

## Influência do Diabetes Tipo 1 na Análise Simbólica e Complexidade da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Jovens Adultos

*Influence of Type 1 Diabetes on the Symbolic Analysis and Complexity of Heart Rate Variability in Young Adults*

*Elaine Aparecida de Oliveira, Anne Kastelianne França da Silva, Diego Giuliano Destro Christofaro, Laís Manata Vanzella, Rayana Loch Gomes, Franciele Marques Vanderlei, Luiz Carlos Marques Vanderlei*

*Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Presidente Prudente, SP - Brasil*

### Resumo

**Fundamento:** O diabetes melito tipo 1 pode promover alterações autonômicas, que podem ser avaliadas pela variabilidade da frequência cardíaca. Dentre os métodos da variabilidade da frequência cardíaca, têm ganhado destaque a análise simbólica e a entropia de Shannon, baseadas na dinâmica do caos.

**Objetivo:** Comparar índices da variabilidade da frequência cardíaca obtidos por meio da análise simbólica e da entropia de Shannon, entre jovens com diabetes melito tipo 1 e jovens saudáveis, associados à análise de índices lineares; e verificar se há associações entre os índices obtidos pela análise simbólica e pela entropia de Shannon e índices lineares em indivíduos diabéticos.

**Métodos:** Foram analisados dados da variabilidade da frequência cardíaca de 39 jovens com diabetes melito tipo 1 e 43 jovens saudáveis, obtidos por meio de um cardiófrequencímetro. Foram calculados os índices lineares (desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo expresso em milissegundo; raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo expresso em milissegundo; componentes de baixa e alta frequência, em milissegundo ao quadrado; e unidades normalizadas e razão entre componente de baixa e alta frequência) e não lineares (entropia de Shannon e análise simbólica – padrão sem variação; com uma ou duas variações; e com duas variações diferentes) da variabilidade da frequência cardíaca. A significância estatística adotada foi fixada em 5%, e o intervalo de confiança em 95%.

**Resultados:** Foram observados valores significativamente menores no Grupo DM1 em comparação aos jovens saudáveis para os índices desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo [37,30 (29,90) vs. 64,50 (36,20);  $p = 0,0001$ ], raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo [32,73 (17,43) vs. 55,59 (21,60);  $p = 0,0001$ ], componente de baixa frequência [402,00 (531,00) vs. 1.203,00 (1.148,00);  $p = 0,0001$ ], componente de alta frequência [386,00 (583,00) vs. 963,00 (866,00);  $p = 0,0001$ ] e padrão com duas variações diferentes [15,33 (9,22) vs. 20,24 (12,73);  $p = 0,0114$ ], sendo o efeito desta diferença considerado grande (desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo e componente de baixa frequência), médio (componente de alta frequência) e pequeno (padrão com duas variações diferentes). A concordância das associações entre os índices lineares e não lineares foi considerada elevada para o índice componente de alta frequência - unidades normalizadas ( $r = -0,776$ ), com o índice padrão sem variação, e moderada para os índices raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo ( $r = 0,550$ ), desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo ( $r = 0,522$ ), componente de alta frequência - unidades normalizadas ( $r = 0,638$ ) com o índice padrão com duas variações similares, assim como para os índices raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo ( $r = 0,627$ ) e componente de alta frequência - unidades normalizadas ( $r = 0,601$ ) com o índice padrão com duas variações diferentes.

**Conclusão:** O diabetes melito tipo 1 influenciou nos índices lineares e na análise simbólica, mas ainda não na complexidade da variabilidade da frequência cardíaca. Além disso, índices de variabilidade da frequência cardíaca apresentaram correlação com a dinâmica simbólica. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):94-101)

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus / complicações; Diabetes / diagnóstico; Diabetes / terapia; Adulto Jovem; Frequência Cardíaca; Sistema Nervoso Autônomo.

Correspondência: Anne Kastelianne França da Silva •

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

E-mail: anne\_franca@hotmail.com, annekastelianne@gmail.com

Artigo recebido em 28/08/2017, revisado em 28/03/2018, aceito em 09/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180117

### Abstract

**Background:** Type 1 diabetes mellitus can cause autonomic changes, which can be assessed by heart rate variability. Among the heart rate variability assessment methods, the symbolic analysis and Shannon entropy, based on the Chaotic dynamics, have gained prominence.

**Objective:** To compare heart rate variability indexes, obtained through symbolic analysis and Shannon entropy, in young adults with type 1 diabetes mellitus and healthy young individuals, associated with the analysis of linear indexes; and to verify if there are associations between the indexes obtained by the symbolic analysis and by Shannon entropy and linear indexes in diabetic individuals.

**Methods:** Heart rate variability data from 39 young adults with type 1 diabetes mellitus and 43 healthy young individuals were analyzed, using a cardio-frequency meter. Linear indexes (standard deviation of all normal RR intervals recorded in a time interval expressed in milliseconds; square root of the mean of the squared differences between adjacent normal RR intervals in a time interval expressed in milliseconds; low and high frequency components in millisecond squared; and normalized units and ratio between low and high frequency components) and nonlinear ones (Shannon entropy and symbolic analysis – standard without variation; with one or two variations; and with two different variations) of the heart rate variability were calculated. The statistical significance was set at 5%, and the confidence interval was 95%.

**Results:** Significantly lower values were observed in the DM1 group compared to healthy young adults for the standard deviation indexes of all normal RR intervals recorded in a time interval [37.30 (29.90) vs. 64.50 (36.20);  $p = 0.0001$ ], square root of the mean of the squared differences between adjacent normal RR intervals in a time interval [32.73 (17.43) vs. 55.59 (21.60);  $p = 0.0001$ ], low frequency component [402.00 (531.00) vs. 1,203.00 (1,148.00);  $p = 0.0001$ ], high frequency component [386.00 (583.00) vs. 963.00 (866.00);  $p = 0.0001$ ] and the pattern with two different variations [15,33 (9,22) vs. 20.24 (12.73);  $p = 0.0114$ ], with the effect of this difference being considered large (standard deviation of all normal RR intervals recorded in a time interval, square root of the mean of the squared differences between adjacent normal RR intervals in a time interval and low frequency component), medium (high frequency component) and small (standard with two different variations). The agreement of the associations between the linear and non-linear indexes was considered elevated for the high frequency component index - normalized units ( $r = -0.776$ ), with the standard index without variation, and moderate for the indexes square root of the mean of the squared differences between adjacent normal RR intervals in a time interval ( $r = 0.550$ ), standard deviation of all normal RR intervals recorded in a time interval ( $r = 0.522$ ), high frequency component - normalized units ( $r = 0.638$ ) with the index standard with two similar variations, as well as for the indexes square root of the mean of the squared differences between adjacent normal RR intervals in a time interval ( $r = 0.627$ ) and high frequency component - normalized units ( $r = 0.601$ ) with the index standard with two different variations.

**Conclusion:** Type 1 diabetes mellitus influenced linear indexes and symbolic analysis, but not yet in the complexity of heart rate variability. Additionally, heart rate variability indexes correlated with the symbolic dynamics. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):94-101)

**Keywords:** Diabetes Mellitus / complications; Diabetes / diagnosis; Diabetes / therapy; Young Adult; Heart Rate; Autonomic Nervous System.

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

## Introdução

O Diabetes Mellito Tipo 1 (DM1) é caracterizado pela destruição autoimune das células produtoras de insulina, podendo ser resultante tanto de processos ambientais quanto genéticos. Esta condição atinge cerca de 382 milhões de pessoas mundialmente, acometendo, com maior frequência, crianças, adolescentes e adultos jovens.<sup>1</sup>

Indivíduos com DM1 podem apresentar complicações como a Neuropatia Autonômica Cardiovascular (NAC), originada por danos às fibras nervosas autonômicas relacionadas ao sistema cardiovascular, resultando em distúrbios em sua regulação neuro-humoral.<sup>2</sup> A NAC pode interferir na qualidade de vida e no prognóstico do indivíduo, apresentando algumas manifestações clínicas, como taquicardia em repouso, intolerância ao exercício, acidente vascular cerebral e morte súbita de origem cardíaca, entre outras.<sup>3</sup>

A Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), uma ferramenta simples, reprodutível e não invasiva, que mostra as oscilações existentes entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R) relacionadas às influências do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) sobre o nóculo sinusal,<sup>4</sup> é indicada para avaliar precocemente o estado autonômico em indivíduos diabéticos.<sup>5</sup> Suas análises podem ser realizadas por métodos lineares, nos domínios do tempo e da frequência, e não lineares, no domínio do caos,<sup>6</sup> dentre os quais se destacam a análise simbólica e a entropia.<sup>7</sup>

A análise simbólica vem sendo estudada recentemente e se destaca por conseguir distinguir ambos os componentes do SNA<sup>6</sup> e quantificar seu comprometimento em função da patologia, mostrando ser efetiva na avaliação do comportamento autonômico e parecendo apropriada para elucidar os mecanismos fisiopatológicos neurais.<sup>6,8</sup> Já a Entropia de Shannon (ES) demonstra o grau de complexidade da distribuição das amostras de um sinal,<sup>9</sup> o que permite identificar condições que possam interferir na regulação cardiovascular.<sup>9</sup>

Poucos estudos utilizaram estes métodos para avaliar indivíduos com diabetes.<sup>10,11</sup> Utilizando a análise simbólica para investigar indivíduos com Diabetes Mellito Tipo 2 (DM2) sem NAC, Moura-Tonello et al.,<sup>10</sup> apontaram que esta população apresenta maior modulação simpática e redução da modulação parassimpática e da variabilidade global. Em indivíduos com DM2 e NAC, as análises por meio de entropia mostraram menor complexidade desses indivíduos em comparação com indivíduos com DM2 sem NAC.<sup>11</sup>

A VFC é uma técnica que permite avaliar o comportamento autonômico e pode ser analisada por métodos lineares e não lineares.<sup>4</sup> Também é bem estabelecido que índices de VFC podem estar alterados em diversas condições – dentre elas o diabetes melito. Além disso, a literatura aponta que a ES e a análise simbólica, uma nova metodologia de análise da VFC para avaliação do comportamento autonômico, está alterada em DM2, mas é desconhecida a utilização destes métodos de análise da VFC em pacientes com DM1.

Tendo em vista que o DM1 acomete com maior frequência crianças e jovens, e que tal população está sujeita a diversas complicações, inclusive alterações autonômicas, que podem levar à NAC, estudos desta natureza se fazem necessários, a fim de identificar se a utilização de novos métodos de análise da atividade autonômica são capazes de observar alterações no comportamento do SNA de jovens com DM1 sem NAC, bem como quais alterações podem ocorrer na modulação autonômica desses indivíduos.

Informações dessa natureza são importantes, pois, além de acrescentarem elementos à literatura relacionada ao tema exposto, podem determinar se esta forma de análise é capaz de ser uma ferramenta de relevância para identificar e auxiliar na compreensão da influência da DM1 na modulação autonômica.

O objetivo do estudo foi comparar índices de VFC obtidos por meio da análise simbólica e ES, entre jovens com DM1 e jovens saudáveis, associados à análise de índices obtidos no domínio do tempo e da frequência, assim como verificar se há correlações entre eles para os jovens com DM1. A hipótese inicial foi a de que a análise simbólica e a ES poderiam identificar alterações autonômicas em portadores de DM1, em comparação a indivíduos saudáveis, assim como os índices tradicionais da VFC, e que existam boas correlações entre tais índices.

## Métodos

Para desenvolver este estudo observacional transversal, foram recrutados, por conveniência, 43 jovens adultos com diagnóstico de DM1 alocados no Grupo DM1 e 45 jovens saudáveis sem DM1 distribuídos no Grupo Controle. Para participarem do estudo, os voluntários do Grupo DM1 deveriam possuir diagnóstico clínico de DM1 confirmado por diagnóstico médico e/ou exame sanguíneo e sem diagnóstico e sinais clínicos de neuropatia autonômica cardíaca. Ambos os grupos deveriam ter ausência de doenças cardiorrespiratórias e não ser tabagista e/ou etilista. Somente séries de intervalos RR com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo, ou seja, séries com variações na captação maior que 5% foram deixadas de lado.<sup>12</sup>

Para o recrutamento do Grupo DM1, foram contactados médicos endocrinologistas e Unidades Básicas de Saúde e, para o Controle, foram convidados alunos de uma universidade pública. Para a realização do cálculo amostral em função da ausência de estudos com ES ou análise simbólica com DM1, foi utilizado o índice que corresponde à raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os iRRs normais adjacentes (RMSSD), que é um índice clássico na análise de VFC. Para o índice RMSSD, considerando diferença de 19,85 milissegundos, para um desvio padrão de 25,30 milissegundos,<sup>13</sup> com risco alfa de 5% e beta de 80%, o tamanho amostral resultou em, ao menos, 25 indivíduos para cada grupo, mas, para eventuais erros de leitura do dispositivo, este número foi aumentado em ambos os grupos.

Todos os procedimentos utilizados neste 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 (CAAE:

22530813.9.0000.5402; parecer 417.031). Os indivíduos assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Inicialmente, os voluntários passaram por uma entrevista para coleta das seguintes informações: idade, sexo, tempo de diagnóstico (para os diabéticos) e uso de medicamentos. Foram mensuradas, ainda, a massa corporal (balança digital Welmy R/I 200, Brasil) e a estatura (estadiômetro Sanny, Brasil), para obtenção do Índice de Massa Corporal (IMC).<sup>14</sup> Posteriormente a estas avaliações, os voluntários foram submetidos ao protocolo experimental, que consistiu na avaliação da modulação autonômica, por meio da monitorização da Frequência Cardíaca (FC) batimento a batimento, utilizando o cardiofrequencímetro Polar S810i (Polar Electro, Finlândia), e do uso da série de intervalos RR obtida para análise da VFC.<sup>15</sup>

Para a realização desta etapa, os voluntários foram orientados a manterem-se em silêncio, acordados, em repouso, com respiração espontânea por 30 minutos, em decúbito dorsal para a captação da FC. Todos os voluntários foram instruídos a não consumir substâncias estimulantes do SNA, como café, chá, refrigerante e achocolatados, e a não realizar atividades físicas 24 horas antes da avaliação, para não interferir na modulação autonômica cardíaca.

As avaliações foram realizadas individualmente 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.<sup>16</sup>

Após a captação da FC pelo cardiofrequencímetro, foram selecionados mil intervalos RR consecutivos do período de maior estabilidade do sinal e foi realizada filtragem digital com filtro moderado pelo software Polar Precision Performance™ SW (versão 4.01.029) seguida de manual, para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos.

Para avaliar o comportamento não linear da VFC, foram utilizadas a análise simbólica e a ES. A avaliação da análise simbólica se baseia em quantificar as informações carreadas em uma série temporal, na transformação dos iRR previamente selecionados em números inteiros de zero a seis, a partir dos quais são construídos padrões simbólicos (sequência de três símbolos).

Todos os possíveis padrões foram agrupados sem perdas em quatro famílias, de acordo com o número e o tipo de variações entre os símbolos subsequentes,<sup>9</sup> a saber: (1) padrões, sem variação (0V), ou seja três símbolos iguais, por exemplo, "4,4,4"; (2) padrões com uma variação (1V), ou seja dois símbolos subsequentes iguais e outro diferente, por exemplo, "4,2,2"; (3) padrões com duas variações similares (2LV) ou seja, os três símbolos formam uma rampa ascendente ou descendente, por exemplo, "1,3,4" ou "5,4,2"; (4) padrões com duas variações diferentes (2ULV), ou seja os três símbolos formam um pico ou um vale, por exemplo, "3,5,3" ou "4,1,2".

O padrão referente à atuação do ramo simpático é representado pela família 0V, e a atuação do ramo parassimpático é representado pelos padrões 2LV e 2ULV. Já a atuação conjunta dos ramos do SNA é apresentada pela família 1V.<sup>9</sup> As frequências de ocorrência destas famílias (0V%, 1V%, 2LV% e 2ULV%) foram avaliadas neste estudo. Para calcular estes índices, foi contado o número de vezes

que um padrão, pertencente a uma família específica, foi encontrado, utilizando um *software* específico de análise não linear.<sup>9</sup>

Outra variável calculada no mesmo *software* foi a ES que representa a complexidade de distribuição dos padrões. A ES foi utilizada para quantificar a complexidade/regularidade das flutuações da taxa do coração. Com base no quadro de Shannon, a entropia é a medida de informação de uma determinada mensagem – uma mensagem com uma baixa entropia/informação é caracterizada pela repetição.<sup>9</sup>

Para a análise dos índices lineares da VFC, foram utilizados, no domínio do tempo, os índices RMSSD e o desvio padrão da média dos intervalos RR normais (SDNN).<sup>4</sup>

Já para o domínio da frequência, foram utilizados os componentes espectrais de baixa (LF: 0,04 a 0,15 Hz) e alta frequência (HF: 0,15 a 0,40 Hz), em milissegundos ao quadrado e unidades normalizadas (u.n.) e a razão entre esses componentes (LF/HF). A análise espectral foi calculada usando o algoritmo da Transformada Rápida de Fourier.<sup>4</sup> O *software HRV analysis* (Kubios, Biosignal Analysis and Medical Image Group, Department of Physics, University of Kuopio, Finlândia) foi utilizado para cálculo desses índices.<sup>17</sup>

#### Análise dos dados

Para caracterização dos voluntários analisados, foi utilizado o método estatístico descritivo, e os resultados foram apresentados em números absolutos, médias e desvio padrão para dados com distribuição normal (estatura, RMSSD, LF u.n., HF u.n., 2LV e ES) e mediana e intervalo interquartil para aqueles com distribuição não normal (idade, massa corporal, IMC, SDNN, LF ms<sup>2</sup>, HF ms<sup>2</sup>, LF/HF, 0V, 1V e 2ULV).

Para comparação entre os grupos (controle e DM1), inicialmente foi determinada a normalidade dos dados por meio do teste Shapiro-Wilk. Quando a distribuição normal foi aceita, o teste t de Student para grupos independentes foi aplicado e, nas situações em que a distribuição normal não foi aceita, foi aplicado o teste de Mann-Whitney. Foi analisado o tamanho do efeito da diferença entre as comparações pelo d de Cohen e adotado com elevada magnitude valores acima de 0,80.<sup>18</sup>

Para verificar a relação e a concordância entre os índices, foram realizadas correlações entre os índices lineares e não lineares da VFC e, para isso, foi aplicada a correlação de Pearson, para os dados com distribuição normal, ou correlação de Spearman, para aqueles que não aceitaram esta distribuição, sendo considerado como forte correlação valores de r de 0,7 a 1, moderada de 0,4 a 0,6 e fraca de 0,1 a 0,3. Foi calculado o Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI).

A significância estatística adotada foi fixada em 5%, e o Intervalo de Confiança em 95% (IC95%). A análise dos dados foi realizada por meio dos softwares: MiniTab versão 13.20 (Minitab, Pa, Estados Unidos) e Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos).

## Resultados

Dos 88 voluntários avaliados, seis apresentaram erros na série de intervalos RR maior que 5% e foram excluídos. Desta forma, foram analisados dados de 39 jovens com DM1 (20 mulheres) e de 43 jovens saudáveis (22 mulheres), cujas características podem ser encontradas na tabela 1. O grupo com DM1 apresentou maiores valores de massa corporal e IMC ( $p < 0,05$ ).

Dos jovens com DM1, 38,46% utilizavam outros medicamentos além da insulina. Medicação para controle da pressão arterial (12,82%) e do colesterol (7,69%) também eram utilizadas por estes indivíduos. Além disso, 20,51% utilizavam medicamentos para distúrbios da tireoide, 12,82% anticoncepcional e 20,51% para causas diversas, como rinite, polineuropatia diabética, neuropatia periférica e epilepsia.

A tabela 2 representa os valores dos índices lineares no domínio do tempo da VFC para ambos os grupos. Observaram-se valores significativamente menores no grupo DM1 em comparação com o grupo controle para ambos os índices (SDNN e RMSSD). O efeito da diferença entre os grupos foi considerado elevado, sendo demonstrado pelo valor obtido de  $d = 1,210$  e  $d = 1,203$  para os índices SDNN e RMSSD, respectivamente.

A tabela 3 representa os valores dos índices lineares no domínio da frequência da VFC para ambos os grupos. Observaram-se valores significativamente menores no Grupo DM1 em comparação com o controle para os índices LFms<sup>2</sup> e HFms<sup>2</sup>. Em relação ao efeito da diferença entre os grupos, foi obtido  $d = 0,9703$  para o índice LFms<sup>2</sup>, demonstrando um efeito grande, e, para o índice HFms<sup>2</sup>,  $d = 0,7759$ , considerado um efeito médio. Para os demais índices, o efeito foi considerado pequeno, com  $d < 0,2$ .

A tabela 4 representa os valores obtidos com a análise simbólica e ES da VFC para ambos os grupos. Observaram-se valores significativamente menores no Grupo DM1 em comparação com o Controle para o índice 2ULV, mas esta diferença foi considerada de pequeno efeito ( $d = 0,4803$ ).

A tabela 5 apresenta os valores de r, CCI e IC95% obtidos na correlação dos índices lineares com a ES e os índices obtidos

**Tabela 1 – Características dos Grupos Controle e Diabetes Mellito Tipo 1 (DM1)**

Variáveis	Controle (n = 43)	DM1 (n = 39)	Valor de p
Idade, anos*	21,00 (5,00)	21,00 (7,00)	0,5397
Massa corporal, kg*	60,30 (22,80)	68,15 (22,90)	0,0129
Estatura, m†	1,69 (0,09)	1,73 (0,17)	0,4680
IMC, kg/m <sup>2</sup> *	22,19 (4,67)	24,19 (5,84)	0,0216

Valores em negrito representam  $p < 0,05$ . \*Mediana (intervalo interquartil); † média (desvio padrão). IMC: índice de massa corporal.

**Tabela 2 – Valores dos índices lineares da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo dos grupos controle e diabetes melito tipo 1 (DM1)**

Índice	Controle (n = 43)	DM1 (n = 39)	Valor de p	Cohen's d Tamanho do efeito	
SDNN*	64,50 (36,20)	37,30 (29,90)	0,0001	1,21	Grande
RMSSD†	55,59 (21,60)	32,73 (17,43)	0,0001	1,203	Grande

Valores em negrito representam  $p < 0,05$ . \*Mediana (intervalo interquartil); †média (desvio padrão). SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundo; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundo.

**Tabela 3 – Valores dos índices lineares da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência dos grupos controle e diabetes melito tipo 1 (DM1)**

Índice	Controle (n = 43)	DM1 (n = 39)	Valor de p	Cohen's d Tamanho do efeito	
LF ms <sup>2</sup> *	1.203,00 (1148,00)	402,00 (531,00)	0,0001	0,9703	Grande
HF ms <sup>2</sup> *	963,00 (866,00)	386,00 (583,00)	0,0001	0,7759	Médio
LF u.n.†	49,76 (16,72)	54,54 (14,83)	0,1770	-0,332	Pequeno
HF u.n.†	50,23 (16,72)	45,45 (14,84)	0,1770	0,3325	Pequeno
LF/HF*	0,97 (1,05)	1,13 (0,82)	0,3071	-0,537	Pequeno

Valores em negrito representam  $p < 0,05$ . \*Mediana (intervalo interquartil); † média (desvio padrão). LF: componente de baixa frequência; HF: componente de alta frequência.

**Tabela 4 – Valores da análise simbólica e entropia de Shannon dos grupos controle e diabetes melito tipo 1 (DM1)**

Índice	Controle (n = 43)	DM1 (n = 39)	Valor de p	Cohen's d Tamanho do efeito	
0V%*	17,93 (13,33)	23,04 (18,24)	0,1290	-0,352	Pequeno
1V%*	47,69 (7,62)	48,79 (4,81)	0,4920	-0,091	Pequeno
2LV%†	11,99 (6,49)	11,73 (6,71)	0,8613	0,0393	Pequeno
2ULV%*	20,24 (12,73)	15,33 (9,22)	0,0114	0,4803	Pequeno
ES†	3,74 (0,40)	3,61 (0,45)	0,1663	0,3053	Pequeno

Valores em negrito representam  $p < 0,05$ . \*média (desvio padrão); † mediana (intervalo interquartil). 0V: padrão sem variação; 1V: padrão com 1 variação; 2LV: padrão com duas variações similares; 2ULV: padrão com duas variações diferentes; ES: entropia de Shannon.

na análise simbólica para o Grupo DM1. A concordância apresentada pelos valores do CCI foi considerada moderada para as associações dos índices RMSSD, SDNN, HF u.n. com o índice 2LV. O mesmo foi encontrado na associação dos índices RMSSD e HF u.n. com o índice 2ULV. Elevada concordância foi encontrada para o índice para LF u.n. com o índice 0V. Ademais, os índices 0V, 2LV, 2ULV e ES apresentaram correlação moderada com os índices SDNN, RMSSD, LF e HF em ms<sup>2</sup> e u.n. e a relação LF/HF, a exceção do índice 2ULV com o índice SDNN, ES com o índice HFms<sup>2</sup>, e 0V com o índice HFms<sup>2</sup>, que apresentaram correlação fraca. Correlação forte foi encontrada para os índices 0V com LF u.n., HF u.n. e LF/HF, para o índice 2LV com LFms<sup>2</sup> e para o índice ES com LF/HF. O índice 1V foi o único que não apresentou correlação significativa com os demais índices lineares da VFC e o 2ULV apenas para o índice HFms<sup>2</sup>.

## Discussão

Este trabalho teve como objetivo comparar índices da VFC obtidos por meio da análise simbólica e ES entre jovens com DM1 e jovens saudáveis, associados à análise de índices obtidos no domínio do tempo (RMSSD e SDNN) e da frequência (LF, HF em ms<sup>2</sup> e em u.n., e LF/HF), além de verificar a existência de correlações entre eles nos indivíduos diabéticos.

Nossos resultados mostram que indivíduos com DM1 apresentam redução da atividade parassimpática (RMSSD, HFms<sup>2</sup> e 2ULV), simpática (LFms<sup>2</sup>) e global (SDNN) do SNA. Também apresentaram que os índices 0V (simpático), 2LV (parassimpático), 2ULV (parassimpático) e ES apresentam correlação moderada com os índices SDNN, RMSSD, LF e HF em ms<sup>2</sup> e u.n. e LF/HF, sendo a concordância desta associação considerada moderada para os índices RMSSD, HF u.n., 2LV e 2ULV, e elevada para LF u.n. e 0V.

**Tabela 5 – Associação dos índices lineares e não lineares da variabilidade da frequência cardíaca do grupo com diabetes melito tipo 1**

Índice	0V%	1V%	2LV%	2ULV%	ES
<b>SDNN</b>					
r	-0,494	0,043	0,522	0,357	0,478
CCI	-1,204	0,058	0,410	0,295	0,037
IC95%	-3,204- -0,156	-0,795-0,506	-0,126-0,690	-0,345-0,630	-0,836-0,495
<b>RMSSD</b>					
r	-0,690	-0,081	0,550	0,627	0,650
CCI	-3,337	-0,072	0,539	0,617	0,065
IC95%	-7,271- -1,274	-1,045-0,438	0,122-0,759	0,270-0,799	-0,782-0,510
<b>LF ms<sup>2</sup></b>					
r	-0,692	0,034	0,721	0,495	0,669
CCI	-0,054	0,000	0,000	0,021	0,002
IC95%	-1,009-0,447	-0,907-0,476	-0,849-0,491	-0,866-0,487	-0,903-0,477
<b>HF ms<sup>2</sup></b>					
r	-0,365	0,036	0,469	0,202	0,381
CCI	-0,032	0,001	0,020	0,010	0,001
IC95%	-0,967-0,459	-0,905-0,476	-0,869-0,486	-0,888-0,481	-0,905-0,476
<b>LF u.n.</b>					
r	0,776	-0,080	-0,638	-0,601	-0,640
CCI	0,871	-0,295	-1,840	-1,575	-0,081
IC95%	0,754-0,932	-1,470-0,321	-4,416- -0,489	-3,911- -0,350	-1,062-0,433
<b>HF u.n.</b>					
r	-0,776	0,080	0,638	0,601	0,640
CCI	-6,750	0,228	0,648	0,612	0,075
IC95%	-13,779- -3,064	-0,473-0,595	0,329-0,815	0,260-0,796	-0,764-0,515
<b>LF/HF</b>					
r	0,776	-0,080	-0,688	-0,601	-0,704
CCI	0,321	-0,712	-0,658	-0,294	-0,702
IC95%	-0,294-0,644	-2,264-0,102	-2,161-0,131	-1,468-0,321	-2,246-0,107

Valores em negrito representam  $p < 0,05$ . 0V: padrão sem variação; 1V: padrão com uma variação; 2LV: padrão com duas variações similares; 2ULV: padrão com duas variações diferentes; ES: entropia de Shannon; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundo; CCI: coeficiente de correlação intraclasse; IC95%: intervalo de confiança de 95%; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundo; LF: componente de baixa frequência; HF: componente de alta frequência; u.n.: unidades normalizadas.

Os indivíduos com DM1 apresentaram ainda maiores valores de massa corporal e IMC em relação aos saudáveis, o que também foi mostrado no estudo de Javorka et al.,<sup>19</sup> para a variável IMC, ao avaliarem 17 jovens ( $22,4 \pm 1,0$  anos) com DM1.

A partir da análise da VFC, foi possível observar valores significativamente menores no Grupo DM1 quando comparado com o Controle, tanto para os índices SDNN, RMSSD no domínio do tempo, quanto para os índices LFms<sup>2</sup> e HFms<sup>2</sup> no domínio da frequência, indicando redução da atividade global, simpática e parassimpática do SNA, com o efeito dessa diferença considerado médio (HFms<sup>2</sup>) e grande (SDNN, RMSSD e LFms<sup>2</sup>).

Resultados semelhantes foram apontados por outros estudos.<sup>19-21</sup> Jaiswal et al.,<sup>20</sup> ao avaliarem 354 jovens com DM1 ( $18,8 \pm 3,3$  anos), observaram redução nos índices SDNN, RMSSD, HF u.n., LF u.n. e LF/HF. Javorka et al.,<sup>19</sup> ao avaliarem amostra menor de 17 indivíduos com DM1 ( $22,4 \pm 1,0$  anos), apontaram que foi possível observar redução significativa dos índices SDNN, RMSSD, LFms<sup>2</sup> e HFms<sup>2</sup>. Também Dungan et al.,<sup>21</sup> ao avaliarem 33 indivíduos com DM1 com idade superior a 18 anos também encontraram redução do índice HFms<sup>2</sup>. Estes resultados demonstram que existe alteração autônoma em DM1.

Apesar dos resultados semelhantes, em nosso estudo não foi possível observar diferença estatisticamente significativa entre os grupos ao analisarmos os índices LF e HF em unidades normalizadas e na relação LF/HF.

Outros métodos de análise da VFC abordado neste estudo foram os não lineares: ES e análise simbólica. Esta foi descrita recentemente por Porta et al.,<sup>9</sup> e baseia-se em quantificar as informações carregadas em uma série temporal e, com isso, permite a construção de padrões, denominados símbolos (0V, 1V, 2LV e 2ULV), por meio de cálculos específicos,<sup>9</sup> que indicam o comportamento autonômico.

Os valores obtidos com a análise simbólica neste estudo se mostraram significativamente menores no Grupo DM1 em comparação com o Controle para o índice 2ULV, mostrando diminuição parassimpática, porém a magnitude desta diferença foi pequena. Redução parassimpática por meio da análise simbólica também foi observada por outros autores.<sup>10,19</sup>

Javorka et al.,<sup>19</sup> ao compararem a análise simbólica em jovens com DM1 ( $21,9 \pm 0,9$  anos) com jovens saudáveis da mesma faixa etária, observaram redução de 2LV%, que reflete a modulação simpática e parassimpática, com predomínio parassimpático. Resultado semelhante foi observado no estudo de Moura-Tonello et al.<sup>10</sup> que, ao compararem adultos ( $50,53 \pm 6,96$  anos) com DM2 com adultos saudáveis, apontaram que, nos diabéticos, houve redução de 2LV% e aumento de 0V%, o que reflete a atividade simpática.

Já em relação à ES, utilizada para quantificar a complexidade/regularidade das flutuações da taxa do coração,<sup>8</sup> não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao comparar o Grupo DM1 com o grupo saudável. Corroborando nossos resultados, outros autores também apontaram ausência de alteração na complexidade avaliada por meio de ES, tanto em adultos com DM2<sup>10</sup> quanto em jovens com DM1.<sup>19</sup> Estes resultados sugerem que, apesar do desequilíbrio autonômico, identificado por meio dos outros índices da VFC, a complexidade autonômica parece ainda não influenciar nessas populações.

Outro ponto abordado neste estudo foi a existência de concordância nas correlações entre os índices lineares e não lineares (análise simbólica). Foi observada concordância moderada nas correlações dos índices RMSSD e HF u.n. com os índices 2ULV e 2LV da análise simbólica, e SDNN com 2ULV, além de elevada concordância na correlação entre os índices LF u.n. e 0V. Estes resultados demonstram que os índices obtidos por meio da análise simbólica apresentam concordâncias moderada e elevada com os índices obtidos nos domínios do tempo e da frequência, indicando que eles também podem ser utilizados na análise do SNA, pois apresentaram resultados semelhantes ao das análises lineares e foram capazes de identificar alterações na modulação autonômica, assim como os índices tradicionais da VFC.

Alterações da VFC têm sido apontadas como um forte indicador de risco relacionado a eventos cardiovasculares, tanto em indivíduos saudáveis quanto naqueles com alguma doença já instalada.<sup>22</sup> Esta condição aumenta o risco de morte súbita por arritmias cardíacas e está associada à elevação das taxas de mortalidade por outras causas,<sup>23</sup> indicando que a disfunção autonômica cardíaca em pacientes já em risco, como no DM,

pode ser um agente complicador.<sup>24</sup> A redução da VFC é descrita como o primeiro sinal da NAC,<sup>25</sup> a qual a taxa de mortalidade é cinco vezes maior do que em pacientes que não possuem essa complicação,<sup>26</sup> sendo sugerida como um dos testes de diagnóstico em um posicionamento da *American Diabetes Association*® (ADA).<sup>26</sup>

Algumas limitações devem ser apontadas, como o caráter transversal do estudo, que impossibilitou o acompanhamento dos indivíduos por um tempo maior, não permitindo saber se a influência do DM1 no SNA permaneceria ou pioraria em longo prazo. Ainda, as características antropométricas, como peso e IMC, foram diferentes entre os grupos e maior no grupo com DM1, no entanto, os valores médios estão dentro dos valores normais, ou seja, abaixo dos valores considerados para obesidade e sobrepeso ( $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ).<sup>14</sup>

Apesar das limitações apontadas, alguns pontos positivos devem ser ressaltados, como a utilização de novos métodos de análise não linear da VFC, como a análise simbólica, que se mostrou capaz de identificar alterações autonômicas no DM1, podendo ser utilizada para avaliação e acompanhamento desta população. Além disso, pudemos observar que a análise simbólica apresentou concordância moderada e elevada com alguns índices avaliados neste estudo, indicando que este método deve ser incluído nas análises da VFC, associado aos tradicionais índices do domínio do tempo e frequência, sendo fundamental no acompanhamento clínico da condição do SNA nessa população. No entanto, considerando o reduzido número de estudos com essa população utilizando métodos como análise simbólica, novas pesquisas devem ser incentivadas, para que mais informações possam ser divulgadas a respeito deste método em outras faixas etárias e populações.

## Conclusão

Os resultados encontrados mostram que o diabetes melito tipo 1 influencia nos índices lineares (domínio do tempo e frequência) e na análise simbólica, mas ainda não influencia na complexidade da variabilidade da frequência cardíaca. A análise simbólica se correlaciona com índices lineares da variabilidade da frequência cardíaca.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e análise e interpretação dos dados: Oliveira EA, Silva AKF, Christofaro DGD, Vanderlei FM, Vanderlei LCM; Obtenção de dados: Oliveira EA, Silva AKF, Vanzella LM, Gomes RL; Análise estatística: Oliveira EA, Silva AKF, Christofaro DGD, Vanderlei LCM; Obtenção de financiamento: Oliveira EA, Silva AKF, Vanderlei LCM; Redação do manuscrito: Oliveira EA, Silva AKF, Vanzella LM, Gomes RL, Vanderlei FM, Vanderlei LCM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira EA, Silva AKF, Christofaro DGD, Vanzella LM, Gomes RL, Vanderlei FM, Vanderlei LCM.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), número do processo 2013/19055-0 e parcialmente financiado pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC).

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Anne Kastelianne França da Silva pela Faculdade de Ciências e Tecnologia e UNESP-Presidente Prudente.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCT/UNESP), Campus Presidente Prudente sob o número de protocolo CAAE: 22530813.9.0000.5402; processo 417.031. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

## Referências

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. (SBD). Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. Diabetes Mellito tipo 1 e tipo 2. São Paulo: AC Farmacêutica; 2015.
2. Rolim LC, Sá JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):e23-31.
3. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97.
4. 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.
5. Roy B, Ghatak S. Nonlinear methods to assess changes in heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4):317-27.
6. Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Della Bella P, Montano N, et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: A probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation*. 2005;112(4):465-70.
7. Porta A, Tobaldini E, Guzzetti S, Furlan R, Montano N, Gnecchi-Ruscione T. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H702-8.
8. Porta A, Guzzetti S, Furlan R, Gnecchi-Ruscione T, Montano N, Malliani A. Complexity and non linearity in short-term heart period variability: comparison of methods based on local non linear prediction. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2007;54(1):94-106.
9. Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2001;48(11):1282-91.
10. Moura-Tonello SC, Takahashi AC, Francisco CO, Lopes SL, Del Vale AM, Borghi-Silva A, et al. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):13.
11. Khandoker AH, Jelinek HF, Palaniswami M. Identifying diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy by heart rate complexity analysis. *Biomed Eng Online*. 2009 Jan 29;8:3.
12. Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. The relevance of nonlinear dynamic analysis (Chaos Theory) to predict morbidity and mortality in patients undergoing surgical myocardial revascularization. *Arq Ciênc Saúde*. 2005;12(4):167-71.
13. Souza NM, Pastre CM, Kastelianne A, Fernanda A, Bernardo B, Vanderlei FM, 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.
14. Brazilian Association for the Study of Obesity and metabolic syndrome. ABESO. III Brazilian guidelines on obesity. 3rd ed. São Paulo: AC Pharmaceuticals; 2009.
15. 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.
16. 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.
17. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV - Heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014;113(1):210-20.
18. Maher JM, Markey JC, Ebert-May D. The other half of the story: Effect size analysis in quantitative research. *CBE Life Sci Educ*. 2013;12(3):345-51.
19. 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.
20. Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, Talton JW, D'Agostino RB, 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.
21. Dungan KM, Osei K, Sagrillo C, Binkley P. Effect of the approach to insulin therapy on glycaemic fluctuations and autonomic tone in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(6):558-63.
22. Pumpura J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: Physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol*. 2002;84(1):1-14.
23. May O, Arildsen H. Long-term predictive power of simple function tests for cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: a population-based study. *Acta Diabetol*. 2011;48(4):311-6.
24. Schmid H. Cardiovascular impact of the autonomic neuropathy of diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(2):232-43.
25. Metelka R. Heart rate variability--current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký, Olomouc, Czech Repub*. 2014;158(3):327-38.
26. 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.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons