

# Complicações Microvasculares e Disfunção Autonômica Cardíaca em Pacientes com Diabetes Melito Tipo 1

*Microvascular Complications and Cardiac Autonomic Dysfunction in Patients with Diabetes Mellitus Type 1*

Fernando K. Almeida, Jorge L. Gross, Ticiana C. Rodrigues

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre<sup>1</sup>; Universidade Federal do Rio Grande do Sul<sup>2</sup>, Porto Alegre, RS - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A presença de neuropatia autonômica cardíaca (NAC) em pacientes com diabetes melito (DM) está associada a aumento da mortalidade e a complicações crônicas microvasculares do diabetes.

**Objetivo:** Investigar uma possível associação entre achados sugestivos de NAC durante a realização do teste ergométrico (TE) e nefropatia e retinopatia em pacientes com DM tipo 1.

**Métodos:** Realizamos um estudo transversal com 84 pacientes com DM tipo 1. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial e realizaram TE, sendo que aqueles que apresentaram achados sugestivos de isquemia miocárdica foram excluídos da análise dos dados (n = 3). A avaliação de complicações microvasculares (retinopatia e nefropatia) foi realizada na amostra.

**Resultados:** Os pacientes com nefropatia e aqueles com retinopatia atingiram uma frequência cardíaca (FC) durante o pico de exercício (FC máxima) menor e apresentaram aumento menor da FC em relação ao repouso ( $\Delta$ FC pico) quando comparados com aqueles sem estas complicações. Esses pacientes também apresentaram menor redução da FC no segundo e 4º minutos após o final do teste ( $\Delta$ FC recuperação dois e 4 minutos). Após realização de análise multivariada com controle para os possíveis fatores de confusão, os  $\Delta$ FC recuperação em dois e 4 minutos, FC máxima e o  $\Delta$ FC pico permaneceram significativamente associados à retinopatia; e os  $\Delta$ FC recuperação no segundo e 4º minutos permaneceram associados à presença de nefropatia.

**Conclusão:** O TE pode ser considerado um instrumento adicional para a detecção precoce de NAC e para identificar pacientes em maior risco para complicações microvasculares do diabetes. (Arq Bras Cardiol. 2011; [online].ahead print, PP.0-0)

**Palavras-chave:** Diabetes mellitus tipo 1/complicações, neuropatias diabéticas, angiopatias diabéticas, teste de esforço.

## Abstract

**Background:** The presence of cardiac autonomic neuropathy (CAN) in patients with diabetes mellitus (DM) is associated with increased mortality and chronic microvascular complications of diabetes.

**Objective:** To investigate a possible association between specific findings of CAN during exercise testing (ET) and nephropathy and retinopathy in patients with type 1 DM.

**Methods:** We conducted a cross-sectional study of 84 patients with type 1 DM. All patients underwent clinical laboratory evaluation and performed ET, and those who presented findings suggesting myocardial ischemia were excluded from data analysis (n = 3). The assessment of microvascular complications (retinopathy and nephropathy) was performed in the sample.

**Results:** Patients with nephropathy and those with retinopathy achieved a lower heart rate (HR) at peak exercise (HR max) and smaller increase in HR in relation to rest (Peak  $\Delta$ HR) compared with those without these complications. These patients also had a smaller reduction in HR in the second and 4<sup>th</sup> minutes after the end of the test ( $\Delta$ HR recovery 2 and 4 minutes). After performing a multivariate analysis with control for possible confounding factors, the  $\Delta$ HR recovery in two and four minutes, maximum HR and Peak  $\Delta$ HR remained significantly associated with retinopathy; and  $\Delta$ HR recovery in the second and 4<sup>th</sup> minutes remained associated with the presence of nephropathy.

**Conclusion:** The ET can be considered an additional tool for early detection of CAN and to identify patients at increased risk for microvascular complications of diabetes. (Arq Bras Cardiol. 2011; [online].ahead print, PP.0-0)

**Keywords:** Diabetes mellitus, type 1/complications; diabetic neuropathies; diabetic angiopathies; exercise test.

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

Correspondência: Ticiana da Costa Rodrigues •

Rua Ramiro Barcelos, 2350 - Bom Fim - 90520-100 - Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: ticianacr@yahoo.com.br

Artigo recebido em 17/10/10; revisado recebido em 23/12/10; aceito em 11/01/11.

## Introdução

A neuropatia autonômica é uma complicação crônica decorrente da presença do diabete melito (DM) e está associada a um controle glicêmico inadequado<sup>1-3</sup>. Entretanto, apesar de sua elevada prevalência e do significativo impacto que seus sintomas acarretam sobre a qualidade de vida dos indivíduos afetados, ela continua sendo subdiagnosticada. A grande variedade de manifestações clínicas e a complexidade dos métodos de avaliação contribuem para a pouca identificação da neuropatia autonômica. Adicionalmente, já foi demonstrado que a sua presença eleva o risco de eventos cardiovasculares e a mortalidade nos pacientes com DM<sup>3,4</sup>. A neuropatia autonômica cardíaca (NAC) possui uma estreita associação com mortalidade de origem cardiovascular<sup>4,5</sup> e, mais recentemente, as evidências têm indicado uma associação entre NAC e complicações microvasculares, possivelmente relacionadas a uma alteração do controle vasomotor dos pequenos vasos<sup>6</sup>. Em relação a NAC, há diversos métodos de avaliação bem validados, muitos deles disponíveis no consultório, como a resposta autonômica ao ortostatismo postural, a manobra de Valsalva e a variação da frequência cardíaca (FC) durante os ciclos de inspiração profunda<sup>4</sup>.

Entre as manifestações típicas de neuropatia autonômica, destacam-se: perda da percepção de hipoglicemias, alterações gastrointestinais (diarrea, constipação, incontinência fecal e gastroparesia), alterações urinárias (bexiga neurogênica, manifestada tanto por incontinência quanto por retenção urinária), disfunções sexuais, alterações das glândulas sudoríparas (pele seca) e cardiovasculares. As alterações autonômicas cardiovasculares refletem-se mais precocemente em uma redução da variabilidade da FC, fenômeno que predispõe a hipotensão postural, intolerância ao exercício e instabilidade cardiovascular transoperatória, além de taquicardia em repouso<sup>4</sup>. Há concomitantemente uma menor redução nos níveis da pressão arterial diastólica noturna, fenômeno que também poderia estar implicado no desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo<sup>7,8</sup>. A frequência de NAC aumenta com a idade e com o tempo de duração do diabete, e sua presença associa-se a retinopatia, nefropatia e neuropatia periférica<sup>3,4,9,10</sup>. Há concomitantemente uma menor redução nos níveis da pressão arterial diastólica noturna, fenômeno que também poderia estar implicado no desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo<sup>7,8</sup>. A frequência de NAC aumenta com a idade e com o tempo de duração do diabete, e sua presença associa-se a retinopatia, nefropatia e neuropatia periférica<sup>3,4,9,10</sup>.

Em pacientes com DM tipo 1 (DM1), as alterações autonômicas cardíacas, avaliadas pelo índice da FC na inspiração/expiração e pela resposta cardíaca durante a indução de ortostatismo, relacionaram-se ao desenvolvimento de nefropatia diabética (ND) ao longo dos anos<sup>11</sup>. Também já foi demonstrado que distúrbios autonômicos detectados por pupilometria aumentam o risco de doença renal futura<sup>12</sup>. Pacientes com nefropatia e variação anormal da FC durante o ciclo de inspiração/expiração apresentam um risco de eventos cardiovasculares fatal e não fatal maior do que aqueles com apenas nefropatia e sem os distúrbios autonômicos<sup>13</sup>.

A variação da FC em relação ao pico do exercício e aos primeiros minutos de recuperação após teste ergométrico

(TE) já foi validada como fator prognóstico cardiovascular<sup>14,15</sup>. Entretanto, a associação desse marcador de disfunção autonômica cardíaca com complicações renais do DM ainda não foi demonstrada. O objetivo do presente trabalho foi descrever a associação da variação do cronotropismo com doença microvascular em pacientes com DM1.

## Metodologia

Realizamos um estudo transversal com pacientes com DM1, os quais foram selecionados de uma coorte com mais de 300 pacientes acompanhados ambulatorialmente no Hospital de Clínicas de Porto Alegre<sup>16</sup>. O Comitê de Ética em pesquisa do hospital (projeto 08-470) aprovou previamente a pesquisa e todos os pacientes, antes de participarem neste estudo, assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os pacientes selecionados haviam realizado TE como estabelecido no protocolo de pesquisa, e, como critério de inclusão, foi exigido que os pacientes não demonstrassem presença de isquemia miocárdica ou arritmias cardíacas durante o exame. Esse critério foi utilizado porque os pacientes com isquemia miocárdica estavam em uso de medicações com interferência na frequência cardíaca e por terem limitação no esforço físico máximo. Para o indivíduo ser considerado elegível, ele deveria também ter teste de sensibilidade periférica (monofilamento) normal e não ter sintomas de neuropatia autonômica ou hipotensão postural durante a avaliação clínica. Através de tais critérios, foi obtida-se uma amostra composta por 84 pacientes.

As variáveis demográficas e antropométricas desse grupo foram obtidas através de entrevista e exame clínico. Os pacientes foram também avaliados quanto à presença de nefropatia diabética (ND) e retinopatia diabética (RD). A presença de RD foi avaliada por oftalmoscopia após midríase realizada por um mesmo oftalmologista. Os pacientes com qualquer grau de retinopatia durante o exame foram classificados como positivos para a presença desta variável. Os pacientes foram categorizados como presença de nefropatia através da análise de urina de amostra ou de urina em 24 horas, sendo considerados com nefropatia aqueles com excreção urinária de albumina superior a 17 mg/dl em amostra ou superior a 20  $\mu$ g/min em urina de 24 horas<sup>15</sup>, confirmada em pelo duas amostras com intervalo de 06 meses.

O TE foi realizado de acordo com protocolo de Bruce<sup>16</sup>. Informações sobre sintomas, ritmo, FC e pressão arterial foram coletados no basal e durante os estágios do protocolo: exercício máximo, 1, 2 e 4 minutos após o término do exame. A carga de trabalho foi avaliada pelo número de equivalentes metabólicos obtidos (METs), definidos em tabelas padronizadas e correspondentes a 3,5 ml de obtenção de oxigênio por quilo de peso por minuto<sup>17</sup>. O aumento da FC foi definido como a diferença entre a FC do exercício máximo e do repouso basal ( $\Delta$ FC pico). A FC de recuperação foi definida como a diferença entre o pico do exercício máximo e a FC das fases de recuperação com 1, 2 e 4 minutos após o término do exame ( $\Delta$ FC recuperação 1, 2 e 4 minutos). Da mesma maneira, pode-se calcular o aumento da pressão arterial sistólica e diastólica até o pico de exercício e a recuperação da PA em 1, 2 e 4 minutos após

o final do esforço ( $\Delta$ PAS pico, recuperação 1, 2 e 4 minutos;  $\Delta$ PAD pico, recuperação 1, 2 e 4 minutos).

A excreção urinária de albumina (EUA) foi medida em amostras casuais ou em coletas de 24 horas por imunoturbidimetria (MicroAlb Sera-Pak® imuno microalbuminúria, Roche®, USA) em pelo duas medidas com intervalo de 06 meses<sup>18</sup>. A hemoglobina glicosilada (HbA1c) foi medida por cromatografia líquida de alta performance (valores de referência entre 4,7 e 6,0%; Merck-Hitachi 9100, Alemanha). A glicemia de jejum foi medida pelo método da colorimétrico enzimático da glicose-peroxidase (Biodiagnóstica, Brasil). A creatinina sérica foi medida pelo método de Jaffé e o colesterol total e triglicérides séricos foram medidos por métodos colorimétricos enzimáticos (Merck Diagnóstica, Boehringer Mannheim, Alemanha). Para medida do colesterol HDL, foi utilizado método homogêneo direto (*autoanalyzer*, ADVIA 1650, Siemens *Healthcare Diagnostics*, Alemanha). O colesterol LDL foi calculado pela fórmula de Friedwald<sup>19</sup>.

### Análise estatística

Para análise das variáveis clínicas e laboratoriais, foram utilizados os testes *t* de *student* para as variáveis quantitativas (apresentadas em média  $\pm$  desvio-padrão) e o qui-quadrado para as qualitativas (apresentadas em percentual do total da amostra). Variáveis quantitativas sem distribuição normal foram log transformadas e são apresentadas em mediana e valor mínimo-máximo. Análises multivariadas foram realizadas com as variáveis de variação da FC como variáveis independentes e a presença de retinopatia ou nefropatia como variáveis dependentes. As comparações foram ajustadas para múltiplos possíveis fatores de confusão. Valores *p* inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

### Resultado

A amostra foi composta por 84 pacientes com DM1, três pacientes foram excluídos após o teste por apresentarem sinais sugestivos de cardiopatia isquêmica durante o exame. Da amostra, restaram 81 pacientes: 54,3% (*n* = 44) masculinos, 17,2% (*n* = 14) eram tabagistas ativos no momento deste estudo e 46,9% (*n* = 38) tinham o diagnóstico prévio de hipertensão arterial (HAS). Os pacientes tinham em média  $17,6 \pm 11,2$  anos de duração da doença e idade média de  $40,5 \pm 10,8$  anos. Após a investigação para as complicações microvasculares do diabete, 54,3% (*n* = 44) dos pacientes demonstraram ter algum grau de retinopatia e 33,3% (*n* = 27) deles foram considerados como tendo nefropatia pelo resultado da microalbuminúria. Dos pacientes com nefropatia, 37,0% (*n* = 10) tinham excreção de albumina na urina em níveis de macroalbuminúria. Por outro lado, entre os pacientes com retinopatia, 20 (45,5%) tinham retinopatia não proliferativa leve, dois (4,5%) tinham a forma não proliferativa moderada, 06 (13,6%) tinham retinopatia não proliferativa grave e 16 (36,4%) tinham retinopatia proliferativa.

Os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes estratificados pela presença de RD estão exibidos na Tabela 1. Pacientes com presença de retinopatia diabética apresentavam maior duração do diabete do que aqueles sem RD ( $11,4 \pm 7,8$  vs  $23,4 \pm 11,3$  anos; *p* < 0,01). A prevalência do diagnóstico

prévio de HAS também foi maior entre os pacientes com RD (28,1% vs 59,1%, *p* = 0,014), além de maiores níveis séricos de creatinina e maior EUA. O controle glicêmico, avaliado pela hemoglobina glicosilada, não apresentou associação com esta complicação ( $8,15\% \pm 1,9$  vs  $8,7\% \pm 1,7$ ; *p* = 0,24). Não houve diferença em relação à idade, sexo ou tabagismo. Durante o TE, observou-se que aqueles pacientes que não tinham alterações na retina atingiram maiores valores de FC (FC máxima) durante o exercício, além de terem também um aumento maior da FC em resposta ao exercício em relação à FC basal de repouso ( $\Delta$ FC pico), quando comparados com aqueles que apresentaram RD. Da mesma maneira, o  $\Delta$ FC recuperação em dois e 04 minutos também foi maior naqueles que não tinham RD.

Considerando as medidas da pressão arterial durante o exercício, os pacientes com RD apresentaram valores mais elevados da pressão arterial sistólica e diastólica no repouso, e houve também um incremento maior da pressão sistólica até o pico do exercício ( $\Delta$ PAS pico). Não houve diferença no número de METs atingidos pelos dois grupos. Os valores referentes ao teste ergométrico em pacientes com e sem RD encontram-se na Tabela 1.

Quando estratificamos os pacientes pelos diferentes graus de RD, observamos que pacientes com a forma RD não proliferativa (RDNP) leve apresentaram maior  $\Delta$ FC pico que aqueles com RDNP moderada; pacientes sem RD apresentaram maior  $\Delta$ FC pico que aqueles com RDNP moderada e RD proliferativa. Ainda, pacientes sem RD apresentaram maior FC máxima, maior  $\Delta$ FC 2 min e maior  $\Delta$ FC 4 min que aqueles com RD proliferativa.

Os pacientes com nefropatia diabética apresentaram maior duração do DM por ocasião do TE que aqueles sem nefropatia ( $11,4 \pm 7,8$  vs  $23,4 \pm 11,3$  anos; *p* < 0,01). Valores mais elevados de triglicérides e creatinina também apresentaram associação com essa complicação. A prevalência de HAS foi maior naqueles pacientes com nefropatia (34% vs 73,1%; *p* = 0,04), sem que houvesse diferença em relação a sexo e tabagismo. Nesta comparação, não encontramos diferença no controle glicêmico nos pacientes com nefropatia ( $8,15\% \pm 1,9$  vs  $8,7\% \pm 1,7$ ; *p* = 0,38). Indivíduos sem ND também apresentaram maior  $\Delta$ FC pico, maior FC máxima e maior  $\Delta$ FC repouso em dois e 04 minutos. Neste caso, encontramos um  $\Delta$ PAD repouso em dois e 04 minutos significativamente maior entre os pacientes sem nefropatia, achado este que não havia sido observado em relação à retinopatia. Novamente, o número de METs atingido foi muito semelhante entre os grupos (Tabela 2).

Realizamos uma regressão logística com controle para os possíveis fatores de confusão a fim de verificar se os achados da variação do cronotropismo anteriormente associados com RD permaneceriam estatisticamente significativos. Após o controle para presença de HAS e tempo de DM, os  $\Delta$ FC recuperação em dois e 04 minutos, FC máxima e o  $\Delta$ FC pico permaneceram significativamente associados à retinopatia; a  $\Delta$ PAS pico perdeu a significância após esse ajuste (Tabela 3).

Em relação à ND, a análise foi feita também com controle para presença de HAS e duração do DM. Apenas o  $\Delta$ FC recuperação em dois e 04 minutos apresentou significância estatística nessa análise (Tabela 4).

**Tabela 1 - Características clínicas e laboratoriais de pacientes sem e com retinopatia**

	Presença de Retinopatia Diabética		
	Não (n = 37)	Sim (n = 44)	p
Idade (anos)	37,8 ± 10,4	42,4 ± 10,2	0,062
Duração DM (anos)	11,4 ± 7,8	23,4 ± 11,3	<0,01
Sexo masculino (%)	62,50%	48,90%	0,237
Tabagismo (%)	21,40%	19,00%	0,937
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,6 ± 3,3	24,9 ± 3,5	0,52
Cintura (cm)	83,8 ± 8,5	84,3 ± 8,4	0,519
Hipertensão (n)	28,10%	59,10%	0,014
Colesterol total (mg/dl)	179,6 ± 42,7	178,9 ± 40,6	0,575
Colesterol HDL (mg/dl)	57,1 ± 14,9	58,5 ± 19,4	0,606
Triglicerídeos* (mg/dl)	1,92 ± 0,3	1,92 ± 0,3	0,902
HbA1c (%)	8,15 ± 1,9	8,7 ± 1,7	0,244
Creatinina* (mg/dl)	0,03 ± 0,09	0,05 ± 0,18	0,018
EUA* (µg/min)	0,94 ± 0,5	1,28 ± 0,7	0,033
PAS repouso (mmHg)	114,3 ± 18,2	125,2 ± 17,5	0,01
PAD repouso (mmHg)	74,5 ± 11,4	79,3 ± 9,7	0,048
FC repouso (bcm)	79,9 ± 14,5	84,3 ± 16,5	0,235
PAS máxima (mmHg)	175,7 ± 30,5	176,7 ± 30,6	0,89
PAD máxima (mmHg)	76,0 ± 12,8	80,1 ± 14,4	0,205
FC máxima (bcm)	173,5 ± 20,5	155,2 ± 23,4	0,01
DPAS pico (mmHg)	61,4 ± 22,1	50,6 ± 23,1	0,046
ΔPAD pico (mmHg)	2,0 ± 10,3	1,0 ± 8,4	0,637
ΔFC pico (bcm)	93,6 ± 23,7	72,5 ± 21,8	<0,01
DPAS 1 min (mmHg)	6,4 ± 18,1	2,4 ± 12,3	0,308
ΔPAD 1 min (mmHg)	4,5 ± 8,5	4,4 ± 7,5	0,611
ΔFC 1 min (bcm)	8,7 ± 14,4	10,4 ± 12,7	0,6
DPAS 2 min (mmHg)	27,8 ± 22,7	26,6 ± 20,2	0,799
ΔPAD 2 min (mmHg)	4,3 ± 8,5	4,4 ± 7,5	0,942
ΔFC 2 min (bcm)	53,6 ± 13,6	45,0 ± 15,5	0,017
ΔPAS 4 min (mmHg)	52,1 ± 24,0	43,6 ± 29,1	0,194
ΔPAD 4 min (mmHg)	5,3 ± 10,1	3,7 ± 8,6	0,493
ΔFC 4 min (bcm)	69,1 ± 15,7	54,7 ± 15,7	<0,01
METs	11,5 ± 2,8	11,5 ± 10,9	0,998

Valores apresentados em média ± desvio-padrão. Os valores referentes aos triglicerídeos, creatinina e EUA (\*) foram log transformados. Valores p < 0,05 foram considerados estatisticamente significativos, após realização de teste t de Student para variáveis contínuas e qui-quadrado para as categóricas. HbA1c - hemoglobina glicosilada, EUA - excreção urinária de albumina, PAS - pressão arterial sistólica, PAD - pressão arterial diastólica, FC - frequência cardíaca, MET - equivalentes metabólicos. Δ pico - diferença entre valores de pico de exercício e de repouso, Δ 1 min - diferença entre valores de pico de exercício e após 1 minuto de recuperação, Δ 2 min - diferença entre valores no pico de exercício e após 2 minutos de recuperação, Δ 4 min - diferença entre valores no pico de exercício e após 4 minutos de recuperação.

**Tabela 2 - Características clínicas e laboratoriais de pacientes sem e com nefropatia**

	Presença de Nefropatia Diabética		
	Não (n = 54)	Sim (n = 27)	p
Idade (anos)	40,1 ± 9,7	41,7 ± 11,4	0,515
Duração DM (anos)	11,4 ± 7,8	23,4 ± 11,3	<0,01
Sexo masculino (%)	53,70%	55,60%	0,875
Tabagismo (%)	11,80%	34,80%	0,065
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	83,5 ± 8,0	85,0 ± 8,9	0,743
Cintura (cm)	24,9 ± 3,0	24,4 ± 3,7	0,815
Hipertensão (%)	34%	73,10%	0,04
Colesterol total (mg/dl)	180,7 ± 35,7	175,3 ± 49,2	0,945
Colesterol HDL (mg/dl)	58,4 ± 17,3	56,3 ± 17,3	0,747
Triglicerídeos* (mg/dl)	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,3	0,01
HbA1c (%)	8,15 ± 1,9	8,7 ± 1,7	0,38
Creatinina* (mg/dl)	0,02 ± 0,09	0,11 ± 0,22	0,19
EUA* (µg/min)	0,9 ± 0,2	1,8 ± 0,7	<0,01
PAS repouso (mmHg)	118,8 ± 16,1	125,2 ± 21,7	0,139
PAD repouso (mmHg)	76,7 ± 9,4	79,5 ± 13,3	0,212
FC repouso (bcm)	82,2 ± 15,9	84,4 ± 15,7	0,561
PAS máxima (mmHg)	176,0 ± 28,5	174,3 ± 33,0	0,815
PAD máxima (mmHg)	77,8 ± 10,5	79,3 ± 18,3	0,642
FC máxima (bcm)	168,0 ± 18,6	148,9 ± 32,9	0,01
DPAS pico (mmHg)	57,2 ± 22,2	47,5 ± 25,4	0,087
ΔPAD pico (mmHg)	1,9 ± 8,9	0,1 ± 11,6	0,393
ΔFC pico (bcm)	85,9 ± 22,5	67,0 ± 26,6	<0,01
DPAS 1 min (mmHg)	4,3 ± 15,8	2,8 ± 12,4	0,68
ΔPAD 1 min (mmHg)	4,6 ± 9,9	2,1 ± 3,8	0,115
ΔFC 1 min (bcm)	11,0 ± 13,9	7,6 ± 11,4	0,298
ΔPAS 2 min (mmHg)	28,1 ± 20,4	24,0 ± 23,4	0,431
ΔPAD 2 min (mmHg)	6,1 ± 10,6	1,5 ± 4,1	0,02
ΔFC 2 min (bcm)	52,2 ± 14,8	38,8 ± 12,8	<0,01
ΔPAS 4 min (mmHg)	48,5 ± 25,3	40,9 ± 31,8	0,263
ΔPAD 4 min (mmHg)	6,1 ± 10,6	1,5 ± 4,1	<0,01
ΔFC 4 min (bcm)	64,9 ± 15,1	50,0 ± 17,7	<0,01
METs	10,8 ± 2,6	12,4 ± 14,0	0,554

Valores apresentados em média ± desvio-padrão. Os valores referentes aos triglicerídeos, à creatinina e à EUA (\*) foram log transformados. Valores p < 0,05 foram considerados estatisticamente significativos, após realização de teste t de Student para variáveis contínuas e qui-quadrado para as categóricas. HbA1c - hemoglobina glicosilada, EUA - excreção urinária de albumina, PAS - pressão arterial sistólica, PAD - pressão arterial diastólica, FC - frequência cardíaca, MET - equivalentes metabólicos. Δ pico - diferença entre valores de pico de exercício e de repouso, Δ 1 min - diferença entre valores de pico de exercício e após 1 minuto de recuperação, Δ 2 min - diferença entre valores no pico de exercício e após 2 minutos de recuperação, Δ 4 min - diferença entre valores no pico de exercício e após 4 minutos de recuperação.

**Tabela 3 - Razão de chances para a presença de retinopatia**

	Razão de chances para a presença de retinopatia		
	RC	IC 95%	p
$\Delta$ FC pico *	0,95	0,92 - 0,99	0,01
$\Delta$ FC 2 min**	0,94	0,90 - 0,99	0,03
$\Delta$ FC 4 min***	0,91	0,86 - 0,96	0,002
FC máxima****	0,95	0,92 - 0,99	0,04
$\Delta$ PAS pico	0,99	0,95 - 1,01	0,25

RC - razão de chances. IC 95% - intervalo de confiança de 95%.  $\Delta$ FC pico - diferença entre a FC no pico de exercício e no repouso,  $\Delta$ FC 2 min - diferença entre a FC no pico de exercício em após 2 minutos de recuperação,  $\Delta$ FC 4 min - diferença entre a FC no pico de exercício e após 4 minutos de recuperação, FC máxima - FC no pico de exercício,  $\Delta$ PAS pico - diferença entre a PAS no pico de exercício e no repouso. Valores  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. Análise controlada para os seguintes fatores de confusão: tempo de DM e presença de HAS. \*Duração DM: 1,22 (1,08 - 1,37),  $p = 0,001$ ; HAS: 1,92 (0,47 - 7,84),  $p = 0,36$ . \*\*Duração DM: 1,24 (1,10 - 1,40),  $p < 0,001$ ; HAS: 2,53 (0,66 - 9,64),  $p = 0,17$ . \*\*\*Duração DM: 1,27 (1,11 - 1,45),  $p < 0,001$ ; HAS: 2,0 (0,46 - 9,00),  $p = 0,34$ . \*\*\*\*Duração DM: 1,21 (1,09 - 1,36);  $p < 0,001$ ; HAS: 2,14 (0,55 - 8,25),  $p = 0,26$ .

**Tabela 4 - Razão de chances para a presença de nefropatia**

	Razão de chances para a presença de nefropatia		
	RC	IC 95%	p
$\Delta$ FC pico	0,98	0,95 - 1,00	0,10
$\Delta$ FC 2 min*	0,92	0,88 - 0,97	0,004
$\Delta$ FC 4 min**	0,94	0,90 - 0,98	0,01
FC máxima	0,97	0,94 - 1,00	0,12
$\Delta$ PAD 2 min	0,92	0,83 - 1,01	0,08
$\Delta$ PAD 4 min	0,91	0,83 - 1,00	0,07

RC - razão de chances. IC 95% - intervalo de confiança de 95%.  $\Delta$ FC pico - diferença entre a FC no pico de exercício e no repouso,  $\Delta$ FC 2 min - diferença entre a FC no pico de exercício em após 2 minutos de recuperação,  $\Delta$ FC 4 min - diferença entre a FC no pico de exercício e após 4 minutos de recuperação, FC máxima - FC no pico de exercício,  $\Delta$ PAD 2 min - diferença entre a PAD no pico de exercício e após 2 minutos de recuperação,  $\Delta$ PAD 4 min - diferença entre a PAD de pico e após 4 minutos de recuperação. Valores  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. Análise controlada para os seguintes fatores de confusão: tempo de DM e presença de HAS. \*Duração DM: 1,00 (0,94 - 1,08),  $p = 0,8$ ; HAS: 6,4 (1,64 - 24,9),  $p = 0,007$ . \*\*Duração DM: 1,00 (0,93 - 1,08),  $p = 0,81$ ; HAS: 5,45 (1,47 - 20,0),  $p = 0,01$ .

A diferença entre os valores da FC do pico de exercício para o repouso basal mostrou correlação negativa com a pressão arterial sistólica (PAS) diurna e noturna nos 67 pacientes da amostra que realizaram monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) ( $r = -0,367$ ,  $p = 0,003$ ;  $r = -0,412$ ,  $p = 0,001$ , respectivamente). Da mesma maneira, a diferença entre a FC no pico de exercício e após 04 minutos de recuperação também apresentou correlação negativa com a PAS diurna e noturna em tais pacientes ( $r = -0,329$ ,  $p = 0,009$ ;  $r = -0,359$ ,  $p = 0,004$ , respectivamente).

## Discussão

Uma resposta cronotrópica cardíaca inadequada à atividade física sugere fortemente disfunção vagal<sup>20</sup>. Pacientes

com diabete e disautonomia cardíaca reconhecidamente têm uma tolerância reduzida ao exercício e menor variabilidade da FC em diversas situações<sup>4</sup>. Kramer e cols.<sup>6</sup> observaram a associação entre baixa resposta da FC ao exercício físico com a presença de RD em um grupo de pacientes com DM1 e DM2. Nesse mesmo estudo, a variabilidade no TE apresentou correlação significativa com a variabilidade da FC em testes padrões para NAC<sup>6</sup>. Nossos dados confirmaram os achados de Kramer; a presença de RD foi associada à menor variação da FC no TE, e adicionalmente encontramos o mesmo achado para a nefropatia. A menor recuperação da FC, no segundo e 4º minutos de repouso após o término do TE, apresentou significativa associação com a presença de nefropatia. O fato de o aumento da FC do basal até o pico de exercício ter demonstrado associação apenas com a retinopatia, e não com nefropatia, pode dever-se à maior prevalência de retinopatia em nossa amostra de pacientes.

A associação entre NAC e nefropatia já foi demonstrada previamente em pacientes com diabete<sup>9-12,20,21</sup>, entretanto, foram utilizados métodos mais complexos para a detecção de neuropatia autonômica. A presença de NAC também está relacionada à menor redução da pressão arterial noturna em pacientes com DM1<sup>20,21</sup>. Tal fato nos permite considerar a menor variabilidade pressórica durante o ciclo sono-vigília em pacientes com neuropatia autonômica como um dos possíveis mecanismos fisiopatogênicos para a maior prevalência de nefropatia nestes indivíduos. Em nossa amostra, observamos que um menor aumento da FC durante o exercício e uma menor redução da FC após 04 minutos do término do exercício correlacionaram-se com medidas maiores de PAS durante o dia e a noite naqueles pacientes que realizaram MAPA. Uma análise mais detalhada destes achados pode futuramente contribuir para o melhor entendimento da relação entre NAC e complicações microvasculares.

Dentre as limitações do nosso estudo, podemos citar o pequeno tamanho da amostra e o delineamento transversal. Essa última impede-nos de estabelecer relações de causa e efeito entre as variáveis e de conhecer melhor a interferência de fatores de risco prévios sobre os desfechos (p.ex., controle glicêmico inadequado e complicação microvascular). Esperamos corrigir tais limitações através de uma ampliação da amostra e da realização de uma análise prospectiva desses pacientes.

A vantagem da utilização do TE para avaliação de NAC é que se trata de um método diagnóstico frequentemente utilizado para outras finalidades na atenção médica a pacientes com DM. A observação cuidadosa dos dados fornecidos pelo exame, especialmente a variação da FC, enriquece a avaliação do paciente, permitindo suspeitar da presença de neuropatia autonômica e reconhecer pacientes com maior risco para complicações microvasculares. Isso pode ampliar as informações clinicamente relevantes obtidas quando o paciente já realizou o exame, mesmo que este não seja realizado especificamente com esta indicação. Desta forma, se utilizado corretamente, seria possível reconhecer precocemente as alterações autonômicas cardíacas, já que os testes específicos para NAC não são rotineiramente realizados pela maioria dos médicos clínicos por sua complexidade de realização.

A relevância deste achado evidencia-se não apenas pela sintomatologia envolvida com tal condição, mas também

pelo maior risco vascular já reconhecido nesses pacientes. Assim, aqueles pacientes, nos quais fossem identificadas as alterações sugestivas de disfunção autonômica, mesmo que iniciais, deveriam ser mais atentamente investigados para complicações microvasculares e ter seus fatores de risco modificáveis, como pressão arterial e controle glicêmico, mais rigidamente controlados.

## Conclusão

Alteração do cronotropismo cardíaco avaliado por TE representa manifestação de NAC e está associada à presença de complicações microvasculares, mais especificamente RD e ND. Estudos adicionais são necessários para saber quais são os valores de variação da FC que podem indicar risco aumentado para a presença ou desenvolvimento dessas complicações.

## Referências

1. Ko SH, Park SA, Cho JH, Song KH, Yoon KH, Cha BY, et al. Progression of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1832-6.
2. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352(4):341-50.
3. 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):e24-31.
4. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
5. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1895-901.
6. Kramer CK, Leitão CB, Azevedo MJ, Valiatti FB, Rodrigues TC, Canani LH, et al. Diabetic retinopathy is associated with early autonomic dysfunction assessed by exercise-related heart rate changes. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(12):1110-5.
7. Pecis M, Azevedo MJ, Moraes RS, Ferlin EL, Gross JL. Autonomic dysfunction and urinary albumin excretion rate are associated with an abnormal blood pressure pattern in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000;23(7):989-93.
8. Garcia C, Mayaudon H, Bordier L, Le Berre JP, Dupuy O, Bauduceau B. Modifications of 24-h blood pressure profile associated with reduction of the heart rate variability in type 1 diabetic patients. *Arch Mal Coeur Vais*. 2007;100(8):699-703.
9. Bilal N, Erdogan M, Ozbek M, Cetinkalp S, Karadeniz M, Ozgen AG, et al. Increasing severity of cardiac autonomic neuropathy is associated with increasing prevalence of nephropathy, retinopathy, and peripheral neuropathy in Turkish type 2 diabetics. *J Diabetes Complications*. 2008;22(3):181-5.
10. Chen HT, Lin HD, Won JG, Lee CH, Wu SC, Lin JD, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy, autonomic symptoms and diabetic complications in 674 type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82(2):282-90.
11. Forsén A, Kangro M, Sterner G, Norrgren K, Thorsson O, Wollmer P, et al. A 14-year prospective study of autonomic nerve function in Type 1 diabetic patients: association with nephropathy. *Diabet Med*. 2004;21(8):852-8.
12. Maguire AM, Craig ME, Craighead A, Chan AK, Cusumano JM, Hing SJ, et al. Autonomic nerve testing predicts the development of complications: a 12-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2007;30(1):77-82.
13. 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(2):334-9.
14. Leeper NJ, Dewey FE, Ashley EA, Sandri M, Tan SY, Hadley D, et al. Prognostic value of heart rate increase at onset of exercise testing. *Circulation*. 2007;115(4):468-74.
15. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1980-7.
16. Rodrigues TC, Pecis M, Canani LH, Schreiner L, Kramer CK, Biavatti K, et al. Characterization of patients with type 1 diabetes mellitus in southern Brazil: chronic complications and associated factors. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(1):67-73.
17. Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Haertley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards: a statement for health care professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation*. 1995;91(2):580-615.
18. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28(1):164-76.
19. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
20. Monteagudo PT, Nóbrega JC, Cezarini PR, Ferreira SR, Kohlmann O Jr, Ribeiro AB, et al. Altered blood pressure profile, autonomic neuropathy and nephropathy in insulin-dependent diabetic patients. *Eur J Endocrinol*. 1996;135(6):683-8.
21. Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Barini A, Frontoni S, Menzinger G. Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile, and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care*. 1994;17(6):578-84.