



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS UNIVERSITÁRIO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Thaís Rossoni Weber da Silva

Título: CORRELAÇÃO ENTRE NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR
E CARDIOMIOPATIA DIABÉTICA NO DIABETES TIPO 1

Florianópolis
2019

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

Da Silva, Thaís Rossoni Weber
CORRELAÇÃO ENTRE NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR E
CARDIOMIOPATIA DIABÉTICA NO DIABETES TIPO 1 / Thaís Rossoni
Weber Da Silva ; orientador, Jefferson Luiz Brum Marques,
coorientador, Marco Stephan Lofrano Alves, 2019.
72 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. Diabetes mellitus tipo 1..
3. Cardiomiopatia diabética.. 4. Neuropatia autonômica.. I.
Marques, Jefferson Luiz Brum . II. Alves, Marco Stephan
Lofrano . III. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo. IV.
Título.

Thaís Rossoni Weber da Silva

Título: CORRELAÇÃO ENTRE NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR
E CARDIOMIOPATIA DIABÉTICA NO DIABETES TIPO 1

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Luiz Brum Marques

Coorientador: Prof. Dr. Marco Stephan Lofrano Alves

Florianópolis

2019

Thaís Rossoni Weber da Silva

Título: CORRELAÇÃO ENTRE NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR
E CARDIOMIOPATIA DIABÉTICA NO DIABETES TIPO 1

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca
examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Jefferson Luiz Brum Marques
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Guilherme Loureiro Fialho
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Alexandre Hohl
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Marcelo Ronsoni
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi
julgado adequado para obtenção do título de mestre.

Prof^a. Dr^a. Kátia Lin
Coordenadora do Programa

Prof. Dr. Jefferson Luiz Brum Marques
Orientador

Florianópolis, 20 de outubro de 2019.

Este trabalho é dedicado ao meu marido, ao Pedro e à
minha família.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Jefferson, que aceitou embarcar nesta jornada e possibilitou que este trabalho tenha se tornado realidade.

Ao meu marido, Roberto Léo da Silva, que sempre incentivou não só este trabalho, como também me encorajou em vários momentos da minha vida e carreira, sobretudo, naqueles mais difíceis.

Ao Pedro, por se comportar tão bem e aguardar até o final do trabalho.

Aos meus pais, que me ofereceram educação, que sempre me apoiaram e me deram todas as oportunidades necessárias para crescer.

Aos colegas médicos e funcionários do hospital universitário, que serviram de ouvidos para as minhas frustrações; de olhos para ver as imagens ecocardiográficas, como a colega e amiga Adriana Ferraz Martins e meu coorientador Marco Stephan Lofrano Alves, e esclarecer minhas dúvidas; de boca para oferecerem ideias e contatos de pacientes para o trabalho, como os colegas médicos Bruno Silveira Colombo, Simone Van de Sande Lee, Marcelo Fernando Ronsoni, Júlia Michels Ferreira e residentes; e de mãos para ajudar com pacientes e materiais, em especial Sandra, Jaqueline, Margarida, Caroline, Carolina, Penélope e Mari.

À Sandra Cossul, que realizou o registro eletrocardiográfico dos participantes, com quem conversei tantas vezes, com toda a sua ternura.

Aos participantes da pesquisa que disponibilizaram tempo e paciência em coletar exames, imagens e registros eletrocardiográficos, que aceitaram repetir exames quando foi necessário, pela delicadeza com que me trataram, enfim, por enfrentarem uma situação desconhecida em prol da pesquisa.

À gerência de ensino e pesquisa, Prof^ª. Rosemery, Nayala e Maico, que permitiu o financiamento dos exames dos voluntários; e ao laboratório de análises clínicas, que ofereceu o suporte necessário, com destaque, Jean e Sandro.

A todos os demais, que direta ou indiretamente, contribuíram para esta pesquisa.

RESUMO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença crônica com pico de incidência na adolescência, que acarreta um grande impacto na morbimortalidade dos indivíduos afetados, principalmente do ponto de vista cardiovascular. A cardiomiopatia diabética caracteriza-se por lesões estruturais e funcionais na ausência de doença coronariana, hipertensão arterial sistêmica ou doença valvar significativa; e está implicada na progressão para a insuficiência cardíaca no diabetes. O uso de novas técnicas de imagem para diagnóstico de cardiomiopatia diabética tem propiciado a identificação de lesões mais precoces, ainda reversíveis. A neuropatia autonômica cardiovascular está elencada como uma possível causa da cardiomiopatia diabética. O objetivo do trabalho é avaliar através de ecocardiografia convencional e avançada com uso do *strain* miocárdico com *speckle tracking* as alterações estruturais e funcionais em indivíduos assintomáticos, normotensos, com DM1 em comparação ao grupo controle; e correlacioná-la com parâmetros de função autonômica. Trata-se de um estudo de pessoas com DM1 de 20 a 55 anos, assintomáticos, normotensos, e 40 indivíduos saudáveis. A idade média foi de 33 anos em ambos os grupos, com duração média do DM1 de 18 anos. A avaliação ecocardiográfica revelou diferenças nos parâmetros de função diastólica do ventrículo esquerdo (velocidade E' lateral, velocidade E' média e relação entre as ondas S/D) e do ventrículo direito (velocidade E' tricúspide e relação E'/A' tricúspide). O valor médio do *strain* global longitudinal foi de -21,7% (DP +- 2,3) no grupo com DM1 e de -21,0% (DP +-2,0) no grupo controle (p = 0,21). Não se observou correlação entre os parâmetros de função autonômica e parâmetros ecocardiográficos. A avaliação ecocardiográfica permite identificar diferenças na função diastólica de ambos os ventrículos no DM1, que constitui lesão cardíaca incipiente da cardiomiopatia diabética.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 1. Cardiomiopatia diabética. Neuropatia autonômica.

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronic disease with a peak incidence in adolescence, which has a major impact on the morbidity and mortality of affected individuals, especially from the cardiovascular point of view. Diabetic cardiomyopathy is characterized by structural and functional lesions in the absence of coronary artery disease, systemic arterial hypertension, or significant valve disease; and is implicated in the progression to heart failure in diabetes. The use of new imaging techniques for the diagnosis of diabetic cardiomyopathy has led to the identification of earlier, yet reversible lesions. Cardiovascular autonomic neuropathy is one possible cause of diabetic cardiomyopathy. The objective of this study is to evaluate, by conventional and advanced echocardiography using speckle tracking myocardial strain, the structural and functional changes in asymptomatic, normotensive individuals with type 1 diabetes compared to a control group; and correlate it with autonomic function parameters. This is a study with 40 asymptomatic and normotensive people with T1DM, aged 20 to 55 years and 40 healthy subjects. The average age was 33 years in both groups, with an average DM1 duration of 18 years. Echocardiographic evaluation revealed differences in left ventricular diastolic function parameters (lateral E' velocity, mean E' velocity and relationship between S / D waves) and right ventricle (tricuspid E velocity and tricuspid E' / A ratio). The mean value of the global longitudinal strain was -21.7% (SD + - 2.3) in the DM1 group and -21.0% (SD + -2.0) in the control group (p = 0.21). No correlation was observed between autonomic function parameters and echocardiographic parameters. Echocardiographic evaluation allows the identification of differences in diastolic function of both ventricles in T1DM, which is an incipient cardiac lesion of diabetic cardiomyopathy.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus. Diabetic cardiomyopathy. Autonomic neuropathy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Análise espectral da VFC.....	32
Figura 2 – Comparação da análise espectral da VFC, à esquerda em um indivíduo saudável, e à direita em indivíduo com NAC avançada	32
Figura 3 – <i>Strain</i> longitudinal, circunferencial e radial	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Parâmetros de avaliação diastólica do VE e seus determinantes hemodinâmicos	36
Tabela 2 – Exames laboratoriais	49
Tabela 3 – Parâmetros de função autonômica cardiovascular.....	50
Tabela 4 – Dados ecocardiográficos	51
Tabela 5 – Valores médios de GLS VE de acordo com diferentes pontos de corte de HbA1c	53
Tabela 6 – Distribuição da população conforme diagnóstico de NAC e GLS VE	53
Tabela 7 – Função Autonômica e GLS VE.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- A Velocidade diastólica tardia de pico do fluxo mitral
- A' Velocidade diastólica tardia de pico anular mitral
- ADA Associação Americana do Diabetes
- AE Átrio esquerdo
- Anti-IA2 Anticorpo antitirosina fosfatase
- CAAE Certificado de apresentação para apreciação ética
- CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- CSI Índice cardíaco simpático
- CVI Índice cardíaco vagal
- CTLA-4 Antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico
- D Onda diastólica do fluxo de veia pulmonar
- DDVE Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
- DM1 Diabetes Mellitus Tipo 1
- DM2 Diabetes Mellitus Tipo 2
- DSVE Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
- E Velocidade diastólica precoce de pico do fluxo mitral
- E' velocidade diastólica precoce de pico anular mitral
- FAC Variação sistólica das áreas do ventrículo direito
- FC Frequência cardíaca
- FEVE Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
- FFT Transformada rápida de Fourier
- GLS *Strain* global longitudinal
- HbA1c Hemoglobina glicada
- HDL Lipoproteína de alta densidade
- HF Alta frequência
- HLA Antígeno leucocitário humano
- IM/SC Índice de massa do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea
- ISPAD International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
- L Longitudinal
- LDL Lipoproteína de baixa densidade
- LF Baixa frequência
- LS *Strain* longitudinal

NAC Neuropatia autonômica cardiovascular
NGSP *National Glycohemoglobin Standardization Program*
NN Intervalos RR normais
NN50 Número de intervalos NN sucessivos que diferem entre si mais que 50 ms
pNN50 Proporção dos intervalos NN sucessivos com diferença de duração maior que 50 ms
PA Pressão arterial
PAD Pressão arterial diastólica
PAE Pressão atrial esquerda
PAS Pressão arterial sistólica
PPVE Parede posterior do ventrículo esquerdo
PSAP Pressão sistólica em artéria pulmonar
QTc Intervalo QT corrigido
rMSSD Valor quadrático da média do quadrado das diferenças entre os intervalos NN sucessivos
RNA Ácido ribonucleico
RR Intervalo entre as ondas R
S Velocidade da onda sistólica do fluxo de veia pulmonar
S' Velocidade da onda sistólica ao Doppler tecidual
SC Superfície corpórea
SD1 Desvio-padrão da variabilidade instantânea do intervalo batimento a batimento
SD2 Variabilidade de longo prazo dos intervalos R-R contínuos
SDAN Desvio-padrão das médias dos intervalos NN a cada 5 minutos
SDNN Desvio-padrão de todos os intervalos NN
SDNNI Média do desvio-padrão dos intervalos NN a cada 5 minutos
SIV Septo interventricular
SNA Sistema nervoso autônomo
SNP Sistema nervoso parassimpático
SNS Sistema nervoso simpático
T Transversal
TAC Tempo de aceleração em artéria pulmonar
TAPSE Excursão sistólica do anel tricúspide
TD Tempo de desaceleração da onda E
TP Potência total

TRIV Tempo de relaxamento isovolumétrico

TSH Hormônio tireoestimulante

VAE/SC Volume atrial esquerdo indexado para a superfície corpórea

VD Ventrículo direito

VE Ventrículo esquerdo

VFC Variabilidade da frequência cardíaca

VLf Muito baixa frequência

VN Valor de normalidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	OBJETIVOS	22
1.1.1	Objetivo Geral	22
1.1.2	Objetivos Específicos	22
2	DESENVOLVIMENTO	23
2.1	NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR.....	23
2.2	VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	28
2.2.1	Análise no Domínio do Tempo (Medidas Estatísticas e Geométricas) ..	29
2.2.2	Análise no Domínio da Frequência (Métodos Espectrais).....	30
2.2.3	Métodos Não-Lineares	33
2.3	CARDIOMIOPATIA DIABÉTICA.....	34
3	MÉTODOS	42
3.1	DESENHO DO ESTUDO	42
3.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO	42
3.3	VARIÁVEIS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS	43
3.4	AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTONÔMICA	44
3.5	AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA	44
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA E ASPECTOS ÉTICOS	46
4	RESULTADOS.....	47
4.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS	47
4.2	AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTONÔMICA	49
4.3	AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA	51
4.3.1	Avaliação da função ventricular esquerda conforme controle glicêmico	52
4.3.2	Avaliação da função ventricular esquerda em relação aos testes de função autonômica	53
5	DISCUSSÃO	55

6	CONCLUSÃO	60
	REFERÊNCIAS.....	61

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença crônica caracterizada pela deficiência de insulina devido à destruição das células β , produtoras de insulina, nas ilhas pancreáticas. A insulina é a proteína responsável pela entrada de glicose no interior das células através de sua ligação a receptores na membrana celular. Na ausência de insulina ou na redução dos seus níveis, a consequência é a hiperglicemia, implicada em vários mecanismos de lesão celular em diferentes órgãos (DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM, 2018).

Na maioria dos casos, o DM1 resulta de um processo autoimune e ocorre principalmente na infância e adolescência, com pico de incidência entre 10 e 14 anos (NEGRATO et al., 2017; PATTERSON et al., 2014; ROGERS et al., 2017; THE DIAMOND PROJECT GROUP, 2006). Em até 50% dos casos, ocorre na idade adulta, podendo se desenvolver em qualquer idade (THOMAS et al., 2018).

No mundo, estima-se haver 1.106.200 de casos de DM1 para faixa etária menor que 20 anos, sem considerar o número estimado de indivíduos com DM1 não diagnosticados. Atualmente, a incidência é maior que 132.600 casos novos ao ano em indivíduos com faixa etária de até 20 anos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017).

Em 2013, a prevalência do DM1 era estimada em 500.000 crianças (menos de 15 anos) em todo o mundo, sendo a maior parte da Europa (129.000 crianças) e da América do Norte (108.700 crianças). Os países com o maior número estimado de novos casos eram: os Estados Unidos (13.000 casos), a Índia (10.900 casos) e o Brasil (5.000 casos) (PATTERSON et al., 2014). Observa-se que a estimativa de 2017 é maior que o dobro em relação à de 2013, ao se aumentar a faixa etária de 15 para 20 anos.

As taxas de incidência do DM1 variam em diferentes regiões do mundo. Os países com maior taxa de incidência são a Finlândia (62,5 em 100.000 pessoas-ano) (HARJUTSALO, V; SUND, R; KNIP, 2013), a Suécia (43,9 em 100.000 pessoas-ano) (BERHAN et al., 2011), o Kuwait (40,9 em 100.000 pessoas-ano) (SHALTOUT et al.,

2017). Enquanto que a China e a Venezuela apresentam taxas de incidência menores (0,1 em 100.000 pessoas-ano) (MAAHS et al., 2010).

Observou-se, ainda, um aumento anual médio na incidência de DM1 de 2,8% entre 1990 e 1999 em diversos países (THE DIAMOND PROJECT GROUP, 2006) e que permanece nos últimos anos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017). No Brasil, um estudo realizado em Bauru estimou um aumento anual médio na taxa de incidência de DM1 entre 1986 a 2015 de 3,1% e incidência de 12,8 casos em 100.000 pessoas-ano nesse período (NEGRATO et al., 2017).

Os estudos epidemiológicos contribuíram para o melhor entendimento da patogenia do DM1. A grande variabilidade geográfica do DM1 era parcialmente explicada por questões genéticas. No entanto, ao se observar um rápido aumento nas taxas de incidência em vários países nos últimos anos, inclusive naqueles em que a incidência de DM1 era baixa ou intermediária, houve um reforço em relação ao papel dos fatores ambientais interferindo no desenvolvimento do DM1 (MAAHS et al., 2010).

Na população geral, o risco de desenvolver DM1 é baixo, em torno de 0,4% e a maioria dos indivíduos com DM1 não possui familiares de primeiro ou segundo grau acometidos (DAHLQUIST et al., 1985). Em irmãos de indivíduos com DM1, o risco é de 6 a 7%, similar ao risco em gêmeos não idênticos (DORMAN et al., 2000; RENA, 2006). De acordo com o tipo do parentesco, o risco varia, sendo em torno de 3% nos indivíduos cuja mãe é acometida, 5% dos casos cujo pai é acometido e, em torno de 8%, no caso do irmão ser acometido (POCIOT; LERNMARK, 2016).

No seguimento de gêmeos idênticos, em que um deles apresentava DM1, a incidência cumulativa de DM1 no outro irmão é de 65% ao atingir 60 anos de idade; considerando a presença de autoanticorpos positivos e o diagnóstico de DM1, a taxa de concordância chega a 78%, incluindo uma ou ambas as condições (ORBAN, 2008). Isso demonstra que tanto a predisposição genética quanto o envolvimento de fatores ambientais na patogenia da doença.

Na maior parte dos casos, o DM1 é uma doença poligênica. Genes relacionados ao sistema imune, mais especificamente aqueles da região do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), localizados no cromossomo 6p21, contribuem

para aproximadamente metade dos casos de susceptibilidade ao DM1 (NERUP et al., 1974; NOBLE et al., 1996; RISCH, 1987; SINGAL, 1973).

A associação genética de maior risco para o desenvolvimento de DM1 encontra-se na região do HLA DR e DQ, onde há genes que codificam receptores de membrana celular e que atuam na apresentação de antígeno aos linfócitos T. Os haplótipos HLA-DR3-DQ2 e HLA-DR4-DQ8, isoladamente ou em combinação, se relacionam a 50% dos casos de DM1 transmitida hereditariamente (LESLIE; GRANT, 2018).

Outros genes que não pertencem à região do HLA também estão associados à predisposição para o DM1, porém conferem menor susceptibilidade. Dentre eles, destaca-se o gene da insulina, no cromossomo 11p15 (REDONDO; STECK; PUGLIESE, 2017), que regula a quantidade de RNA mensageiro de insulina no timo e cujos polimorfismos provavelmente regulam a tolerância imunológica à insulina (PUGLIESE; ZELLER; FERNANDEZ, 1997). Assim como, o gene do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4), situado no cromossomo 2. Os últimos genes descritos correspondem a 15% de predisposição genética (ALY et al., 2006; STØRLING; POCIOT, 2017).

Com o conhecimento genético acumulado nas últimas décadas, baseado em estudos de associação genômica ampla e análise de ligação, foram criados modelos genéticos para prever indivíduos com maior susceptibilidade ao DM1 (HIRSCHHORN, 2003). Na população de descendentes europeus, obteve-se efetividade em prever o risco, no entanto, variações genéticas em diferentes grupos étnicos reduzem a acurácia desses modelos. Portanto, mais estudos e informações serão necessários para melhorar a avaliação de risco genético e estabelecer possíveis estratégias preventivas nos indivíduos de maior risco (NOBLE, 2015).

Existem várias evidências que os fatores ambientais apresentam um papel importante no desenvolvimento do DM1. Uma delas, foram os estudos realizados em gêmeos idênticos (monozigóticos) que mostram discordância na incidência da doença entre os mesmos (SALVETTI et al., 2000), ou seja, ser geneticamente

idêntico não é suficiente para ter a doença. Outros estudos também associaram o desenvolvimento de DM1 com determinados fatores ambientais, tais como: infecções virais (HONEYMAN, 2005; JUN, 2003; OSAME et al., 2007; RICHER; HORWITZ, 2009), notadamente por enterovírus; infecções no período pré-natal (RES et al., 2012), hábitos alimentares (LUND-BLIX et al., 2014; NORRIS et al., 2007; ROSENBAUER; GIANI, 2008), suplementação de vitamina D, microbioma intestinal (WEN et al., 2008), velocidade de crescimento linear e ganho de peso (HYPPÖNEN et al., 2000).

Entender como os fatores ambientais atuam é um grande desafio, uma vez que eles podem ocorrer em um amplo período de tempo, são numerosos e, ainda, a interferência de cada um deles varia de acordo com a predisposição genética do indivíduo (DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM, 2018). Isso dificulta identificar medidas preventivas que sejam eficazes para reduzir o risco de DM1.

O DM1 pode ser subclassificado de acordo com a presença de autoanticorpos circulantes. Na forma autoimune (tipo 1 a), detecta-se autoanticorpos circulantes e ocorre em mais de 90% dos casos. Nos demais casos, não se detectam tais anticorpos, sendo esses casos idiopáticos, ou ainda, casos raros de DM1 monogênica e, portanto, denominados como diabetes tipo 1b (DELVECCHIO et al., 2017).

Os autoanticorpos são considerados predominantemente marcadores de disfunção da célula β . Aventa-se a hipótese que possam ter um papel na patogenia, uma vez que se identificou maior risco para desenvolver DM1 nos indivíduos com dosagem de múltiplos anticorpos (ZIEGLER et al., 2013) e naqueles com maior titulação de anticorpos (ZIEGLER et al., 2013). Uma possível via de lesão pelos autoanticorpos seria a formação imunocomplexos e promoção de inflamação nas ilhas pancreáticas, assim como, a disseminação do processo imunológico (COLMAN et al., 2000).

Existem 5 autoanticorpos que podem predizer risco para DM1: anticorpo anti-ilha pancreática, anticorpo anti-insulina, anticorpo contra a descarboxilase do ácido glutâmico, anticorpo antitirosina fosfatase (anti-IA2) e anticorpo contra o transportador do zinco 8. A persistência de 2 ou mais autoanticorpos positivos é altamente preditora de progressão para DM1, enquanto a positividade para um único

autoanticorpo por pelo menos de 1 ano reflete autoimunidade sem repercussão clínica (KNIP; SILJANDER, 2008;KNIP; SIMELL, 2012).

Acredita-se que a destruição das células β no pâncreas seja mediada pela resposta imune celular por causa dos seguintes aspectos: 1) as células T estão presentes na insulite, inflamação das ilhas pancreáticas; 2) a demonstração que drogas supressoras de células T retardam a progressão da doença; 3) detecção de células T autorreativas em indivíduos com manifestação de DM1 (ROEP, 2003).

Dessa maneira, postula-se que o DM1 consiste em um processo autoimune desencadeado por fatores ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis, e que haja uma complexa relação entre fatores ambientais e microbioma, genoma, metabolismo e sistema imunológico (RØNNINGEN, 2015), o que dificulta atuar na prevenção e estabelecer uma terapêutica curativa para o DM1.

O diagnóstico de diabetes é realizado através da glicose plasmática e da hemoglobina glicada (HbA1c) por um método certificado pelo NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*). Os critérios diagnósticos pela diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes são: glicose plasmática ≥ 126 mg/dl em jejum de pelo menos 8 horas e/ou ≥ 200 mg/dl com sintomas inequívocos de hiperglicemia; glicose plasmática ≥ 200 mg/dl após 2 horas de sobrecarga oral com 75 g de glicose; HbA1c $\geq 6,5\%$. Esta última, no entanto, é menos sensível para o diagnóstico, porque está relacionada à glicemia dos últimos 3 meses. Os exames alterados devem ser repetidos para confirmar o diagnóstico na ausência de sintomas de hiperglicemia, como poliúria, polidipsia, polifagia, turvação visual e perda de peso (OLIVEIRA; MONTENEGRO; VENCIO, 2017).

Outro marcador biológico de interesse é o peptídeo C, um fragmento liberado junto à insulina durante a clivagem da pró-insulina. Ele pode ser utilizado na avaliação da reserva pancreática de células β , uma vez que não sofre interferência da insulina exógena ou de anticorpos anti-insulina. Níveis baixos de peptídeo C demonstram grave deficiência de insulina endógena. A persistência de peptídeo C está associada a menor risco de retinopatia, nefropatia e hipoglicemia (ZENZ et al.,

2018); o que demonstra células β ainda funcionantes. Dessa forma, a sua dosagem auxilia na classificação do diabetes e no manejo terapêutico, como valor prognóstico.

A história natural do DM1 desde o desenvolvimento de autoimunidade (autoanticorpos circulantes) até o seu diagnóstico clínico pode levar meses a anos. Admite-se uma fase pré-clínica, o estágio 1, definido pela presença de 2 ou mais anticorpos e níveis normais de glicose plasmática. No estágio 2, além dos anticorpos, percebe-se alterações glicêmicas que progridem até a manifestação clínica da doença no estágio 3, com preenchimento dos critérios diagnósticos. Por fim, o estágio 4 se refere à doença de longa data (DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM, 2018).

A terapia mais utilizada no DM1 baseia-se na reposição de insulina, para reduzir os níveis glicêmicos para valores próximos à normalidade. A *American Diabetes Association* (ADA) recomenda valores de HbA1c menores que 7%; em indivíduos selecionados, valores menores que 6,5% e naqueles com maior risco de hipoglicemia, valores menores que 8%. Regimes de múltiplas doses de insulina tentam simular a liberação de insulina da maneira mais fisiológica possível. Outros tratamentos coadjuvantes podem ser implementados para alcançar um controle metabólico adequado, porém são utilizados em uma minoria dos casos (RIDDLE, 2019).

Apesar da reposição de insulina ter permitido que os indivíduos possam conviver com o DM1, uma possível complicação do tratamento é a hipoglicemia. A média individual de hipoglicemia sintomática é de 2 episódios por semana. Episódios de hipoglicemia grave necessitam ajuda externa para que o indivíduo se recupere e podem ser fatais. A hipoglicemia associa-se a um risco de 4 a 10% das mortes relacionadas ao DM1 (DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM, 2018).

Outra grave complicação do DM1 é a cetoacidose diabética, condição em que o organismo não consegue utilizar a glicose circulante devido à deficiência de insulina. Ocorre formação de corpos cetônicos, que servem de combustível para o sistema nervoso central, coração e músculo esquelético, entretanto, isso gera um estado de acidose metabólica, deletério para o organismo. A cetoacidose é a causa mais frequente de morte relacionada ao DM1 em crianças conforme ISPAD (SWIFT,

2018) e, em 30% dos casos, constitui a apresentação inicial do DM1 (ROCHE et al., 2005).

De maneira crônica, o diabetes está associado a complicações micro e macrovasculares.

As complicações microvasculares incluem nefropatia, retinopatia, neuropatia, alterações cognitivas e cardiomiopatia, além de acometimento de outros órgãos. O mecanismo de lesão é a hiperglicemia. O controle dos níveis glicêmicos reduz em até 70% das complicações microvasculares e sua progressão (DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM, 2018). No entanto, variações na incidência dessas complicações nem sempre são completamente explicadas pelos valores de HbA1c. Outros fatores podem interferir no processo, como a variabilidade da glicemia e a taxa de glicosilação ou fatores genéticos que possam predispor determinadas complicações.

Doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral isquêmico e doença arterial periférica são complicações macrovasculares que podem ocorrer nos pacientes com DM1. O risco de desenvolver eventos cardiovasculares é 10 vezes superior na pessoa com DM1 que em indivíduos sem DM1 pareados pela idade (ORCHARD et al., 2006).

Mesmo com um bom controle glicêmico, os pacientes com DM1 ainda apresentam maior mortalidade, no entanto, níveis glicêmicos maiores associam-se a maior risco. Um estudo mostrou que pacientes com DM1 e níveis de HbA1c menores ou iguais a 6,9%, o risco de morte por qualquer causa e por causas cardiovasculares foi maior que o dobro em relação ao grupo-controle. Naqueles com níveis maiores de HbA1c, observa-se incremento progressivo no risco de morte (LIND et al., 2014). Outros estudos também demonstraram menor expectativa de vida em pacientes com DM1, cuja causa de morte mais frequente foram os eventos cardiovasculares (LIVINGSTONE et al., 2015).

Um dos fatores de risco para maior morbimortalidade nos pacientes com DM1 é a neuropatia autonômica (SPALLONE et al., 2011), que está associada a maior risco de arritmias, isquemia silenciosa, maior mortalidade no pós-infarto e morte súbita (VINIK et al., 2003).

De fato, o sistema nervoso autônomo atua diretamente no coração e indiretamente, através da ativação do sistema neuro-humoral (sistema renina-angiotensina-aldosterona), modulando a função cardíaca a fim de responder aos estímulos externos e internos e adaptar o organismo a novas situações. Por tal motivo, aventa-se que a neuropatia diabética contribua para o desenvolvimento da cardiomiopatia diabética.

Perguntas da Pesquisa

- A neuropatia autonômica pode contribuir para o desenvolvimento de cardiomiopatia diabética?
- Ferramentas avançadas em ecocardiografia como o uso de *strain* miocárdico podem contribuir para a detecção das alterações cardíacas subclínicas no DM1?

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar o uso da ecocardiografia para diagnóstico precoce de alterações cardíacas estruturais e funcionais nos indivíduos com DM1 e correlacionar possíveis anormalidades com a função autonômica cardiovascular.

1.1.2 Objetivos Específicos

- 1) Detectar alterações estruturais, como tamanho das cavidades e espessura miocárdica, e alterações funcionais, da sístole e diástole ventricular, em pessoas com DM1, através da avaliação ecocardiográfica convencional.
- 2) Detectar alterações funcionais precoces em pacientes com DM1 com o uso de ferramentas avançadas de avaliação da função sistólica ventricular, como a taxa de deformação miocárdica (*strain* miocárdico) pela técnica de *speckle tracking*.

- 3) Correlacionar as alterações cardíacas estruturais e funcionais com a função autonômica cardiovascular.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR

O sistema nervoso autônomo (SNA) é uma parte do sistema nervoso, responsável por controlar as funções neurovegetativas, cujo controle é involuntário, garantindo a manutenção da homeostase em diversas condições fisiológicas e frente a estímulos. Diversos sistemas são regulados pelo SNA: sistema cardiovascular, respiratório, renal, digestório e endócrino (GUYTON; HALL, 2006).

O funcionamento do SNA ocorre através das vias aferentes (sensitiva) e eferente (motora). Os receptores viscerais, compostos por neurônios sensoriais, captam e realizam a transdução de sinais físicos (barorreceptores e receptores cardiopulmonares) e químicos (quimiorreceptores) em impulsos nervosos que são transmitidos pelas vias aferentes para o plexo cardíaco, para o gânglio cervicotorácico, para a medula espinhal, para o tronco cerebral. Cada nível processa os sinais recebidos, coordena respostas reflexas rápidas e precisas, e se comunica com os outros níveis por alças de retroalimentação (SHIVKUMAR et al., 2016). As respostas a esses sinais retornam através de vias eferentes, conduzidas por nervos simpáticos e parassimpáticos via neurônios motores até o coração e os vasos.

Pode ser dividido em sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP). Ambos são compostos por um neurônio pré-ganglionar e por um neurônio pós-ganglionar.

O SNS é conhecido como divisão toracolombar do SNA, pois seus neurônios pré-ganglionares estão localizados nos segmentos torácicos e lombares altos; e o SNP, denominado como divisão craniosacral do SNA, cujos neurônios pré-ganglionares são encontrados no tronco encefálico e na medula espinhal sacral. Em relação aos neurônios pós-ganglionares, no SNS, eles se localizam nos gânglios

paravertebrais ou nos pré-vertebrais e, no SNP, os neurônios pós-ganglionares encontram-se nos gânglios parassimpáticos (GUYTON; HALL, 2006).

Uma diferença importante entre o SNS e SNP refere-se ao neurotransmissor secretado pelos neurônios pós-ganglionares. O SNS libera noradrenalina e suas fibras nervosas podem ser chamadas de adrenérgicas, enquanto o SNP libera acetilcolina e suas fibras nervosas são colinérgicas. Dessa forma, apresentam efeitos distintos, geralmente antagônicos em seus órgãos-alvo, regulando o funcionamento orgânico (GUYTON; HALL, 2006).

O controle autonômico cardiovascular atua através da modulação da frequência cardíaca (cronotropismo), da força de contratilidade miocárdica (inotropismo), do relaxamento miocárdico (lusitropismo), da capacidade de condução dos estímulos elétricos através dos cardiomiócitos (dromotropismo) e da dinâmica vascular (GORDAN; GWATHMEY; XIE, 2015; HIGGINS; VATNER; BRAUNWALD, 1973).

As fibras nervosas simpáticas inervam o coração e se localizam nos átrios e nos ventrículos, junto às principais artérias coronárias, no subepicárdio. Estudos em animais mostram redução de sua densidade da base ao ápice do coração. A ativação do sistema nervoso simpático causa aumento da geração de impulsos do nó sinusal e aumento da condução pelo nó atrioventricular, com aumento da frequência cardíaca, assim como, aumento do tônus muscular das arteríolas com aumento da resistência vascular periférica (GUYTON; HALL, 2006).

O sistema nervoso parassimpático é antagonista ao sistema nervoso simpático e causa redução da frequência cardíaca e da pressão arterial. O principal nervo do parassimpático é o vago. As fibras nervosas parassimpáticas inervam predominantemente o nó sinusal, o nó atrioventricular e os ventrículos. Na junção atrioventricular, localizam-se no subendocárdio, e apresentam-se em menor concentração nos ventrículos em comparação aos átrios (AGASHE; PETAK, 2014).

A atividade simpática e vagal eferente atua no nó sinusal em sincronia com cada ciclo cardíaco, e pode ser modulada centralmente (por exemplo, vasomotora e centros respiratórios) e por osciladores periféricos (como os movimentos respiratórios). Estes osciladores geram variações rítmicas na descarga neuronal eferente que se manifestam como oscilação de curto e longo prazo, no ciclo cardíaco. A análise destes ritmos pode permitir inferências sobre o estado e a função

de (a) osciladores centrais, (b) atividade eferente simpática e vagal, (c) fatores humorais, e (d) nó sinusal (GOLDBERGER et al., 2019).

Em relação à distribuição das fibras simpáticas (adrenérgicas) e parassimpáticas (colinérgicas), um maior número de fibras simpáticas termina no ventrículo direito enquanto que as parassimpáticas, no ventrículo esquerdo (HIGGINS; VATNER; BRAUNWALD, 1973).

Além das informações geradas pelos receptores viscerais, outros sistemas participam da modulação do sistema nervoso autônomo, como o sistema hormonal renina-angiotensina-aldosterona (XIA; LAZARTIGUES, 2010).

Quando ocorre lesão de fibras nervosas autonômicas que inervam o coração e os vasos, define-se este quadro de neuropatia autonômica cardiovascular (NAC). O acometimento preferencial inicialmente é pelas fibras mais longas no sentido longitudinal. Desta maneira, o nervo vago costuma ser primeiramente afetado pois é o nervo mais longo do sistema nervoso autônomo. Isso leva à denervação parassimpática e desencadeia predomínio simpático pela redução do antagonismo parassimpático. Posteriormente, verifica-se a denervação das fibras nervosas de simpático, com início no ápice do coração e progredindo em direção à base (POP-BUSUI, 2010).

Estudos em modelos animais demonstraram que mecanismos de lesão incluem o estresse oxidativo, os produtos finais de glicosilação avançada, a ativação da via de polióis e da proteína C quinase, processos imunológicos, fatores genéticos predisponentes, entre outros; o que determina oclusão microvascular, disfunção endotelial, inflamação, toxicidade e morte neuronal (DIMITROPOULOS; TAHRANI; STEVENS, 2014).

A prevalência de NAC no DM1 varia de 2% a 91%, de acordo com a coorte estudada e com os critérios de avaliação aplicados. Após 15 anos de duração do DM1, sua prevalência aproxima-se a 60% (DIMITROPOULOS; TAHRANI; STEVENS, 2014). Além da duração do diabetes, outros fatores são preditores de NAC, tais como: idade, controle glicêmico, retinopatia, nefropatia, polineuropatia diabética, hipertensão arterial sistêmica, além dos fatores de risco cardiovascular

(SPALLONE, 2019). Recentemente, observou-se associação de NAC com valores tanto reduzidos quanto aumentados de vitamina B12 (HANSEN et al., 2017).

Classifica-se a NAC em fases, subclínica e clínica. Na fase subclínica, não há sintomas clínicos, entretanto, observam-se anormalidades da FC em exames específicos, mesmo precocemente no momento do diagnóstico do DM1.

Com o progresso da neuropatia, a denervação do SNP causa desequilíbrio do balanço entre os SNP e SNS, determinando predomínio simpático, o que gera aumento da frequência cardíaca, do volume sistólico ejetado e da resistência vascular periférica, e estimula o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este sistema neuro-hormonal, por sua vez, aumenta o estresse hemodinâmico e gasto energético do miocárdio por retenção de sódio e vasoconstrição periférica; além de exercer efeitos nocivos diretamente aos cardiomiócitos, como apoptose e alterações na matriz extracelular com estímulo à fibrose. A partir de então, os testes de reflexo cardiovascular permitem o diagnóstico e os sintomas clínicos surgem, como a taquicardia em repouso (DRAGHICI; TAYLOR, 2016).

Mais tardiamente, desenvolve-se intolerância aos esforços, hipotensão ortostática e síncope, em função da denervação simpática do coração, caracterizando um estágio avançado de NAC.

Sintomas e sinais de disfunção autonômica como taquicardia inexplicada, hipotensão ortostática, intolerância aos esforços deve ser investigados. A recomendação atual pela Associação Americana de Diabetes (ADA) é o rastreamento de NAC após 5 anos do diagnóstico de DM1, especialmente naqueles com maior risco (POP-BUSUI et al., 2017).

Na década de 70, Ewing e colaboradores desenvolveram uma bateria de testes para avaliação da função autonômica, conhecidos como testes de reflexo cardiovascular e, atualmente, considerados o padrão-ouro. São os seguintes: (1) resposta da frequência cardíaca (FC) durante a manobra de Valsalva, mantendo a pressão de 40 mmHg por 15 segundos, ao soprar em um tubo conectado a um manômetro; (2) resposta da FC durante respiração profunda (6 incursões profundas e semelhantes), este é um dos testes de função cardiovagal mais utilizados e possui um especificidade de 80% para disfunção parassimpática (ENGLAND et al., 2009); (3) resposta da FC ao se levantar; (4) resposta da pressão arterial (PA) ao se

levantar, obtém-se a PA enquanto deitado e logo após se levantar; (5) resposta da PA com a manobra de *handgrip* (contração isométrica sustentada) por 5 minutos, aferindo-se a PA em cada minuto.

Atribui-se, predominantemente, aos testes de resposta de FC a atuação do SNP e, aos testes de resposta da PA, a contribuição do SNS. Essa divisão não é estrita, devido à complexa inter-relação entre o SNP e do SNS (EWING et al., 1985).

Em cada teste, avalia-se o comportamento dos intervalos RR, ou seja, a variabilidade da FC, através de medidas específicas. De acordo com os resultados, define-se NAC precoce, quando um teste dos três testes de resposta da FC está alterado ou se dois são limítrofes. Para diagnóstico definitivo de NAC, são necessários dois testes anormais (ROLIM et al., 2008).

A aplicação desses testes requer treinamento especializado, colaboração por parte do paciente e tempo, o que acarreta em limitações ao seu uso. Desse modo, O'Brien e colaboradores (1986) propuseram algumas modificações dos testes de reflexo cardiovascular, facilitando o seu uso; além de terem avaliado o efeito da idade e definido valores de normalidade para diferentes grupos etários, com melhor sensibilidade para detectar anormalidades dos testes (BRIEN; HARE; CORRALL, 1986; RYDER; HARDISTY, 1990).

Em pesquisas clínicas, outros métodos de avaliação da função autonômica podem ser utilizados, dentre eles: a análise espectral da variabilidade da FC. Esta permite avaliar a modulação da FC pelo sistema nervoso simpático e parassimpático, e quantificar o grau de disautonomia, além de apresentar maior sensibilidade diagnóstica (ROLIM et al., 2008).

Enquanto a NAC encontra-se na fase subclínica, sua detecção ocorre por anormalidades na análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca e pelos testes de sensibilidade barorreflexa, assim como pelo aumento de torsão do ventrículo esquerdo nos exames de imagem cardiovascular. Estima-se que, a partir de 5 anos do diagnóstico de disautonomia pela análise da variabilidade da FC, os testes de reflexo cardiovascular permitirão o diagnóstico desta condição (DIMITROPOULOS; TAHRANI; STEVENS, 2014).

A preocupação em estabelecer o diagnóstico de NAC o mais precocemente possível e quantificar as lesões existentes permite identificar indivíduos com DM1 com maior risco de morbimortalidade. Acredita-se que a NAC pode resultar em arritmias (SHEN; ZIPES, 2014), isquemia miocárdica silenciosa (VINIK et al., 2003), maior risco de morte após infarto (FAVA et al., 1993; KATZ et al., 1999) e morte súbita (RATHMANN et al., 1993). Vários estudos sugerem que a NAC é um fator de risco independente, mesmo em pacientes com alto risco cardiovascular como observado no estudo EURODIAB no caso do DM1 e no estudo ACCORD para pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) (DIMITROPOULOS; TAHRANI; STEVENS, 2014). Mesmo em outras situações clínicas, como hipertensão arterial sistêmica, infarto e insuficiência cardíaca, a hiperatividade simpática e a disfunção parassimpática constituem fortes indicadores de mau prognóstico para morbidade e mortalidade associados a arritmias e morte súbita (HERRING; KALLA; PATERSON, 2019).

Outro aspecto relacionado ao benefício em definir apropriadamente o diagnóstico da NAC tão logo quanto possível é planejar uma terapêutica baseada em prevenir o agravamento do quadro e melhorar a qualidade de vida no DM1 através de controle dos sintomas. Infelizmente, as terapias para reversão do quadro de NAC são limitadas até o momento (AGASHE; PETAK, 2014). No estudo DCCT/EDIC, o controle intensivo da glicemia reduziu a incidência de NAC em mais de 50% e o benefício se manteve em até 14 anos após no DM1.

2.2 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) descreve variações entre batimentos cardíacos consecutivos, representados em um registro de eletrocardiograma pelos complexos QRS. Cada intervalo entre ondas R normais, cuja despolarização se origina do nó sinusal, é chamado de intervalo NN.

Os mecanismos de regulação da VFC provêm do sistema nervoso simpático e parassimpático e, portanto, a VFC pode ser usada como um marcador quantitativo da função autonômica. As variações dos intervalos RR presentes durante condições de repouso representam um ajuste fino da atividade cardiovascular.

Pode-se adquirir a VFC através de traçados curtos (em torno de 5 minutos) e através de registros de 24 horas. No primeiro caso, a análise da FC reflete uma relação dinâmica entre o SNS e o SNP. Enquanto nos registros longos, observa-se a interferência dos mecanismos de regulação que controlam a FC via arritmia respiratória sinusal, reflexo barorreceptor e mudanças rítmicas no tônus vascular.

Sua análise pode ser realizada por métodos lineares, no domínio do tempo (medidas estatísticas e geométricas) e no domínio da frequência (métodos espectrais); e, por métodos não lineares, que medem a imprevisibilidade em uma série temporal.

2.2.1 Análise no Domínio do Tempo (Medidas Estatísticas e Geométricas)

No domínio do tempo, podem ser realizadas medidas simples, expressas em milissegundos, como a média do intervalo NN, a média da FC, a diferença entre o intervalo NN mais curto e mais longo, assim como, variações instantâneas da FC secundárias à respiração profunda, manobra de Valsava e ao se levantar ou, até mesmo, após infusão de substâncias como fenilefrina (MALIK, 1996).

As medidas estatísticas são cálculos mais complexos que podem ser derivados de medidas diretas dos intervalos NN ou de diferenças entre os intervalos NN. São elas:

- (a) SDNN – desvio-padrão de todos os intervalos NN em um intervalo de tempo, ou seja, a raiz quadrada da variância. Uma vez que a variância corresponde matematicamente à potência total da análise espectral, o SDNN reflete todos os componentes cíclicos responsáveis pela variabilidade em um período. À medida que se aumenta o intervalo de tempo analisado, a variância aumenta. Dessa maneira, deve-se comparar SDNN de registros com a mesma duração.
- (b) SDANN – desvio-padrão das médias dos intervalos NN a cada 5 minutos.
- (c) SDNNi – média do desvio-padrão dos intervalos NN a cada 5 minutos.

- (d) rMSSD – valor quadrático da média do quadrado das diferenças entre os intervalos NN sucessivos.
- (e) NN50 – número de intervalos NN sucessivos que diferem entre si mais que 50 ms.
- (f) pNN50 – proporção dos intervalos NN sucessivos com diferença de duração maior que 50 ms.

Os índices SDNN, SDANN e SDNNi representam as atividades simpática e parassimpática; enquanto que rMSSD, NN50 e pNN50 estimam variações de alta frequência e correspondem à atividade parassimpática.

Os métodos geométricos, como o índice triangular da VFC, convertem os intervalos NN em padrões geométricos. Dessa forma, medidas do padrão geométrico podem se traduzir em medidas da VFC, ou a forma do padrão geométrico permite utilizar fórmulas matemáticas relacionadas ao padrão, ou a categoria do padrão geométrico está relacionada a diferentes classes de VFC. A sua maior desvantagem é a necessidade de registros mais longos, para que se possa obter um maior número de intervalos NN a fim de construir um padrão geométrico (MALIK, 1996).

2.2.2 Análise no Domínio da Frequência (Métodos Espectrais)

As variações da FC observadas no registro do eletrocardiograma, durante períodos curtos ou longos, geram um fenômeno ondulatório complexo demonstrado no tacograma (representação gráfica dos intervalos RR normais em relação ao tempo), do qual podem ser extraídas diferentes bandas de frequência através de algoritmos matemáticos não-paramétricos, como a Transformada Rápida de Fourier (FFT), e paramétricos, como os modelos autorregressivos (AR).

No domínio da frequência, portanto, a análise espectral da VFC fornece informações básicas como amplitude ou potência em função da frequência. Assim, em um gráfico com dois eixos; no eixo x, o sinal da VFC estará representado em função da frequência e, no eixo y, em função da amplitude ou potência.

As seguintes bandas de frequência podem ser identificadas em registros espectrais de curta duração (5 a 10 minutos):

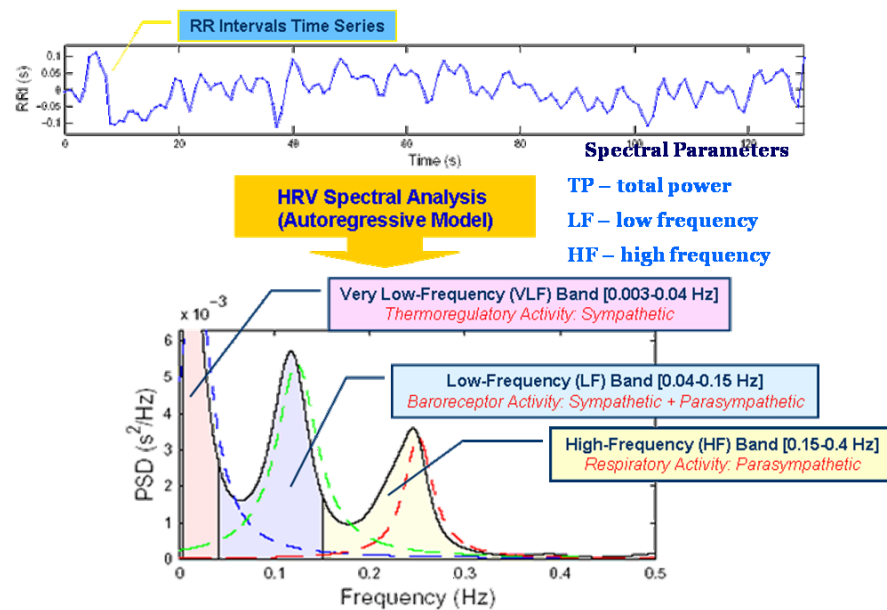
- (a) Componente de alta frequência (HF), com variação de 0,15 a 0,4 Hz, marcador de modulação vagal, mediada pela respiração;
- (b) Componente de baixa frequência (LF), com variação entre 0,04 e 0,15Hz, indica atuação parassimpática e simpática, com predominância da última;
- (c) Componente de muito baixa frequência (VLF), com variação entre 0,0005 e 0,04 Hz, marcador de atividade física e indica a atuação simpática, encontra-se menos definido em registros menores que 5 minutos.

Os componentes espectrais geralmente são expressos em valores absolutos de potência (ms^2). Os componentes HF e LF também podem ser descritos em unidades normalizadas (nu), o que demonstra a relação de cada componente em relação à potência total menos o componente VLF, multiplicando-se por 100 (MALLIANI et al., 1991). Essa normalização reduz efeitos de artefatos e das mudanças na potência total nos componentes LF e HF (SZTAJZEL, 2004).

A relação entre os componentes LH e HF (LH/HF) reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpato-vagal global sobre o coração (SZTAJZEL, 2004). Em um indivíduo normal, seu valor encontra-se entre 1 e 2. Na fase inicial da NAC, essa relação está aumentada, demonstrando o predomínio simpático.

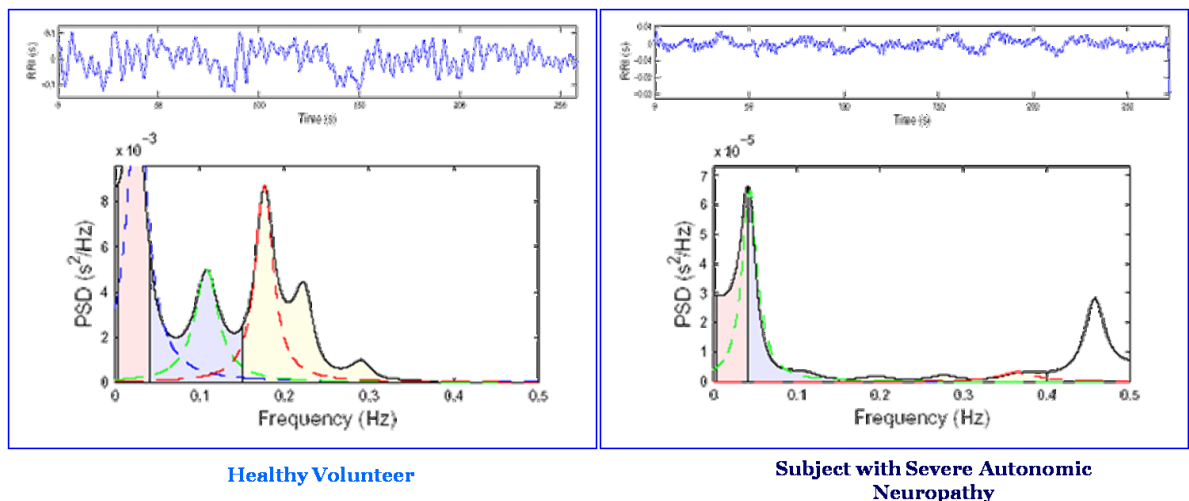
As figuras abaixo ilustram a aplicação da análise espectral da VFC em estudo piloto. Na primeira figura, observa-se um registro do tacograma, demonstrando os intervalos RR. Para a análise espectral da VFC, foi utilizado o modelo autorregressivo, permitindo a disposição do sinal em função da frequência em indivíduos saudáveis. Identificam-se 3 bandas de frequência: muito baixa frequência (VLF), baixa frequência (LF) e alta frequência (HF). Na segunda figura, o tacograma revela redução da VFC e na análise espectral da FC, ressalta-se redução de todas as bandas de frequência em pessoas com DM1 e NAC avançada, o que demonstra denervação simpática e parassimpática, em comparação a um indivíduo saudável.

Figura 1 – Análise espectral da VFC.



Fonte: estudo piloto conduzido por Prof. Dr. Jefferson Luiz Brum Marques.

Figura 2 – Comparação da análise espectral da VFC, à esquerda em um indivíduo saudável, e à direita em indivíduo com NAC avançada.



Fonte: estudo piloto conduzido por Prof. Dr. Jefferson Luiz Brum Marques.

No contexto da NAC, ocorrem as seguintes alterações na análise da VFC: (a) redução da potência em todas as faixas espectrais, este é achado mais comum; (b) falha para elevar a LF do indivíduo em pé, reflexo da resposta simpática prejudicada ou sensibilidade barorreceptora reduzida; (c) potência total reduzida com relação LF/HF inalterada; (d) um deslocamento para a esquerda na frequência central LF,

cujo significado fisiológico precisa ser esclarecido. Em quadros avançados de NAC, o espectro de potência na posição supina em repouso frequentemente revela amplitudes extremamente baixas de todos os componentes espectrais, tornando difícil separar o sinal do ruído. Portanto, é recomendada alguma intervenção como a elevação ou inclinação do indivíduo (PACHECO, 2018).

2.2.3 Métodos Não-Lineares

O comportamento não-linear é o que predomina nos sistemas humanos, em razão de sua natureza dinâmica complexa, a qual não pode ser descrita adequadamente por métodos lineares (GODOY et al., 2006). Fenômenos não-lineares são determinados por interações complexas entre variáveis hemodinâmicas, eletrofisiológicas e humorais, assim como regulação autonômica (MALIK, 1996).

O gráfico de Poincaré ou *Lorenz plot* é uma representação gráfica que retrata a natureza das flutuações dos intervalos, na qual cada intervalo RR é traçado como uma função dos intervalos RR anteriores dentro de um plano cartesiano (ACHARYA et al., 2006). É uma técnica que permite quantificar visualmente a VFC através da dispersão dos seus pontos. Quanto maior a dispersão entre os pontos, maior será a VFC.

Os parâmetros SD1 e SD2 também podem ser calculados por este gráfico (ACHARYA et al., 2006). O SD1 está relacionado à rápida variabilidade entre os intervalos RR, ou seja, à atuação do parassimpático, e o SD2 se refere à variabilidade de longo prazo dos intervalos RR e, portanto, indica atuação de ambos os sistemas, simpático e parassimpático (VANDERLEI et al., 2010). Outros índices são o índice cardíaco simpático (CSI) e o índice cardíaco vagal. De acordo com Toichi e colaboradores, o comprimento transversal (T) equivale a 4 vezes o SD1 e o comprimento longitudinal (L), a 4 vezes o SD2. Uma estimativa do tônus simpático e parassimpático a partir do gráfico de Lorenz pode ser obtida pela razão L/T, denominado índice cardíaco simpático (CSI), assim como, pelo $\log_{10}(L \times T)$ e denominado índice cardíaco vagal (CVI) (TOICHI et al., 1997).

2.3 CARDIOMIOPATIA DIABÉTICA

Observa-se nas pessoas com DM1 um aumento de duas a três vezes maior no risco de desenvolver doenças cardiovasculares (SARWAR et al., 2010). A etiologia das doenças cardiovasculares nas pessoas com DM1 está relacionada a diversos fatores como a doença aterosclerótica coronariana, a neuropatia autonômica cardiovascular e a cardiomiopatia diabética (DOKKEN, 2008).

A cardiomiopatia diabética caracteriza-se por alterações funcionais e/ou estruturais na ausência de doença arterial coronariana, hipertensão ou doença valvar significativa, em indivíduos com diabetes mellitus. O termo foi introduzido primeiramente por Rubler em 1972 através de estudos *postmortem* de 27 pacientes com glomeruloesclerose (RUBLER et al., 1972), apesar de lesões cardíacas secundárias ao diabetes já terem sido documentadas por outros autores previamente (LEE; KIM, 2017). Desde então, com o avanço tecnológico, diversos métodos diagnósticos, incluindo os de imagem, estudos em modelos animais, intervenções medicamentosas, entre outras pesquisas tem sido utilizado para elucidar essa entidade tanto no DM1 quanto no DM2.

Acredita-se que a etiopatogenia da cardiomiopatia diabética envolva fatores como a neuropatia autonômica cardiovascular, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, fibrose miocárdica intersticial, microangiopatia e alterações metabólicas (hiperglicemia, aumento de ácidos graxos livres circulantes e de triacilgliceróis, citocinas inflamatórias) (JIA; HILL; SOWERS, 2018; CHONG; CLARKE; LEVELT, 2017; TARQUINI et al., 2011).

O diagnóstico precoce da cardiomiopatia diabética é de extrema importância, uma vez as lesões iniciais podem ser reversíveis (AEPFELBACHER et al., 2004; GRANDI et al., 2006). No entanto, ainda é uma condição pouco reconhecida pelos clínicos, uma vez que pode exigir ferramentas mais sensíveis para este diagnóstico, pela controvérsia dos resultados entre estudos cujas amostras são heterogêneas por apresentarem população com diferentes idades, diferente duração do DM1 ou prevalência variável de comorbidades, além das diferenças entre as anormalidades cardíacas encontradas em pacientes com DM1 e DM2.

A avaliação da função diastólica é essencial para o entendimento da função cardíaca. É determinada simplificada pela alteração no relaxamento ventricular esquerdo e pelo aumento da rigidez miocárdica, que gera um aumento nas pressões de enchimento cardíaco. Contudo, a função diastólica é um processo complexo, modulado pela interação entre ventrículo esquerdo (VE) e ventrículo direito (VD), função atrial esquerda, influência do pericárdio no enchimento do VE, propriedades sistólicas do VE, dissincronia diastólica, fluxo coronariano e perfusão tecidual (NAGUEH, 2019). A ecocardiografia é a principal modalidade de imagem para seu estudo e existe uma série de parâmetros de avaliação diastólica (Tabela 1).

Tabela 1 – Parâmetros de avaliação diastólica do VE e seus determinantes hemodinâmicos.

Variáveis ecocardiográficas	Determinantes hemodinâmicos
Relação E/A mitral	Prediz elevação nas pressões de enchimento do VE na cardiomiopatia.
TD da velocidade E mitral	Relacionado com a rigidez miocárdica.
TRIV	Depende do relaxamento do VE, da PAE no final da sístole e da FC.
Relação entre as velocidades S/D da veia pulmonar	Inversamente relacionada à PAE na ausência de doença mitral e se houver disfunção sistólica do VE.
Volume indexado do AE	Relacionado diretamente à pressão de enchimento do VE (correlação fraca).
Pico da velocidade do jato de regurgitação tricúspide pelo Doppler contínuo	Na ausência de doença pulmonar, a PSAP relaciona-se diretamente com a PAE.
e' adquirido pelo Doppler pulsátil	Relaxamento do VE, forças de restauração (sucção diastólica precoce) e pressões de enchimento do VE
Relação E/e' mitral	Relacionada à pressão atrial esquerda.

A = velocidade diastólica tardia de pico do fluxo mitral; AE = átrio esquerdo; E = velocidade diastólica precoce de pico do fluxo mitral; e' = velocidade diastólica precoce de pico anular mitral; FC = frequência cardíaca; PAE = pressão atrial esquerda; PSAP = pressão sistólica em artéria pulmonar; TD = tempo de desaceleração; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico; VE = ventrículo esquerdo.

Fonte: Nagueh, 2019.

A disfunção diastólica é evidenciada nas cardiomiopatias e está associada a piores desfechos, incluindo mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca (NAGUEH, 2019). Considera-se a disfunção diastólica a alteração inicial da cardiomiopatia diabética e ocorre em 27 a 69% da população assintomática (RAEV, 1994). Em um estudo com 49 homens com DM1, os parâmetros de avaliação diastólica do VE como o pico da velocidade diastólica precoce (onda E, que se refere ao enchimento rápido do ventrículo esquerdo), o pico da velocidade diastólica tardia (onda A, referente à contração atrial), relação E/A, tempo de relaxamento isovolumétrico apresentaram diferenças em relação aos controles sadios, demonstrando alterações sutis na função diastólica (BERKOVÁ et al., 2003).

Um método sensível para a avaliação da função diastólica é o *Doppler* tecidual, que mede as velocidades do tecido miocárdico na direção longitudinal, aferidas mais frequentemente no anel mitral septal e lateral, conhecidas como e' (velocidade diastólica precoce) e a' (velocidade diastólica tardia). Esse é um dos

principais parâmetros na avaliação diastólica, com maior reprodutibilidade e mais associado a desfechos cardiovasculares (NAGUEH, 2019). No DM1, as velocidades *e'* ou relação *e'/a'* ao *Doppler* tecidual são menores em relação a controles sadios (BONITO et al., 2005; BRUNVAND et al., 2016; JENSEN et al., 2015; KOSMALA et al., 2004).

Apesar das diferenças nos parâmetros de avaliação da função diastólica entre indivíduos com DM1 e controles terem sido relatados em vários estudos prévios, no acompanhamento a longo prazo de indivíduos com DM1, não houve diagnóstico de disfunção diastólica naqueles sem hipertensão ou doença coronariana (KONDURACKA et al., 2013). Os autores discutem a possibilidade de que o tratamento com reposição de insulina normalize os desarranjos metabólicos da hiperglicemia (HÖLSCHER; BODE; BUGGER, 2016), evitando a progressão da cardiomiopatia.

Outra lesão descrita na cardiomiopatia diabética, principalmente em pacientes com DM2, é a hipertrofia do ventrículo esquerdo. No DM1, poucos estudos demonstraram aumento da massa ventricular esquerda em pacientes normotensos. No estudo DCCT/EIC, entretanto, observou-se associação da neuropatia autonômica cardiovascular ao aumento de massa ventricular e remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo, em uma amostra de indivíduos com DM1 e média de idade de 51 anos, sendo que 64% eram hipertensos, através de ressonância magnética cardíaca (POP-BUSUI et al., 2013). Estudos menores, utilizando ecocardiografia, não demonstraram diferenças no índice de massa entre pessoas com DM1 normotensos e controles com média de idade menor (GRANDI et al., 2006; GUL et al., 2009).

Com a progressão da cardiomiopatia diabética, admite-se o desenvolvimento da insuficiência cardíaca. No estudo Framingham, a frequência de insuficiência cardíaca foi duas vezes maior em homens com DM1 e cinco vezes maior em mulheres com DM1 comparado com o grupo controle pareado por idade, doença coronariana e hipertensão (KANDEL; MCGEE, 1979). Do mesmo modo, outros estudos demonstraram alta prevalência de insuficiência cardíaca nos indivíduos com

DM1, em torno de 26% no estudo SOLVD (SHINDLER et al., 1996), 19% no estudo ATLAS (RYDÉN et al., 2000) e 20% no estudo V-HeFTII (COHN et al., 2014).

Especificamente em relação ao DM1, em um estudo com 20.985 indivíduos, observou-se não só a associação entre DM1 e insuficiência cardíaca como também sua relação com o controle glicêmico, idade e duração da doença (LIND et al., 2011). A incidência de insuficiência cardíaca na população em geral é de 2,1 em 1000 pessoas-ano em homens dos 55 aos 64 anos (WILHELMSSEN et al., 2001), enquanto o observado em indivíduos com DM1 foi 2,4 em 1000 pessoas-ano em homens de 41 a 45 anos (LIND et al., 2011); o que demonstra incidências semelhantes, no entanto, na população em geral é mais tardia que no DM1. Além disso, após ajuste de outros fatores de risco cardiovascular, o risco de insuficiência cardíaca ainda foi 4 vezes maior em pacientes com mau controle glicêmico em relação aos indivíduos DM1 com ótimo controle glicêmico e cada 1% de aumento na hemoglobina glicada (HbA1c) no estudo, correspondeu a um risco de desenvolver insuficiência cardíaca 30% maior (LIND et al., 2011).

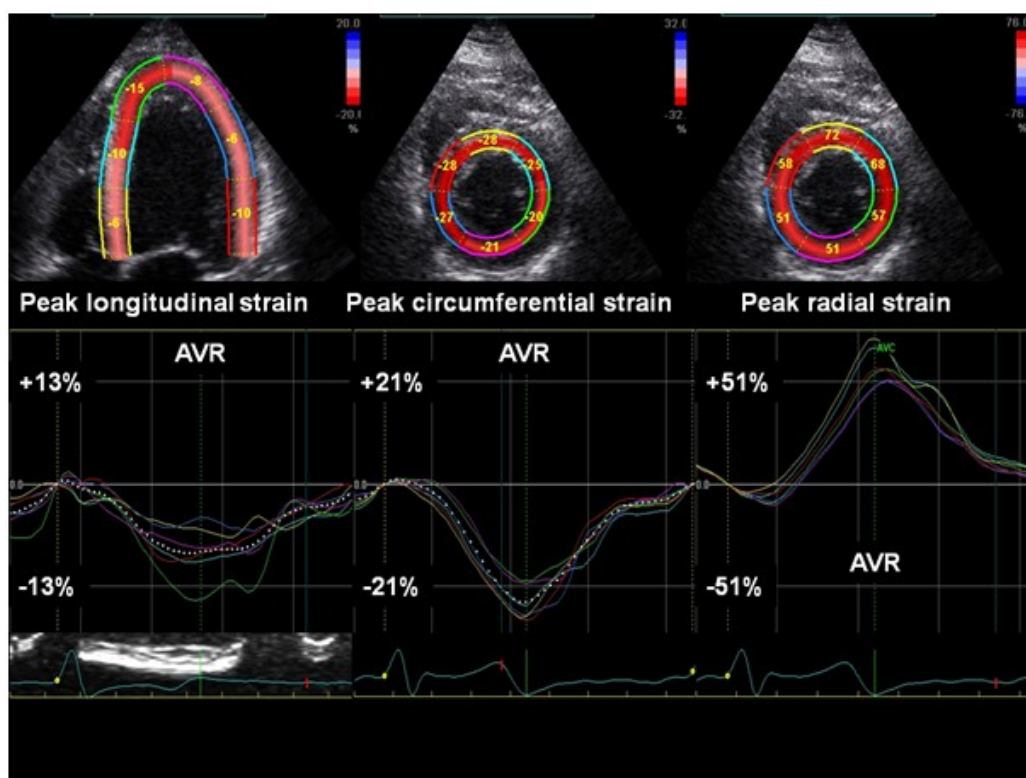
Aventa-se que a insuficiência cardíaca seja ocasionada pelo comprometimento sistólico do VE e que corresponda a um estágio mais avançado da cardiomiopatia diabética, em consequência às lesões consideradas iniciais como a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (SCHANNWELL et al., 2002). Entretanto, alguns autores argumentam que a cardiomiopatia diabética apresente diferentes fenótipos, um deles representado pela disfunção diastólica e outro, pela disfunção sistólica, ambos determinando insuficiência cardíaca, e não se tratando de estágios evolutivos sucessivos (SEFEROVIĆ; PAULUS, 2015). Além do mais, estudos demonstraram alteração na função sistólica do miocárdio no DM2 sem disfunção diastólica através de ferramentas mais sensíveis como o *strain* miocárdico (ERNANDE et al., 2011). Outros estudos relacionaram redução absoluta no *strain* global longitudinal do VE associada a complicações microvasculares, como a albuminúria, independente da disfunção diastólica (JENSEN et al., 2015).

A incorporação de novas técnicas como o *strain* miocárdico na ecocardiografia tem por objetivo aumentar a sensibilidade diagnóstica do método, principalmente para disfunção miocárdica subclínica (NESBITT; MANKAD; OH, 2009). O *strain* é um índice clínico de deformação miocárdica regional e global,

validado utilizando-se ressonância magnética (com *tagging* miocárdico) e a sonomicrometria como padrões de referência (ALMEIDA et al., 2013).

O *strain* miocárdico pode ser adquirido nos três eixos (Figura 3): (a) radial, mede o espessamento da parede miocárdica durante o seu movimento para o interior do ventrículo; (b) longitudinal, mede a redução do comprimento do miocárdio, uma vez que a base do coração se desloca em direção ao ápice durante a sístole; (c) circunferencial, mede a redução do perímetro circular na sístole (BISWAS et al., 2013). Esses parâmetros constituem ferramentas que quantificam de maneira acurada a mecânica cardíaca (NESBITT; MANKAD; OH, 2009), que engloba movimentos complexos do coração.

Figura 3 – *Strain* longitudinal, circunferencial e radial.



Fonte: <https://www.esccardio.org/Education/Practice-Tools/EACVI-toolboxes/3D-Echo/clinical-applications-speckle-tracking>.

A técnica de aferição do *strain* por *speckle tracking* é baseada no rastreamento quadro a quadro de marcadores acústicos naturais, denominados *speckles* (pontos brancos visibilizados nas imagens em escala de cinza na

ecocardiografia bidimensional), criados pela interação entre o feixe ultrassônico e o miocárdio. A vantagem deste método em relação ao *strain* obtido por Doppler tecidual é a possibilidade de análise em duas dimensões (realizada em imagem bidimensional), avaliação do movimento tecidual em relação aos segmentos adjacentes, independência do ângulo de insonação, melhor resolução espacial, menor variabilidade interobservador e menor tempo despendido para sua análise (BISWAS et al., 2013). Existem diferentes algoritmos e softwares desenvolvidos por cada marca, o que permite variação nos valores de referência (LANG et al., 2015) e, por isso, a importância de especificar o equipamento utilizado a fim de comparar resultados.

O parâmetro mais utilizado é o *strain* longitudinal global, que se refere à média do *strain* dos segmentos miocárdicos no sentido longitudinal, mais reprodutível, capaz de identificar disfunção subclínica do ventrículo esquerdo e considerado um melhor preditor de risco para mortalidade de todas as causas em comparação com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (KALAM; OTAHAL; MARWICK, 2014).

Estudos mais antigos que utilizaram a fração de ejeção do VE como marcador da função sistólica falharam em demonstrar disfunção sistólica no DM1 (ROMANENS et al., 1999; SCHANNWELL et al., 2002). Ao se utilizar técnicas mais sensíveis como *strain* por *speckle tracking*, alguns estudos revelaram disfunção sistólica incipiente no DM1 (ABDEL-SALAM et al., 2016; BERENDONCKS et al., 2019; JĘDRZEJEWSKA et al., 2016; ŞİMŞEK et al., 2018; YOLDAŞ et al., 2018), outro estudo evidenciou aumento absoluto no valor do *strain* em pacientes pediátricos com DM1 e atribuiu esse achado a uma fase subclínica de hiperfunção ventricular (HENSEL et al., 2016), enquanto outros autores associaram valores reduzidos de *strain* miocárdico ao controle glicêmico (ALTUN et al., 2016; LABOMBARDA et al., 2014) ou à presença de complicações como nefropatia diabética com albuminúria (JENSEN et al., 2015).

Percebe-se com base na literatura resultados conflitantes em relação à disfunção sistólica subclínica, que poderia ser explicada em função da heterogeneidade da população estudada quanto à presença de comorbidades, controle glicêmico, tamanho da amostra, idade. É possível que haja fatores mais

prevalentes em determinados grupos de pacientes com DM1 selecionados que estariam agindo como fatores de confusão.

O presente estudo visa correlacionar a função autonômica cardiovascular e achados ecocardiográficos de lesão cardíaca precoce (sistólica e diastólica), a fim de averiguar se a disfunção autonômica está associada à cardiomiopatia diabética incipiente.

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional, analítico, do tipo caso-controle.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Inicialmente foram triados 84 indivíduos para inclusão no estudo, contudo, 4 deles apresentavam janela acústica inadequada para avaliação ecocardiográfica, sendo excluídos da análise. Dois deles eram do grupo com DM1 e os outros 2, do grupo controle.

A amostra foi composta de 40 pacientes com diagnóstico de DM1 e faixa etária de 20 a 55 anos, atendidos no ambulatório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, assintomáticos e que concordaram em participar do estudo. Foram incluídos, como grupo controle, 40 indivíduos pareados para sexo e idade, que desejaram participar do estudo, de maneira aleatória por conveniência. A seleção dos participantes iniciou a partir de julho de 2018 e terminou em agosto de 2019.

No total, foram 80 participantes que respeitaram os critérios de exclusão: (1) hipertensão arterial sistêmica; (2) suspeita ou diagnóstico de doença coronariana; (3) lesão valvar significativa (estenose ou insuficiência valvar de grau maior que discreta); (4) disfunção miocárdica prévia ou diagnóstico de cardiomiopatia; (5) história de radio ou quimioterapia; (6) etilismo; (7) janela acústica limitada (casos em que mais de 2 segmentos miocárdicos não puderam ser visibilizados).

3.3 VARIÁVEIS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS

As variáveis clínico-demográficas dos participantes foram obtidas através de anamnese dos participantes. Esta incluiu os seguintes dados: idade, idade em que foi diagnosticado o DM1, episódios de hipoglicemia ao mês, história de internação por complicações referentes ao DM1, dados antropométricos (peso e altura), hábitos de vida (tabagismo e prática de atividade física), comorbidades como doenças da tireoide, doenças pulmonares, doença do trato gastrointestinal (doença celíaca e doença do refluxo gastroesofágico), complicações do DM1 (doenças cardíacas e cerebrovasculares, retinopatia diabética, neuropatia periférica, insuficiência renal e pé diabético) e uso de medicações e dosagem. Houve revisão de prontuário dos pacientes para certificação das comorbidades e complicações do DM1.

Sobre os episódios de hipoglicemia, foram considerados os episódios em que a glicemia estava abaixo de 70 mg/dl, informação obtida por meio de questionamento direto ao paciente.

A história de tabagismo foi definida como: (1) não-fumante: indivíduo que nunca fumou ou fumou menos que cem cigarros na vida; (2) ex-fumante: indivíduo que fumou pelo menos cem cigarros e que atualmente não fuma; (3) fumante ativo: indivíduo que fumou pelo menos cem cigarros e que fuma atualmente.

Indivíduos com história ou suspeita de hipertensão arterial sistêmica não foram selecionados e a pressão arterial sistêmica foi aferida no momento da avaliação autonômica, que ocorreu logo antes ou imediatamente após a avaliação ecocardiográfica.

Em relação aos valores de colesterol, foi considerado dislipidemia na presença de pelo menos um dos seguintes critérios (FALUDI et al., 2017): (1) colesterol total > 190 mg/dl; (2) HDL < 40 mg/dl; (3) triglicérides > 150 mg/dl; (4) LDL > 130 mg/dl.

Os seguintes exames laboratoriais foram coletados com jejum de 8 a 12 horas no laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário caso o participante não houvesse exames recentes dos últimos 90 dias: (1) hemoglobina (g/dl); (2) glicemia de jejum (mg/dl); (3) HbA1c (%); (4) creatinina (mg/dl); (5) microalbuminúria

ou relação albumina/creatinina ou relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina (mg/g); (6) colesterol total (mg/dl); (7) HDL (mg/dl); (8) triglicerídeos (mg/dl); (9) LDL (mg/dl); (10) vitamina D (ng/ml); (11) vitamina B12 (pg/ml); (12) TSH (μ g). O cálculo do *clearance* de creatinina foi realizado através da equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (LEVEY et al., 2009).

3.4 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTONÔMICA

Os testes para avaliação do sistema nervoso autônomo são baseados no método de O'Brien (BRIEN; HARE; CORRALL, 1986) e incluem: (1) variação do intervalo RR em decúbito dorsal por 90 segundos; (2) variação do intervalo RR durante respiração profunda (5 segundos para inspiração e 5 segundos para expiração) durante 60 segundos; (3) variação do intervalo RR durante a manobra de Valsalva (soprar em um medidor de pressão, mantendo a pressão em torno de 40 mmHg por 15 segundos e por 45 segundos subsequentes); (4) variação do intervalo RR ao se levantar e por 90 segundos. A resposta simpática foi avaliada pelas alterações da pressão arterial ao mudar de posição, em decúbito dorsal, em ortostase e com exercício físico isométrico.

Cada um destes 5 testes recebeu o seguinte escore: 0 – normal; 1 – limítrofe; 2 – anormal. Um escore composto foi calculado como a soma algébrica dos resultados dos cinco testes e classificado como: (1) sem NAC: escore ≤ 1 ; (2) NAC subclínica: escore = 2; (3) NAC estabelecida: escore ≥ 3 (BRIEN; HARE; CORRALL, 1986).

A análise da variabilidade da frequência cardíaca foi realizada conforme estabelecido por uma força-tarefa (*Task Force*), diretriz com recomendações para padronização da VFC (MALIK, 1996). Nesta avaliação o indivíduo permaneceu em repouso completo, respirando normalmente, em decúbito dorsal e seu eletrocardiograma (derivação V5 modificada ou DII) registrado digitalmente durante oito minutos. Todos os sinais registrados foram analisados usando *softwares* desenvolvidos pela equipe de pesquisadores.

3.5 AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA

A avaliação ecocardiográfica de todos os pacientes foi realizada por um único ecocardiografista (TRWS), seguindo as recomendações para quantificação de câmaras cardíacas pela sociedade americana de ecocardiografia e associação europeia de imagem cardiovascular (LANG et al., 2015).

As imagens foram adquiridas em decúbito lateral esquerdo através do equipamento GE S6 com transdutor 1,5–3,6 MHz, utilizando as janelas ecocardiográficas: paraesternal, apical, subcostal e supraesternal.

Pelo corte longitudinal paraesternal, obteve-se as seguintes medidas no final da diástole ventricular: espessura do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e diâmetro dos seios aórticos. No final da sístole ventricular, foi obtido o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo.

A função sistólica global do VE foi avaliada através da fração de ejeção pelo método Simpson nas janelas apicais de 4 e 2 câmaras e do *strain* global longitudinal (GLS) medido por *speckle tracking* nas janelas apicais de 3, 4 e 2 câmaras. Para a aquisição das imagens, otimizou-se a qualidade da imagem, com a frequência de quadros maximizada (60 a 90 quadros por segundo), o encurtamento minimizado e o registro de pelo menos 3 batimentos, durante apneia ao final da expiração.

As medidas do VD foram obtidas no corte apical 4 câmaras com foco no ventrículo direito. A função sistólica do ventrículo direito foi avaliada através dos parâmetros: índice de performance do VD, excursão sistólica do anel tricúspide (TAPSE), variação sistólica das áreas do VD (FAC), velocidade máxima da onda S' e *strain* miocárdico por *speckle tracking*.

A função diastólica do ventrículo esquerdo incluiu as velocidades das ondas E, A, e', a'; relação E/A, relação E/e' (utilizou-se o e' médio), tempo de desaceleração da onda E, intervalo de relaxamento isovolumétrico, ondas S e D do fluxo das veia pulmonares, volume atrial esquerdo indexado pelo superfície corpórea (SC) através da média do volume no corte apical 4 câmaras e no apical 2 câmaras, relação das ondas S/D, velocidade do jato de regurgitação tricúspide quando havia jato regurgitante.

A função diastólica do VD foi avaliada pela relação E/A, tempo de desaceleração da onda E, relação E/e' e volume atrial direito indexado pela SC.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA E ASPECTOS ÉTICOS

O tamanho da amostra foi estimado em 28 indivíduos em cada grupo com a finalidade de poder detectar uma diferença de 1,9% no *strain* global longitudinal do VE nos pacientes com DM1, pelo método de *speckle tracking*, quando comparados ao grupo controle baseado na literatura (JĘDRZEJEWSKA et al., 2016). Foi utilizado para o cálculo amostral um nível de significância de 5% e um nível de poder estatístico de 95%, para teste bicaudado.

Foi realizado o teste de Shapiro-Wilk para avaliar normalidade da distribuição de cada variável. As variáveis contínuas foram descritas como média com desvio-padrão, sendo comparadas pelo teste T de *Student*, quando com distribuição normal, ou pelo teste Mann-Whitney, quando não normalmente distribuídas. As variáveis categóricas foram descritas como porcentagem ou frequência, e comparadas com o teste de chi-quadrado. Os potenciais preditores de função ventricular foram avaliados calculando-se os coeficientes de correlação (r^2) através do método de *Pearson* ou *Spearman*. Quando necessária a comparação entre três ou mais grupos, foi aplicado o teste de Bonferroni - ANOVA para comparações múltiplas.

Todos os dados coletados foram armazenados e os cálculos estatísticos foram realizados no programa R para Windows, versão 3.5.3 (*R Foundation*).

Para cumprir os requisitos éticos relacionados a projetos de pesquisa com seres humanos, foi submetida uma emenda ao projeto de pesquisa "DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEUROPATIA AUTÔNOMICA EM INDIVÍDUOS COM DIABETES", número CAAE: 24822114.5.0000.0121, para incluir o exame ecocardiográfico nos indivíduos recrutados. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido previamente a sua inclusão no estudo.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS

A idade média do grupo DM1 foi de $32,7 \pm 8,5$ anos (20 a 50 anos) e do grupo controle, de $32,8 \pm 7,4$ anos (23 a 46 anos) ($p = 0,89$). Em relação ao gênero, 55% dos participantes de ambos os grupos eram mulheres.

Referente aos dados antropométricos, os dois grupos apresentaram índice de massa corpórea médio de $24,8 \text{ kg/m}^2$. No grupo DM1, 30% dos pacientes estavam com sobrepeso e, no grupo controle, 37,5% ($p = 0,77$). A obesidade foi observada em 4 indivíduos de cada grupo (10%).

No grupo das pessoas com diabetes, a idade média em que o diagnóstico de DM1 ocorreu foi aos $15 \pm 9,1$ anos (3 a 38 anos) e duração média do DM1 de $18 \pm 9,3$ anos (2 a 38 anos). A ocorrência de hipoglicemias ao mês foi de $9,3 \pm 10,8$ episódios. Nenhum paciente com DM1 foi internado no último ano por complicações relacionadas ao diabetes.

Quanto aos hábitos de vida, cinco por cento das pessoas com diabetes fumavam e 10% eram ex-tabagistas; no grupo controle, 7,5% fumavam, os demais eram não-tabagistas. A média de atividade física foi de 135 ± 161 minutos por semana no grupo com DM1 e 141 ± 134 minutos por semana, no grupo controle ($p = 0,86$).

Quanto às comorbidades, observou-se maior prevalência de hipotireoidismo nas pessoas com DM1 ($p = 0,02$), sendo que vinte e cinco por cento das pessoas com DM1 apresentavam hipotireoidismo com necessidade de reposição hormonal (em média $130,2 \pm 72,9 \text{ } \mu\text{g}$ de levotiroxina). Enquanto que 5% dos indivíduos no grupo controle apresentavam hipotireoidismo em reposição hormonal (em média $95,7 \pm 40,1 \text{ } \mu\text{g}$ de levotiroxina). No grupo com DM1, 20% possuía retinopatia diabética, 12,5% com início de lesão renal pelo DM1 pela presença de microalbuminúria ou equivalente e 10%, neuropatia periférica. Quinze por cento dos pacientes com DM1 apresentavam doença do refluxo gastroesofágico e 10%, no grupo controle. Apenas um indivíduo do estudo, do grupo DM1, apresentava o

diagnóstico de doença celíaca. Em ambos os grupos, 2,5% dos indivíduos apresentavam doença pulmonar (asma).

No grupo com DM1, dois pacientes (5%) utilizavam 100 mg de ácido acetilsalicílico, dez pacientes (25%) recebiam estatinas, quatro pacientes (10%) estavam em uso de inibidores enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina (para tratamento de nefropatia diabética), dois pacientes (5%) em uso de omeprazol ou ranitidina e um paciente em uso de venlafaxina e quetiapina. No grupo controle, nenhum indivíduo utilizava essas medicações. Em relação ao uso de anticoncepcionais, 4 (10%) indivíduos no grupo DM1 e 5 (12,5%), no grupo controle utilizavam anticoncepcionais.

Clinicamente os indivíduos do estudo eram assintomáticos. Os exames laboratoriais avaliados no estudo estão descritos na Tabela 2.

A incidência de dislipidemia no grupo com DM1 foi de 40%, enquanto no grupo controle de 47,5% ($p = 0,05$).

Quatro pessoas com DM1 (10%) apresentavam deficiência de vitamina D enquanto 6 indivíduos no grupo controle (15%) ($p = 0,05$) apresentavam deficiência de vitamina D. Dois indivíduos (5%) no grupo controle apresentaram níveis abaixo do valor de referência de vitamina B12 ($p = 0,15$).

Tabela 2 – Exames Laboratoriais

Exames	Grupo DM1		Grupo Controle		p
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	
Hemoglobina (g/dl)	14,0	1,4	14,0	1,2	0,83
Glicemia (mg/dl)	149,9	70,1	91,8	9,0	< 0,01
HbA1c (%)	8,0	1,3	4,9	0,3	< 0,01
Creatinina (mg/dl)	0,9	0,2	0,8	0,2	0,32
Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	101,3	22,8	104,3	13,5	0,48
Incidência de proteinúria(%) *	12,5	-	0	-	< 0,01
Colesterol total (mg/dl)	161,3	28,2	189,7	42,1	< 0,01
HDL (mg/dl)	59,5	15,1	56,7	15,5	0,41
LDL (mg/dl)	91,3	26,9	115,8	34,6	< 0,01
Triglicerídeos (mg/dl)	63,6	20,9	83,2	45,1	0,02
Vitamina B12 (pg/ml)	559,1	187,4	423,5	149,9	< 0,01
Vitamina D (ng/ml)	30,4	8,7	25,6	6,6	< 0,01
TSH (μUI/ml)	1,8	1,5	2,3	1,7	0,48

HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteínas de baixa densidade; TSH = hormônio tireoestimulante

* Evidência de proteinúria: microalbuminúria (VN < 30 mg/g), relação proteinúria/creatinúria (VN < 30 mg/g) ou relação albuminúria/creatinúria (VN < 30 mg/g).

4.2 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTONÔMICA

De acordo com os testes de função autonômica, os indivíduos foram classificados em: (1) normal ou sem NAC, em 65% dos casos (26 pacientes) no grupo DM1 e em 90% (36 casos) no grupo controle; (2) neuropatia subclínica, em 27,5% (11 pacientes) no grupo DM1 e em 10% (4 casos) no grupo controle; (3) NAC estabelecida, em 7,5% (3 pacientes) no grupo DM1 e não houve casos no grupo controle. Na comparação entre os 3 grupos (combinado), houve diferença no número de casos entre os grupos ($p = 0,037$). Aplicando o teste de Bonferroni para comparações múltiplas, não se identificou diferença entre os grupos (normal ou sem NAC vs. NAC subclínica, $p = 0,18$; vs. NAC estabelecida, $p = 0,15$; e NAC subclínica vs. NAC estabelecida, $p = 0,94$).

Os dados relacionados à função autonômica estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 – Parâmetros da Função Autonômica cardiovascular

Parâmetros	Grupo DM1		Grupo Controle		p
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	
FC (bpm)	72,3	12,5	71,3	10,6	0,68
Intervalo RR (ms)	854,8	149,7	860,3	128,4	0,86
QTc (ms)	419,9	24,5	416,8	62,0	0,77
PAS deitado (mmHg)	109,7	9,5	102,3	8,0	<0,01
PAD deitado (mmHg)	68,6	6,8	63,7	6,3	<0,01
SDNN (ms)	34,4	20,4	42,3	25,3	0,13
LogSDNN	1,5	0,2	1,6	0,2	0,07
RMSSD (ms)	28,9	21,2	38,7	29,2	0,09
LogRMSSD	1,5	0,2	1,6	0,2	0,06
CVI	2,8	0,5	3,0	0,5	0,06
LogCVI	0,4	0,1	0,5	0,1	0,04
CSI	2,5	0,8	2,3	0,8	0,20
LogCSI	0,4	0,1	0,3	0,1	0,22
TP (ms ²)	1438,8	2052,2	2214,6	3033,5	0,18
LogTP	2,9	0,5	3,1	0,4	0,04
VLF (ms ²)	404,7	512,3	652,6	877,8	0,13
LogVLF	2,4	0,4	2,6	0,4	<0,01
LF (ms ²)	568,9	1274,0	627,5	893,1	0,81
LogLF	2,4	0,5	2,5	0,5	0,16
HF (ms ²)	468,9	628,1	938,9	1636,8	0,10
LogHF	2,3	0,6	2,5	0,6	0,07
LF/HF	1,7	1,3	1,5	2,1	0,70
LogLF/HF	0,1	0,4	0	0,4	0,27

CSI = índice cardíaco simpático; CVI = índice cardíaco vagal; FC = frequência cardíaca; HF = alta frequência; LF = baixa frequência; LF/HF = relação entre baixa e alta frequências; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica; QTc = intervalo QT corrigido; RMSSD = valor quadrático da média do quadrado das diferenças entre os intervalos NN sucessivos; RR = entre as ondas R; SDNN = desvio-padrão entre os intervalos NN; TP = potência total; VLF = muito baixa frequência.

4.3 AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA

Os dados ecocardiográficos coletados no estudo estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 – Dados Ecocardiográficos

Parâmetros	Grupo DM1		Grupo Controle		p
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	
Aorta ascendente (mm)	26,8	3,1	27,1	3,2	0,75
SIV (mm)	6,5	0,9	6,8	0,6	0,04
PPVE (mm)	6,1	0,8	6,3	0,7	0,31
DDVE (mm)	49,1	2,9	50,0	3,4	0,20
DSVE (mm)	29,0	3,5	29,4	4,7	0,24
VAE/SC (ml/m ²)	23,3	6,5	21,6	4,2	0,16
IM/SC (g/m ²)	60,3	10,1	59,7	10,3	0,83
FEVE (Teichholz)	71,6	6,5	72,7	5,4	0,40
FEVE (Simpson)	71,5	5,2	71,2	5,2	0,79
GLS VE (%)	-21,7	2,3	-21,0	2,0	0,21
Volume sistólico (ml)	61,8	13,1	65,4	15,1	0,26
Débito cardíaco (L/min)	4,51	1,37	4,63	1,3	0,70
TAC	149,5	19,9	151,4	14,4	0,67
TRIV (ms)	84	15,9	86,0	11,0	0,51
E mitral (cm/s)	82,7	19,5	82,8	12,4	0,98
TD (ms)	137,2	27,5	110,0	17,9	<0,01
A mitral (cm/s)	55,6	20,6	53,8	10,7	0,63
Relação E/A mitral	1,6	0,4	1,6	0,4	0,80
E' septal (cm/s)	13,3	2,7	14,3	2,4	0,08
A' septal (cm/s)	9,6	2,0	9,1	1,9	0,31
E' lateral (cm/s)	17,2	3,2	18,6	3,3	0,04
A' lateral (cm/s)	9,6	2,2	10,0	2,5	0,48
E' mitral médio (cm/s)	15,2	2,7	16,4	2,5	0,04
A' mitral médio (cm/s)	9,6	1,7	9,5	1,8	0,92
Relação E/E' mitral	5,6	1,8	5,1	0,9	0,13
S	54,9	12,4	54,2	10,7	0,78
D	49,6	11,2	54,4	10,7	0,05
Relação S/D	1,2	0,3	1,0	0,3	0,01
VD basal (mm)	33,8	0,3	33,3	5,0	0,60
TAPSE (mm)	24,9	4,2	25,4	3,7	0,55
Velocidade S' VD (cm/s)	15,5	2,1	15,6	2,4	0,86

FAC (%)	57,5	7,3	58,8	6,7	0,39
GLS VD (%)	-29,8	3,0	-28,9	3,5	0,25
LS Ápice do VD (%)	-24,1	5,8	-25,9	6,3	0,19
LS Médio do VD (%)	-31,5	3,2	-30,4	4,0	0,16
LS Base do VD (%)	-33,7	4,9	-30,5	4,8	<0,01
E tricúspide (cm/s)	61,7	13,9	62,9	12,9	0,70
E' tricúspide (cm/s)	15,3	3,1	17,6	3,1	<0,01
A' tricúspide VD (cm/s)	14,1	3,4	14,2	3,6	0,86
Relação E/E' tricúspide	4,1	1,1	4,0	2,1	0,67
Relação E'/A' tricúspide	1,1	0,3	1,3	0,5	0,04
Velocidade de refluxo tricúspide (m/s)	2,4	0,2	2,3	0,2	0,16

A = velocidade diastólica tardia de pico do fluxo mitral; A' = velocidade diastólica tardia de pico anular mitral; D = onda diastólica do fluxo de veia pulmonar; DDVE = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE = diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; E = velocidade diastólica precoce de pico do fluxo mitral; E' = velocidade diastólica precoce de pico anular mitral; FAC = variação sistólica das áreas do VD; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GLS = *strain* longitudinal global; IM/SC = índice de massa do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea; LS = *strain* longitudinal; PPVE = parede posterior do ventrículo esquerdo; S = onda sistólica do fluxo de veia pulmonar; S' = velocidade da onda sistólica ao Doppler tecidual; SIV = septo interventricular; TAC = tempo de aceleração em artéria pulmonar; TAPSE = excursão sistólica do anel tricúspide; TD = tempo de desaceleração; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico; VAE/SC = volume atrial esquerdo indexado para a superfície corpórea; VD = ventrículo direito.

4.3.1 Avaliação da função ventricular esquerda conforme controle glicêmico

Correlacionando o controle do diabetes através da HbA1c com o GLS do VE, que se refere à função sistólica do VE pelo método do *strain* miocárdico por *speckle tracking*, observou-se um coeficiente de correlação de *Pearson* de 0,37 ($p = 0,02$). Na presente amostra, houve diferença do valor de GLS entre os grupos a partir de um corte de HbA1c de 8,5%, conforme Tabela 5.

Tabela 5 – Valores médios de GLS VE de acordo com diferentes pontos de corte de HbA1c.

HbA1c	GLS VE		
	Média	Desvio-padrão	p
< 8,0%	-22,3%	1,8	0,05
> 8,0%	-20,9%	2,6	
< 8,5%	-22,2%	1,7	0,02
> 8,5%	-20,6%	2,8	
< 9,0%	-22,2%	1,9	< 0,01
> 9,0%	-19,6%	2,6	

GLS VE = strain global longitudinal do ventrículo esquerdo; HbA1c = hemoglobina glicada.

4.3.2 Avaliação da função ventricular esquerda em relação aos testes de função autonômica

Não houve correlação ($r=0,08$) entre a função ventricular esquerda (GLS VE) avaliada pelo método de *strain* miocárdico por *speckle tracking* e escore composto de O'Brien para diagnóstico de neuropatia estabelecida ou subclínica.

A tabela 6 ilustra a distribuição dos participantes classificados nos grupos: (1) sem NAC; (2) NAC subclínica; (3) NAC estabelecida; conforme o valor de *strain* miocárdico.

Tabela 6 – Distribuição da população conforme diagnóstico de NAC e GLS VE.

	Diagnóstico de NAC		
	Sem NAC	NAC subclínica	NAC estabelecida
GLS VE < -19%	49	16	3
GLS VE > -19%	12	0	0

GLS VE = strain global longitudinal do ventrículo esquerdo; NAC = neuropatia autonômica cardiovascular.

A tabela 7 apresenta as médias dos testes de função autonômica realizados e a comparação entre elas, de acordo com o GLS VE.

Tabela 7 – Função Autonômica e GLS VE.

Parâmetros	GLS VE < -19%		GLS VE > -19%		p
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	
FC (bpm)	71,2	11,7	75,2	10,3	0,27
Intervalo RR (ms)	865,3	142,1	813,2	111,3	0,23
QTc (ms)	419,4	50,7	412,5	8,1	0,64
SDNN (ms)	38,8	24,5	35,4	13,7	0,64
LogSDNN	1,5	0,2	1,5	0,2	0,94
RMSSD (ms)	35,5	27,3	24,0	12,5	0,15
LogRMSSD	1,4	0,3	1,3	0,2	0,27
CVI	2,9	0,5	2,8	0,4	0,63
LogCVI	0,5	0,1	0,4	0,1	0,77
CSI	2,3	0,7	3,1	1,0	<0,01
LogCSI	0,33	0,14	0,47	0,13	0,03
TP (ms ²)	1919,1	2780,8	1303,2	1094,6	0,45
LogTP	3,0	0,5	3,0	0,3	0,86
VLF (ms ²)	525,1	772,4	548,7	373,8	0,91
LogVLF	2,5	0,4	2,6	0,3	0,18
LF (ms ²)	617,0	1169,2	491,4	497,4	0,71
LogLF	2,4	0,5	2,5	0,4	0,54
HF (ms ²)	780,8	1341,7	268,1	299,2	0,19
LogHF	2,4	0,6	2,2	0,5	0,16
LF/HF	1,4	1,7	2,7	1,8	0,02
LogLF/HF	-0,1	0,4	0,3	0,2	<0,01

CSI = índice cardíaco simpático; CVI = índice cardíaco vagal; FC = frequência cardíaca; HF = alta frequência; LF = baixa frequência; LF/HF = relação entre baixa e alta frequências; PAD = pressão arterial diastólica; QTc = intervalo QT corrigido; RMSSD = valor quadrático da média do quadrado das diferenças entre os intervalos NN sucessivos; RR = entre as ondas R; SDNN = desvio-padrão entre os intervalos NN; TP = potência total; VLF = muito baixa frequência.

5 DISCUSSÃO

O diabetes mellitus tipo 1 é uma doença crônica com pico de incidência precoce, com relatos de aumento na sua incidência em diversos países. Desse modo, o DM1 acarreta um grande impacto na morbimortalidade dos indivíduos afetados por um longo período de tempo (DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM, 2018).

A neuropatia diabética confere um pior prognóstico, principalmente do ponto de vista cardiovascular, e aventa-se a hipótese que contribua para o desenvolvimento de cardiomiopatia diabética (GOLDBERGER et al., 2019).

O uso de novas técnicas de imagem para diagnóstico de cardiomiopatia diabética tem propiciado a construção de um maior conhecimento, com identificação de lesões mais precoces, apesar de existirem resultados conflitantes, provavelmente pela heterogeneidade da população estudada quanto aos aspectos demográficos e quanto às suas comorbidades.

No nosso trabalho, a proposta foi estudar alterações cardíacas estruturais e funcionais relacionadas à cardiomiopatia diabética, sem a interferência de outras comorbidades que, sabidamente, causam lesões cardíacas tais como hipertensão arterial sistêmica, uso abusivo de álcool, história prévia de radio ou quimioterapia; e correlacioná-las à função autonômica cardiovascular.

Os dois grupos de indivíduos selecionados (controles e grupo com DM1) apresentavam a mesma idade média, na mesma proporção de homens e mulheres, com o mesmo índice de massa corpórea. Trata-se de grupos similares e, portanto, comparáveis.

Em relação às pessoas com DM1, o número de hipoglicemias ao mês está próximo à média individual descrita na literatura (MCCRIMMON; SHERWIN, 2010). Quanto à duração da doença, a literatura apresenta trabalhos com duração variada, o que pode gerar diferenças nos resultados. Não houve internações por complicações do diabetes no último ano, o que poderia influenciar na avaliação cardíaca e autonômica.

No tocante das comorbidades, observamos uma prevalência mais alta de hipotireoidismo no grupo do DM1 em relação ao grupo controle, o que se encontra dentro do esperado pela literatura (JOFFE, 2014), uma vez que poderia decorrer de um processo compartilhado de autoimunidade (HAGE; ZANTOUT; AZAR, 2011). No entanto, o diagnóstico de retinopatia diabética parece ter sido menor que o relatado (ESTEVES et al., 2009). A prevalência de retinopatia está relacionada à duração do DM1, ao controle glicêmico e aos níveis pressóricos (FONG et al., 2004). Considerando que a nossa amostra foi composta por pacientes normotensos, isso pode ter contribuído para a baixa incidência dessa complicação. Independente, não foi observado na literatura associação da retinopatia diabética com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em estudo de 12 anos de seguimento de pacientes com DM1 (TORFFVIT et al., 2005). Em relação à presença de microalbuminúria, apesar de utilizarmos métodos laboratoriais diferentes, o que consiste em uma limitação do estudo, percebemos prevalência próximo ao descrito na literatura para uma população similar demograficamente à nossa (CHATURVEDI et al., 2001).

O uso de medicações ocorreu mais frequentemente no grupo com DM1, por recomendações específicas do manejo desses pacientes. Chama a atenção um maior número de casos com dislipidemia e deficiência de vitamina (D e B12) no grupo controle, embora uma parcela desses indivíduos sejam profissionais da área da saúde, esses parecem receber menos atenção médica.

A análise da função autonômica revelou um número pequeno de pessoas com DM1 com neuropatia autonômica estabelecida (7,5%). O fato dos pacientes apresentarem um menor grau de NAC estabelecida reduziu o poder desse estudo na detecção de associações entre os parâmetros de função autonômica e de função cardíaca pelo ecocardiograma. Ainda assim, no grupo DM1, houve maior prevalência de algum grau de disfunção autonômica quando comparado ao grupo controle.

Não houve diferença na frequência cardíaca entre os grupos, o que pode ser devido ao reduzido número de indivíduos com neuropatia. Outra explicação seria a possibilidade dos indivíduos do grupo controle, por não estarem habituados ao ambiente hospitalar, desenvolverem algum grau de ansiedade que não foi mensurado.

Como esperado, o índice cardíaco vagal (CVI) foi maior nos controles. O fato do CVI estar reduzido no grupo com DM1 demonstra um acometimento inicial do sistema parassimpático, apesar de não termos demonstrado hiperatividade de simpático. Bem como, foi evidenciado diminuição da potência total nos indivíduos com DM1, indicando uma redução da variabilidade da frequência cardíaca, sinal precoce de disfunção autonômica.

A avaliação ecocardiográfica demonstrou redução dos valores de E' mitral tanto da parede lateral quanto do valor médio de E' entre septo e lateral, que representa uma das variáveis mais robustas na análise da função diastólica do ventrículo esquerdo (NAGUEH, 2019). Esse achado foi observado em outros trabalhos da literatura (JĘDRZEJEWSKA et al., 2016). Não houve casos de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (atualmente utilizado algoritmo com a combinação de outras variáveis (NAGUEH et al., 2016)) nem foi encontrado valor fora da normalidade para a faixa etária dos indivíduos. No entanto, a redução dos valores dessa variável no grupo DM1 supõe redução da capacidade de relaxamento miocárdico, do mesmo modo que esses valores também diminuem com o envelhecimento, como se houvesse uma redução da reserva miocárdica.

Houve diferença entre outras duas variáveis utilizadas na análise da função diastólica: tempo de desaceleração da onda E e na relação entre as ondas S (sistólica) e D (diastólica).

O tempo de desaceleração da onda E está relacionado ao relaxamento do ventrículo esquerdo, um dos componentes determinantes da função diastólica do VE.

A velocidade da onda S está relacionada à pressão atrial esquerda, contratilidade do átrio esquerdo e contratilidade do ventrículo direito. A velocidade da onda D é influenciada principalmente pelo enchimento diastólico precoce do ventrículo esquerdo.

Diferenças nessas variáveis entre os grupos DM1 e controle constituem mais um indício de disfunção diastólica subclínica do ventrículo esquerdo. Levanta-se a hipótese de que outras variáveis como o *strain* atrial esquerdo, muito associado à pressão atrial esquerda, poderia contribuir na avaliação desses pacientes.

A média do GLS VE encontrado ($-21,3\% \pm 2,1$) foi semelhante aos valores de normalidade ($-21,5\% \pm 2$) apresentados na literatura para o mesmo *software* utilizado (KOCABAY et al., 2014; LANG et al., 2015). Outro achado condizente com a literatura foi a diferença do valor do GLS VE relacionado ao gênero, sendo mais negativo no sexo feminino em comparação sexo masculino ($-21,8\%$ vs. $-20,8\%$ respectivamente, $p = 0,03$) (DALEN et al., 2010; KOCABAY et al., 2014). Não houve diferença no valor de GLS VE entre os grupos como demonstrado em outros estudos (HENSEL et al., 2016; JENSEN et al., 2015).

Quando realizado teste de correlação do GLS VE com a variável HbA1c, que indica o controle glicêmico, observa-se que os valores absolutos de GLS VE são menores nos indivíduos com pior controle glicêmico, o que já foi observado em alguns trabalhos, principalmente na população pediátrica (ALTUN et al., 2016; LABOMBARDA et al., 2014). A hipótese é de que haja de fato um efeito lesivo da hiperglicemia sobre a função cardíaca, possivelmente na microcirculação, determinando disfunção cardíaca transitória.

No que se refere ao ventrículo direito, demonstrou-se redução das ondas E' tricúspide, o que infere redução da capacidade de relaxamento miocárdica do ventrículo direito, parâmetro utilizado na avaliação da função diastólica do ventrículo direito.

Observou-se no segmento basal do ventrículo direito, uma taxa de deformação miocárdica maior no grupo do DM1 em relação ao grupo controle, que seria um indicativo de melhor funcionamento do músculo cardíaco (melhor capacidade de deformação). Esse achado não foi observado nos demais segmentos do ventrículo direito nem houve diferença na média do *strain* miocárdico do ventrículo direito. Sabe-se que um número maior de fibras simpáticas do SNA termina no ventrículo direito, no entanto, nos indivíduos com um maior valor absoluto de *strain* longitudinal não houve alterações nos parâmetros de função autonômica que refletissem hiperatividade do simpático para que se pudesse corroborar com este achado.

Apesar do tamanho da população obtida ter correspondido ao cálculo amostral, inclusive ultrapassando o número necessário de participantes em cada grupo, a baixa incidência de pacientes com neuropatia estabelecida no grupo DM1 limitou as comparações com este grupo.

O trabalho apresentou limitações, dentre elas, utilizou-se apenas um valor de HbA1c, aquela com data mais próxima da realização da pesquisa, não tendo sido considerado o histórico de controles glicêmicos.

Outra limitação refere-se à realização dos exames ecocardiográficos. Todos os exames ecocardiográficos foram realizados pelo mesmo operador, desse modo, não se avaliou a variabilidade entre operadores, contudo, descreve-se na literatura boa reprodutibilidade do método, permitindo aplicação desses resultados (CHENG et al., 2013).

6 CONCLUSÃO

O uso de ferramentas como o *strain* miocárdico por *speckle tracking* permite identificar diferenças na função miocárdica em indivíduos com DM1 com pior controle glicêmico.

A ecocardiografia convencional e com Doppler tecidual demonstra diferenças nos parâmetros de função diastólica entre os grupos estudados, com piores índices no grupo DM1.

Não se observou correlação entre a função miocárdica avaliada pelo *strain* miocárdico e a presença de neuropatia autonômica na população estudada. No entanto, observou-se nos pacientes com menor valor absoluto de *strain* global longitudinal sinais de hiperatividade simpática.

REFERÊNCIAS

ABDEL-SALAM, Z. et al. **Early changes in longitudinal deformation indices in young asymptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: assessment by speckle-tracking echocardiography.** *Minerva cardioangiologica*, [s.l.], v. 64, p. 138–144, 2016.

ACHARYA, U. R. et al. **Heart rate variability: A review.** *Medical and Biological Engineering and Computing*, [s.l.], v. 44, n° 12, p. 1031–1051, 2006. ISSN: 01400118, DOI: 10.1007/s11517-006-0119-0.

AEPFELBACHER, F. C. et al. **Improved glycemic control induces regression of left ventricular mass in patients with type 1 diabetes mellitus.** *International Journal of Cardiology*, [s.l.], v. 94, n° 1, p. 47–51, 2004. ISSN: 01675273, DOI: 10.1016/j.ijcard.2003.04.012.

AGASHE, S.; PETAK, S. **Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus.** [s.l.], v. 14, n° 4, 2014.

ALMEIDA, A. L. C. De et al. **Speckle-tracking pela ecocardiografia bidimensional: aplicações clínicas.** *Rev. bras. ecocardiogr. imagem cardiovasc.*, [s.l.], v. 26, n° 1, p. 38–49, 2013. ISSN: 1984-3038.

ALTUN, G. et al. **Subclinical Left Ventricular Longitudinal and Radial Systolic Dysfunction in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus.** *Echocardiography*, [s.l.], v. 33, n° 7, p. 1032–1039, 2016. ISSN: 15408175, DOI: 10.1111/echo.13204.

ALY, T. A. et al. **Extreme genetic risk for type 1A diabetes.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, [s.l.], v. 103, n° 38, p. 14074–14079, 2006. ISBN: 0606349103, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.0606349103.

BERENDONCKS, A. M. VAN et al. **Abnormal longitudinal peak systolic strain in asymptomatic patients with type I diabetes mellitus.** *Echocardiography*, [s.l.], v. 36, n° 3, p. 478–485, 2019. ISSN: 15408175, DOI: 10.1111/echo.14257.

BERHAN, Y. et al. **Thirty Years of Prospective Nationwide Incidence of Childhood Type 1 Diabetes The Accelerating Increase by Time Tends to Level Off in Sweden.** *Diabetes*, [s.l.], v. 60, n° 2, p. 577–81, 2011. DOI: 10.2337/db10-0813.

BERKOVÁ, M. et al. **Left ventricular diastolic filling in young persons with type 1 diabetes mellitus.** *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*, [s.l.], v. 147, n° 1, p. 57–61, 2003. ISSN: 12138118, DOI: 10.5507/bp.2003.008.

BISWAS, M. et al. **Two- and three-dimensional speckle tracking echocardiography: Clinical applications and future directions.** *Echocardiography*, [s.l.], v. 30, n° 1, p. 88–105, 2013. ISSN: 07422822, DOI: 10.1111/echo.12079.

BONITO, P. DI et al. **Early detection of diabetic cardiomyopathy: Usefulness of tissue Doppler imaging.** *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 22, n° 12, p. 1720–1725, 2005. ISSN: 07423071, DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01685.x.

BRIEN, I. A. D. O.; HARE, P. O.; CORRALL, R. J. M. **Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function.** *British Heart Journal*, [s.l.], v. 55, p. 348–354, 1986.

BRUNVAND, L. et al. **Early reduced myocardial diastolic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus a population-based study.** *BMC Cardiovascular Disorders*, [s.l.], v. 16, n° 1, p. 1–5, 2016. ISSN: 14712261, DOI: 10.1186/s12872-016-0288-1.

CHATURVEDI, N. et al. **Microalbuminuria in type 1 diabetes: Rates, risk factors and glycemic threshold.** *Kidney International*, [s.l.], v. 60, n° 1, p. 219–227, 2001. ISSN: 00852538, DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00789.x.

CHENG, S. et al. **Reproducibility of speckle-tracking-based strain measures of left ventricular function in a community-based study.** *Journal of the American Society of Echocardiography*, [s.l.], v. 26, n° 11, p. 1–18, 2013. ISSN: 10976795, DOI: 10.1016/j.echo.2013.07.002.

CHONG, C. R.; CLARKE, K.; LEVELT, E. **Metabolic remodelling in diabetic cardiomyopathy.** *Cardiovascular Research*, [s.l.], v. 113, n° 4, p. 422–430, 2017. ISSN: 17553245, DOI: 10.1093/cvr/cvx018.

COHN, J. N. et al. **A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure.** *The New England Journal of Medicine*, [s.l.], v. 325, n° 5, p. 303–310, 2014.

COLMAN, P. G. et al. **Islet autoimmunity in infants with a Type I diabetic relative is common but is frequently restricted to one autoantibody.** *Diabetologia*, [s.l.], v. 43, n° 2, p. 203–209, 2000. ISBN: 0012-186X (Print)r0012-186X (Linking), ISSN: 0012186X, DOI: 10.1007/s001250050030.

DAHLQUIST, G. et al. **The epidemiology of diabetes in Swedish children 0-14 years - a six-year prospective study.** *Diabetologia*, [s.l.], v. 28, p. 802–808, 1985.

DALEN, H. et al. **Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: The HUNT study in Norway.** *European Journal of Echocardiography*, [s.l.], v. 11, n° 2, p. 176–183, 2010. ISSN: 15252167, DOI: 10.1093/ejehocardi/jep194.

DELVECCHIO, M. et al. **Monogenic Diabetes Accounts for 6.3% of Cases Referred to 15 Italian Pediatric Diabetes Centers During 2007 to 2012.** *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, [s.l.], v. 102, n° 6, p. 1826–1834, 2017. DOI: 10.1210/jc.2016-2490.

DIMEGLIO, L. A.; EVANS-MOLINA, C.; ORAM, R. A. **Seminar Type 1 diabetes.** *The Lancet*, [s.l.], v. 391, n° 10138, p. 2449–2462, 2018. ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5.

DIMITROPOULOS, G.; TAHRANI, A. A.; STEVENS, M. J. **Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus.** *World Journal of Diabetes*, [s.l.], v. 5, n° 1, p. 17–39, 2014. DOI: 10.4239/wjd.v5.i1.17.

DOKKEN, B. B. **The pathophysiology of cardiovascular disease and diabetes: Beyond blood pressure and lipids.** *Diabetes Spectrum*, [s.l.], v. 21, n° 3, p. 160–165, 2008. ISSN: 10409165, DOI: 10.2337/diaspect.21.3.160.

DORMAN, J. S. et al. **Type 1 diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes : the tip of an autoimmune iceberg ?** *Pediatric Diabetes*, [s.l.], v. 1, p. 17–22, 2000.

DRAGHICI, A. E.; TAYLOR, J. A. **The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans.** *Journal of Physiological Anthropology*, [s.l.], v. 35, n° 1, p. 1–8, 2016. ISBN: 4010101601, ISSN: 18806805, DOI: 10.1186/s40101-016-0113-7.

ENGLAND, J. D. et al. **Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: The role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-**

based review). *Muscle and Nerve*, [s.l.], v. 39, n° 1, p. 106–115, 2009. ISSN: 0148639X, DOI: 10.1002/mus.21227.

ERNANDE, L. et al. **Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: Is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy?** *Journal of the American Society of Echocardiography*, [s.l.], v. 24, n° 11, p. 1268-1275.e1, 2011. ISSN: 10976795, DOI: 10.1016/j.echo.2011.07.017.

ESTEVEZ, J. F. et al. **Prevalence of diabetic Retinopathy in patients with type 1 diabetes mellitus.** *Revista da Associação Médica Brasileira*, [s.l.], v. 55, n° 3, p. 268–273, 2009. ISSN: 0042465X.

EWING, D. et al. **The Value of Cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 Years Experience in Diabetes.** *Diabetes Care*, [s.l.], v. 8, n° 5, p. 491–498, 1985.

FALUDI, A. et al. **ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE – 2017.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [s.l.], v. 109, n° 2Supl.1, p. 1–76, 2017.

FAVA, S. et al. **Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction.** *Diabetes Care*, [s.l.], v. 16, n° 12, p. 1615–1618, 1993. ISSN: 01495992, DOI: 10.2337/diacare.16.12.1615.

FONG, D. S. et al. **Retinopathy in Diabetes.** *Diabetes care*, [s.l.], v. 27, p. S84–S87, 2004.

GODOY, M. et al. **Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes.** *Repositorio-Racs.Famerp.Br*, [s.l.], v. 12, n° 4, p. 167–171, 2006.

GOLDBERGER, J. J. et al. **Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar.** *Journal of the American College of Cardiology*, [s.l.], v. 73, n° 10, p. 1189–1206, 2019. ISSN: 15583597, DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.064.

GORDAN, R.; GWATHMEY, J. K.; XIE, L.-H. **Autonomic and endocrine control of cardiovascular function.** *World Journal of Cardiology*, [s.l.], v. 7, n° 4, p. 204, 2015. ISSN: 1949-8462, DOI: 10.4330/wjc.v7.i4.204.

GRANDI, A. M. et al. **Effect of Glycemic Control on Left Ventricular Diastolic Function in Type 1 Diabetes Mellitus.** *American Journal of Cardiology*, [s.l.], v. 97, p. 71–76, 2006. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.110.

GUL, K. et al. **Tissue Doppler imaging must be performed to detect early left ventricular dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus.** *European Journal of Echocardiography*, [s.l.], v. 10, n° 7, p. 841–846, 2009. ISSN: 15252167, DOI: 10.1093/ejechocard/jep086.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica.** 11 ed. ed. [s.l.]: [s.n.], 2006.

HAGE, M.; ZANTOUT, M. S.; AZAR, S. T. **Thyroid disorders and diabetes mellitus.** *Journal of thyroid research*, [s.l.], v. 2011, 2011. ISSN: 2042-0072, DOI: 10.4061/2011/439463.

HANSEN, C. S. et al. **High and low vitamin D level is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in people with Type 1 and Type 2 diabetes.** *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 34, n° 3, p. 364–371, 2017. ISSN: 14645491, DOI: 10.1111/dme.13269.

HARJUTSALO, V; SUND, R; KNIP, M. et Al. **Incidence of Type 1 Diabetes**

in Finland. *JAMA*, [s.l.], v. 310, n° 4, 2013.

HENSEL, K. O. et al. **Subclinical alterations of cardiac mechanics present early in the course of pediatric type 1 diabetes mellitus: A prospective blinded speckle tracking stress echocardiography study.** *Journal of Diabetes Research*, [s.l.], v. 2016, 2016. ISSN: 23146753, DOI: 10.1155/2016/2583747.

HERRING, N.; KALLA, M.; PATERSON, D. J. **The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias: current concepts and emerging therapies.** *Nature Reviews Cardiology*, [s.l.], n° Mi, 2019. ISBN: 4156901902212, ISSN: 17595010, DOI: 10.1038/s41569-019-0221-2.

HIGGINS, C. B.; VATNER, S. F.; BRAUNWALD, E. **Parasympathetic Control of the Heart** Charles B. Higgins, Stephen F. Vatner and Eugene Braunwald. *Pharmacological Reviews*, [s.l.], v. 25, n° 1, p. 119–155, 1973.

HIRSCHHORN, J. N. **Genetic epidemiology of type 1 diabetes.** *Pediatric Diabetes*, [s.l.], v. 4, n° 2, p. 87–100, 2003. ISBN: 9780470017272, ISSN: 1399543X, DOI: 10.1034/j.1399-5448.2001.00013.x.

HÖLSCHER, M. E.; BODE, C.; BUGGER, H. **Diabetic cardiomyopathy: Does the type of diabetes matter?** *International Journal of Molecular Sciences*, [s.l.], v. 17, n° 12, 2016. ISBN: 4976127035460, ISSN: 14220067, DOI: 10.3390/ijms17122136.

HONEYMAN, M. **How robust is the evidence for viruses in the induction of type 1 diabetes ?** [s.l.], p. 616–623, 2005. DOI: 10.1016/j.coi.2005.09.007.

HYPPÖNEN, E. et al. **Obesity, Increased Linear Growth, and Risk of Type 1 Diabetes in Children.** *Diabetes care*, [s.l.], v. 23, n° 12, p. 1755–1760, 2000.

JĘDRZEJEWSKA, I. et al. **Left and right ventricular systolic function impairment in type 1 diabetic young adults assessed by 2D speckle tracking echocardiography.** *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, [s.l.], v. 17, n° 4, p. 438–446, 2016. ISSN: 20472412, DOI: 10.1093/ehjci/jev164.

JENSEN, M. T. et al. **Global longitudinal strain is not impaired in type 1 diabetes patients without albuminuria: The thousand & 1 study.** *JACC: Cardiovascular Imaging*, [s.l.], v. 8, n° 4, p. 400–410, 2015. ISSN: 18767591, DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.12.020.

JIA, G.; HILL, M. A.; SOWERS, J. R. **Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity.** *Circulation Research*, [s.l.], v. 122, n° 4, p. 624–638, 2018. ISSN: 15244571, DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.

JOFFE, B. I. **Diabetes mellitus and hypothyroidism: Strange bedfellows or mutual companions?** *World Journal of Diabetes*, [s.l.], v. 5, n° 6, p. 901, 2014. ISSN: 1948-9358, DOI: 10.4239/wjd.v5.i6.901.

JUN, H. **A new look at viruses in type 1 diabetes.** [s.l.], n° December 2002, p. 8–31, 2003. DOI: 10.1002/dmrr.337.

KALAM, K.; OTAHAL, P.; MARWICK, T. H. **Prognostic implications of global LV dysfunction: A systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction.** *Heart*, [s.l.], v. 100, n° 21, p. 1673–1680, 2014. ISSN: 1468201X, DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305538.

KANNEL, W. B.; MCGEE, D. L. **Diabetes and Cardiovascular Disease The Framingham Study.** *JAMA*, [s.l.], v. 214, n° 19, p. 2035–2048, 1979.

KATZ, A. et al. **A simple bedside test of 1-minute heart rate variability during deep breathing as a prognostic index after myocardial infarction.** *American Heart Journal*, [s.l.], v. 138, n° 1 I, p. 32–38, 1999. ISSN: 00028703, DOI: 10.1016/S0002-8703(99)70242-5.

KNIP, M.; SILJANDER, H. **Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes.** *Autoimmunity Reviews*, [s.l.], v. 7, n° 7, p. 550–557, 2008. ISBN: 1568-9972 (Print)r1568-9972 (Linking), ISSN: 15689972, DOI: 10.1016/j.autrev.2008.04.008.

KNIP, M.; SIMELL, O. **Environmental triggers of type 1 diabetes.** *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, [s.l.], v. 4, n° 6, p. 1–15, 2012. ISBN: 2157-1422 (Electronic), ISSN: 19430264, DOI: 10.1101/cshperspect.a007690.

KOCABAY, G. et al. **Normal Left Ventricular Mechanics by Two-dimensional Speckle-tracking Echocardiography. Reference Values in Healthy Adults.** *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, [s.l.], v. 67, n° 8, p. 651–658, 2014. ISSN: 18855857, DOI: 10.1016/j.rec.2013.12.009.

KONDURACKA, E. et al. **Myocardial dysfunction and chronic heart failure in patients with long-lasting type 1 diabetes: A 7-year prospective cohort study.** *Acta Diabetologica*, [s.l.], v. 50, n° 4, p. 597–606, 2013. ISBN: 0059201304, ISSN: 09405429, DOI: 10.1007/s00592-013-0455-0.

KOSMALA, W. et al. **Comparison of left ventricular function by tissue Doppler imaging in patients with diabetes mellitus without systemic hypertension versus diabetes mellitus with systemic hypertension.** *American Journal of Cardiology*, [s.l.], v. 94, n° 3, p. 395–399, 2004. ISSN: 00029149, DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.04.048.

LABOMBARDA, F. et al. **Longitudinal left ventricular strain impairment in type 1 diabetes children and adolescents: A 2D speckle strain imaging study.** *Diabetes and Metabolism*, [s.l.], v. 40, n° 4, p. 292–298, 2014. ISSN: 18781780, DOI: 10.1016/j.diabet.2014.03.007.

LANG, R. M. et al. **Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.** *Journal of the American Society of Echocardiography*, [s.l.], v. 28, n° 1, p. 1-39.e14, 2015. ISSN: 0894-7317, DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

LEE, W. S.; KIM, J. **Diabetic cardiomyopathy: Where we are and where we are going.** *Korean Journal of Internal Medicine*, [s.l.], v. 32, n° 3, p. 404–421, 2017. ISSN: 20056648, DOI: 10.3904/kjim.2016.208.

LEVEY, A. S. et al. **A new equation to estimate glomerular filtration rate.** *Annals of Internal Medicine*, [s.l.], v. 150, n° 9, p. 604–612, 2009. ISBN: 6176365740, ISSN: 15393704, DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

LIND, M. et al. **Glycaemic control and incidence of heart failure in 20 985 patients with type 1 diabetes: An observational study.** *The Lancet*, [s.l.], v. 378, n° 9786, p. 140–146, 2011. ISSN: 01406736, DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60471-6.

_____. **Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes.** *New England Journal of Medicine*, [s.l.], n° 371, p. 1972–1982, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1408214.

LIVINGSTONE, S. J. et al. **Estimated life expectancy in a scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010.** *JAMA - Journal of the American Medical Association*, [s.l.], v. 313, n° 1, p. 37–44, 2015. ISBN: 0098-7484, ISSN: 15383598, DOI: 10.1001/jama.2014.16425.

LUND-BLIX, N. A. et al. **Infant Feeding in Relation to Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes in Genetically Susceptible Children: The MIDIA Study.** [s.l.], p. 1–7, 2014. DOI: 10.2337/dc14-1130.

MAAHS, DAVID M; WEST, NANCY A; LAWRENCE, JEAN M; MAYER-DAVIS, E. J. **Chapter 1 : Epidemiology of Type 1 Diabetes.** *Endocrinol Metab Clin North Am*, [s.l.], v. 39, n° 3, p. 481–97, 2010. ISSN: 0096-6762, DOI: 10.1016/j.ecl.2010.05.011.Chapter.

MALIK, M. **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.** *European Heart Journal*, [s.l.], v. 17, p. 354–381, 1996. ISBN: 0195-668X, ISSN: 0195-668X, DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.1043.

MALLIANI, A. et al. **Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain.** *Circulation*, [s.l.], v. 84, n° 2, p. 482–492, 1991. ISSN: 00097322, DOI: 10.1161/01.CIR.84.2.482.

MCCRIMMON, R. J.; SHERWIN, R. S. **Hypoglycemia in type 1 diabetes.** *Diabetes.*, [s.l.], v. 59, n° October, p. 2333–2339, 2010. ISBN: 9780849326233, ISSN: 1939-327X, DOI: 10.2337/db10-0103.

NAGUEH, S. F. et al. **Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging I. General Principles for Echocardiographic Asses.** *Journal of the American Society of Echocardiography*, [s.l.], v. 29, n° 4, p. 277–314, 2016. ISSN: 0894-7317, DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

NAGUEH, S. F. **Left Ventricular Diastolic Function: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis With Echocardiography.** *JACC: Cardiovascular Imaging*, [s.l.], 2019. ISSN: 18767591, DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.10.038.

NEGRATO, C. A. et al. **Increasing incidence of type 1 diabetes between 1986 and 2015 in Bauru, Brazil.** *Diabetes Research and Clinical Practice*, [s.l.], v. 127, p. 198–204, 2017. ISSN: 18728227, DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.014.

NERUP J., PLATZ P., ANDERSEN O. O., CHRISTY M., LYNGSOE J., POULSEN J. E., RYDER L. P., THOMSEN M., NIELSEN L. S., S. A. **HL-A ANTIGENS AND DIABETES MELLITUS.** *The Lancet*, [s.l.], v. 304, n° 7885, p. 864–866, 1974. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91201-x.

NESBITT, G. C.; MANKAD, S.; OH, J. K. **Strain imaging in echocardiography: Methods and clinical applications.** *International Journal of Cardiovascular Imaging*, [s.l.], v. 25, n° SUPPL. 1, p. 9–22, 2009. ISSN: 15695794, DOI: 10.1007/s10554-008-9414-1.

NOBLE, J. A. et al. **The Role of HLA Class 11 Genes in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Molecular Analysis of 180 Caucasian, Multiplex Families Summary We report here our analysis of HLA class II alleles in 180 Caucasian nuclear families with at least two children with in.** *Am. J. Hum. Genet*, [s.l.], v. 59, p. 1134–1148, 1996.

NOBLE, J. A. **Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review.** *Journal of Autoimmunity*, [s.l.], v. 64, p. 101–112, 2015. ISBN: 0896-8411, ISSN: 10959157, DOI: 10.1016/j.jaut.2015.07.014.

NORRIS, J. M. et al. **Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Islet Autoimmunity in Children at Increased Risk for Type 1 Diabetes.** [s.l.], v. 298, n° 12, 2007.

OLIVEIRA, J. E. P.; MONTENEGRO, R. M.; VENCIO, S. **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018.** [s.l.]: Clannad, 2017.

ORBAN, T. **Concordance for Islet Autoimmunity among Monozygotic**

Twins. *The New England Journal of Medicine*, [s.l.], v. 359, n° 26, p. 2849–2850, 2008.

ORCHARD, T. J. et al. **Type 1 Diabetes and Coronary Artery Disease.** *Diabetes care*, [s.l.], v. 29, n° 11, p. 2528–2538, 2006. DOI: 10.2337/dc06-1161.

OSAME, K. et al. **Rapid-Onset Type 1 Diabetes Associated with Cytomegalovirus Infection and Islet Autoantibody Synthesis.** *Internal Medicine*, [s.l.], v. 46, n° 12, p. 873–877, 2007. ISBN: 1349-7235 (Electronic)r0918-2918 (Linking), ISSN: 0918-2918, DOI: 10.2169/internalmedicine.46.6395.

PACHECO, A. P. F. **Diagnóstico precoce da neuropatia autonômica em indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 baseado na variabilidade da frequência cardíaca.** 154 p p. 2018.

PATTERSON, C. et al. **Diabetes in the young - a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes.** *Diabetes Research and Clinical Practice*, [s.l.], v. 103, n° 2, p. 161–175, 2014. ISBN: 1872-8227 (Electronic) 0168-8227 (Linking), ISSN: 18728227, DOI: 10.1016/j.diabres.2013.11.005.

POCIOT, F.; LERNMARK, Å. **Type 1 diabetes 1 Genetic risk factors for type 1 diabetes.** [s.l.], v. 387, p. 2331–2339, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30582-7.

POP-BUSUI, R. **Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A clinical perspective.** *Diabetes Care*, [s.l.], v. 33, n° 2, p. 434–441, 2010. ISSN: 01495992, DOI: 10.2337/dc09-1294.

_____. **Association Between Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Left Ventricular Dysfunction: DCCT/EDIC Study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications).** *journal of american college of cardiology*, [s.l.], v. 61, n° 4, p. 447–454, 2013. ISBN: 6176321972, ISSN: 15378276, DOI: 10.1016/j.jacc.2012.10.028.

_____. **Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association.** *Diabetes Care*, [s.l.], v. 40, n° 1, p. 136–154, 2017. ISSN: 19355548, DOI: 10.2337/dc16-2042.

PUGLIESE A, ZELLER M, FERNANDEZ A JR, Et al. **The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDD2 susceptibility locus for type 1 diabetes.** *Nature Genetics*, [s.l.], v. 15, p. 293–297, 1997.

RAEV, D. C. **Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy.** *Diabetes Care*, [s.l.], v. 17, n° 7, p. 633–639, 1994.

RATHMANN, W. et al. **Mortality in Diabetic Patients with Cardiovascular Autonomic Neuropathy.** *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 10, n° 9, p. 820–824, 1993. ISSN: 14645491, DOI: 10.1111/j.1464-5491.1993.tb00173.x.

REDONDO, M. J.; STECK, A. K.; PUGLIESE, A. **Genetics of type 1 diabetes.** *Pediatric Diabetes*, [s.l.], n° June, p. 1–8, 2017. DOI: 10.1111/pedi.12597.

RENA, S. A. M. Y. M. **Models for Predicting Type 1 Diabetes in Siblings of Affected Children.** *Diabetes care*, [s.l.], v. 29, p. 662–667, 2006.

RES, S. et al. **Seroconversion to Islet Autoantibodies After Enterovirus Infection in Early Pregnancy.** [s.l.], v. 25, n° 4, p. 254–261, 2012. DOI: 10.1089/vim.2012.0022.

RICHER, M. J.; HORWITZ, M. S. **Autoimmunity Reviews Coxsackievirus infection as an environmental factor in the etiology of type 1 diabetes.** *Autoimmunity Reviews*, [s.l.], v. 8, n° 7, p. 611–615, 2009. ISSN: 1568-9972, DOI: 10.1016/j.autrev.2009.02.006.

RIDDLE, M. C. **Standards of Medical Care in Diabetes - 2019.** *The journal of clinical and applied research and education*, [s.l.], v. 42, n° 1, p. s1–s187, 2019.

RISCH, N. **Assessing the Role of HLA-linked and Unlinked Determinants of Disease.** *Am. J. Hum. Genet.*, [s.l.], v. 40, p. 1–14, 1987. ISBN: 0002-9297 (Print)r0002-9297 (Linking), ISSN: 0002-9297.

ROCHE, E. F. et al. **Clinical presentation of type 1 diabetes.** [s.l.], p. 75–78, 2005.

ROEP, B. O. **The role of T-cells in the pathogenesis of type 1 diabetes: from cause to cure.** *Diabetologia*, [s.l.], v. 46, p. 305–321, 2003.

ROGERS, M. A. M. et al. **Fluctuations in the incidence of type 1 diabetes in the United States from 2001 to 2015: a longitudinal study.** *BMC Medicine*, [s.l.], n° 15, p. 199, 2017. DOI: 10.1186/s12916-017-0958-6.

ROLIM, L. C. S. P. et al. **Neuropatia Autonômica Cardiovascular Diabética: Fatores de Risco, Impacto Clínico e Diagnóstico Precoce.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [s.l.], v. 90, n° 4, p. 24–32, 2008.

ROMANENS, M. et al. **No evidence for systolic or diastolic left ventricular dysfunction at rest in selected patients with long-term type 1 diabetes mellitus.** *European Journal of Heart Failure*, [s.l.], v. 1, n° 2, p. 169–175, 1999. ISSN: 13889842, DOI: 10.1016/S1388-9842(99)00012-4.

RØNNINGEN, K. S. **Environmental Trigger (s) of Type 1 Diabetes : Why So Difficult to Identify ?** [s.l.], v. 2015, 2015.

ROSENBAUER, J.; GIANI, G. **Early infant feeding and risk of type 1 diabetes mellitus – a nationwide population-based case – control study in pre-school children.** [s.l.], n° October 2006, p. 211–222, 2008. DOI: 10.1002/dmrr.

RUBLER, S. et al. **New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis.** *The American Journal of Cardiology*, [s.l.], v. 30, n° 6, p. 595–602, 1972. ISSN: 00029149, DOI: 10.1016/0002-9149(72)90595-4.

RYDÉN, L. et al. **Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus: Results from the ATLAS trial.** *European Heart Journal*, [s.l.], v. 21, n° 23, p. 1967–1978, 2000. ISSN: 0195668X, DOI: 10.1053/euhj.2000.2311.

RYDER, R. E. J.; HARDISTY, C. A. **Which battery of cardiovascular autonomic function tests?** *Diabetologia*, [s.l.], v. 33, n° 3, p. 177–179, 1990. ISSN: 0012186X, DOI: 10.1007/BF00404047.

SALVETTI, M. et al. **Twins : mirrors of the immune system.** *Immunology Today*, [s.l.], v. 21, n° 7, p. 342–347, 2000.

SARWAR, N. et al. **Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies.** *The Lancet*, [s.l.], v. 375, n° 9733, p. 2215–2222, 2010. ISSN: 1474547X, DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.

SCHANNWELL, C. M. et al. **Left Ventricular Diastolic Dysfunction as an Early Manifestation of Diabetic Cardiomyopathy.** *Cardiology*, [s.l.], v. 98, p. 33–39, 2002.

SEFEROVIĆ, P. M.; PAULUS, W. J. **Clinical diabetic cardiomyopathy: A two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes.** *European Heart Journal*, [s.l.], v. 36, n° 27, p. 1718–1727, 2015. ISSN: 15229645, DOI:

10.1093/eurheartj/ehv134.

SHALTOUT, A. A. et al. **Incidence of type 1 diabetes has doubled in Kuwaiti children 0-14 years over the last 20 years.** *Pediatric Diabetes*, [s.l.], v. 18, n° 8, p. 761–766, 2017. ISBN: 1399-5448 (Electronic)1399-543X (Linking), ISSN: 13995448, DOI: 10.1111/pedi.12480.

SHEN, M. J.; ZIPES, D. P. **Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias.** *Circulation Research*, [s.l.], v. 114, n° 6, p. 1004–1021, 2014. ISSN: 00097330, DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302549.

SHINDLER, D. M. et al. **Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials and registry.** *American Journal of Cardiology*, [s.l.], v. 77, n° 11, p. 1017–1020, 1996. ISSN: 00029149, DOI: 10.1016/S0002-9149(97)89163-1.

SHIVKUMAR, K. et al. **Clinical neurocardiology defining the value of neuroscience-based cardiovascular therapeutics.** [s.l.], n° 594, p. 3911–3954, 2016. DOI: 10.1113/JP271870.

ŞİMŞEK, A. et al. **Evaluation of left ventricular functions with two-dimensional speckle-tracking echocardiography (2d-ste) and n-terminal proBNP in diabetic children.** *The Turkish Journal of Pediatrics*, [s.l.], v. 60, n° 6, p. 633, 2018. ISSN: 0041-4301, DOI: 10.24953/turkjped.2018.06.003.

SINGAL D. P., B. M. A. **Histocompatibility (HL-A) Antigens, Lymphocytotoxic Antibodies and Tissue Antibodies in Patients with Diabetes Mellitus.** *Diabetes*, [s.l.], v. 22, n° 6, p. 429–432, 1973. DOI: 10.2337/diab.22.6.429.

SPALLONE, V. et al. **Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management.** *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, [s.l.], v. 27, p. 639–653, 2011. ISSN: 1520-7560, DOI: 10.1002/dmrr.

_____. **Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet.** *Diabetes & Metabolism Journal*, [s.l.], v. 43, n° 1, p. 3, 2019. ISSN: 2233-6079, DOI: 10.4093/dmj.2018.0259.

STØRLING, J.; POCIOT, F. **Type 1 diabetes candidate genes linked to pancreatic islet cell inflammation and beta-cell apoptosis.** *Genes*, [s.l.], v. 8, n° 2, p. 1–12, 2017. ISSN: 20734425, DOI: 10.3390/genes8020072.

SWIFT, P. **ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents.** In: SWIFT, P. (Org.). [s.l.]: Medical Forum International, 2018. ISBN: 9056980297.

SZTAJZEL, J. **Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system.** *Swiss Medical Weekly Journal*, [s.l.], v. 134, p. 514–522, 2004. ISSN: 10945539, DOI: 10.1006/pupt.2000.0250.

TARQUINI, R. et al. **The diabetic cardiomyopathy.** *Acta Diabetologica*, [s.l.], v. 48, n° 3, p. 173–181, 2011. ISSN: 09405429, DOI: 10.1007/s00592-010-0180-x.

THE DIAMOND PROJECT GROUP. **Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999.** *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 23, n° 8, p. 857–866, 2006. ISSN: 0742-3071, DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01925.x.

THOMAS, N. J. et al. **Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the**

first six decades of life: a cross-sectional , genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *THE LANCET Diabetes & Endocrinology*, [s.l.], v. 6, n° 2, p. 122–129, 2018. ISSN: 2213-8587, DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30362-5.

TOICHI, M. et al. **A new method of assessing cardiac autonomic function and its comparison with spectral analysis and coefficient of variation of R-R interval.** *Journal of the Autonomic Nervous System*, [s.l.], v. 62, n° 1–2, p. 79–84, 1997. ISSN: 01651838, DOI: 10.1016/S0165-1838(96)00112-9.

TORFFVIT, O. et al. **Nephropathy, but not retinopathy, is associated with the development of heart disease in Type 1 diabetes: A 12-year observation study of 462 patients.** *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 22, n° 6, p. 723–729, 2005. ISSN: 07423071, DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01476.x.

VANDERLEI, L. C. M. et al. **Índices Geométricos De Variabilidade Da Frequência Cardíaca Em Crianças Obesas E Eutróficas.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [s.l.], v. 95, n° 1, p. 35–40, 2010. ISSN: 0066782X, DOI: 10.1590/S0066-782X2010005000082.

VINIK, A. I. et al. **Diabetic Autonomic Neuropathy.** *Diabetes Care*, [s.l.], v. 26, n° 26, p. 1553–1579, 2003.

WEN, L. et al. **Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes.** *Nature*, [s.l.], v. 455, n° October, p. 1109–1114, 2008. DOI: 10.1038/nature07336.

WILHELMSSEN, L. et al. **Heart failure in the general population of men - Morbidity, risk factors and prognosis.** *Journal of Internal Medicine*, [s.l.], v. 249, n° 3, p. 253–261, 2001. ISSN: 09546820, DOI: 10.1046/j.1365-2796.2001.00801.x.

XIA, H.; LAZARTIGUES, E. **Angiotensin-Converting Enzyme 2: Central Regulator for Cardiovascular Function.** *Current Hypertension Reports*, [s.l.], v. 12, n° 3, p. 170–175, 2010. ISBN: 1190601001, DOI: 10.1007/s11906-010-0105-7.Angiotensin-Converting.

YOLDAŞ, T. et al. **Subclinical left ventricular systolic and diastolic dysfunction in type 1 diabetic children and adolescents with good metabolic control.** *Echocardiography*, [s.l.], v. 35, n° 2, p. 227–233, 2018. ISSN: 15408175, DOI: 10.1111/echo.13764.

ZENZ, S. et al. **Impact of C-Peptide Status on the Response of Glucagon and Endogenous Glucose Production to Induced Hypoglycemia in T1DM.** [s.l.], v. 103, n° April, p. 1408–1417, 2018. DOI: 10.1210/jc.2017-01836.

ZIEGLER, A. G. et al. **Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children.** *JAMA*, [s.l.], v. 309, n° 23, p. 2473–2479, 2013. DOI: 10.1001/jama.2013.6285.Seroconversion.