

Programa de Pós-graduação em Fisioterapia

**ANÁLISE DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA EM REPOUSO E
EM RESPOSTA AO *TILT TEST* ATIVO EM CRIANÇAS COM
DIABETES TIPO 1**

Aluna: Thais Roque Giacon

Presidente Prudente

2015

Programa de Pós-graduação em Fisioterapia

**ANÁLISE DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA EM REPOUSO E
EM RESPOSTA AO *TILT TEST* ATIVO EM CRIANÇAS COM
DIABETES TIPO 1**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP, campus de Presidente Prudente, para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.

Mestranda: Thais Roque Giacon

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Marques Vanderlei

Presidente Prudente

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Giacon, Thais Roque.

G357a Análise da modulação autonômica em repouso e em resposta ao *Tilt Test* ativo em crianças com diabetes tipo 1 / Thais Roque Giacon. - Presidente Prudente : [s.n], 2015

85 f.

Orientador: Luiz Carlos Marques Vanderlei

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências e Tecnologia

Inclui bibliografia

1. Diabetes mellitus tipo 1. 2. Crianças. 3. Sistema Nervoso Autônomo. I. Vanderlei, Luiz Carlos Marques. II. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências e Tecnologia. III. Título.

BANCA EXAMINADORA

Luiz Carlos Marques Vanderlei

PROF. DR. LUIZ CARLOS MARQUES VANDERLEI
(ORIENTADOR)

Diego

PROF. DR. DIEGO GIULLIANO DESTRO CHRISTOFARO
(FCT/UNESP)

Ana Clara Campagnolo Real Gonçalves

PROFA. DRA. ANA CLARA CAMPAGNOLO REAL GONÇALVES

Thais R. Giaccon

THAIS ROQUE GIACON

PRESIDENTE PRUDENTE, 11 DE DEZEMBRO DE 2015.

RESULTADO: Aprovado

Dedicatória

Dedico esta dissertação àqueles que sempre estiveram do meu lado e que são meus maiores exemplos na vida, aos meus pais Mara e Luiz Sérgio e a minha avó, Filda.

Agradecimientos

Essa foi uma caminhada na qual encontrei muitos obstáculos e devido a isto muitos são os que contribuíram para este momento.

Assim primeiramente eu agradeço a Deus por tudo o que Ele proporciona em minha vida e por ser sempre a minha fortaleza tanto nos momentos de fraqueza assim como nas vitórias.

Agradeço aos meus pais Mara e Sérgio, que sempre me apoiaram e me estimularam a dar o melhor de mim em todas as situações me ensinando o valor do amor, da amizade, da paciência, da compreensão e da determinação. Vocês serão meus eternos exemplos de vida e é por vocês que eu tenho vontade de me tornar uma pessoa cada vez melhor.

Ao meu querido irmão Juninho que é um anjo que Deus enviou para cuidar de mim por toda a vida agradeço de coração toda a preocupação e o incentivo que sempre oferece. Admiro muito você pela pessoa que você vem se tornando.

A minha avó Filda que me ensina todo dia o sentido da palavra família pois com todo o seu amor cuida e se preocupa com todos mesmo estando no momento da vida em que nós temos que nos preocupar com ela. A você, minha avó, minha eterna gratidão, admiração e carinho.

Ao meu mestre Prof Dr Luiz Carlos agradeço por me ensinar a me superar cada dia mais acreditando no meu potencial. E acredito que nesses quase seis anos de caminhada foi o responsável por grande parte do que me tornei hoje. Só posso dizer a você Professor, o meu muito obrigada por toda oportunidade e confiança que foram depositadas em mim. Você me ensinou muito mais do que ser

uma Fisioterapeuta ou uma Professora você me ensinou que nada disso tem sentido se juntos não vierem o amor e a humildade.

Agradeço as meninas do laboratório de Fisiologia do Estresse por toda a amizade e paciência ao longo dessa longa caminhada. Em especial, as que estiveram lado a lado comigo durante esta trajetória me apoiando, me ouvindo e ajudando: Anne, Laís, Luana, Rayana, Alíne Lima, Alíne Bernardo e Thais Cabral.

E não me esquecendo, agradeço a Natália que mais que uma parceira de graduação, especialização e mestrado, é uma grande amiga. A vocês, meu muito obrigada por estar do meu lado todos esses anos, perto ou do outro lado do mundo.

Agradeço ainda a quem neste ano esteve todos os momentos do meu lado a quem mesmo sem obrigação me ajudou a enfrentar todos os medos e dificuldades durante este esse processo. A vocês, João Lucas, minha gratidão pela pessoa que você tem sido para mim.

Agradeço a Natixa e a Dani, pelo companheirismo e pela amizade ao longo deste ano, além disso, a Pamela que viveu comigo metade deste processo e que mesmo de longe eu sei que me apoia. Agradeço também as minhas eternas Maria Júlia, Naiana, Bruna e Marina que independente da distância fizeram parte deste processo e dessa conquista.

Posso também dizer meu muito obrigada as minhas eternas amigas Maria Eduarda, Gisela e Juliana, as minhas primas irmãs Carolinne, Rafaela e Dayane, à vocês, minha gratidão por torcerem sempre pelo meu sucesso e me apoiarem em todas as minhas decisões.

Agradeço a Prof Dra Francis pelo auxílio que deu neste trabalho e por me fornecer a melhor fonte para encontrar as crianças diabéticas. Ao Prof Dr Diego pela grande ajuda disponibilidade e atenção na elaboração dos resultados dessa tese.

Por fim agradeço ao Hospital Regional de Presidente e em especial a sua endocrinologista a Dra Cristiane e a assistente social Janaina.

E a todos aqueles que não foram citados mas de alguma forma torcem por mim e me apoiam meu muito obrigada!

Desta forma só tenho motivos para agradecer por todas essas pessoas especiais que estiveram junto a mim nessa caminhada e dizer que todo o apoio só me fortaleceu. Saibam que esta é apenas uma etapa a caminhada só está começando!

Epigrafe

"Se humilde para evitar o orgulho, mas voa alto para alcançar a sabedoria."

Santo Agostinho.

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	15
2. Resumo.....	17
3. Abstract.....	20
4. Introdução.....	23
A. Artigo 1.....	30
B. Artigo 2.....	51
5. Conclusão.....	77
6. Referências.....	79
7. Anexo.....	84

Este é um modelo alternativo de dissertação e contempla a pesquisa intitulada: **Análise da modulação autonômica em repouso e em resposta ao *Tilt Test* ativo em crianças com diabetes tipo 1**, realizada no Laboratório de Fisiologia do Estresse da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP.

Em concordância com as normas do modelo alternativo do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, a presente dissertação está dividida da seguinte forma:

- Introdução, contendo a contextualização do tema pesquisado;
- Artigo I: Giacon TR e Vanderlei LCM. Influência da diabetes mellitus tipo 1 na função autonômica de crianças: análise por meio dos índices geométricos, que foi submetido para análise ao periódico: *Revista de Crescimento e Desenvolvimento Humano* – Qualis: B1.
- Artigo II: Giacon TR e Vanderlei LCM. Impacto da diabetes tipo 1 em crianças sobre a modulação autonômica em repouso e em resposta ao *Tilt Test* ativo, que será submetido para análise ao periódico: *Diabetes Research and Clinical Practice* – Qualis: A2.
- Conclusões, obtidas por meio da pesquisa realizada; e
- Referências da Introdução, cujo formato é recomendado pelo Comitê Internacional de Editores de Jornais Médicos (ICMJE – *Internacional Committe of Medical Journal Editours*), para apresentação das fontes utilizadas na redação da introdução.

Ressalta-se que os artigos estão formatados e apresentados conforme as normas para apresentação da dissertação, porém foram ou serão submetidos de acordo com as normas de cada periódico, cujos *links* para acesso as normas estão no anexo.

Introdução: A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tem sido apontada como o distúrbio endócrino mais comum entre as crianças, apresentando como uma de suas complicações mais frequente a disfunção autonômica diabética, portanto é fundamental identificar e prevenir as alterações induzidas pela DM1 no sistema nervoso autônomo. **Objetivos:** 1) Estudar em crianças com DM1 a modulação autonômica, por meio dos índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) obtidos pelos índices geométricos (RRtri, TINN e plot de Poincaré). 2) Analisar a resposta da modulação autonômica de crianças com DM1 induzidas pela realização do *Tilt Test* ativo e estudar nessas crianças a modulação autonômica, por meio de índices de VFC, considerando como ajuste sexo, idade, raça, porcentagem de gordura corporal e glicemia casual. **Métodos:** Foram analisados dados de crianças com idade entre 7 a 15 anos, as quais foram divididas em dois grupos, com diagnóstico de DM1 e sem a patologia. O protocolo experimental foi desenvolvido em duas etapas: na primeira foram coletados: peso, altura, percentual de gordura, frequência cardíaca, pressão arterial e glicemia casual. Na segunda etapa foi realizada a análise da modulação autonômica. Para isso foi captada a frequência cardíaca batimento a batimento das crianças por meio de um cardiofrequencímetro na posição supina por 30 minutos e após durante 10 minutos para a realização do *Tilt Test* ativo. Foram calculados os índices de VFC no domínio do tempo, os estatísticos e os geométricos, e no domínio da frequência. Para cumprir com o primeiro objetivo, utilizou-se para a análise dos dados o Teste t de *Student* para dados não pareados ou teste de *Mann-Whitney* dependendo da normalidade dos dados. Enquanto que, para atingir o segundo objetivo foi utilizada a Análise de Covariância para comparação entre grupos e Anova para comparar os efeitos do *Tilt Test* ativo, seguida de pós teste de *Bonferroni*. Esses dados foram ajustados por

idade, sexo, raça, percentual de gordura e glicemia casual. Todos os testes foram realizados com nível de significância de 5%. **Resultados:** Crianças diabéticas apresentaram redução dos índices geométricos RRtri (12,35 vs 16,13), TINN (230 vs 325), SD1 (24,95 vs 36,4) e SD2 (76,22 vs 100,39). Na análise qualitativa do *plot* de Poincaré as crianças com DM1 apresentaram uma figura com menor dispersão dos intervalos RR. Além disso, as crianças com DM1 apresentaram redução de SDNN (50,4 vs 75,2), RMSSD (38,7 vs 57,6) e LFms² (693,6 vs 1874,6) e durante a realização do *Tilt Test* ativo as crianças de ambos os grupos apresentaram uma redução do SDNN, RMSSD e do LFms² em comparação com o repouso, sendo que essa resposta foi menos acentuada no grupo diabético. **Conclusão:** Conclui-se que crianças diabéticas apresentam alterações autonômicas caracterizadas por redução da variabilidade global e da atividade parassimpática. A realização do *Tilt Test* ativo mostrou que crianças de ambos os grupos apresentaram uma ativação simpática e uma redução da atividade parassimpática, sendo que esta resposta foi menos acentuada nas crianças diabéticas.

Abstract

Introduction: The type 1 diabetes (T1D) has been identified as one of the most common diseases in childhood, which diabetic autonomic dysfunction is a frequent complication. Therefore is important to identify and prevent the autonomic complications induced by T1D. **Objective:** 1) Evaluate the autonomic modulation in children with T1D, using heart rate variability (HRV) obtained by geometric indexes (RRtri, TINN e Poincare plot). 2) Analyze the autonomic modulation response of children with T1D induced by active Tilt Test, by indexes of HRV, considering sex, age, ethnicity, body fat percentage and glycaemia casual. **Methods:** Two groups of children with age between 7 to 15 years old divided by diagnostic of T1D and without the disease were analyzed. The experimental protocol was developed in two steps: in the first one were evaluated the personal data, weight, height, body fat percentage, heart rate, blood pressure and glycaemia casual. In the second step was realized the analysis of autonomic modulation. The heart rate was obtained beat to beat through the heart rate monitor in supine position by 30 minutes and after during the active Tilt Test. The indexes of HRV were calculated in the time domain by statistics and geometric methods, and also in the frequency domain. The first objective was fulfilled using T Student Test analysis, or Mann-Whitney test for unpaired data. To achieve the second objective the Analysis of Covariance for comparison between groups and Anova for compare the effect of active Tilt Test, followed on posttest of Bonferroni were used. This data were adjusted for age, sex, ethnicity, body fat percentage and glycaemia casual. The statistical significance was set as 5% for all test. **Results:** The diabetic children were characterized by reduction of geometric indexes RRtri (12,35 vs 16,13), TINN (230 vs 325), SD1 (24,95 vs 36,4) and SD2 (76,22 vs 100,39). In the quantitative analysis of Poincare *plot* the children with T1D presented the figure with less dispersion of intervals RR. Furthermore, reduction of SDNN (50,4 vs 75,2),

RMSSD (38,7 vs 57,6) and LFms² (693,6 vs 1874,6) were also identified in children with T1D and during the active Tilt Test both groups of children presented reduction of SDNN, RMSSD and LFms² in comparison with the rest condition, and this response was smaller in the diabetic group. **Conclusion:** The diabetic children presented autonomic alteration characterized by reduction of global variability and parasympathetic activity. The active Tilt Test shown that children of both groups presented a sympathetic activation and a reduction of parasympathetic activity, and this response was smaller in diabetics children.

A diabetes mellitus (DM) é considerada um grave problema de saúde pública, devido ao aumento de sua prevalência, morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento¹. Atualmente estima-se que existam 382 milhões de indivíduos com DM no mundo, sendo 11,9 milhões no Brasil².

A incidência de DM na infância tem aumentado com o decorrer dos anos e a DM tipo 1 (DM1) vem sendo apontada como uma das doenças não transmissíveis mais comum nesta fase^{3,4}. No mundo, estima-se que 500 mil crianças menores de 15 anos apresentem DM1 e no Brasil registra-se uma população de 31 mil crianças com diagnóstico da patologia³.

A DM1 é uma doença autoimune que resulta da destruição das células beta do pâncreas por uma alteração genética que causa a deficiência na secreção da insulina^{5,6} e os pacientes que apresentam a DM1 dependem da insulino terapia⁶. Os sintomas associados a DM1 caracterizam-se por sede, poliúria, visão turva e perda de peso⁵ e os portadores de DM1 apresentam como uma das complicações agudas mais preocupantes a hipoglicemia grave e a cetoacidose diabética, acarretada pela falta da insulina⁷. Além disso, o diabético pode ter elevada prevalência de complicações micro e macrovasculares, decorrentes da falta de controle glicêmico e pressórico⁸, e podem apresentar disfunção e falência de vários órgãos desencadeando nefropatia, neuropatia, retinopatia e a disfunção autonômica diabética que pode causar desde pequenos distúrbios até uma doença progressiva^{8,9}.

A neuropatia autonômica diabética (NAD) é uma das complicações mais comuns da DM1, podendo afetar qualquer sistema orgânico, mas em geral acomete inicialmente o sistema cardiovascular, desencadeando a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC)^{10,11}, a qual geralmente se manifesta como

taquicardia em repouso, intolerância ao exercício, hipotensão ortostática e prejudicada variabilidade da frequência cardíaca (VFC), influenciando de forma importante a taxa de mortalidade de indivíduos diabéticos^{12,13}.

Essa condição de desequilíbrio do sistema nervoso autônomo (SNA) pode representar um fator negativo importante, já que o funcionamento autonômico controla parte das funções internas do corpo e, nesse sentido, merece atenção. Assim, estudar a dinâmica desse sistema pode gerar conhecimentos de como as neuropatias são instaladas e de que forma podem alterar os ramos simpático e parassimpático^{11,13,14}.

Uma das formas de avaliar o comportamento autonômico é a VFC¹⁴, tal técnica descreve as oscilações dos intervalos entre os batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR) e fornece informações sobre o diagnóstico e prognóstico de diversas doenças^{14,15}. A VFC tem sido convencionalmente analisada por meio dos métodos lineares, nos domínios do tempo e da frequência, e métodos não lineares¹⁵. Os métodos lineares medem a magnitude global das flutuações dos intervalos RR em torno de seu valor médio ou a magnitude das flutuações em algumas frequências de vibração pré-determinadas^{15,16}, enquanto que, os métodos não lineares são caracterizados pela Teoria do Caos, que descreve os elementos manifestando seus comportamentos que dificilmente se repetem e são extremamente sensíveis às condições iniciais, mas apesar de tudo são determinísticos^{15,16}.

As análises no domínio de tempo medem cada intervalo RR normal durante determinado intervalo de tempo e por meio de métodos estatísticos ou geométricos, calculam os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos. Os índices estatísticos, no domínio do tempo, são: SDNN, SDANN,

SDNNi, RMSSD e pNN50¹⁵, enquanto que, pelos métodos geométricos, os quais convertem os intervalos RR em padrões geométricos e permitem analisar a VFC por meio das propriedades geométricas ou gráficas do padrão resultante, pode-se calcular os índices triangular (RRtri), interpolação triangular de histograma de intervalos NN (TINN) e os índices derivados do *plot* de Poincaré¹⁷. É importante ressaltar que o *plot* de Poincaré é considerado por alguns autores como um método não linear, representando a natureza de flutuações de séries temporais^{18,19,20}.

No domínio da frequência é utilizada a análise espectral, a qual envolve a decomposição de séries de intervalos RR consecutivos em uma soma de funções sinusoidais de diferentes amplitudes e frequências por meio do algoritmo de transformação de *Fourier* ou o modelo autorregressivo, sendo a variabilidade analisada em relação ao espectro de frequência em Hz de seus componentes. Os índices no domínio da frequência obtidos pela determinação dos intervalos RR correspondentes são: LF, HF, VLF e ULF¹⁵.

Associado a VFC os testes autonômicos são também utilizados para avaliação da modulação autonômica. Esses testes são baseados na aplicação de um estímulo e, sequencialmente, na observação da resposta fisiológica do órgão alvo de um reflexo autonômico conhecido, ou utilizando-se drogas que interfiram direta ou indiretamente sobre a atividade do SNA²¹. Como exemplos de teste autonômicos fisiológicos podemos citar, dentre outros: manobra de Valsalva, *Hand Grip*, realização de arritmia sinusal respiratória, *Cold Pressor* e o *Tilt Test*^{21,22}.

Deste o *Tilt Test* promove estímulo do SNA caracterizado por aumento da modulação simpática e inibição vagal, sendo que pode ser realizado de forma passiva ou ativa. O *Tilt Test* ativo é uma avaliação simples quando comparado com

o *Tilt Test* passivo e até com outros testes autonômicos, além de ser um método de baixo custo²³.

Assim, sabe-se que a VFC está alterada em muitas condições patológicas, devido a existência de um desequilíbrio entre os componentes simpático e parassimpático, como ocorre em indivíduos portadores de DM1^{14,24}. Nesses indivíduos, sabe-se que 20 a 36% apresentam NAC, contribuindo assim para uma alta taxa de mortalidade nestes pacientes²⁴.

Em crianças com DM1 poucos são os estudos que avaliam a modulação autonômica por meio da VFC²⁴⁻²⁷. Esses estudos avaliam a VFC por meio de índices no domínio do tempo e da frequência e indicam que crianças diabéticas apresentam alterações na VFC caracterizadas por redução da variabilidade global e da atividade parassimpática. Entretanto, não foram encontrados estudos analisando os índices geométricos e não lineares nesta população e os estudos não levam em consideração fatores que influenciam as alterações autonômicas como sexo²⁸, idade²⁹, raça³⁰, porcentagem de gordura corporal³¹ e glicemia²⁷.

Além disso, constata-se a importância de analisar o SNA de indivíduos diabéticos por meio de teste autonômico²², apesar de poucos serem os estudos que realizam esta técnica em crianças com DM1. Esses testes podem fornecer opções terapêuticas para o controle dos sintomas e prevenção do avanço da doença, sendo também uma forma de diagnosticar precocemente as alterações no SNA destes indivíduos²².

Para a fisioterapia, área carente de recursos instrumentais que possam fornecer medidas adequadas para avaliação de paciente e análise de resultados de terapêuticas aplicadas, o estudo de métodos de análise é fundamental do ponto de

vista clínico para permitir melhores condições de avaliação e identificação de comprometimentos na saúde em indivíduos que podem ser tratados pela fisioterapia, o que esperamos obter com o desenvolvimento desse projeto. Ademais, para a fisioterapia a identificação precoce de alterações autonômicas nessa população pode ser fundamental para o estabelecimento de estratégias educativas e preventivas, voltadas a incentivar essa população a executar atividades que minimizem o efeito das alterações autonômicas sobre o sistema cardiovascular.

Considerando o exposto acima, esta dissertação foi elaborada com o objetivo de estudar em crianças com DM1 a modulação autonômica, por meio de índices de VFC obtidos pelos índices geométricos (RRtri, TINN e *plot* de Poincaré), analisar a resposta da modulação autonômica dessas crianças antes e durante a realização do *Tilt Test* ativo e estudar nessas crianças a modulação autonômica, por meio de índices de VFC, nos domínios do tempo e da frequência, considerando sexo, idade, raça, porcentagem de gordura corporal e glicemia casual. Para cumprir com o objetivo proposto foi realizado um protocolo experimental, o qual proporcionou a elaboração de dois artigos científicos.

O primeiro deles foi intitulado: *Influência da diabetes mellitus tipo 1 na função autonômica de crianças: análise por meio dos índices geométricos*, o qual teve por objetivo estudar em crianças com DM1 a modulação autonômica, por meio de índices de VFC obtidos pelos métodos geométricos (RRtri, TINN e *plot* de Poincaré). Os resultados desse estudo sugerem que crianças diabéticas apresentam alterações autonômicas caracterizadas por redução da variabilidade global e da atividade parassimpática e que, os índices utilizados são eficazes para avaliação clínica de manifestações autonômicas da doença e acompanhamento de condutas terapêuticas realizadas nesses pacientes.

O segundo artigo intitulado: *Impacto da diabetes tipo 1 em crianças sobre a modulação autonômica em repouso e em resposta ao Tilt Test ativo*, teve por objetivo analisar a resposta da modulação autonômica de crianças com DM1 induzidas pela realização do *Tilt Test* ativo e estudar nessas crianças a modulação autonômica, por meio de índices de VFC, nos domínios do tempo e da frequência, considerando sexo, idade, raça, porcentagem de gordura corporal e glicemia casual. Os resultados permitiram concluir que a realização do *Tilt Test* ativo sugere que ambos os grupos apresentam uma ativação simpática e uma redução da atividade parassimpática, sendo que esta resposta é menos acentuada no grupo diabético, e que, essas crianças diabéticas apresentam redução da variabilidade global e da atividade parassimpática.

A seguir esses artigos serão apresentados na íntegra, conforme as normas para apresentação da dissertação, as quais foram definidas pelo Conselho de Curso do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da FCT/UNESP.

**INFLUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS TIPO 1 NA FUNÇÃO
AUTONÔMICA DE CRIANÇAS: ANÁLISE POR MEIO DOS ÍNDICES
GEOMÉTRICOS**

Thais Roque Giacon¹;Luiz Carlos Marques Vanderlei².

¹Programa de Pós Graduação em Fisioterapia. Faculdade de Ciências e Tecnologia
– FCT/UNESP, Presidente Prudente, SP, Brasil.

²Professor Doutor do Departamento de Fisioterapia. Faculdade de Ciências e
Tecnologia – FCT/UNESP, Presidente Prudente, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tem sido apontada como o distúrbio endócrino mais comum entre as crianças, apresentando como uma de suas complicações mais frequente a disfunção autonômica diabética, entretanto, pouco são os estudos que avaliam a modulação autonômica por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em crianças diabéticas. **Objetivos:** Estudar em crianças com DM1 a modulação autonômica, por meio dos índices da VFC obtidos pelos índices geométricos (RRtri, TINN e *plot* de Poincaré). **Métodos:** Foram analisados dados de 36 crianças, de ambos os sexos, as quais foram divididas em dois grupos, sendo 13 ($11,62 \pm 2,18$) com diagnóstico de DM1 e 23 ($11,04 \pm 1,02$) sem a patologia. Inicialmente foram coletados os dados pessoais, peso, altura, frequência cardíaca e pressão arterial. Posteriormente, para análise da modulação autonômica, a frequência cardíaca foi captada batimento a batimento por meio de um cardiofrequencímetro na posição supina por 30 minutos. Para análise da modulação autonômica foram calculados os índices geométricos (RRtri, TINN, *plot* de Poincaré). Teste t de *Student* para dados paramétricos ou o teste de *Mann-Whitney* para dados não paramétricos, com nível de significância de 5%, foram utilizados para comparação entre os grupos. **Resultados:** Os resultados obtidos apontam redução do RRtri (12,35 vs 16,13), TINN (230 vs 325), SD1 (24,95 vs 36,4) e SD2 (76,22 vs 100,39) nas crianças diabéticas. A razão SD1/SD2 foi semelhante entre os grupos. Na análise qualitativa do *plot* de Poincaré crianças com DM1 apresentaram uma figura com menor dispersão dos pontos quando comparado ao das crianças controle. **Conclusão:** A análise por meio dos índices geométricos sugere que crianças diabéticas apresentam redução da variabilidade global e da atividade parassimpática.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 1, Crianças, Sistema Nervoso Autônomo

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus tipo 1 (DM1), caracterizada por ser uma doença autoimune que resulta da destruição das células beta do pâncreas por uma alteração genética que causa a deficiência na secreção da insulina¹, está se tornando cada vez mais comum na infância, estimando-se que no mundo existam quase 500 mil crianças menores de 15 anos com a doença^{2,3}. A DM1 acarreta diversas complicações¹, sendo uma das mais comuns a neuropatia autonômica diabética, que em geral manifesta-se inicialmente no sistema cardiovascular, desencadeando a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC)^{4,5}.

A NAC pode representar um fator negativo importante, pois gera uma condição de desequilíbrio do sistema nervoso autônomo (SNA)⁵. Assim, estudar a dinâmica desse sistema pode gerar conhecimentos de como as neuropatias são instaladas e de que forma podem alterar os ramos simpático e parassimpático do SNA^{5,6}.

Uma das formas de avaliar o SNA é a variabilidade da frequência cardíaca (VFC)⁷, a qual descreve as oscilações dos intervalos entre os batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR) e fornece informações sobre o diagnóstico e prognóstico de diversas doenças^{7,8}. Dentre os métodos utilizados para a análise da VFC, encontram-se os métodos geométricos - índice triangular (RRtri), interpolação triangular de histograma de intervalos NN (TINN) e *plot* de Poincaré - os quais convertem os intervalos RR em padrões geométricos e permitem analisar a VFC por meio das propriedades geométricas ou gráficas do padrão resultante⁹.

RRtri e o TINN são calculados a partir da construção de um histograma de densidade dos intervalos RR normais, em que a duração dos intervalos RR é representada no eixo x e a frequência com que eles ocorrem no eixo y. A união dos

pontos das colunas do histograma forma uma figura semelhante a um triângulo do qual são extraídos estes índices^{10,11}.

O *plot* de Poincaré é considerado por alguns autores como um método não linear, representando a natureza de flutuações de séries temporais^{12,13,14}. Esse índice é construído pela plotagem de cada intervalo RR em função do próximo intervalo¹⁵, e sua análise pode ser feita de forma quantitativa por meio dos índices SD1, SD2 e SD1/SD2, ou qualitativamente por meio da análise da figura formada pelo seu atrator, a qual é útil para mostrar o grau de complexidade dos intervalos RR^{9,14}.

A VFC está alterada em muitas condições patológicas, devido a existência de um desequilíbrio entre os componentes simpático e parassimpático, como ocorre em indivíduos portadores de DM1^{5,7}. Os estudos indicam que nessa população ocorre uma redução da VFC global e da atividade vagal¹⁶.

Entretanto, poucos são os estudos que avaliam a modulação autonômica por meio da VFC em crianças diabéticas¹⁷⁻¹⁹ e os estudos encontrados avaliaram apenas a VFC por meio de índices nos domínios do tempo e da frequência¹⁷⁻²⁰, não sendo encontrados estudos que analisaram índices geométricos e não lineares nesta população.

Assim, com intuito de acrescentar elementos à literatura relacionados ao tema exposto, pretende-se, com este trabalho, estudar em crianças com DM1 a modulação autonômica, por meio de índices de VFC obtidos pelos métodos geométricos (RRtri, TINN e *plot* de Poincaré). Hipotetizamos que os índices de VFC obtidos por meio desses métodos possam identificar alterações na modulação autonômica de crianças com DM1.

MATERIAIS E MÉTODOS.

População.

Para a realização do presente estudo avaliou-se dados de 39 crianças de ambos os sexos, com uma faixa etária entre 7 a 15 anos. As crianças foram divididas em dois grupos: DM1 e controle. Para a definição do tamanho da amostra foi realizado o cálculo amostral baseado no índice RMSSD. A magnitude de diferença significativa assumida foi de 19 milissegundos (ms), considerando um desvio padrão de 16 ms, com risco alfa de 5% e beta de 80%, o tamanho amostral resultou em no mínimo 11 crianças em cada grupo.

Não foram incluídas neste estudo, crianças que apresentassem relato de pelo menos uma das seguintes características: uso de medicamentos que influenciassem a atividade autonômica do coração, como por exemplo, propranolol e atropina, infecções, doenças metabólicas, exceto o DM1, ou do sistema cardiorrespiratório conhecidas. Foram excluídas do estudo crianças que apresentaram séries de intervalos RR com erro maior que 5% e aquelas que apresentavam sobrepeso e obesidade.

O grupo diabético foi selecionado entre os pacientes atendidos pelo Hospital Regional de Presidente Prudente. Para essa seleção foram inicialmente disponibilizados pelo hospital 50 contatos telefônicos de crianças diabéticas, dessas 28 crianças foram excluídas pois não puderam participar do estudo, devido aos critérios de inclusão supracitados e também por não atenderem aos telefonemas ou se recusarem a realizar a coleta de dados. Das 22 crianças restantes 3 não compareceram as coletas e 3 foram excluídas por apresentarem erro maior que 5% na série de intervalos RR. Para formação do grupo controle foram recrutadas 30 crianças saudáveis obtidas no LAR Santa Filomena de Presidente Prudente. Destas

crianças 7 foram excluídas, 4 que apresentaram erro maior que 5% no traçado e 3 que apresentavam sobrepeso e obesidade.

O grupo com DM1 consistiu de 16 voluntários com diagnóstico médico de DM1 (11 meninos e 5 meninas) com tempo de diagnóstico da doença de $4,58 \pm 2,7$ anos, e o grupo controle de 23 crianças saudáveis (14 meninos e 9 meninas). O tratamento destas 16 crianças que compuseram a amostra era realizado somente com insulina.

As características dessas crianças (idade, peso, altura, índice de massa corpórea, pressão arterial e frequência cardíaca) podem ser visualizadas na tabela 01.

Todos os procedimentos desse estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética da Instituição (CAAE: 30935414.1.0000.5402/818.293) e as crianças e os responsáveis por essas foram devidamente informados sobre os procedimentos e objetivos deste estudo, e após concordarem, os responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e as crianças um termo de assentimento, constituindo a possível amostra.

Protocolo experimental.

Antes do início do procedimento experimental as crianças foram identificadas coletando-se as seguintes informações: idade, sexo, raça, possíveis sintomas e patologias apresentadas.

A coleta dos dados foi realizada em uma sala com temperatura entre 21°C e 23°C e umidade entre 40 e 60%. As crianças foram orientadas para não consumirem durante o período de 12 horas prévias à avaliação bebidas estimulantes do SNA como café, chá e achocolatados e não realizarem atividade física intensa,

no dia da avaliação, antes da avaliação autonômica elas foram instruídas a manter-se em silêncio e acordadas, em repouso com respiração espontânea por 30 minutos em decúbito dorsal.

Após a identificação das crianças verificou-se peso, altura, pressão arterial e frequência cardíaca (FC) e, em seguida, foi posicionado no terço distal do esterno da criança uma cinta de captação e, no punho, o receptor de FC Polar S810i (Polar, Finlândia) para captação da frequência cardíaca batimento a batimento. Após a colocação do equipamento a criança foi colocada em decúbito dorsal em um colchonete em repouso, com respiração espontânea, por 30 minutos, sendo em seguida liberada.

Avaliação dos parâmetros cardiovasculares.

A FC foi captada por meio do frequencímetro Polar S810i (Polar, Finlândia), equipamento previamente validado para captação dos intervalos RR, assim como para a análise da VFC com a utilização da série de intervalos obtida^{21,22}. A mensuração da pressão arterial foi realizada de forma indireta, com a utilização de estetoscópio (*Littman*, USA) e esfigmomanômetro aneróide (*WelchAllyn*, USA) no braço esquerdo apenas uma vez após o preenchimento da ficha de anamnese de acordo com os critérios estabelecidos pela VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial²³.

Avaliação da composição corporal.

A avaliação da composição corporal contou com mensuração de peso e estatura das crianças para obtenção do índice de massa corporal (IMC). O peso foi obtido por meio de uma balança digital (*Welmy* R/I 200, Brasil) e a estatura

utilizando-se um estadiômetro (*Sanny*, Brasil). O IMC foi calculado por meio da fórmula da massa (quilogramas), dividida por sua altura (metros) ao quadrado²⁴.

Avaliação Autonômica.

Para a avaliação autonômica posicionou-se uma cinta de captação no terço distal do esterno das crianças e, no punho, o receptor de frequência cardíaca Polar S810i (Polar, Finlândia)^{21,22} e a FC foi registrada batimento a batimento durante todo o protocolo experimental.

A série de intervalos RR passou por uma filtragem digital complementada por manual para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos RR e somente séries com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo^{25,26}. Para análise da VFC foram utilizados 1000 intervalos RR e os índices obtidos pelos métodos geométricos foram calculados *pelo software Kubios HRV (version 2.0)*²⁷.

Foram calculados o RRtri, o TINN e o *plot* de Poincaré, o qual foi analisado quantitativamente (componentes SD1, SD2 e relação SD1/SD2) e qualitativamente.

O RRtri foi calculado a partir da construção do histograma de densidade dos intervalos RR normais, assim ele foi obtido dividindo-se o número total de intervalos RR utilizados para construção do histograma pela frequência modal dos mesmos (valor do intervalo RR que mais apareceu na série RR)^{9,14}.

O TINN consiste na largura da linha de base da distribuição medida como a base de um triângulo, aproximando a distribuição de todos os intervalos RR, sendo que a diferença dos mínimos quadrados foi utilizada para determinação do triângulo. O RRtri e o TINN expressam a variabilidade global^{9,14}.

O *plot* de Poincaré permite que cada intervalo RR seja representado em função do intervalo posterior¹⁵. Para análise quantitativa do *plot* foram calculados os seguintes índices: SD1 (desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento), SD2 (desvio-padrão a longo prazo dos intervalos RR contínuos) e a relação SD1/SD2⁸.

A análise qualitativa do *plot* foi feita por meio da análise das figuras formadas pelo seu atrator sendo considerados os seguintes padrões: I) Figura na qual um aumento na dispersão dos intervalos RR é observada com aumento nos intervalos, característica de um *plot* normal; II) Figura com pequena dispersão global batimento a batimento e sem aumento da dispersão dos intervalos RR a longo prazo, característica de um *plot* com menor variabilidade²⁸.

Análise de dados.

Para a caracterização da população foi utilizado o método estatístico descritivo e os resultados foram apresentados com valores de médias, desvios-padrão, mediana e mínimo e máximo. Para comparação das características dos grupos e dos índices geométricos de VFC, inicialmente, foi determinada a normalidade dos dados por meio do teste de *Shapiro-Wilk*. Para os dados com distribuição normal foi aplicado o teste t de *Student* para dados não pareados. Quando a distribuição normal não foi aceita foi aplicado o teste de *Mann-Whitney*. Em todos os testes foram consideradas diferenças estatisticamente significantes com valores de “p” menor que 0,05.

RESULTADOS

Na tabela 1 está representada a caracterização da amostra de ambos os grupos pela idade, FC, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), altura, peso e IMC. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

#INSERIR TABELA 1#

Os índices geométricos RRtri, TINN, SD1, SD2 e a relação SD1/SD2 podem ser visualizados na tabela 2. Observam-se valores significativamente menores para o grupo diabético em comparação ao grupo controle, exceto para a relação SD1/SD2 que não apresentou diferença significativa entre os grupos.

#INSERIR TABELA 2#

Na figura 1 temos a representação qualitativa do *plot* de Poincaré de dois voluntários diabéticos e dois voluntários saudáveis, tomados como representante dos demais voluntários do estudo.

#INSERIR FIGURA 1#

DISCUSSÃO

No presente estudo, foram avaliados índices geométricos da VFC de crianças com DM1. Os resultados obtidos apontam redução do RRtri, TINN, SD1 e SD2 nas crianças diabéticas. A razão SD1/SD2 foi semelhante entre os grupos. Na análise qualitativa do *plot* de Poincaré crianças com DM1 apresentaram uma figura

com menor dispersão dos pontos quando comparado ao das crianças controle. Esses achados sugerem que a VFC está reduzida em crianças com DM1.

O índice SD1, que representa o desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento e indica a influência do sistema nervoso parassimpático sobre o nódulo sinoatrial⁸, foi menor nas crianças diabéticas, sugerindo que a atividade parassimpática está reduzida nessas crianças.

Redução da atividade parassimpática em crianças com DM1 foi também relatada por outros autores utilizando índices de VFC nos domínios do tempo e da frequência^{17,18}. De acordo com Kardelen et al¹⁸, crianças com DM1 (média de idade: 12,0 ± 4,0 anos) apresentam redução significativa dos índices RMSSD e HFms² e Chen et al¹⁷ observaram menores valores do índice LnHF nessas crianças (média de idade: 10,3 ± 1,6 anos) em comparação as saudáveis, ambos indicando redução da atividade parassimpática.

Existem indícios de que sinais de disfunção autonômica em diabéticos se iniciam no sistema nervoso parassimpático (SNP), pois acredita-se que a NAC acomete primeiro as fibras nervosas mais longas, estando relacionada ao dano do nervo vago e assim, influenciando na atividade parassimpática^{5,20}. Os resultados sugerem que os índices que avaliam o SNP são importantes para detectar alterações iniciais na modulação autonômica destes pacientes.

A análise dos índices SD2, RRtri e TINN, que avaliam a variabilidade global dos intervalos RR⁸, apresentaram-se reduzidos nas crianças diabéticas em comparação com as saudáveis, sugerindo que esta população também apresenta redução da VFC global, corroborando com dados apresentados por outros estudos¹⁷.

Kardelen et al¹⁸ avaliaram a variabilidade global dos intervalos RR de crianças com DM1 e encontraram redução significativa em SDNN, sugerindo redução da variabilidade global dos intervalos RR. Ozgur et al²⁰ também avaliaram a variabilidade global por meio do índice SDNN e não encontraram diferenças significativas entre os grupos, porém menores valores foram observados no grupo de crianças diabéticas em comparação com as saudáveis.

Já quanto à relação SD1/SD2, as análises mostraram que não ocorreram diferenças significativas desse índice quando comparado o grupo de crianças com DM1 e o grupo de crianças saudáveis, o que é justificado pela redução dos índices SD1 e SD2 nas crianças com DM1. Corroborando com os achados acima, a análise visual do *plot* de Poincaré também sugere redução na VFC global das crianças com DM1. Nessas crianças as análises mostraram uma menor dispersão dos intervalos RR tanto batimento-a-batimento quanto a longo prazo em comparação com as crianças saudáveis.

Resultados semelhantes a esse foram encontrados em um estudo realizado com crianças obesas de 8 a 13 anos que analisaram o *plot* de Poincaré pela análise qualitativa. Este encontrou no grupo de crianças obesas uma menor dispersão dos intervalos RR tanto batimento a batimento quanto a longo prazo em comparação ao seu grupo controle¹⁴.

Sabe-se que as necessidades metabólicas do organismo são reguladas pela VFC, assim uma alta VFC reflete a capacidade do corpo em se adaptar, refletindo uma boa condição de saúde, enquanto que, quando ocorrem danos ou perturbações para o controle desse sistema, a VFC está reduzida⁵. Essa redução da VFC pode ser a primeira constatação da NAC em pacientes diabéticos⁵.

Diante do exposto, observa-se que a presença da DM1 em crianças ocasiona alterações na dinâmica do SNA, este fato deve ser prevenido e tratado, visto que a neuropatia autonômica está associada com uma piora no prognóstico e na qualidade de vida^{4,20}.

Desta forma, entende-se que a descoberta precoce de alterações no SNA é importante, pois estratégias de tratamento poderão ser elaboradas de forma mais direcionada, contribuindo com a prevenção do aparecimento de complicações ou impedindo a evolução do quadro, proporcionando um melhor prognóstico ao paciente¹⁷.

Como limitação do estudo, pode-se citar o seu caráter transversal, que impossibilita o acompanhamento do comportamento autonômico dessas crianças, limitando a avaliação da evolução temporal da doença. Além disso, o tempo de diagnóstico foi diferente entre os diabéticos, o que pode ter influenciado nos índices analisados. Estudos futuros podem ser realizados de forma longitudinal com essa população com o objetivo de verificar a progressão das alterações autonômicas e avaliar se o tempo de diagnóstico da doença pode influenciar nos índices que avaliam a modulação autonômica.

Conclui-se, que a análise por meio dos índices geométricos sugere que crianças diabéticas apresentam alterações autonômicas caracterizadas por redução da variabilidade global e da atividade parassimpática. Os resultados indicam que os índices utilizados são eficazes para avaliação clínica de manifestações autonômicas da doença e acompanhamento de condutas terapêuticas realizadas nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.
2. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young – a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:161-75.
3. Britto TB, Sadala MLA. Diabetes mellitus juvenil: a experiência de familiares de adolescentes e pré-adolescentes. *Cien Saude Colet.* 2009;14(3):947-60.
4. Rolim LCSP, Sá JR, Chacra AR, Dib SA. Neuropatia Autonômica Cardiovascular Diabética: Fatores de Risco, Impacto Clínico e Diagnóstico Precoce. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(4):24-32.
5. Balcioglu AS, Müderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes.* 2015;6(1):80-91.
6. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in Diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(2).
7. Villegas JFR, Espinosa EL, Moreno DFR, Echeverry PCC, Rodriguez WA. Heart Rate Variability Dynamics for the Prognosis of Cardiovascular Risk. *Plos One.* 2011;6(2).
8. Vanderlei L, Pastre C, Hoshi R, Carvalho T, Godoy M. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):205-17.
9. Carvalho TD, Pastre CM, Rossi RC, Abreu LC, Valenti VE, Vanderlei LCM. Índices geométricos de variabilidade da frequência cardíaca na doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Port Pneumol.* 2011;17(6):260-65.

10. Rajendra AU, Paul JK, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput.* 2006;44(12):1031-51.
11. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circ.* 1996;93(5):1043-65.
12. Voss A, Baier V, Schulz S, Bar KJ. Linear and nonlinear methods for analyses of cardiovascular variability in bipolar disorders. *Transl Psychiatry.* 2008;8(5):441-52.
13. Khaled AS, Owis MI, Mohamed ASA. Employing Time-Domain Methods and Poincaré Plot of Heart Rate Variability Signals to Detect Congestive Heart Failure. *BIME Journal.* 2006;6(1).
14. Vanderlei LCM, Pastre CM, Júnior I FF, Godoy MF. Índices Geométricos de Variabilidade da Frequência Cardíaca em Crianças Obesas e Eutróficas. *Arq Bras Card.* 2010;95(1):35-40.
15. Guzik P, Krauze T, Wykretowicz A, Wysocki H, Piskorski J, Schneider R, et al. Correlations between the poincaré plot and conventional heart rate variability parameters assessed during paced breathing. *J Physiol Sci.* 2007;57(1):63-71.
16. Gardim CB, Oliveira BAP, Bernardo AFB, Gomes LR, Pacagnelli FR, Lorençoni RLM, et al. Variabilidade da frequência cardíaca em crianças com diabetes melito tipo 1. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32(2):279-85.
17. Chen S, Lee Y, Chiu H. Impact of physical activity on heart rate variability in children with type 1 diabetes. *Childs Nerv Syst.* 2008;24:741-7.

18. Kardelen F, Akçurin G, Ertug H, Akçurin S, Bircan I. Heart rate variability and circadian variations in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2006;7:45-50.
19. Lucini D, Zuccotti G, Malacarne M, Scaramuzza A, Riboni S, Palombo C, et al. Early Progression of the Autonomic Dysfunction Observed in Pediatric Type 1 Diabetes Mellitus. *Hypertens*. 2009;54:987-94.
20. Özgür S, Ceylan Ö, Senocak F, Örün UA, Dogan V, Yilmaz O, et al. An evaluation of heart rate variability and its modifying factors in children with type 1 diabetes. *Cardiol Young*. 2014;24(5):872-9.
21. Vanderlei L, Silva R, Pastre C, Azevedo F, Godoy M. 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):854-59.
22. 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.
23. Diretriz. VI Diretriz de Hipertensão Arterial. 2010.
24. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. *Soc Sin Met*. 2009/2010;1-83.
25. Porto L, Junqueira Jr L. Comparison of Time-Domain Short-Term Heart Interval Variability Analysis Using a Wrist-Worn Heart Rate Monitor and the Conventional Electrocardiogram. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(1):43-51.
26. 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.
27. Niskasen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2004;76(1):73-81.
28. Tulppo MP, Huikuri HV, Tutungi E, Kimmerly DS, Gelb AW, Hughson RL, et al. Feedback effects of circulating norepinephrine on sympathetic outflow in healthy subjects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(2):705-10.

Tabela 1. Caracterização amostral do grupo de crianças diabéticas e do grupo controle pela idade, FC, PAS, PAD, altura, peso e IMC.

Variável	DM1	Controle	Valor de p
Idade (anos)	11,93 ± 2,14	11,43 ± 1,5	0,3939
	12 (7 – 15)	11 (9 – 15)	
FC (bpm)	84,87 ± 15,03	81,26 ± 11,66	0,4035
	81,5 (60 – 120)	76 (67 – 104)	
PAS (mmHg)	106,88 ± 9,5	100 ± 12,06	0,0645
	110 (90 – 120)	100 (80 – 120)	
PAD(mmHg)	65,63 ± 8,14	64,35 ± 10,37	0,6829
	65 (50 – 80)	70 (40 – 80)	
Altura (m)	1,52 ± 0,15	1,53 ± 0,09	0,8539
	1,53 (1,22 – 1,71)	1,54 (1,36 – 1,67)	
Peso (Kg)	43,68 ± 13,23	47,7 ± 12,27	0,3365
	42,35 (23,6 – 68,8)	49,9 (25,3 – 74)	
IMC (kg/m²)	18,31 ± 2,96	19,98 ± 3,52	0,1297
	17,6 (14,6 – 25,2)	20,2 (13,5 – 27,2)	

Média ± desvio-padrão Mediana (mínimo – máximo); DM1: diabetes mellitus tipo 1; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corpórea. *p<0,05

Tabela 2. Valores dos índices RRtri, TINN, SD1, SD2 e a relação SD1/SD2 de ambos os grupos.

Índice	DM1	Controle	p Valor
RRtri^a	12,35 (10,36 – 17,13) [4,03 – 18,52]	16,13 (14,49 – 21,74) [11,91 – 30,3]	0,0034*
TINN^a	230 (185 – 327,5) [75 – 545]	325 (260 – 385) [210 – 650]	0,0120*
SD1^a	24,95 (22,33 – 33,6) [7,7 – 47,4]	36,4 (31,1 – 46) [11,6 – 56,5]	0,0059*
SD2^b	76,22 ± 32,75 [18,9 – 146,6]	100,39 ± 28,35 [63,4 – 161,5]	0,0188*
SD1/SD2^a	0,37 (0,28 – 0,51) [0,16 – 0,64]	0,4 (0,31 – 0,41) [0,18 – 0,66]	0,9886

^aMediana (intervalo interquartil) [intervalo de confiança]; ^bMédia ± desvio-padrão [intervalo de confiança]; DM1: diabetes mellitus tipo 1; RRtri: índice triangular; TINN: interpolação triangular dos intervalos RR; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio-padrão a longo prazo dos intervalos RR contínuos; SD1/SD2: razão entre SD1/SD2; *p<0,05.

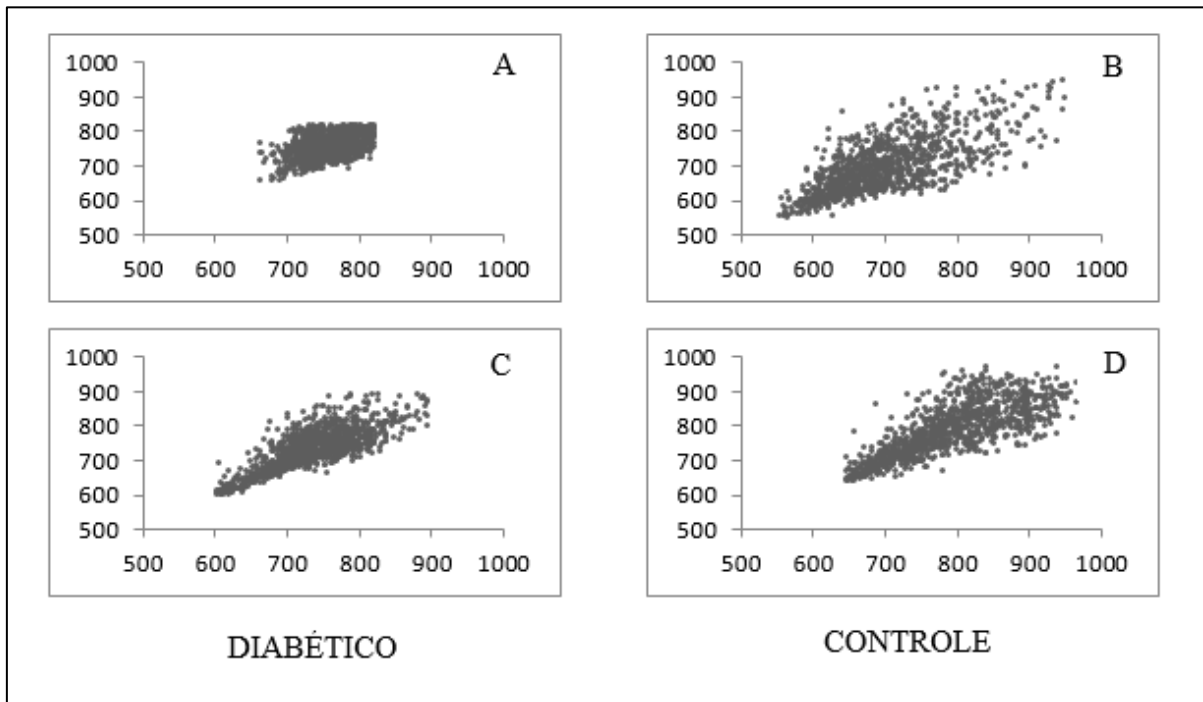


Figura 1: Padrão visual do *p/ot* de Poincaré observado no grupo diabético (Gráfico A: $SD1=25,3$ e $SD2=73,1$; Gráfico C: $SD1=26,1$ e $SD2=75,4$) e no grupo controle (Gráfico B: $SD1=41,4$ e $SD2=101,8$; Gráfico D: $SD1=36,4$ e $SD2=100,5$).

**IMPACTO DA DIABETES TIPO 1 EM CRIANÇAS SOBRE A
MODULAÇÃO AUTONÔMICA EM REPOUSO E EM RESPOSTA
AO *TILT TEST* ATIVO**

Thais Roque Giacom¹; Luiz Carlos Marques Vanderlei².

¹Programa de Pós Graduação em Fisioterapia. Faculdade de Ciências e Tecnologia
– FCT/UNESP, Presidente Prudente, SP, Brasil.

²Professor Doutor do Departamento de Fisioterapia. Faculdade de Ciências e
Tecnologia – FCT/UNESP, Presidente Prudente, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: A neuropatia autonômica cardiovascular é uma das complicações mais comuns da diabetes mellitus tipo 1 (DM1) apresentando como uma das suas primeiras manifestações subclínicas as alterações na variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Assim, torna-se importante a análise da VFC associada ao teste autonômico *Tilt Test* ativo nessa população. **Objetivos:** Analisar a resposta da modulação autonômica de crianças com DM1 induzidas pela realização do *Tilt Test* ativo e estudar nessas crianças a modulação autonômica, por meio de índices de VFC. **Métodos:** Foram analisados dados de 35 crianças, de ambos os sexos, com idade entre 7 e 15 anos, as quais foram divididas em dois grupos: Diabético (n = 16) e Controle (n = 19). Inicialmente foram coletados: peso, altura, porcentagem de gordura corporal, frequência cardíaca, pressão arterial e glicemia casual. Posteriormente, para análise da modulação autonômica, a frequência cardíaca foi captada batimento a batimento por meio de um cardiófrequencímetro na posição supina por 30 minutos e após 10 minutos em pé durante a realização do *Tilt Test* ativo. Índices de VFC foram calculados nos domínios do tempo e da frequência. Para análise dos dados utilizou-se a Análise de Covariância para comparação dos grupos e a Anova para comparar os efeitos do *Tilt Test* ativo. Esses dados foram ajustados por idade, sexo, raça, percentual de gordura e glicemia casual, com nível de significância de 5%. **Resultados:** Os resultados obtidos apontam que as crianças diabéticas em repouso apresentaram redução de SDNN (504, vs 75,2), RMSSD (38,7 vs 57,6) e LFms² (693,6 vs 1874,6). Durante a realização do *Tilt Test* ativo as crianças de ambos os grupos apresentaram uma redução do SDNN, RMSSD e do LFms² em comparação com o repouso, sendo que essa resposta foi menos acentuada no grupo diabético. **Conclusão:** Conclui-se que independente de idade, sexo, raça, percentual de gordura corporal e glicemia casual, a realização do *Tilt Test* ativo promoveu em ambos os grupos aumento da modulação simpática e redução da modulação parassimpática, sendo que esta resposta é menos acentuada nas crianças diabéticas e que, essas crianças apresentaram redução de variabilidade global e da atividade parassimpática.

Palavras chave: Diabetes Mellitus, Sistema Nervoso Autônomo, Crianças

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é considerada um grave problema de saúde pública, devido ao aumento de sua prevalência, morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento¹. Na infância a DM tipo 1 (DM1) vem sendo apontada como uma das doenças endócrinas mais comum^{2,3} e, no mundo, estima-se que existam mais de 500 mil crianças menores de 15 anos que apresentem DM1 e no Brasil registra-se 31 mil casos prevalentes de crianças com diagnóstico da patologia².

A neuropatia autonômica diabética (NAD) é uma das complicações mais comuns da DM1, podendo afetar qualquer sistema orgânico, mas em geral acomete inicialmente o sistema cardiovascular, desencadeando a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC)⁴⁻⁶. As alterações autonômicas decorrentes da NAC em indivíduos com DM1 apresentam diagnóstico tardio, sendo descobertas quando essa doença já está em estágios avançados e irreversíveis³, o que agrava o quadro e está associado a algumas complicações e ao consequente aumento da mortalidade⁴.

Uma das primeiras manifestações subclínicas da NAC pode ser as alterações na variabilidade da frequência cardíaca (VFC)^{3,4}, um método que descreve as oscilações dos intervalos RR entre os batimentos cardíacos consecutivos, fornecendo informações sobre o sistema nervoso autônomo (SNA)⁷⁻⁹.

Estudos indicam que crianças diabéticas apresentam alterações da VFC caracterizadas por redução da variabilidade global e da atividade parassimpática¹⁰⁻¹⁶, contudo, esses estudos não consideram fatores que influenciam as alterações autonômicas como sexo¹⁷, idade¹⁸, raça¹⁹, porcentagem de gordura corporal²⁰ e glicemia casual¹⁵.

Para uma análise mais completa do SNA, a associação da análise dos índices da VFC com a realização de testes autonômicos pode ser uma combinação eficaz²¹. Esses testes são baseados na aplicação de um estímulo e, sequencialmente, na observação da resposta fisiológica do órgão alvo de um reflexo autonômico conhecido, ou utilizando-se drogas que interfiram direta ou indiretamente sobre a atividade do SNA²².

Um dos testes autonômicos fisiológicos que é utilizado é o *Tilt Test*^{21,22}, o qual promove estímulo do SNA caracterizado por aumento da modulação simpática e inibição vagal, sendo que pode ser realizado de forma ativa ou passiva²³. O *Tilt Test* ativo é uma avaliação simples quando comparado ao *Tilt Test* passivo e também a outros testes autonômicos, além de ser um métodos de baixo custo²³.

Apesar de sua importância, poucos são os estudos que avaliam a modulação autonômica associando a VFC aos testes autonômicos nesta população. Após busca na literatura técnica pertinente, apenas um estudo foi encontrado, utilizando o *Tilt Test* ativo em crianças diabéticas¹⁴. Nesse trabalho foram observados que os índices de VFC seguiram um padrão de ativação simpática e retirada vagal durante a realização do *Tilt Test*, porém essas alterações foram similares em indivíduos com DM1 e saudáveis¹⁴.

Nesse contexto, estudar a análise da VFC associada aos testes autonômicos, pode ajudar na melhor compreensão da influência da DM1 sobre o SNA, auxiliando na avaliação e no acompanhamento terapêutico desses pacientes.

Assim, com intuito de acrescentar elementos a literatura sobre o tema exposto, pretende-se analisar a resposta da modulação autonômica de crianças com DM1 induzidas pela realização do *Tilt Test* ativo e estudar nessas crianças a

modulação autonômica, por meio de índices de VFC, nos domínios do tempo e da frequência, ajustado por sexo, idade, raça, porcentagem de gordura corporal e glicemia casual. Hipotetizamos que índices de VFC nos domínios do tempo e da frequência e as respostas do *Tilt Test* ativo possam identificar alterações na modulação autonômica de crianças com DM1, independente dos fatores de confusão acima relacionados.

MATERIAIS E MÉTODOS.

População.

Para a realização deste estudo foram avaliados dados de 35 crianças de ambos os sexos, com idade entre 7 e 15, as quais foram divididas em dois grupos: DM1 e controle. Para a definição do tamanho da amostra foi realizado o cálculo amostral baseado no índice RMSSD. A magnitude de diferença significativa assumida foi de 19 milissegundos (ms), considerando um desvio padrão de 16 ms, com risco alfa de 5% e beta de 80%, o tamanho amostral resultou em no mínimo 11 crianças em cada grupo.

Não foram incluídas neste estudo, crianças que apresentassem relato de pelo menos uma das seguintes características: uso de medicamentos que influenciassem a atividade autonômica do coração, como por exemplo, propranolol e atropina, infecções, doenças metabólicas, exceto a DM1, ou do sistema cardiorrespiratório conhecidas. Foram excluídas do estudo crianças que apresentaram séries de intervalos RR com erro maior que 5% e aquelas que apresentavam sobrepeso e obesidade.

O grupo diabético foi selecionado entre os pacientes atendidos pelo Hospital Regional de Presidente Prudente. Para essa seleção foram inicialmente disponibilizados pelo hospital 50 contatos telefônicos de crianças diabéticas, dessas 28 crianças foram excluídas pois não puderam participar do estudo, devido aos critérios de inclusão supracitados e também por não atenderem aos telefonemas ou se recusarem a realizar a coleta de dados. Das 22 crianças restantes 3 não compareceram as coletas e 3 foram excluídas por apresentarem erro maior que 5% na série de intervalos RR. Para formação do grupo controle foram recrutadas 30 crianças saudáveis obtidas no LAR Santa Filomena de Presidente Prudente. Destas crianças 11 foram excluídas, 8 que apresentaram erro maior que 5% no traçado e 3 que apresentavam sobrepeso e obesidade.

O grupo de DM1 foi constituído por 16 voluntários com diagnóstico médico de DM1 (11 meninos e 5 meninas) e tempo de diagnóstico da doença de $4,5 \pm 2,6$ anos. As crianças diabéticas eram tratadas com dosagens de insulina. O grupo controle foi constituído de 19 crianças aparentemente saudáveis, sendo 12 meninos e 7 meninas.

As características dessas crianças (idade, peso, altura, índice de massa corpórea, percentual de gordura, pressão arterial, frequência cardíaca e glicemia casual) podem ser visualizadas na tabela 01.

Todos os procedimentos desse estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética da Instituição (CAAE: 30935414.1.0000.5402/818.293) e as crianças e os responsáveis por essas foram devidamente informados sobre os procedimentos e objetivos deste estudo, e após concordarem, os responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e as crianças um termo de assentimento, constituindo a possível amostra.

Protocolo Experimental.

Os voluntários foram avaliados em uma sala com temperatura entre 21 e 23°C e umidade entre 40 a 60%. Todas as crianças foram orientadas para não consumirem durante o período de 12 horas prévias à avaliação bebidas estimulantes do SNA como café, chá e achocolatados e a não realizarem atividade física intensa, no dia das avaliações, antes da avaliação autonômica elas foram instruídas a manter-se em silêncio e acordadas, em repouso com respiração espontânea por 30 minutos em decúbito dorsal.

Antes do início do procedimento experimental as crianças foram identificadas coletando-se as seguintes informações: idade, sexo, raça, possíveis sintomas e patologias associadas.

Após a identificação foram verificados peso, altura, pressão arterial, frequência cardíaca (FC), porcentagem de gordura corporal e glicemia casual. Em seguida, posicionou-se no terço distal do esterno da criança uma cinta de captação e, no punho, o receptor de frequência cardíaca Polar S810i (Polar, Finlândia) para captação da frequência cardíaca batimento a batimento, com a criança em repouso, com respiração espontânea por 30 minutos em decúbito dorsal em um colchonete. Após a captação da FC em repouso as crianças foram submetidas ao *Tilt Test* ativo e, em seguida, liberadas.

Avaliação dos parâmetros cardiovasculares.

A verificação da pressão arterial foi realizada de forma indireta, com a utilização de estetoscópio (*Littman*, Saint Paul, USA) e esfigmomanômetro aneróide (*WelchAllyn*, New York, USA) no braço esquerdo da criança seguindo os critérios

estabelecidos pela VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial²⁴. A FC foi captada por meio do frequencímetro Polar S810i (Polar Eletro, Kempele, Finland), equipamento previamente validado para captação dos intervalos RR, assim como para a análise da VFC com a utilização da série de intervalos obtida^{25,26}.

Avaliação da composição corporal.

Na avaliação da composição corporal foram coletados o peso e a estatura das crianças para obtenção do índice de massa corporal (IMC) e a porcentagem de gordura corporal. A massa corporal foi determinada por meio de uma balança digital (*Welmy R/I 200*, Brasil) e a estatura por um estadiômetro (*Sanny*, Brasil). A partir das medidas de peso e estatura o IMC foi calculado utilizando-se a fórmula da massa (quilogramas), dividida por sua altura (metros) ao quadrado²⁷.

O percentual de gordura corporal foi determinado por meio de bioimpedância (*Body Fat Analyser BF 906*, Maltron, Reino Unido) com a criança na posição supina, sobre uma superfície não condutora, sem contato com metal, membros inferiores abduzidos a 45° e superiores abduzidos a 30° para evitar contato dos membros com o tronco.

Para análise foram posicionados eletrodos, com uma distância mínima de 5 cm entre eles, após limpeza com álcool nos seguintes locais: um eletrodo na base do terceiro dedo e outro pouco acima da articulação do punho, próximo ao processo estilóide da mão direita, bem como um da base do terceiro dedo do pé direito e pouco acima da articulação do tornozelo, entre os maléolos medial e lateral²⁸.

Avaliação dos parâmetros metabólicos.

As crianças foram submetidas ao exame de glicemia casual por meio da punção de polpa digital utilizando o dispositivo de mensuração *OneTouch* (*Johhson*, Argentina)¹. Não foram feitas restrições alimentares para a realização deste exame.

Avaliação Autonômica.

Para avaliação da modulação autonômica uma cinta de captação foi posicionada no terço distal do esterno das crianças e, no punho, o receptor de frequência cardíaca Polar S810i (Polar®, Finlândia)^{25,29} e a FC foi registrada batimento a batimento durante todo o protocolo experimental com uma taxa de amostragem de 1000 Hz.

A série de intervalos RR obtida passou por uma filtragem digital complementada por manual, para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos, e somente séries com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo^{29,30}. Índices de VFC nos domínios do tempo e da frequência foram calculados por meio do *software Kubios HRV (version 2.0)*³¹.

No domínio do tempo foram calculados os índices SDNN e RMSSD. O índice SDNN representa o desvio padrão de todos os intervalos RR⁷ e o RMSSD a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes⁷. Para a análise da VFC no domínio da frequência foram analisados os componentes espectrais alta frequência (HF, 0,15 a 0,4 Hz) e baixa frequência (LF, 0,04 a 0,15 Hz), em ms² e unidade normalizada, e a razão entre estes componentes (relação LF/HF). A análise espectral foi calculada usando o algoritmo da Transformada de *Fourier*⁷.

Para análise dos índices de VFC em repouso e durante o teste, utilizou-se um intervalo de cinco minutos de gravação e foi verificado se os mesmo apresentavam pelo menos 256 batimentos.

Teste autonômico – *Tilt Test* ativo.

Para realização do *Tilt Test* ativo as crianças foram instruídas a permanecer deitada em repouso por 30 minutos, após este período a mesma levantou de uma só vez (3 a 4s) permanecendo na posição em pé durante 10 minutos. A criança foi monitorada durante todo o período^{22,32}. A sequência de intervalo RR com maior estabilidade foi selecionada para cada criança no repouso inicial e durante a realização da manobra²³.

Análise de dados.

Para a caracterização da população foi utilizado o método estatístico descritivo e os resultados foram apresentados com valores de médias, desvios-padrão, mediana, mínimo e máximo. Para comparação das características dos grupos, foi determinada a normalidade dos dados por meio do teste de *Shapiro-Wilk*. Quando a distribuição normal foi aceita o teste t de *Student* para dados não pareados foi aplicado e nas situações onde a distribuição normal não foi aceita, foi aplicado o teste de *Mann-Whitney*.

Para comparação dos valores dos índices de VFC entre os grupos em repouso foi utilizada a Análise de Covariância (Ancova) controlada pelos seguintes fatores de confusão: idade, sexo, raça, percentual de gordura e glicemia casual. Para comparar os efeitos do *Tilt Test* na VFC de crianças sem e com diabetes, considerando os momentos pré e pós teste, foi utilizada a Análise de Variância

(Anova) de medidas repetidas ajustada por idade, sexo, etnia, percentual de gordura e glicemia casual. Possíveis diferenças foram apontadas pelo post-hoc de *Bonferroni* e o tamanho do efeito foi calculado por meio do *Eta-squared*.

Em todos os testes a significância estatística utilizada foi de 5%. O programa estatístico usado foi o SPSS versão 15.0.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra a caracterização dos voluntários de ambos os grupos considerando idade, FC, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), altura, peso, IMC, percentual de gordura corporal e glicemia casual. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos para essas variáveis, exceto para glicemia casual ($p = 0,0001$).

#INSERIR TABELA 1#

Na tabela 2 temos a comparação entre o grupo diabético e o controle em repouso, pelos índices lineares nos domínios do tempo (SDNN e RMSSD) e da frequência (LFms², HFms², LFun, HFun e LF/HF). Observam-se diferenças estatisticamente significantes para os índices SDNN ($p = 0,015$), RMSSD ($p = 0,015$) e LFms² ($p = 0,031$), com menores valores para o grupo diabético em comparação ao grupo controle, já os índices HFms², LFun, HFun e LF/HF não apresentaram diferenças significantes entre os grupos.

#INSERIR TABELA 2#

A tabela 3 mostra a comparação dos índices de VFC no domínio do tempo (SDNN e RMSSD) dos grupos diabético e controle durante o repouso e com a realização do *Tilt Test* ativo. Observam-se diferença estatisticamente significativa para o índice SDNN em relação ao grupo ($p = 0,005$), enquanto que, para o índice RMSSD observaram-se diferenças em relação ao grupo ($p = 0,033$), tempo ($p = 0,044$) e a interação entre eles ($p = 0,013$). Os valores se apresentaram menores durante a realização do *Tilt Test* ativo em comparação com o repouso para ambos os índices.

#INSERIR TABELA 3#

Na tabela 4 se observa a comparação dos índices de VFC no domínio da frequência (LFms², HFms², HFun, LFun e a relação LF/HF) dos grupos diabético e controle durante o repouso e com a realização do *Tilt Test* ativo. Observam-se diferença estatisticamente significativa para o índice LFms² em relação ao grupo ($p = 0,006$), já para os demais índices não foram observadas diferenças. Os valores foram menores durante a realização do *Tilt Test* ativo em comparação com o repouso para os índices LFm², HFms² e HFun e maiores para os índices LFun e LF/HF.

#INSERIR TABELA 4#

DISCUSSÃO

No presente estudo analisou-se as alterações autonômicas de crianças com DM1 e as modificações induzidas pela realização do *Tilt Test* ativo. Os

resultados apontaram que crianças diabéticas apresentaram uma menor VFC global e da modulação parassimpática em relação as crianças saudáveis e que durante a realização do *Tilt Test* ativo as crianças de ambos os grupos apresentaram uma ativação simpática e uma redução da atividade parassimpática, sendo que essa resposta foi menos acentuada no grupo diabético. Essas alterações foram independentes do sexo, idade, raça, porcentagem de gordura corporal e glicemia casual.

O índice RMSSD, o qual representa a atividade parassimpática⁷, apresentou uma redução significativa no grupo de crianças diabéticas em comparação ao grupo controle, com tamanho de efeito considerado como grande. Esse resultado sugere que crianças diabéticas apresentam redução de atividade parassimpática. Apesar de não significante, o índice HFms², que também é representante da modulação parassimpática⁷, demonstrou-se reduzido para as crianças com DM1. Corroborando com esses achados, outros estudos também apontam uma redução na modulação parassimpática de crianças com DM1^{11,13}.

Redução da modulação parassimpática é descrita na literatura como o primeiro sinal da NAC, devido ao acometimento das fibras nervosas mais longas, o que danifica o nervo vago que é responsável por cerca de 75% da atividade parassimpática^{4,15}. Desta forma, detectar alterações neste ramo do SNA é de extrema relevância e pode auxiliar na prevenção e no tratamento precoce da doença³³, orientando esses pacientes a um controle alimentar adequado e a realização de atividade física¹².

Em relação à atividade global do SNA, o índice SDNN, que representa a ação conjunta da atividade simpática e parassimpática⁷, também apresentou-se reduzido no grupo de crianças diabéticas em comparação ao grupo controle e com

tamanho de efeito considerado como grande, sugerindo redução da atividade global do SNA. Em concordância com nosso estudo, Kardelen et al¹¹ que avaliaram crianças com DM1 encontraram redução nos valores de SDNN das crianças diabéticas. Já Özgür et al¹⁵ não encontraram diferenças significativas ao avaliarem o índice SDNN, entretanto, menores valores foram observados no grupo de crianças diabéticas em comparação ao controle. A diferença nos resultados do estudo de Özgür et al em relação a este, pode estar relacionado aos ajustes considerados para as análises dos dados desta pesquisa.

A análise do índice LFms², que permite avaliar a atuação simpática⁷, também mostrou uma redução significativa nas crianças diabéticas com tamanho de efeito considerado grande, indicando diminuição da atividade simpática nessas crianças. Estudos encontrados na literatura concordam com esses achados, Kardelen et al¹¹ e Chen et al¹³ encontraram redução nos valores de LFms² nas crianças com DM1, sugerindo que essas apresentam redução da atividade simpática.

Os dados no domínio da frequência transformados em unidade normalizada contribuem para avaliar o balanço simpático vagal, pois representam a porcentagem que cada ramo atua em um total de 100%⁷. Os índices LF e HF em unidade normalizada não apresentaram diferenças, pois tanto a atividade simpática quanto a parassimpática apresentaram-se reduzidas.

É importante ressaltar que as alterações observadas na modulação autonômica foram independentes de idade, sexo, raça, porcentagem de gordura corporal e glicemia casual. Sabe-se que essas variáveis podem alterar a modulação autonômica^{15,17-20}, portanto, nessas crianças, a doença foi a principal responsável pelas alterações encontradas.

Em relação ao *Tilt Test* ativo, as análises mostraram significância estatística entre grupo, tempo e interação entre esses fatores para o índice RMSSD. Em ambos os grupos observou-se redução dos valores do RMSSD com a realização do teste, sendo que os deltas desse índice entre o repouso e o teste foi de 31,3 para o grupo controle e de 17,7 para o grupo diabético. Esses dados indicam que as crianças diabéticas apresentam uma resposta menos acentuada da atividade parassimpática durante a realização do teste autonômico, essa resposta menos acentuada pode indicar danos relacionados a atividade parassimpática dessa população, sugerindo uma adaptação anormal do SNA frente aos estímulos.

Observou-se também significância entre grupos para o índice SDNN com uma redução dos valores com a realização do teste para ambos os grupos. Os deltas entre o repouso e o teste foram de 22,6 e 12,2 para os grupos controle e diabético, respectivamente, sugerindo que as crianças diabéticas apresentam uma menor redução da VFC global em comparação com as saudáveis.

Na análise dos índices no domínio da frequência, observou-se significância entre os grupos apenas para o LFms², que é representante da atividade simpática⁷. Já o índice HFms² não apresentou diferenças significativas entre as variáveis, porém observou-se uma redução em seus valores durante o teste, sugerindo redução de atividade parassimpática em ambos os grupos.

Os índices no domínio da frequência em unidade normalizada (LFun e HFun) e a relação LF/HF não apresentaram diferenças estatisticamente significantes em seus valores, porém observou-se um aumento de LFun e uma redução de HFun, assim como um aumento na relação LF/HF durante a realização do *Tilt Test* ativo. Esses dados no domínio da frequência sugerem que ocorreu uma ativação da atividade simpática em ambos os grupos durante a realização do teste autonômico.

Um único estudo, realizado por Lucini et al¹⁴, avaliou a realização do *Tilt Test* ativo em crianças e adolescentes diabéticos por meio de índices no domínio da frequência. Corroborando com os achados deste estudo, os autores observaram que o teste autonômico ocasionou uma ativação simpática e uma redução de atividade parassimpática, entretanto, essas alterações foram semelhantes no grupo diabético e no grupo saudável, o que difere dos achados deste trabalho. Essa diferença pode estar relacionada ao fato de que neste estudo realizou-se ajustes por meio de idade, sexo, raça, percentual de gordura e glicemia casual para todas as variáveis.

O caráter transversal do estudo, que não permite a avaliação ao longo do tempo, impossibilitando o acompanhamento das alterações autonômicas durante a evolução da doença pode ser considerado uma limitação do estudo, assim como o tamanho da amostra. Entretanto, este estudo considerou como ajustes o sexo, idade, raça, percentual de gordura corporal e glicemia casual, fatores que alteram a modulação autonômica e que não foram utilizados em outros estudos, além de utilizar associado a VFC o *Tilt Test* ativo, uma técnica que demonstrou ser eficaz para análise do comportamento autonômico desta população.

Os resultados apontam que crianças diabéticas, independente de idade, sexo, raça, percentual de gordura corporal e glicemia casual, apresentam alterações autonômicas caracterizadas por redução da variabilidade global e da atividade parassimpática e que a realização do *Tilt Test* ativo promoveu em crianças de ambos os grupos aumento da modulação simpática e redução da modulação parassimpática, sendo que esta resposta é menos acentuada nas crianças diabéticas.

Diante do exposto, entende-se que as alterações autonômicas estão presentes nos estágios iniciais da DM1, este fato torna importante a prevenção e o tratamento precoce a fim de se restabelecer a atuação do SNA, evitando complicações decorrentes dessas alterações, melhorando o prognóstico da doença e a qualidade de vida desses pacientes³³.

REFERÊNCIAS

1. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.
2. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young – a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:161-75.
3. Tannus LRM; Drummond KRG; Clemente ELS; Matta MFB; Gomes MB. Predictors of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Front Endocrinol.* 2014;5.
4. Balcioglu AS, Müderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes.* 2015;6(1):80-91.
5. 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.
6. Foss-Freitas MC, Junior WM, Foss MC. Neuropatia Autonômica: Uma Complicação de Alto Risco no Diabetes Melito Tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(2).

7. Vanderlei L, Pastre C, Hoshi R, Carvalho T, Godoy M. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):205-17.
8. Rajendra AU, Paul JK, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput.* 2006;44(12):1031-51.
9. Marães VRSF. Frequência cardíaca e sua variabilidade: análises e aplicações. *Rev Andal Med Deporte.* 2010;3(1):33-42.
10. Chessa M, Butera G, Lanza GA, Bossone E, Delogu A, Rosa G, et al. Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children. *Herz.* 2002;27:785-90.
11. Kardelen F, Akçurum G, Ertug H, Akçurum S, Bircan I. Heart rate variability and circadian variations in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2006;7:45-50.
12. Chen S, Lee Y, Chiu H, Jeng C. Impact of glycemic control, disease duration, and exercise on heart rate variability in children with type 1 Diabetes Mellitus. *J Formos Med Assoc.* 2007;106(11).
13. Chen S, Lee Y, Chiu H. Impact of physical activity on heart rate variability in children with type 1 diabetes. *Childs Nerv Syst.* 2008;24:741-7.
14. Lucini D, Zuccotti G, Malacarne M, Scaramuzza A, Riboni S, Palombo C, et al. Early Progression of the Autonomic Dysfunction Observed in Pediatric Type 1 Diabetes Mellitus. *Hypertens.* 2009;54:987-94.
15. Özgür S, Ceylan Ö, Senocak F, Örün UA, Dogan V, Yilmaz O, et al. An evaluation of heart rate variability and its modifying factors in children with type 1 diabetes. *Cardiol Young.* 2014;24(5):872-9.

16. Gardim CB, Oliveira BAP, Bernardo AFB, Gomes LR, Pacagnelli FR, Lorençoni RLM, et al. Variabilidade da frequência cardíaca em crianças com diabetes melito tipo 1. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(2):279-85.
17. Dutra SGV, Pereira APM, Tezini GCS, Mazon JH, Martins-Pingue MC, Souza HCD. Cardiac autonomic modulation is determined by gender and is independent of aerobic physical capacity in healthy subjects. *Plos One*. 2013;8(10).
18. Eyre ELJ, Duncan MJ, Birch SL, Fisher JP. The influence of age and weight status on cardiac autonomic control in healthy children: A review. *Auton Neurosci*. 2014;186:8-21.
19. Hill LK, Hu DD, Koenig J, Sollers JJ, Kapuku G, Wang X, et al. Ethnic differences in resting heart rate variability: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2014;77(1):16-25.
20. Rodrigues-Collon S, He F, Bixler EO, Fernandez-Mendonza J, Vgontzas AN, Berg A, et al. The circadian pattern of cardiac autonomic modulation and obesity in adolescents. *Clin Auton Res*. 2014;24:265-73.
21. Alves RL, Freitas FM, Fernandes ASN, Ferraz SC, Silva E, Côrrea CL, et al. Modulação autonômica e capacidade funcional em indivíduos portadores de diabetes. *J Hum Growth Dev*. 2012;22(3):321-7.
22. Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CJS. Testes Autonômicos Cardiovasculares. Uma Revisão Crítica. Parte I. *Arq Bras Cardiol*. 1992;59(1).
23. Moura-Tonello SCG, Takahashi ACM, Francisco CO, Lopes SLB, 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(13).

24. Diretriz. VI Diretriz de Hipertensão Arterial. 2010.
25. Vanderlei L, Silva R, Pastre C, Azevedo F, Godoy M. 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):854-59.
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. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. *Soc Sin Met.* 2009/2010;1-83.
28. Lukaski H. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr.* 1987;46(4):537-56.
29. Porto L, Junqueira Jr L. Comparison of Time-Domain Short-Term Heart Interval Variability Analysis Using a Wrist-Worn Heart Rate Monitor and the Conventional Electrocardiogram. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(1):43-51.
30. 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.
31. Niskasen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed.* 2004;76(1):73-81.
32. Ribeiro ALP, Ferreira LM, Oliveira EO, Cruzeiro PCF, Torres RM, Rocha MOC. Estresse Ortostático Ativo e Arritmia Sinusal Respiratória em

Chagásicos com Função Sistólica Global do Ventrículo Esquerdo Preservada.
Arq Bras Cardiol. 2004;83(1).

33. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. World J Diabetes. 2014;5(1):17-39.

Tabela 1. Caracterização dos grupo de crianças diabéticas e controle pela idade, FC, PAS, PAD, altura, peso, IMC, % de gordura corporal e glicemia casual.

Variável	Diabetes	Controle	p-valor
Idade (anos)	12,06 ± 2,13	11,68 ± 1,63	0,2780
	11 (9 – 15)	12 (7 – 15)	
FC (bpm)	83,47 ± 15,69	82,8 ± 12,46	0,4472
	81 (60 – 120)	85 (62 – 104)	
PAS (mmHg)	107,06 ± 9,1	101,58 ± 11,18	0,0601
	110 (120 – 90)	100 (120 – 80)	
PAD(mmHg)	65,88 ± 7,95	65,26 ± 9,64	0,4180
	70 (80 – 50)	70 (80 – 40)	
Altura (m)	1,53 ± 0,15	1,54 ± 0,08	0,3632
	1,53 (1,22 – 1,73)	1,55 (1,37 – 1,73)	
Peso (Kg)	44,24 ± 13,01	47,72 ± 8,94	0,1710
	44,2 (23,6 – 68,8)	49,25 (32,9 – 60,2)	
IMC (kg/m²)	18,41 ± 2,903	19,99 ± 2,86	0,0551
	17,8 (14,6 – 25,2)	19,9 (15,9 – 24,9)	
% de gordura corporal	20,3 ± 7,0	22,9 ± 5,5	0,1245
	21 (5,5 – 30)	24,2 (12,6 – 32,3)	
Glicemia casual	195,81 ± 95,56	100,63 ± 17,95	0,0001*
	180 (87 – 488)	95 (83 – 156)	

Média ± desvio-padrão; Mediana (mínimo – máximo); FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; IMC = índice de massa corpórea; % = porcentagem. *p<0,05

Tabela 2. Valores dos índices SDNN, RMSSD, LFms², HFms², LFun, HFun e a relação LF/HF de ambos os grupos em repouso.

Variáveis	Controle	Diabetes	ANCOVA		
	Média (DP)		p-valor	<i>Eta-Squared</i>	<i>Effect size</i>
SDNN	75.2 (19.8)	50.4 (16.0)	0.015*	0.200	Large
RMSSD	57.6 (18.6)	38.7 (13.3)	0.015*	0.200	Large
LFms²	1874.6 (1392.3)	693.6 (408.1)	0.031*	0.160	Large
HFms²	1222.1 (740.9)	694.9 (405.0)	0.130	0.083	Low
LF un	58.2 (15.6)	49.6 (14.0)	0.306	0.039	Low
HF un	41.7 (15.6)	50.3 (14.0)	0.307	0.039	Low
LF/HF	1.78 (1.17)	1.11 (0.79)	0.275	0.044	Low

ANCOVA = análise de covariância controlada por sexo, idade, raça, percentual de gordura corporal e glicemia casual; DP = desvio padrão; SDNN = Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo; RMSSD = raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre iRR adjacentes; LF = baixa frequência; HF = alta frequência; LF/HF = relação entre baixa e alta frequência. *p<0,05.

Tabela 3. Valores médios, seguidos dos seus respectivos desvio padrão, dos índices SDNN e RMSSD no repouso e durante o *Tilt Test* ativo, ajustados por sexo, idade, raça, percentual de gordura corporal e glicemia casual.

Variáveis	Controle		Diabetes		Efeito	F	P	Effect size
	Média (DP)							
SDNN					Grupo	9.12	0.005*	0.253
M1	75.2 (19.8)	50.4 (16.0)			Tempo	2.83	0.104	0.095
M2	52.6 (9.5)	37.9 (11.8)			Grupo x Tempo	1.35	0.254	0.048
RMSSD					Grupo	5.04	0.033*	0.157
M1	57.6 (18.6)	38.7 (13.3)			Tempo	4.45	0.044*	0.141
M2	26.3 (9.1)	21.0 (12.4)			Grupo x Tempo	7.04	0.013*	0.207

DP = desvio padrão; M1 = momento repouso; M2 = momento *Tilt Test* ativo; SDNN = Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo; RMSSD = raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre iRR adjacentes. *p<0,05.

Tabela 4. Valores médios, seguidos dos seus respectivos desvio padrão, dos índices LFms², HFms², LFun, HFun e a relação LF/HF no repouso e durante o *Tilt Test* ativo, ajustados por sexo, idade, raça, percentual de gordura corporal e glicemia casual.

Variáveis	Controle		Diabetes		Efeito	F	P	Effect size
	Média (DP)							
LFms²					Grupo	9.09	0.006*	0.252
M1	1874.6 (1392.3)	693.6 (408.1)			Tempo	0.295	0.591	0.011
M2	1643.2 (957.5)	693.4 (502.2)			Grupo x Tempo	0.099	0.755	0.004
HFms²					Grupo	1.86	0.184	0.065
M1	1222.1 (740.9)	694.9 (405.0)			Tempo	2.83	0.104	0.095
M2	373.2 (310.4)	317.6 (340.2)			Grupo x Tempo	2.55	0.122	0.086
LF un					Grupo	1.02	0.320	0.037
M1	58.2 (15.6)	49.6 (14.0)			Tempo	0.16	0.693	0.006
M2	80.6 (9.2)	72.2 (15.8)			Grupo x Tempo	0.43	0.506	0.016
HF un					Grupo	1.02	0.321	0.037
M1	41.7 (15.6)	50.3 (14.0)			Tempo	0.16	0.693	0.006
M2	19.3 (9.2)	27.7 (15.8)			Grupo x Tempo	0.43	0.515	0.016
LF/HF					Grupo	0.00	0.935	0.000
M1	1.78 (1.1)	1.11 (0.7)			Tempo	1.52	2.28	0.053
M2	5.8 (4.2)	4.9 (4.4)			Grupo x Tempo	0.24	0.626	0.009

DP = desvio padrão; M1 = momento repouso; M2 = momento *Tilt Test* ativo; LF = baixa frequência; HF = alta frequência; LF/HF = relação entre baixa e alta frequência. *p<0,05.

Conclui-se a partir dos achados que:

- A análise por meio dos índices geométricos sugere que crianças diabéticas apresentam alterações autonômicas caracterizadas por redução da variabilidade global e da atividade parassimpática.
- Crianças diabéticas, independente de idade, sexo, raça, percentual de gordura corporal e glicemia casual, apresentam alterações autonômicas caracterizadas por redução da variabilidade global e da atividade parassimpática quando utilizado os índices no domínio do tempo e da frequência.
- A realização do *Tilt Test* ativo promoveu em crianças de ambos os grupos aumento da modulação simpática e redução da modulação parassimpática, sendo que esta resposta é menos acentuada nas crianças diabéticas, independente de idade, sexo, raça, percentual de gordura corporal e glicemia casual.

1. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.
2. Guariguata L, Whiting DR, Hamblenton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:137-49.
3. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young – a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:161-75.
4. Tannus LRM; Drummond KRG; Clemente ELS; Matta MFB; Gomes MB. Predictors of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Front Endocrinol.* 2014;5.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2008;31(1).
6. Maraschin JF, Murussi N, Witter V, Silveiro SP. Classificação do Diabete Melito. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(2):40-7.
7. Li J, Yang D, Huang B, Zhang Y, Weng J. Secondary Diabetic ketoacidosis and severe hypoglycaemia in patients with established type 1 diabetes mellitus in China: a multicentre registration study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014.
8. Rodrigues TC, Pecis M, Canani LH, Schreiner L, Kramer CK, Biavatti K, et al. Caracterização de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 do sul do brasil: com complicações crônicas e fatores associados. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56(1):67-73.
9. Chillarón JJ, Le-Roux JAF, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism.* 2014;63:181-87.

10. 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.
11. Balcioğlu AS, Müderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2015;6(1):80-91.
12. Kandhelwal E, Jaryal AK, Deepeak KK. Pattern and prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetics visiting a tertiary care referral center in India. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2011;55 (2):119-27.
13. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(2).
14. Villegas JFR, Espinosa EL, Moreno DFR, Echeverry PCC, Rodriguez WA. Heart Rate Variability Dynamics for the Prognosis of Cardiovascular Risk. *Plos One*. 2011;6(2).
15. Vanderlei L, Pastre C, Hoshi R, Carvalho T, Godoy M. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17.
16. 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.
17. Carvalho TD, Pastre CM, Rossi RC, Abreu LC, Valenti VE, Vanderlei LCM. Índices geométricos de variabilidade da frequência cardíaca na doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Port Pneumol*. 2011;17(6):260-65.

18. Voss A, Baier V, Schulz S, Bar KJ. Linear and nonlinear methods for analyses of cardiovascular variability in bipolar disorders. *Transl Psychiatry*. 2008;8(5):441-52.
19. Khaled AS, Owis MI, Mohamed ASA. Employing Time-Domain Methods and Poincaré Plot of Heart Rate Variability Signals to Detect Congestive Heart Failure. *BIME Journal*. 2006;6(1).
20. Vanderlei LCM, Pastre CM, Júnior I FF, Godoy MF. Índices Geométricos de Variabilidade da Frequência Cardíaca em Crianças Obesas e Eutróficas. *Arq Bras Card*. 2010;95(1):35-40.
21. Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CJS. Testes Autonômicos Cardiovasculares. Uma Revisão Crítica. Parte I. *Arq Bras Cardiol*. 1992;59(1).
22. Alves RL, Freitas FM, Fernandes ASN, Ferraz SC, Silva E, Côrrea CL, et al. Modulação autonômica e capacidade funcional em indivíduos portadores de diabetes. *J Hum Growth Dev*. 2012;22(3):321-7.
23. Moura-Tonello SCG, Takahashi ACM, Francisco CO, Lopes SLB, 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(13).
24. Chen S, Lee Y, Chiu H. Impact of physical activity on heart rate variability in children with type 1 diabetes. *Childs Nerv Syst*. 2008;24:741-7.
25. Kardelen F, Akç,urin G, Ertu_g H, Akcurin S, Bircan I. Heart rate variability and circadian variations in type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*. 2006;7:45-50.

26. Lucini D, Zuccotti G, Malacarne M, Scaramuzza A, Riboni S, Palombo C, et al. Early Progression of the Autonomic Dysfunction Observed in Pediatric Type 1 Diabetes Mellitus. *Hypertension*. 2009;54:987-94.
27. Özgür S, Ceylan Ö, Senocak F, Örün UA, Dogan V, Yilmaz O, et al. An evaluation of heart rate variability and its modifying factors in children with type 1 diabetes. *Cardiol Young*. 2014;24(5):872-9.
28. Dutra SGV, Pereira APM, Tezini GCS, Mazon JH, Martins-Pingue MC, Souza HCD. Cardiac autonomic modulation is determined by gender and is independent of aerobic physical capacity in healthy subjects. *Plos One*. 2013;8(10).
29. Eyre ELJ, Duncan MJ, Birch SL, Fisher JP. The influence of age and weight status on cardiac autonomic control in healthy children: A review. *Auton Neurosci*. 2014;186:8-21.
30. Hill LK, Hu DD, Koenig J, Sollers JJ, Kapuku G, Wang X, et al. Ethnic differences in resting heart rate variability: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2014;77(1):16-25.
31. Rodrigues-Collon S, He F, Bixler EO, Fernandez-Mendonza J, Vgontzas AN, Berg A, et al. The circadian pattern of cardiac autonomic modulation and obesity in adolescents. *Clin Auton Res*. 2014;24:265-73.

Link das normas dos periódicos a que os artigos serão submetidos:

- Artigo 1: <http://pepsic.bvsalud.org/revistas/rbcdh/pinstruc.htm>
- Artigo 2: <https://www.elsevier.com/journals/diabetes-research-and-clinical-practice/0168-8227/guide-for-authors>