tabela 2 – Valor dos índices da variabilidade da frequência cardíaca dos grupos controle e diabéticos ajustados por valores de índice de massa corporal e glicemia casual

Índice	Controle (n = 43)	DMT1 (n = 39)	Valor de p
SDNN	66,97 (22,17)	41,99 (19,65)	0,000
RMSSD	55,59 (21,60)	32,73 (17,43)	0,000
PNN50	33,64 (19,97)	14,79 (15,68)	0,000
TINN	220,81 (85,36)	191,25 (76,14)	0,439
RRTri	16,31 (4,95)	12,62 (9,76)	0,019
LF ms ²	1187,97 (743,46)	556,25 (542,06)	0,001
HF ms ²	1141,65 (899,22)	572,87 (517,38)	0,006
LF un	49,76 (16,72)	54,54 (14,83)	0,452
HF un	50,23 (16,72)	45,45 (14,84)	0,452
LF/HF	1,24 (0,84)	1,65 (1,71)	0,562
SD1	39,01 (15,43)	23,16 (12,33)	0,000
SD2	85,64 (29,36)	54,41 (25,54)	0,000
SD1/SD2	0,46 (0,15)	0,41 (0,12)	0,469
ApEn	1,46 (0,10)	1,44 (0,11)	0,677

DMT1: diabetes mellitus tipo 1; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms; PNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms; TINN: interpolação triangular dos intervalos RR; RRTri: índice triangular; LF: componente de baixa frequência; HF: componente de alta frequência; SD1: desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio padrão da variabilidade a longo prazo; ApEn: entropia aproximada.

Tabela 3 – Sensibilidade, Especificidade, Curva ROC, valor preditivo positivo e negativo para os índices da variabilidade da frequência cardíaca

Índices	SEN	ESP	ROC	VPP	VPN
RMSSD	0,66 [0,49 – 0,80]	0,81 [0,66 – 0,91]	0,79 [0,69 – 0,87]	0,76 [0,58 – 0,89]	0,72 [0,58 – 0,84]
SDNN	0,57 [0,40 – 0,73]	0,88 [0,74 – 0,96]	0,80 [0,70 – 0,88]	0,81 [0,61 – 0,93]	0,70 [0,56 – 0,82]
PNN50	0,71 [0,55-0,85]	0,72 [0,56-0,84]	0,77 [0,66-0,85]	0,70 [0,53-0,83]	0,73 [0,58-0,83]
LF (ms ²)	0,79 [0,63 – 0,90]	0,69 [0,53 – 0,82]	0,75 [0,64 – 0,84]	0,70 [0,54 – 0,83]	0,75 [0,59 – 0,87]
HF (ms ²)	0,82 [0,66 – 0,92]	0,55 [0,39 – 0,70]	0,74 [0,63 – 0,83]	0,62 [0,47 – 0,76]	0,77 [0,58 – 0,90]
LF/HF (ms)	0,84 [0,69 – 0,94]	0,32 [0,19 – 0,48]	0,56 [0,45 – 0,67]	0,53 [0,40 – 0,66]	0,70 [0,45 – 0,88]
LF nu	0,84 [0,69 – 0,94]	0,32 [0,19 – 0,48]	0,56 [0,45 – 0,67]	0,53 [0,40 – 0,66]	0,70 [0,45 – 0,88]
HF nu	0,84 [0,69 – 0,94]	0,32 [0,19 – 0,48]	0,56 [0,45 – 0,67]	0,53 [0,40 – 0,66]	0,70 [0,45 – 0,88]
TINN	0,53 [0,37 – 0,69]	0,79 [0,64 – 0,90]	0,63 [0,52 – 0,74]	0,70 [0,50 – 0,85]	0,65 [0,50 – 0,78]
RRTri	0,69 [0,52 – 0,83]	0,76 [0,61 – 0,88]	0,76 [0,65 – 0,85]	0,73 [0,55 – 0,86]	0,73 [0,58 – 0,85]
SD1	0,66 [0,49 – 0,80]	0,79 [0,64 – 0,90]	0,78 [0,68 – 0,87]	0,74 [0,56 – 0,87]	0,72 [0,57 – 0,84]
SD2	0,61 [0,44 – 0,76]	0,88 [0,74 – 0,96]	0,80 [0,70 – 0,88]	0,82 [0,64 – 0,94]	0,71 [0,57 – 0,83]
SD1/SD2	0,46 [0,30 – 0,62]	0,76 [0,61 – 0,88]	0,58 [0,46 – 0,68]	0,64 [0,44 – 0,81]	0,61 [0,46 – 0,74]
ApEn	0,35 [0,21 – 0,52]	0,86 [0,72 – 0,94]	0,56 [0,44 – 0,67]	0,70 [0,45 – 0,88]	0,59 [0,46 – 0,71]

SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms; PNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms; TINN: interpolação triangular dos intervalos RR; RRTri: índice triangular; LF: componente de baixa frequência; HF: componente de alta frequência; nu: unidade normalizada; SD1: desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio padrão da variabilidade a longo prazo; ApEn: entropia aproximada.

Tabela 4 – Sensibilidade, Especificidade, Curva ROC e ponto de corte para os índices de variabilidade da frequência cardíaca com curva ROC > 0,65

Índices	SEN	ESP	ROC	Ponto de Corte
RMSSD	0,66 [0,49 – 0,80]	0,81 [0,66 – 0,91]	0,79 [0,69 – 0,87]	37,00
SDNN	0,57 [0,40 – 0,73]	0,88 [0,74 – 0,96]	0,80 [0,70 – 0,88]	41,90
PNN50	0,71 [0,55-0,85]	0,72 [0,56-0,84]	0,77 [0,66-0,85]	18,50
LF (ms ²)	0,79 [0,63 – 0,90]	0,69 [0,53 – 0,82]	0,75 [0,64 – 0,84]	711,00
HF (ms ²)	0,82 [0,66 – 0,92]	0,55 [0,39 – 0,70]	0,74 [0,63 – 0,83]	826,00
RRTri	0,69 [0,52 – 0,83]	0,76 [0,61 – 0,88]	0,76 [0,65 – 0,85]	12,66
SD1	0,66 [0,49 – 0,80]	0,79 [0,64 – 0,90]	0,78 [0,68 – 0,87]	26,20
SD2	0,61 [0,44 – 0,76]	0,88 [0,74 – 0,96]	0,80 [0,70 – 0,88]	55,60

SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms; LF: componente de baixa frequência; HF: componente de alta frequência; RRTri: índice triangular; SD1: desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio padrão da variabilidade a longo prazo.

Javorka et al.⁹ observaram redução dos índices SDNN, RMSSD, PNN50, LF ms² e HF ms² em 17 indivíduos com DM tipo 1 (22,4 ± 1,0 anos). Jaiswal et al.,¹² em um estudo com mais de 350 jovens com DM tipo 1 (18,8 ± 3,3 anos), observaram que os índices SDNN, RMSSD, HF nu, LF nu e a relação LF/HF eram significativamente menores nesses indivíduos em comparação a indivíduos saudáveis. Porém, em nosso estudo, não foram observadas diferenças entre os grupos quanto às relações SD1/SD2 e LF/HF e os índices LF e HF em unidades normalizadas.

Alterações nos índices de VFC são um indicativo de adaptação anormal e insuficiente do SNA,⁷ condição que aumenta o risco de morte súbita por arritmias cardíacas e está associada à elevação das taxas de mortalidade por outras causas.³³ Tal fato indica que a disfunção autonômica cardíaca em pacientes já em risco, como no DM, pode ser um agente complicador.³⁴

Estudos apontam ainda que alguns índices da VFC possuem boa acurácia diagnóstica em determinadas populações.¹⁵⁻¹⁷ Em nosso estudo, observamos que os índices RMSSD, SDNN, PNN50, LF ms², HF ms², RRtri, SD1 e SD2 apresentaram melhor sensibilidade e especificidade para discriminar disfunção autonômica em indivíduos com DM tipo 1 em comparação a indivíduos sem a doença. Os índices que apresentaram melhor poder discriminatório foram também aqueles que apresentaram valores significativamente menores no grupo DM tipo 1 em comparação com o grupo controle.

Esses índices estão relacionados à análise do comportamento parassimpático (RMSSD, PNN50, HF ms² e SD1), simpático (LF ms²) e global do SNA (SDNN, RRtri e SD2),⁷ e sugerem que a discriminação de pacientes com DM tipo 1 pode estar relacionada à redução da modulação autonômica global, simpática e vagal do coração.

Poucos são os estudos que avaliam o poder diagnóstico da VFC em indivíduos com DM tipo 1. Ziegler et al.³⁵ apontaram que o índice HF apresentou maior sensibilidade para detectar disfunção autonômica precoce em diabéticos tipo 1 e tipo 2 já classificados em três estágios de neuropatia autonômica cardíaca. Já Khandoker et al.¹⁵ observaram que em diabéticos tipo 2, a SampEn e que a relação SD1/SD2 obtida pelo *plot*

de Poincaré foram os índices capazes de distinguir melhor os pacientes diabéticos com neuropatia autonômica cardíaca, com sensibilidade de 100% e especificidade de 75%.

Ainda, Takasae et al.³⁶ apontaram que valores de SDANN inferiores a 30 ms geraram melhor sensibilidade (72%) e especificidade (92%) do que valores inferiores a 20ms (sensibilidade de 31% e especificidade de 100%) para detectar disfunção autonômica e eventos cardíacos em diabéticos tipo 2 com neuropatia autonômica cardíaca.

Contudo, esses estudos avaliaram apenas indivíduos com neuropatia autonômica cardíaca instalada,^{35,36} à exceção de Khandoker et al.,¹⁵ que avaliaram todos os indivíduos diabéticos, independente do diagnóstico de neuropatia. Em nosso estudo, a acurácia diagnóstica da VFC foi analisada em ambos os grupos (DM e controle) ao mesmo tempo, com a preocupação de avaliar o poder da ferramenta em discriminar indivíduos com DM tipo 1 de saudáveis a partir da presença de alterações na modulação autonômica cardíaca, fornecendo resultados mais próximos da prática clínica.

Sendo assim, este estudo destaca-se por avaliar a capacidade da VFC em diagnosticar possíveis alterações autonômicas em indivíduos com DM tipo 1, identificando um valor de corte que indique aos profissionais da área da saúde alterações que possam estar associadas à presença precoce de neuropatia autonômica cardíaca. É importante salientar que nenhum dos voluntários avaliados possuía como complicação decorrente do DM tipo 1 a neuropatia autonômica cardíaca. Deste modo, não podemos afirmar que os valores de corte apresentados neste estudo estejam relacionados à neuropatia autonômica cardíaca, como em outros estudos,^{15,35,36} mas sim a uma depressão do SNA possivelmente relacionada ao DM tipo 1,⁸⁻¹⁴ que deve ser investigada e tratada, para prevenir a progressão para neuropatia autonômica cardíaca. Vale ressaltar ainda que a diminuição da VFC é o primeiro sinal de neuropatia autonômica, e é sugerida como um dos testes de diagnóstico em um posicionamento da American Diabetes Association.⁶

A validade de um teste refere-se a sua capacidade em diagnosticar ou prever um evento, e as medidas de sensibilidade e especificidade fornecem a probabilidade de

que um teste discrimine corretamente um indivíduo doente de um sadio,³⁷ diminuindo a chance de diagnóstico errôneo. Em nosso estudo, dos 14 índices testados, 8 apresentaram melhor sensibilidade e especificidade para discriminar indivíduos com DM tipo 1 daqueles sem a doença e seu uso no diagnóstico e manutenção da saúde dos pacientes diabéticos pode ser incentivado.

A análise da VFC é rápida de ser executada, segura, não invasiva e financeiramente acessível, o que possibilita um acompanhamento clínico da condição do SNA. Tal fato é fundamental para reduzir e intervir em possíveis complicações e minimizar eventos cardiovasculares,³³ morte súbita³⁸ e perda da qualidade de vida³⁹ a que essa população está sujeita.

Como limitação do estudo, podemos apontar o seu caráter transversal, que nos impossibilitou de acompanhar o comportamento autonômico por um período maior para saber se as alterações observadas estavam no seu estágio inicial ou não. Ainda, o tempo de diagnóstico foi diferente entre os diabéticos e esses indivíduos apresentaram maior média do IMC e % gordura em comparação ao grupo controle, o que pode ter influenciado os resultados. Estudos longitudinais com essa população com o objetivo de identificar se os índices aqui descritos com melhor poder discriminatório mantêm-se ao longo do tempo como um bom indicador prognóstico são perspectivas de estudos futuros.

Conclusão

Os resultados permitem concluir que indivíduos com DM Tipo 1 apresentam alterações autonômicas caracterizadas por

redução tanto da atividade simpática quanto parassimpática e na variabilidade global e que os índices SDNN, RMSSD, PNN50, RRtri, LF ms², HF ms², SD1 e SD2 apresentaram melhor acurácia diagnóstica para discriminar indivíduos com DM Tipo 1.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva AKF, Christofaro DGD, Bernardo AFB, Vanderlei FM, Vanderlei LCM; Obtenção de dados: Silva AKF, Bernardo AFB; Análise estatística: Silva AKF, Christofaro DGD, Vanderlei LCM; Obtenção de financiamento: Silva AKF, Vanderlei LCM.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP (número do processo: 2013 / 19055-0).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Anne Kastelianne França da Silva pela Universidade Estadual Paulista – UNESP.

Referências

1. World Health Organization. (WHO). Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva; 1999.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diabetes Mellitus: 2013-2014. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014.
3. Fradkin JE, Rodgers GP. Diabetes research: a perspective from the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Diabetes*. 2013;62(2):320-6.
4. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
5. Malpas SC, Maling TJ. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes*. 1990;39(10):1177-81.
6. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62.
7. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17.
8. Guzik P, Piskorski J, Contreras P, Migliaro ER. Asymmetrical properties of heart rate variability in type 1 diabetes. *Clin Auton Res*. 2010;20(4):255-7.
9. Javorka M, Javorková J, Tonhajzerová I, Calkovska A, Javorka K. Heart rate variability in young patients with diabetes mellitus and healthy subjects explored by Poincaré and sequence plots. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2005;25(2):119-27.
10. Chessa M, Butera G, Lanza GA, Bossone E, Delogu A, De Rosa G, et al. Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children. *Herz*. 2002;27(8):785-90.
11. Kardelen F, Akçurum G, Ertuğ H, Akcurin S, Bircan I. Heart rate variability and circadian variations in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(1):45-50.
12. Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, Talton JW, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, et al. Reduced heart rate variability among youth with type 1 diabetes: the Search CVD study. *Diabetes Care*. 2013;36(1):157-62.
13. Javorka M, Trunkvalterova Z, Tonhajzerova I, Javorkova J, Javorka K, Baumert M. Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(5):1071-81.
14. Javorka M, Trunkvalterova Z, Tonhajzerova I, Lazarova Z, Javorkova J, Javorka K. Recurrences in heart rate dynamics are changed in patients with diabetes mellitus. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2008;28(5):326-31.
15. Khandoker AH, Jelinek HF, Palaniswami M. Identifying diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy by heart rate complexity analysis. *Biomed Eng Online*. 2009;8:3.
16. Corrêa PR, Catai AM, Takakura IT, Machado MN, Godoy MF. [Heart rate variability and pulmonary infections after myocardial revascularization]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):448-56.
17. Pivatelli FC, Santos MA, Fernandes GB, Gatti M, Abreu LC, Valenti VE, et al. Sensitivity, specificity and predictive values of linear and nonlinear indices of heart rate variability in stable angina patients. *Int Arch Med*. 2012;5(1):31.

18. Souza NM, Pastre CM, Silva AK, Bernardo AF, Vanderlei FM, Bonora TN, et al. Geometric indexes of heart rate of variability identifies autonomic alterations in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Curr Res Cardiol.* 2016;3(2):38-42.
19. Godoy M, Tanakamura I, Correa P. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Ciênc Saúde.* 2005;12(4):167-71.
20. Ewing DJ, Neilson JM, Shapiro CM, Stewart JA, Reid W. Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J.* 1991;65(5):239-44.
21. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 Suppl):1-51. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(4):553.
22. Associação Brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 3ª ed. São Paulo: ABESO; 2009/2010.
23. World Health Organization (WHO). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva; 2011.
24. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr.* 1987;46(4):537-56.
25. Matsudo S, Timoteo A, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fís Saúde.* 2001;6(2):5-18.
26. Gamelin F, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the Polar S810 Heart Rate Monitor to Measure R-R Intervals at Rest. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(5):887-93.
27. Vanderlei LC, Silva RA, Pastre CM, Azevedo FM, Godoy MF. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(10):854-9.
28. Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kinnunen H, Tulppo MP. Endurance training guided individually by daily heart rate variability measurements. *Eur J Appl Physiol.* 2007;101(6):743-51.
29. Vanderlei L, Pastre C, Freitas Jr IF, Godoy M. Geometric indexes of heart rate variability in obese and eutrophic children. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1):35-40.
30. Pincus S. Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos.* 1995;5(1):110-7.
31. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed.* 2004;76(1):73-81.
32. Javorka M, Javorkova J, Tonhajzerova I, Javorka K. Parasympathetic versus sympathetic control of the cardiovascular system in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2005;25(5):270-4.
33. Schmid H. Cardiovascular impact of the autonomic neuropathy of diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(2):232-43.
34. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, et al; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care.* 2005;28(3):668-74.
35. Ziegler D, Laude D, Akila F, Elghozi JL. Time- and frequency-domain estimation of early diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Clin Auton Res.* 2001;11(6):369-76.
36. Takase B, Kurita A, Noritake M, Uehata A, Maruyama T, Nagayoshi H, et al. Heart rate variability in patients with diabetes mellitus, ischemic heart disease, and congestive heart failure. *J Electrocardiol.* 1992;25(2):79-88.
37. Martinez EZ, Louzada-Neto F, Pereira BB. A curva ROC para testes diagnósticos. *Cad Saúde Colet.* 2003;11(1):7-31.
38. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation.* 2007;115(3):387-97.
39. Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve.* 2007;36(2):144-66.