

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**DISFUNÇÃO AUTONÔMICA E DOENÇA VASCULAR
PERIFÉRICA EM PACIENTES
COM DIABETE MELITO TIPO 2**

Eduardo Copstein

Orientador: Prof. Dr. Luís Henrique Canani

Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Gross

Porto Alegre, julho de 2003

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao amigo e orientador Dr. Luís Henrique Canani pelo incentivo e dedicação demonstrados, especialmente durante a etapa final deste trabalho, onde sua experiência como pesquisador e disponibilidade foram decisivas para a conclusão do estudo.

Ao Dr. Jorge Luiz Gross pela contribuição decisiva no meu ingresso no curso de pós-graduação, pela colaboração na execução dessa tese, bem como pelo exemplo de médico e pesquisador a ser seguido por todos que acreditam na importância da pesquisa médica no Brasil.

Ao Dr. Rui Silveira Moraes Filho pela orientação e esclarecimentos indispensáveis, bem como pela interpretação dos dados referentes aos testes autonômicos.

Ao engenheiro eletrônico Elton Ferlin pelo apoio logístico e disponibilidade demonstrada ao longo da realização desse estudo.

Aos amigos Dr. André Rodrigues Neto e Dra. Grace Castro Silva que acompanharam de perto todas as etapas desta pesquisa, pela paciência e dedicação demonstrados.

À Dra. Andreia Nunes, Dra. Lissandra S. Pedroso e Dra. Maria Emília Ferronato e à acadêmica Cristina Triches pela ajuda indispensável na coleta dos dados, bem como pelo interesse e boa vontade que demonstraram sempre que solicitadas.

À minha esposa Dra. Andrea Garcia de Almeida pelo apoio e carinho em todos os momentos e em especial pela ajuda na estruturação final do texto e tabelas.

SUMÁRIO

SINOPSE.....	07
ABSTACT.....	09
1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Doença Vascular Periférica e Diabete Melito.....	11
1.2 Patogênese da Aterosclerose no Diabete Melito.....	13
1.3 Fatores de Risco para Doença Vascular Periférica no Diabete Melito.....	13
1.3.1 Idade.....	14
1.3.2 Controle Glicêmico.....	14
1.3.3 Tabagismo.....	15
1.3.4 Hipertensão Arterial Sistêmica.....	15
1.3.5 Dislipidemia.....	16
1.4 Doença Vascular Periférica e Neuropatia Autonômica Cardiovascular.....	17
2.JUSTIFICATIVA.....	20
3.OBJETIVO.....	20
4.MATERIAL E MÉTODOS.....	21
4.1 Delineamento Experimental.....	21
4.2 Pacientes.....	21
4.3 Avaliação dos pacientes.....	22
4.3.1 Anamnese.....	22
4.3.2 Exame Físico.....	23
4.4 Avaliação laboratorial.....	24
4.4.1 Geral.....	24
4.4.2 Específica.....	25

4.4.2.1 Avaliação de Cardiopatia Isquêmica.....	25
4.4.2.2 Avaliação de Neuropatia Autonômica Cardiovascular.....	26
4.4.2.2.1 Testes Cardiovasculares (Testes de Ewing).....	26
4.4.2.2.2 Avaliação da Variabilidade da frequência Cardíaca.....	27
4.4.2.3 Avaliação de Vasculopatia Periférica.....	29
4.5 Definições.....	29
4.5.1 Vasculopatia periférica.....	29
4.5.2 Cardiopatia isquêmica.....	29
4.5.3 Retinopatia.....	30
4.5.4 Nefropatia.....	30
4.5.5 Neuropatia Autonômica Cardiovascular.....	30
4.5.6 Hipertensão Arterial Sistêmica.....	31
4.6 Análise Estatística.....	31
5. RESULTADOS.....	33
6. TABELAS.....	36
7. FIGURAS.....	44
8. DISCUSSÃO.....	47
9. CONCLUSÕES.....	54
10. REFERÊNCIAS.....	55
11. ANEXOS.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS

AF.....	Alta Frequência
AVC.....	Acidente Vascular Cerebral
BF.....	Baixa Frequência
BF/AF.....	Razão entre Baixa e Alta Frequência
DM.....	Diabete Melito
DVP.....	Doença Vascular Periférica
EUA.....	Excreção Urinária de albumina
HAS.....	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL.....	<i>High Density Lipoprotein</i>
IMC.....	Índice de Massa Corporal
IPB.....	Índice Perna-Braço
LDL.....	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MNN.....	Média de todos os intervalos RR normais
NAC.....	Neuropatia Autonômica Cardiovascular
OMS.....	Organização Mundial da Saúde
PAD.....	Pressão Arterial Diastólica
PAI-1.....	<i>Plasminogen Activator Inibitor</i>
PAM.....	Pressão Arterial Média
PAS.....	Pressão Arterial Sistólica
PNN50.....	Porcentagem de intervalos RR com diferença maior do que 50ms em relação ao intervalo anterior

RMSSD.....Raiz quadrada da média das
diferenças sucessivas entre os intervalos RR normais

SDANNI.....Desvio padrão da média dos
intervalos RR normais

SDNN.....Desvio padrão de todos os
intervalos RR normais

SDNNi.....Média dos desvios padrões dos
intervalos RR normais

SPECT.....*Single Photon Emission Tomography*

TDM.....Tempo de duração do DM

UKPDS.....*U. K. Prospective Diabetes Study*

VFC.....Variabilidade da Frequência Cardíaca

WHAS.....*Women's Health Aging Study*

SINOPSE

A disfunção autonômica está associada com aumento da mortalidade em pacientes diabéticos, especialmente naqueles com doença cardiovascular. Neuropatia periférica, mau controle glicêmico, dislipidemia e hipertensão são alguns dos fatores de risco para o desenvolvimento de doença vascular periférica (DVP) nestes pacientes. O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores de risco associados com a presença de DVP em pacientes com DM tipo 2. Um estudo transversal foi realizado em 84 pacientes com DM tipo 2 (39 homens, idade média de $64,9 \pm 7,5$ anos). Os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica e laboratorial. A presença de DVP foi definida, utilizando-se um aparelho manual de ultrassom com doppler (índice perna-braço $< 0,9$). A atividade autonômica foi avaliada através da análise da variabilidade da frequência cardíaca (HRV) por métodos no domínio do tempo e da frequência (análise espectral), e pelo mapa de retorno tridimensional durante o período do dia e da noite. Para a análise da HRV, um eletrocardiograma de 24 horas foi gravado e as fitas analisadas em um analisador de Holter Mars 8000 (Marquete). A potência espectral foi quantificada pela área em duas bandas de frequência: 0,04-0,15 Hz – baixa frequência (BF), 0,015-0,5 Hz – alta frequência (AF). A razão BF/AF foi calculada em cada paciente. O mapa de retorno tridimensional foi construído através de um modelo matemático onde foram analisados os intervalos RR versus a diferença entre os intervalos RR adjacentes versus o número de contagens verificadas, e quantificado por três índices refletindo a modulação simpática (P1) e vagal (P2 e P3). DVP estava presente em 30 (36%) pacientes. Na análise univariada, pacientes com DVP apresentaram índices que refletem a modulação autonômica (análise espectral)

diminuídos quando comparados aos pacientes sem DVP, respectivamente: $BF = 0,19 \pm 0,07 \text{ m/s}^2$ vs. $0,29 \pm 0,11 \text{ m/s}^2$ $P = 0,0001$; $BF/AF = 1,98 \pm 0,9 \text{ m/s}^2$ vs. $3,35 \pm 1,83 \text{ m/s}^2$ $p = 0,001$. Além disso, o índice que reflete a atividade simpática no mapa de retorno tridimensional (P1), foi mais baixo em pacientes com DVP ($61,7 \pm 9,4$ vs. $66,8 \pm 9,7$ unidades arbitrárias, $P = 0,04$) durante a noite, refletindo maior ativação simpática neste período.. Estes pacientes também apresentavam uma maior duração do diabetes ($20 \pm 8,1$ vs. $15,3 \pm 6,7$ anos, $P = 0,006$), níveis de pressão arterial sistólica (154 ± 20 vs. 145 ± 20 mmHg, $P = 0,04$), razão cintura-quadril ($0,98 \pm 0,09$ vs. $0,92 \pm 0,08$, $P = 0,01$), e níveis de HbA1c mais elevados ($7,7 \pm 1,6$ vs. $6,9 \pm 1,7$ %, $P = 0,04$), bem como valores de triglicérides (259 ± 94 vs. 230 ± 196 mg/dl, $P = 0,03$) e de excreção urinária de albumina ($685,5 \pm 1359,9$ vs. $188,2 \pm 591,1$ $\mu\text{/min}$, $P = 0,02$) superiores aos dos pacientes sem DVP.. Nos pacientes com DVP observou-se uma presença aumentada de nefropatia diabética ($73,3\%$ vs. $29,6\%$ $P = 0,0001$), de retinopatia ($73,3\%$ vs. $44,4\%$ $P = 0,02$) e neuropatia periférica ($70,5$ vs. $35,1\%$ $P = 0,006$). Os grupos não diferiram quanto à idade, índice de massa corporal, tabagismo e presença de doença arterial coronariana.. Na análise logística multivariada, a DVP permaneceu associada com a disfunção autonômica, mesmo após ter sido controlada pela pressão arterial sistólica, duração do DM, HbA1c, triglicérides e excreção urinária de albumina. Concluindo, pacientes com DVP e DM tipo 2 apresentam índices que refletem a modulação autonômica diminuídos, o que pode representar um fator de risco adicional para o aumento da mortalidade nestes pacientes.

ABSTRACT

Impaired autonomic function is associated to increased mortality in diabetic patients, especially in those with cardiovascular disease. Autonomic neuropathy, poor glycemic control, dyslipidaemia and hypertension are some of the risk factors for the development of peripheral artery disease (PAD) in these patients. The aim of this study was to identify factors associated with the presence of PAD in patients with type 2 diabetes. A cross sectional study was performed in 84 patients with type 2 diabetes (39 males, mean age 64.9 ± 7.5 years). Patients underwent a clinical and laboratorial evaluation. Cases were defined by the presence of PAD using Doppler ultrasonography (leg to arm ratio < 0.9). Autonomic activity was assessed by analyzing heart rate variability (HRV) by time domain and frequency domain methods (spectral analysis) and three dimensional return map during the day and the night period. For HRV analysis a 24 h ECG was recorded and the tapes analyzed on a Mars 8000 (Marquete) scanner. Power spectra was quantified by the area in the two bandwidths: 0.04-0.15 hz - low frequency (LF), 0.15-0.5 hz - high frequency (HF). LF/HF was calculated in each patient. Three-dimensional returns maps were constructed by plotting RR intervals versus the difference between adjacent RR intervals versus the number of counts and quantified by three derived indices reflecting sympathetic (P1) and vagal (P2, P3) modulation. PAD was present in 30 (36%) patients. In univariate analysis patients with PAD presented decreased indices of autonomic modulation in the spectral analysis when compared to patients without PAD, respectively: LF = 0.19 ± 0.07 m/s² vs. 0.29 ± 0.11 m/s² p= 0.0001; LF/HF ratio = 1.98 ± 0.9 m/s² vs. 3.35 ± 1.83 m/s² p= 0.001.

Furthermore, the index reflecting sympathetic activity in the three-dimensional return map (P1) was lower in the patients with PAD at night (61.7 ± 9.4 vs. 66.8 ± 9.7 arbitrary units, $P= 0.04$), reflecting a higher sympathetic activation. These patients also had longer diabetes duration (20 ± 8.1 vs. 15.3 ± 6.7 years, $P= 0.006$), higher systolic blood pressure levels (154 ± 20 vs. 145 ± 20 mmHg, $P= 0.04$), higher waist-to-hip ratio (0.98 ± 0.09 vs. 0.92 ± 0.08 , $P= 0.01$), increased HbA1c levels (7.7 ± 1.6 vs. 6.9 ± 1.7 $p= 0.04$), increased triglycerides levels (259 ± 94 vs. 230 ± 196 mg/dl, $p= 0.03$) and increased EUA levels (685.5 ± 1359.9 vs. 188.2 ± 591.1 $\mu\text{g}/\text{min}$, $p= 0.02$). An increased proportion of diabetic nephropathy (73.3% vs. 29.6% $p= 0.0001$), retinopathy (73.3% vs. 44.4% $p= 0.02$) and distal sensory neuropathy (70% vs. 35.1% $p= 0.006$) was observed in patients with PAD. The groups did not differ regarding mean age, body mass index, smoking and presence of coronary heart disease. In multiple logistic analysis, with PAD as dependent variable and controlled by systolic blood pressure, diabetes duration, HbA1c, triglycerides and EUA levels, impaired autonomic modulation remained significantly associated. In conclusion, patients with PAD and type 2 diabetes presented impaired autonomic function which may represent an additional risk factor for increased mortality in these patients.

1.INTRODUÇÃO

1.1 Doença Vascular Periférica e Diabete Melito

O diabete melito (DM) acomete cerca de 7,6% da população brasileira entre 30 e 69 anos (1), sendo que em adultos residentes na cidade de Porto Alegre atinge 8,6% (2). Estima-se que o diagnóstico não chega a ser efetuado em metade dos indivíduos com DM tipo 2 e naqueles em que o diagnóstico é realizado, 10 a 20% inicialmente já apresentam alguma complicação crônica (3).

As lesões vasculares dos membros inferiores dos pacientes com DM, associados aos problemas neurológicos e às infecções, podem levar à amputação dos membros inferiores. Cerca de 50% das amputações não traumáticas de membros inferiores ocorrem em indivíduos com DM, sendo que aproximadamente 20% das internações de indivíduos diabéticos ocorrem por lesões nos membros inferiores (4).

A doença aterosclerótica é a forma mais comum de doença vascular que acomete as artérias dos membros inferiores, manifestando-se clinicamente por claudicação intermitente, ulceração e gangrena. A aterosclerose em pacientes com DM inicia mais precocemente, progride mais rapidamente e é mais comum do que em indivíduos sem DM. O estudo de Framingham demonstrou que o DM, independente de outros fatores aterogênicos, está relacionado a um aumento de 2 a 3 vezes no risco para doença vascular periférica (DVP) (5). Neste mesmo grupo de pacientes, observou-se que 20% dos homens e mulheres com claudicação intermitente apresentavam DM comparado com apenas 6% dos indivíduos sem claudicação (6). Lesões bilaterais e oclusões distais de pequenas e

médias artérias abaixo do joelho são comuns e, juntamente com a doença microvascular e lesões neuropáticas, causam uma incidência aumentada de gangrena. Além disso, as amputações de membros inferiores em pacientes com DM são cerca de 7 vezes mais freqüentes do que em pacientes não diabéticos (7). No diagnóstico do DM, cerca de 8% destes pacientes apresentam DVP e este número aumenta para 45% após 20 anos de doença (8). Pacientes com tolerância diminuída à glicose também apresentam um risco aumentado (2-4 vezes) de desenvolver claudicação intermitente (9).

A presença de DVP em pacientes diabéticos é um indicativo também de doença aterosclerótica generalizada. Em cerca de 10% dos pacientes com DVP ocorre doença cerebrovascular e 28% apresentam doença coronariana concomitante (10). A mortalidade em indivíduos com claudicação intermitente é duas a três vezes maior do que em indivíduos sem claudicação (11). A presença de um índice perna-braço (IPB) inferior a 0,9 está associado a um aumento de quatro vezes no risco de morte por doença cardiovascular (12), sendo também um preditor independente de mortalidade por qualquer causa.

O IPB é considerado como um método não-invasivo confiável para detecção da presença e para a aferição da gravidade da DVP. Este índice é o resultado da razão entre a medida da maior pressão arterial sistólica (PAS) nos membros inferiores pela maior PAS medida no braço. Valores entre 0,80 até 0,97 são considerados diagnósticos da presença de DVP (13-17). Quando comparado com dados obtidos por arteriografia, um IPB < 0,9 tem uma sensibilidade de 95% e especificidade de 99% para presença de DVP, sendo este o valor mais utilizado pela maioria dos autores (18). Além disso, é um índice mais sensível do que os questionários cardiovasculares tradicionalmente utilizados, uma vez que estes não identificam um grande número de pacientes com DVP assintomáticos (19).

1.2 Patogênese da Aterosclerose no Diabete Melito

A aterosclerose pode ser considerada como uma resposta à injúria à parede do vaso e, portanto, um processo imuno-inflamatório que evolui de acordo com uma predisposição genética e com a presença de fatores de agressão ao endotélio. Não há evidências de que o tipo ou a composição da placa aterosclerótica sejam diferentes nos pacientes diabéticos. No entanto, o processo de formação da placa aterosclerótica é grosseiramente acelerado nestes indivíduos (20, 21).

O início e a progressão do processo aterosclerótico envolvem uma complexa cascata de eventos relacionados com as células endoteliais e com as células musculares lisas. Também estão envolvidos neste processo elementos formadores do sangue, particularmente monócitos, plaquetas e linfócitos T, liberação de citocinas (interleucina 1-B), fator de necrose tumoral, fator de crescimento de plaquetas, lipoproteínas plasmáticas, elementos do tecido conjuntivo da camada íntima e, por fim, fatores mecânicos do fluxo sanguíneo (22, 23).

Estudos recentes em artérias de membros inferiores de pacientes submetidos à amputação demonstraram um aumento da expressão do fator de necrose tumoral em pacientes diabéticos em relação aos indivíduos não-diabéticos (24). Estes dados sugerem que, no DM, o processo imuno-inflamatório seja mais intenso e proeminente.

1.3 Fatores de Risco para Doença Vasculiar Periférica no Diabete Melito

Os fatores de risco para a aterosclerose dos vasos das extremidades inferiores, são os mesmos do que para outros leitos vasculares e incluem idade avançada, controle glicêmico, tabagismo, hipertensão arterial e dislipidemia (19). Quando comparados à indivíduos não-diabéticos, os pacientes diabéticos são particularmente suscetíveis a estes fatores de risco e a presença de um ou mais destes fatores aumenta a incidência de eventos cardiovasculares (25).

1.3.1 Idade

A incidência de DVP aumenta com a idade. Para um homem com menos de 50 anos, a incidência de claudicação intermitente é em torno de 1% a 2%, enquanto que para aqueles com mais de 50 anos, a prevalência aumenta para cerca de 5% (26, 27). Entre os participantes do *Woman's Health and Aging Study* (WHAS) que incluiu apenas pacientes com mais de 65 anos, 35% tinham um IPB $< 0,9$ consistente com DVP significativa (28).

1.3.2 Controle Glicêmico

O risco de apresentar DVP clínica ou subclínica é maior na presença de DM e aumenta com a piora do controle glicêmico (29). Em uma população geograficamente bem definida, em torno de 25% dos pacientes submetidos à revascularização de extremidades inferiores eram portadores de DM (30). Além disso, pacientes diabéticos apresentam um risco sete vezes maior de amputações de membros inferiores do que pessoas sem DM (31). Entretanto, este risco aumentado tem uma origem multifatorial e

pode estar relacionado com doença aterosclerótica mais distal e difusa observada em pacientes diabéticos, e com a presença concomitante de neuropatia periférica (32). Resultados publicados recentemente (UKPDS 59) demonstraram que a hiperglicemia está associada a um aumento no risco para DVP independente de outros fatores de risco como idade, pressão arterial, níveis baixos de colesterol HDL, tabagismo, neuropatia periférica e retinopatia. Cada aumento de 1% na HbA1c esteve associado a um aumento de 28% no risco de DVP (33).

1.3.3 Tabagismo

Vários estudos epidemiológicos confirmam o tabagismo como um importante fator de risco para o desenvolvimento de DVP, com um risco relativo variando de 1,7 a 7,5 (32,34). Além disso, o diagnóstico de DVP é feito em torno de uma década mais cedo em pacientes tabagistas do que em não-tabagistas (35). Baseado nestas observações, intervenções para diminuir ou eliminar o hábito de fumar, têm sido defendidas para pacientes com DM.

1.3.4 Hipertensão Arterial Sistêmica

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e DM frequentemente coexistem. Cerca de 50% dos pacientes diabéticos já apresentam HAS ao diagnóstico (36,37). HAS é um fator de risco importante para doença macrovascular em pacientes diabéticos e não-diabéticos (37). A HAS acelera o processo aterosclerótico induzindo lesão vascular endotelial com

agregação de plaquetas, estímulo de macrófagos, liberação de fatores de crescimento que estimulam a proliferação de músculo liso, e a deposição de lipídios. Estes efeitos estão aumentados em pacientes diabéticos (38). O estudo de Framingham proporcionou a evidência mais convincente relacionando a hipertensão com a DVP (6). Na população hipertensa o risco relativo de claudicação intermitente foi 4 vezes maior em mulheres e 2 vezes maior em homens quando comparados com indivíduos normotensos (7). Entretanto, um estudo mais recente mostrou que o efeito da HAS na DVP era evidente em homens mas não em mulheres (39).

1.3.5 Dislipidemia

Cerca de 50% dos pacientes com DVP têm hiperlipidemia. No estudo de Framingham um nível de colesterol maior que 270 mg/dl foi associado a um aumento de duas vezes na incidência de claudicação intermitente (40). Embora outros estudos tenham falhado em confirmar uma associação entre DVP e níveis de colesterol elevados (32,34,41), há evidências que o tratamento da hiperlipidemia reduz tanto a progressão da aterosclerose em artérias periféricas quanto a incidência de claudicação intermitente (42).

Existe uma abundância de evidências clínicas, epidemiológicas e experimentais relacionando os níveis de colesterol total e colesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*) com o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, sendo que os pacientes diabéticos são particularmente suscetíveis ao efeito aterogênico do aumento de colesterol (43-47). O estado de DM pode favorecer o aumento da quantidade de partículas de LDL menores e mais densas, que têm um potencial aterogênico maior porque são mais facilmente captadas

pelos macrófagos e células endoteliais e oxidadas, tornando-se mais citotóxicas, e, conseqüentemente, estimulando mais intensamente as diversas etapas do processo aterosclerótico (48,49). Níveis elevados de triglicérides também aceleram o processo aterosclerótico, favorecendo a trombogênese (50). A hipertrigliceridemia ativa os fatores de coagulação VII e XII e aumenta os níveis do fator inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1). Estas alterações associam-se a um aumento da agregação plaquetária, podendo contribuir para o estado pró-coagulante do DM.

1.4 Doença Vascular Periférica e Neuropatia Autonômica Cardiovascular

O DM é uma causa comum de neuropatia que envolve fibras motoras, sensitivas e autonômicas, sendo que a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) pode já estar presente no momento do diagnóstico do DM (51). O envolvimento das fibras autonômicas pode alterar o funcionamento do sistema cardiovascular, onde a regulação autonômica da circulação cardíaca e periférica são afetadas. O sistema nervoso autonômico, através das fibras adrenérgicas simpáticas das arteríolas, influencia diretamente a circulação periférica. O comprometimento das fibras simpáticas induz uma redução da resistência periférica através de vasodilatação arteriolar com formação de fístulas artério-venosas, diminuindo a perfusão nos membros inferiores (52).

A NAC está associada a um aumento de cerca de 5 vezes no risco de morte por doença cardiovascular (53), estando também relacionada a um aumento de ulceração em membros inferiores (54). Estudos transversais prévios já demonstraram uma associação entre a presença de úlceras em membros inferiores e disfunção autonômica medida através dos

testes de Ewing e através da análise espectral (54,55). *The Seattle Diabetic Foot Study* é o único estudo prospectivo que demonstra o efeito da disfunção autonômica (medida pela resposta da pressão arterial ao ortostatismo) no aumento do risco de ulceração em membros inferiores independente de medidas de neuropatia sensitiva (56).

Em um grupo de pacientes diabéticos com cardiopatia isquêmica, a extensão e a gravidade da doença aterosclerótica coronariana não diferiu significativamente entre pacientes com e sem DVP (57), sugerindo que outros fatores que não a anatomia da circulação coronariana sejam determinantes do aumento da mortalidade em pacientes diabéticos com DVP. Foi sugerido que a presença de NAC nestes pacientes poderia explicar este aumento da mortalidade.

Aproximadamente 30% dos pacientes diabéticos com NAC são assintomáticos para doença vascular ou apresentam manifestações atípicas para esta condição. Além disso a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) está associada a um aumento de duas vezes no risco de isquemia miocárdica silenciosa (58). Estes pacientes podem não referir claudicação, mesmo com obstruções importantes nas artérias de membros inferiores, dificultando o diagnóstico precoce da DVP (59).

No DM o comprometimento autonômico é uma complicação frequente, que acomete ambos os ramos do sistema nervoso autônomo (60), manifestando-se, entre outras formas, pela diminuição da VFC (61). Estas alterações estão associadas com o aumento da mortalidade nestes pacientes (62, 63, 64, 65), o que justifica os esforços para sua detecção precoce. Tradicionalmente, o diagnóstico de NAC é feito através dos testes descritos por Ewing et. al. (66), entretanto, novos métodos computadorizados que possibilitam um diagnóstico mais precoce estão sendo cada vez mais empregados. Estes testes analisam o comportamento da frequência cardíaca, batimento a batimento, tanto em períodos longos

(67), como em períodos curtos de tempo (68). Através do estudo das oscilações da frequência cardíaca é possível conhecer melhor os mecanismos de regulação do sistema cardiovascular. Os métodos utilizados para avaliar o comportamento destas oscilações podem ser no domínio do tempo ou da frequência. Os índices no domínio do tempo de 24h, como os componentes espectrais de alta e baixa frequência, estão diminuídos nos pacientes diabéticos portadores de neuropatia autonômica (69). Os índices no domínio do tempo e da frequência são capazes de detectar a modulação parassimpática sobre o nó sinusal, mas podem não detectar adequadamente a modulação simpática (70). Recentemente, foi proposto o uso do mapa de retorno tridimensional, um método não linear, como uma forma alternativa de avaliar a VFC (71). Foi demonstrado que o mapa de retorno tridimensional é um método que apresenta boa acurácia para avaliar o sistema nervoso autônomo, e o mesmo é útil na avaliação da modulação simpática e parassimpática sobre o nó sinusal, identificando os pacientes diabéticos com NAC (72). Esta técnica correlaciona-se com os índices comprovadamente de representação vagal e apresenta reprodutibilidade apropriada (73). Este método não invasivo e de alta sensibilidade pode detectar a presença de NAC antes mesmo de esta tornar-se clinicamente evidente ou de haver comprometimento importante da função cardiovascular (74).

2. JUSTIFICATIVA

DM é uma doença altamente prevalente. Entre as complicações do DM está a DVP, que está associada a aumento da morbidade e da mortalidade. O melhor entendimento dos fatores envolvidos na etiologia desta complicação possibilitará o diagnóstico precoce, assim como intervenções terapêuticas efetivas. Entre os fatores de risco que parecem estar envolvidos, o papel da NAC é ainda pouco compreendido.

3. OBJETIVO

Avaliar a associação da NAC com a presença de DVP e com outras complicações crônicas do DM.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento Experimental

Foi realizado um estudo transversal em 84 pacientes com DM tipo 2 em acompanhamento no ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Estes pacientes foram selecionados de uma população de 98 pacientes incluídos em um estudo de fatores preditivos de doença cardiovascular realizado no período de março de 1997 a dezembro de 1998.

4.2 Pacientes

Foram estudados 84 pacientes com diagnóstico de DM tipo 2, de acordo com os seguintes critérios: início da doença após os 30 anos de idade, ausência de tendência à cetoacidose diabética e sem uso de insulina até 5 anos após o diagnóstico da doença. Estes pacientes vinham em acompanhamento regular no ambulatório do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e foram avaliados no período de janeiro de 1999 a novembro de 2001. Foram excluídos os pacientes com doença neurológica que afetasse o nível de consciência, doença pulmonar obstrutiva crônica grave, alcoolismo, portadores de marcapasso cardíaco e pacientes com amputações de membros inferiores.

Foram definidos como portadores de DVP os pacientes com um IPB $< 0,9$ (95% de sensibilidade e 99% de especificidade para DVP). Este grupo de pacientes foi subdividido

em 2 grupos quanto à presença ou não de sintomas (claudicação intermitente), através do questionário cardiovascular da Organização Mundial da Saúde (75).

Da amostra de 84 pacientes inicialmente avaliada entre 1999 e 2001, 10 pacientes não completaram a avaliação definida no protocolo (não compareceram em duas ou mais ocasiões às consultas e/ou para realização de exames complementares, ou recusaram-se a realizar algum destes exames). Sete pacientes foram excluídos da análise de NAC por apresentarem mais de 10% de batimentos ectópicos ou arritmias que não permitiram a correta interpretação dos achados eletrocardiográficos de 24 horas. Portanto, na avaliação da NAC, foram estudados 67 pacientes, sendo que 24 (35%) portadores de DVP. Deste grupo 12 (50%) pacientes eram assintomáticos para esta condição.

4.3 Avaliação dos pacientes

Os pacientes da amostra estudada foram atendidos no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sendo chamados ou encaminhados por colaboradores para avaliação do pesquisador responsável.

Os pacientes submeteram-se a uma avaliação clínica e laboratorial completa através de anamnese, exames físico e laboratoriais.

4.3.1 Anamnese

Foram obtidas informações quanto à idade, duração conhecida do DM, tipo de tratamento para o DM e exposição ao fumo através de questionário padronizado (ANEXO 1). Foi aplicado o questionário da Organização Mundial da Saúde (OMS) para doença cardiovascular e claudicação intermitente (ANEXO 2) A presença de acidente vascular

cerebral (AVC) foi avaliada por história passada de episódio isquêmico cerebral e/ou seqüelas compatíveis.

4.3.2 Exame físico

No exame clínico, a aferição de peso e altura foi verificada em balança antropométrica, com o paciente sem sapatos e com roupas leves para cálculo do índice de massa corporal (IMC), de acordo com a fórmula: peso (kg) / altura² (m). As medidas da cintura na altura da cicatriz umbilical (mantendo a fita paralela ao solo), e do quadril na região mais larga deste, foram realizadas com fita métrica não distensível, e a razão cintura/quadril (RCQ) foi calculada. Foram também realizadas a fundoscopia, a medida da pressão arterial no membro superior não dominante, exame neurológico periférico e palpação dos pulsos das extremidades. O fundo de olho foi realizado sob midriase por um mesmo médico oftalmologista. Procederam-se duas medidas da pressão arterial com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, em intervalo de 5 minutos, com o paciente sentado após 10 minutos de repouso, utilizando manguito de tamanho adequado ao diâmetro dos braços, nas fases I e V de Korotkoff, sendo que as leituras foram feitas o mais próximo da marcação de 2 mmHg na escala (76). Para cálculos foram utilizados o valor médio das duas aferições. A presença de neuropatia periférica foi aferida através da avaliação dos reflexos tendinosos profundos, da sensibilidade vibratória térmica, “pin-prick” e monofilamento, deambulação nos calcanhares e/ou presença de sintomas compatíveis. (ANEXO 3)

4.4 Avaliação laboratorial

4.4.1 Geral

Todos os pacientes tiveram sangue venoso coletado em jejum de 12 horas para aferição da glicemia, glico-hemoglobina, frutossamina, lipídeos e creatinina. Uma amostra estéril de urina foi coletada para urocultura e exame comum de urina. Urina de 24 horas com tempo marcado foi solicitado ao paciente. Os pacientes foram orientados verbalmente e receberam orientação por escrito para que anotassem o horário exato (horas e minutos) da primeira micção da manhã (amostra desprezada: início da coleta) e para coletar toda a urina das próximas micções, até a primeira urina do dia subsequente, anotando novamente o horário (amostra incluída: término da coleta). Para a análise dos dados foi utilizado o valor da excreção urinária de albumina (EUA) da urina de 24 horas com tempo marcado, e calculado em $\mu\text{g}/\text{min}$. Todas as amostras apresentaram creatinina urinária consideradas adequadas (entre 700 e 1500mg nos pacientes do sexo feminino e entre 1000 e 1800mg nos pacientes do sexo masculino) (77). Foi preenchida a ficha clínica constante no anexo 1.

A glicose sérica foi medida pelo método enzimático colorimétrico glicose-peroxidase - Kit biodiagnóstica (78), a glico-hemoglobina por cromatografia de alta precisão em aparelho Merck-Hitachi 9000 (79), a frutossamina pelo método colorimétrico através de redução de NBT – Kit Labtest (80), a creatinina sérica através do método de Jaffé (81), uréia pelo método cinético U.V. (82), colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos pelo método enzimático colorimétrico (83). O LDL-colesterol foi calculado

pela fórmula de Friedwald. Foram excluídos do cálculo pacientes cujos valores de triglicérides foram > 400mg/dl.

A medida da EUA foi realizada pela técnica de imunoturbidimetria utilizando-se Kit comercial (MICROALB, AMES; coeficiente de variação intra-ensaio de 4,7% e inter-ensaio de 5,5%) (84,85). As análises foram realizadas em urina estéril em amostra casual e em urina de 24 horas com tempo marcado.

4.4.2 Específica

4.4.2.1 Avaliação de Cardiopatia Isquêmica

A presença de cardiopatia isquêmica foi avaliada através do questionário cardiovascular da OMS (75), pelo eletrocardiograma (ECG) (código Minnesota) e pela cintilografia miocárdica.

O questionário cardiovascular foi aplicado pelo médico pesquisador a todos os pacientes de forma padronizada.

O ECG foi codificado segundo os critérios do Código Minnesota (86) em sinais de provável infarto agudo do miocárdio: códigos 1.1-2 (presença de onda Q) ou 7.1 (bloqueio completo de ramo esquerdo) e/ou possível isquemia: códigos 1.3 (onda Q pequena), 4.1-4 (anormalidades no segmento ST), 5.1-3 (anormalidades na onda T). A análise foi realizada por indivíduo treinado, que desconhecia os demais itens de avaliação cardiológica.

A cintilografia miocárdica foi realizada utilizando o ^{99m}Tc-MIBI como radiotraçador. Devido à elevada taxa de co-morbidades em pacientes com DM, especialmente de membros inferiores que impossibilitam o exame com exercício, foi empregado o dipiridamol para obter-se o estresse miocárdio. O teste é considerado positivo

para cardiopatia isquêmica se as imagens exibem defeitos de captação do radioisótopo pelo músculo cardíaco. Este defeito quando aparece apenas sob o efeito do dipiridamol é considerado como isquemia miocárdica. A presença de hipoperfusão fixa (tanto ao estímulo com dipiridamol como no repouso) é considerada como devido a infarto do miocárdio prévio e/ou isquemia grave.

Método SPECT (*Single Photon Emission Tomography*): Os pacientes realizaram a cintilografia pelo método SPECT, utilizando gama câmara GE Starcam – SIGMA-410. Foram realizados cortes tomográficos bidimensionais, obtendo-se 32 a 64 imagens, que foram processadas por um programa de computador específico.

4.4.2.2 Avaliação de Neuropatia Autonômica Cardiovascular

4.4.2.2.1 Testes cardiovasculares (“Testes de Ewing”)

Foram realizados 5 testes cardiovasculares autonômicos conforme descrito por Ewing et.al.(66) e interpretados de acordo com os critérios de normalidade padronizados no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (87): dois testes com medida de pressão arterial (resposta da pressão arterial ao ortostatismo e à força manual sustentada -“*hand-grip*”) e 3 testes com medidas de frequência cardíaca (resposta da frequência cardíaca à respiração profunda, ao ortostatismo e à manobra de Valsalva). Foi considerado como portador de neuropatia autonômica o paciente que apresentou dois ou mais testes alterados.(ANEXO 4)

4.4.2.2.2 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca.

Para análise VFC foi realizada monitorização eletrocardiográfica contínua em 24 horas com os pacientes no exercício de suas atividades habituais (Holter), utilizando-se um gravador com dois canais. A fita foi analisada por um mesmo médico cardiologista desconhecedor dos dados clínicos dos pacientes em um analisador de Holter (Marquette, modelo Mari 8000, Milwaukee, WI, EUA), pela técnica semi-automática. Uma série temporal dos intervalos RR foi construída utilizando-se apenas os intervalos RR normais. Foram excluídos os artefatos, batimentos ectópicos e pausas compensatórias. Posteriormente, os dados foram analisados através de um programa criado no setor de Engenharia Biomédica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A VFC foi analisada através dos índices no domínio do tempo os quais avaliam a dispersão dos intervalos RR normais em torno da média: MNN (média de todos os intervalos RR normais), SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais), SDNNi (média dos desvios padrões dos intervalos RR), SDANNI (desvio padrão da média dos intervalos RR normais), RMSSD (raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre os intervalos RR normais), e PNN50 (percentagem de intervalos RR com diferença maior do que 50 ms em relação ao intervalo anterior). A análise espectral de 24 horas foi calculada a partir da média dos sucessivos intervalos RR normais obtida através da aplicação da transformação rápida de Fourier (88) em um período de 256 segundos da série temporal, utilizando-se o pacote de VFC da Marquette. Este método é capaz de avaliar a modulação autonômica sobre o nó sinusal. Foram analisadas as oscilações de baixa frequência (BF) (0,04 a 0,15 hz) que refletem a atividade predominantemente simpática e as oscilações de alta frequência (AF) (0,15 a 0,50 hz) que representam a atividade vagal (89,90). Foi também analisada a potência espectral total (0,017 a 1 hz) que representa a variabilidade total da frequência

cardíaca naquele período analisado e foi calculada a razão BF/AF que reflete o balanço simpato-vagal .

A VFC foi também analisada por índices derivados do mapa de retorno tridimensional, que, por sua vez, são índices reprodutíveis, quantificam a modulação parassimpática e simpática sobre o nó sinusal e são sensíveis para a detecção de disfunção autonômica em pacientes diabéticos (73). Os índices derivados do mapa de retorno tridimensional representam a VFC em 3 aspectos: grau de concentração de pontos durante as frequências cardíacas mais altas (P1), faixa dinâmica de modulação da frequência cardíaca (P2), e variabilidade batimento a batimento durante as frequências cardíacas mais baixas (P3). Como a atividade simpática predomina durante as frequências cardíacas mais altas (91), o índice P1 parece ser influenciado pelo sistema nervoso simpático. O índice P2 é influenciado por perdas da estacionaridade da série temporal, representando a capacidade de resposta do nó sinusal a vários estímulos, aumentando e reduzindo a frequência cardíaca em resposta à modulação simpática e vagal. O índice P3 representa a diferença máxima entre intervalos RR adjacentes e correlacionou-se com o índice RMSSD, que é considerado um índice puramente vagal. Além disso, um estudo experimental demonstrou que o índice P1 aumenta significativamente durante a administração de propranolol, indicando sua capacidade em detectar a modulação simpática (73). Neste mesmo estudo observou-se que os índices P2 e P3 estavam reduzidos durante a administração de atropina, mas não foram afetados pela infusão isolada de propranolol, sugerindo que estes índices representem a modulação vagal sobre o nó sinusal. O índice MN, composto pelo produto de $(P1 \times P2 \times P3) \times 10^{-3}$, provavelmente possa refletir tanto a modulação simpática, como parassimpática sobre o nó sinusal.

4.4.2.3 Vasculopatia periférica

A PAS foi medida na artéria tibial posterior e pediosa, utilizando um aparelho manual de ultrassom com doppler e transdutor de 5 Mhz, com o mesmo manguito empregado para a verificação da pressão arterial no braço (artéria braquial). A medida foi realizada de acordo com as recomendações da *American Diabetes Association e American Heart Association* (8) (ANEXO 5). O IBP foi calculado através da razão da PAS no membro superior pela PAS no membro inferior.

4.5 Definições

4.5.1 Vasculopatia periférica

Foram diagnosticados como pacientes portadores de DVP aqueles com $IPB < 0,9$, enquanto que pacientes com $IPB \geq 0,9$ foram classificados como normais. Um $IPB < 0,9$ é 95% sensível e 99% específico para a detecção de DVP confirmada por arteriografia (18). Os pacientes que não apresentaram sintomas de claudicação (questionário da OMS) mas com $IPB < 0,9$ foram definidos como portadores de DVP assintomática.

4.5.2 Cardiopatia isquêmica

Presença de um dos seguintes testes positivos: Questionário Rose, ECG em repouso (Código Minnesota) ou cintilografia miocárdica.

4.5.3 Retinopatia

O exame de fundo de olho foi realizado através de fundoscopia direta por um oftalmologista treinado. A presença de retinopatia foi definida como: 1) sem sinais de retinopatia; 2) retinopatia não-proliferativa (microaneurismas, hemorragia, exudatos duros) ou 3) retinopatia proliferativa (neo-formação vascular e/ou crescimento de tecido fibroso no vítreo).

4.5.4 Nefropatia

Os pacientes foram classificados como normo, micro ou macroalbuminúricos de acordo com a EUA em amostra de urina casual (92) e pela coleta de urina de 24 horas, com tempo marcado. Em caso de discordância entre urina de um dia inteiro e amostra casual, foi realizada nova coleta de 24 horas. Para amostra de urina de 24 horas, foram adotados os valores de referência da Associação Americana de Diabetes – normoalbuminúria: EUA < 20 µg/min; microalbuminúria: - 20-200 µg/min; macroalbuminúria: > 200 µg/min (93). Para a amostra casual, foram os seguintes os valores de referência: normoalbuminúria < 17 mg/L; microalbuminúria – 17-174 mg/L; macroalbuminúria > 174 mg/L (94).

4.5.5 Neuropatia autonômica

Foram considerados como portadores de neuropatia autonômica os pacientes que apresentaram 2 ou mais testes cardiovasculares (testes de Ewing) alterados. Os seguintes valores de referência foram adotados: 1) resposta da frequência cardíaca à inspiração profunda (valor normal > 6); 2) resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva (normal > 1,2); 3) resposta da frequência cardíaca ao ortostatismo (normal > 1,06); 4)

resposta da pressão arterial sistólica ao ortostatismo (normal < 25 mm Hg); e resposta da pressão arterial à preensão manual sustentada (normal > 10 mm Hg).

4.5.6 Hipertensão Arterial Sistêmica

O paciente foi considerado hipertenso de acordo com a definição do *VI Joint National Committee of Hypertension* (76), isto é, medida de pressão arterial maior ou igual a 140/90 mmHg em paciente não previamente hipertenso, ou história de hipertensão arterial em paciente recebendo tratamento farmacológico independente dos níveis pressóricos atuais.

4.6 Análise Estatística

A comparação entre variáveis contínuas com distribuição normal foram analisadas pelo teste t de Student. As variáveis de distribuição não normal foram logarimizadas e analisadas pelo teste t de Student. Os resultados foram descritos como média e desvio padrão, como percentual ou número de pacientes com a característica analisada. As variáveis categóricas foram analisadas através do teste Qui-quadrado (X^2).

Os índices de VFC que apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos com e sem DVP foram categorizados conforme os seus tercís e foram analisados utilizando o teste do Qui-quadrado (Pearson) e o teste de tendência linear.

Análise de regressão logística foi aplicada com a presença de DVP como variável dependente. As variáveis independentes incluídas nos modelos foram os índices autonômicos (tercís) significativamente associados com a presença de DVP nas análises univariadas, assim como as demais variáveis clínicas e laboratoriais associadas com a

presença de DVP. Foi considerado significativo um alfa de 5%. Para a análise dos dados foi utilizado o pacote estatístico *Statistical Package for Social Sciences-Professional Statistics*TM versão 10.0.

5. RESULTADOS

As características clínicas dos pacientes diabéticos com DVP (n=30) e sem DVP (n=54) estão expressas na tabela 1. Os dois grupos estudados não diferiram em relação à idade, sexo, hábito de fumar e IMC. O tempo de duração do DM e o ICQ foram maiores em pacientes com DVP (p= 0,006 e p= 0,01). Da mesma forma os níveis médios de pressão arterial sistólica foram significativamente maiores nestes pacientes (p= 0,04).

Com relação às complicações crônicas, a presença de retinopatia, neuropatia periférica e nefropatia foi significativamente maior no grupo com DVP (tabela 1). A frequência de NAC, quando analisada através dos testes cardiovasculares de Ewing, estava aumentada nos pacientes com DVP (70% vs. 35%; p= 0,04).

Os pacientes portadores de DVP apresentavam pior controle glicêmico que os pacientes sem DVP (HbA1c 7,7% vs. 6,9%, p=0,04; glicemia de jejum 209 mg/dl vs. 174 mg/dl, p=0,03), assim como níveis de triglicerídeos mais elevados (p=0,03) (tabela 2). Por outro lado, os níveis de colesterol total, LDL e HDL e a creatinina sérica foram similares entre os dois grupos (p> 0,05).

As tabelas 3, 4 e 5 apresentam os resultados dos índices da VFC no domínio do tempo, da análise espectral e do mapa de retorno tridimensional nos pacientes com e sem DVP. Da amostra inicial de 84 pacientes, 10 pacientes (11,9%) não realizaram a análise da VFC nas 24 horas e 7 pacientes (8,3%) foram excluídos por apresentarem mais de 10% de batimentos ectópicos ou arritmias que impediram a interpretação correta dos dados. Entre os 67 pacientes restantes 24 (35,8%) apresentavam DVP e 43 (64,2%) não apresentavam esta condição.

Dos índices do domínio do tempo (tabela 3) que foram avaliados, SDNN e SDNNi demonstraram uma menor VFC no grupo de pacientes com DVP, tanto na análise de 24 horas, como nas análises durante o dia ou a noite. O SDANN foi menor nos pacientes com DVP somente no período do dia. Estes achados são compatíveis com comprometimento vagal. Na análise espectral (tabela 4), os índices BF (que sofre influência de ambos os ramos autonômicos) e BF/AF (que representa o balanço simpato-vagal) foram significativamente menores nos pacientes com DVP. A potência espectral total também foi igualmente menor nestes pacientes (1406 vs. 538, $p=0,03$). Os dados referentes ao mapa de retorno tridimensional (tabela 5) demonstraram que a ativação simpática, expressa pelo índice P1, foi maior no grupo de pacientes com DVP, medido durante a noite. O índice P2 (modulação vagal) medido nas 24h e separadamente durante o dia e a noite, foi significativamente menor nos pacientes com DVP.

A figura 1 demonstra a prevalência de DVP de acordo com o tercil dos índices de domínio da frequência (análise espectral). Os pacientes nos tercis mais baixos apresentaram maior prevalência de DVP em todos os índices avaliados ($P<0,05$). A figura 2 demonstra a prevalência de DVP de acordo com os índices de domínio do tempo. O mesmo padrão observado nos índices da análise espectral foi observado nos índices SDNN dia, SDNNi noite e 24 horas. Os índices SDNN noite e 24 horas e o SDANN dia apresentaram um aumento na prevalência de DVP nos tercis mais baixos, mas não foram estatisticamente diferentes dos demais tercis. O índice SDNNi dia apresentou um valor de p de tendência significativa ($p<0,05$). A prevalência de DVP pelos índices do mapa de retorno tridimensional estão expressos na figura 3. Utilizando estes índices, a prevalência de DVP aumenta progressivamente entre os pacientes do tercil superior, médio e inferior ($P<0,05$).

Em análise multivariada a presença de DVP esteve associada com o tercil mais baixo dos índices da análise espectral em relação ao tercil superior, mesmo quando controlados para o tempo de DM, controle metabólico (glicemia de jejum ou HbA1c), níveis de triglicérides e de excreção urinária de albumina (tabela 6). A razão de chances para presença de DVP no primeiro tercil comparado com os demais agrupados (segundo e terceiro) foi de 7,42 (IC 95% 1,5 – 37,1) controlando para as mesmas variáveis descritas anteriormente. O mesmo se observou para os índices de domínio do tempo. Em relação aos índices do mapa de retorno tridimensional, P1 não se mostrou independentemente associado com a presença de DVP quando as demais variáveis foram levadas em consideração ($P=0,195$). Estes achados foram os mesmos quando P1 foi analisado na forma contínua (dados não apresentados). P2 dia permaneceu independentemente associado com DVP após inclusão das demais variáveis (tabela 6), assim como P2 noite e 24 horas (dados não apresentados).

Os pacientes com DVP foram também divididos em um grupo com sintomas ($n=12$) e outro com pacientes sem sintomas para DVP ($n=12$). Foram considerados assintomáticos aqueles pacientes com um IPB $< 0,9$ mas que não apresentavam sintomas de claudicação de acordo com o questionário da OMS. A presença de DVP assintomática foi considerada a variável dependente e as mesmas características clínicas e laboratoriais anteriormente descritas e a análise da VFC nas 24 horas foram comparadas entre os dois grupos. Apenas a idade foi significativamente maior nos pacientes assintomáticos (69,2 anos vs. 62,5 anos $p=0,01$). As demais variáveis analisadas não diferiram entre os dois grupos. (Tabela 8)

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS 84 PACIENTES COM DIABETE TIPO 2 COM E SEM DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA

	DVP (+) n=30	DVP(-) n=54	P
Sexo masculino	17 (56%)	22 (40%)	0,17
Idade (anos)	66,5±6,6	63,9±7,8	0,13
Tempo DM (anos)	20,0±8,1	15,3±6,7	0,006
Tabagismo(+)	9 (30%)	15 (27%)	0,87
IMC (kg/m ²)	30,1±4,7	29,1±4,9	0,37
RCQ	0,98±0,09	0,92±0,08	0,01
PAS (mmHg)	154±20	145±20	0,04
PAD (mmHg)	84±9	86±11	0,29
Nefropatia (+)	22 (73,3%)	16 (29,6%)	0,0001
Retinopatia(+)	22 (73,3%)	24 (44,4%)	0,02
NP (+)	21 (70%)	19 (35,1%)	0,006
NAC (+)	25 (83,3%)	31 (57,4%)	0,04
CI (+)	20 (23,8%)	27 (32,11%)	0,17
IPB	0,77±0,09	0,98±0,08	----

Dados apresentados como média ± desvio padrão ou % de afetados.
 IMC = índice de massa corporal; IPB = índice perna-braço; RCQ = razão cintura-quadril, PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; NP= neuropatia periférica, NAC = neuropatia autonômica cardiovascular, CI = cardiopatia isquêmica

**TABELA 2. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DOS 84
PACIENTES DIABÉTICOS COM E SEM DOENÇA
VASCULAR PERIFÉRICA**

	DVP (+)	DVP(-)	P
	n=30	n=54	
Glicose de jejum (mg/dl)	209,2 ± 68,3	174,1 ± 69,5	0,02
Glico-hemoglobina (%)	7,7 ± 1,6	6,9 ± 1,7	0,04
Colesterol total (mg/dl)	225,9 ± 49,3	220,5 ± 47,3	0,61
Colesterol HDL (mg/dl)	44,6 ± 25,2	46,1 ± 9,5	0,71
Triglicerídeos (mg/dl)*	259 ± 94	230 ± 196	0,03
Creatinina (mg/dl)	1,3 ± 1,2	1,1 ± 0,88	0,24
EUA (µg/min)*	685,5±1359,9	188,2 ±591,1	0,02

Dados apresentados como média ± desvio padrão

* teste estatístico realizado em dados com transformação logarítmica

EUA= excreção urinária de albumina

TABELA 3. VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA – ANÁLISES NO DOMÍNIO DO TEMPO DOS PACIENTES COM E SEM DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA

	DVP(+) N=24	DVP(-) N=43	P
RRMED24h (m/s)	6,64 ± 0,11	6,64 ± 0,12	0,98
RRMED dia (m/s)	6,31 ± 1,16	6,46 ± 1,01	0,55
RRMED noite(m/s)	6,71 ± 0,12	6,73 ± 0,11	0,41
SDNN 24h (m/s)	4,41 ± 0,41	4,62 ± 0,26	0,009
SDNN dia (m/s)	4,24 ± 0,42	4,47 ± 0,31	0,001
SDNN noite (m/s)	4,28 ± 0,47	4,51 ± 0,34	0,002
SDANN 24h (m/s)	4,28 ± 0,38	4,42 ± 0,40	0,16
SDANN dia (m/s)	4,08 ± 0,41	4,29 ± 0,31	0,02
SDANN noite (m/s)	4,06 ± 0,49	4,22 ± 0,38	0,13
SDNNi 24h (m/s)	3,28 ± 0,41	3,58 ± 0,34	0,002
SDNNi dia (m/s)	3,22 ± 0,39	3,54 ± 0,35	0,001
SDNNi noite (m/s)	3,35 ± 0,47	3,67 ± 0,38	0,004
RMSSD 24h (m/s)	2,75 ± 0,49	2,92 ± 0,47	0,16
RMSSD dia (m/s)	2,68 ± 0,52	2,85 ± 0,48	0,21
RMSSD noite (m/s)	2,84 ± 0,48	3,12 ± 0,88	0,15
PNN50 24h (%)	-0,48 ± 1,9	0,14 ± 1,8	0,19
PNN50 dia (%)	-0,66 ± 1,9	0,84 ± 1,8	0,23
PNN50 noite (%)	-0,28 ± 1,9	0,32 ± 1,9	0,22

Dados apresentados como média ± desvio padrão
RRMED, SDNN, PNN50, RMSSD, SDANNI E SDNN – ver texto, pg.22

**TABELA 4. VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA
 – ANÁLISE NO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA (ANÁLISE
 ESPECTRAL) DOS PACIENTES COM E SEM DOENÇA
 VASCULAR PERIFÉRICA**

	DVP(+)	DVP(-)	P
	N=24	N=43	
BF u.n.	0,19 ± 0,07	0,29 ± 0,11	0,0001
AF u.n	0,11 ± 0,05	0,10 ± 0,04	0,41
BF\AF	1,98 ± 0,9	3,35 ± 1,83	0,001
Potência espectral			
Total(m/s ²)	538 ± 513	1406 ± 1880	0,031
MBF (m/s ²)	328 ± 295	755 ± 924	0,032

Dados apresentados como média ± desvio padrão
 u.n.= unidades normalizadas
 BF= baixa frequência
 AF= alta frequência
 MBF= muita baixa frequência

**TABELA 5. VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA
CARDÍACA- ANÁLISE PELO MAPA DE RETORNO
TRIDIMENSIONAL**

	DVP(+)	DVP(-)	P
	N=24	N=43	
P1 24h	59,5 ± 9,5	61,6 ± 8,7	0,38
P1 dia	58 ± 9,5	61 ± 7,7	0,17
P1 noite	61,7 ± 9,4	66,8 ± 9,7	0,04
P2 24h	54,5 ± 15,2	62,7 ± 12,9	0,02
P2 dia	46,5 ± 13,6	54,9 ± 12,7	0,01
P2 noite	44,5 ± 14,5	51,9 ± 12,7	0,03
P3 24h	75 ± 37,1	80,3 ± 30,8	0,52
P3 dia	65,4 ± 33,7	72,5 ± 30,3	0,37
P3 noite	61,4 ± 24	65,6 ± 23	0,47
MNN 24h	272 ± 227	326 ± 195	0,31
MNN dia	195 ± 156	259 ± 182	0,15
MNN noite	186 ± 136	247 ± 135	0,08

Dados apresentados como média ± desvio padrão
P1, P2, MNM, ver texto pg 23.

TABELA 6. ANÁLISE MULTIVARIADA. PRESENÇA DE DVP E OS ÍNDICES DE FUNÇÕES AUTONÔMICA

Índice	Razão de Chances	Intervalo de Confiança – 95%	P
Domínio da frequência			
Razão Alta Freq / Baixa Freq			
1º tercil	7,42	1,5 – 37,1	0,015
2º tercil	2,01	0,4 – 11,3	0,392
Alta Frequência			
1º tercil	7,37	1,5 – 37,3	0,016
2º tercil	5,16	0,9 – 30,0	0,068
Baixa Frequência			
1º tercil	6,17	1,1 – 35,1	0,04
2º tercil	4,00	0,7 – 24,4	0,129
Domínio do tempo			
SDNN dia			
1º tercil	6,08	1,24 – 29,9	0,026
2º tercil	0,80	0,2 – 3,9	0,784
SDNNi noite			
1º tercil	7,67	1,6 – 37,3	0,012
2º tercil	1,14	0,2 – 6,2	0,878
Mapa de retorno tridimensional			
P1 noite			
1º tercil	2,67	0,6 – 11,8	0,195
2º tercil	0,73	0,1 – 4,1	0,720
P2 dia			
1º tercil	8,42	1,5 – 47,5	0,016
2º tercil	2,59	0,4 – 15,9	0,305

Razão de Chances corrigidas para tempo de diabetes, controle metabólico, presença de hipertensão arterial, níveis de triglicérides e excreção urinária de albumina.

**TABELA 7. ANÁLISE DE REGRESSÃO MULTIVARIADA-
VARIÁVEL DEPENDENTE: PRESENÇA DE DOENÇA
VASCULAR PERIFÉRICA**

Variáveis Independentes	RC	IC (95%)	P
NAC	2,49	0,63 –9,81	0,19
HbA1c	1,65	1,14-2,41	0,008
TAS	1,04	1,01-1,07	0,01
TDM	1,13	1,03-1,23	0,05
Triglicerídeos	1,01	0,99-1,01	0,15
Eua	1,01	0,98-1,02	0,11

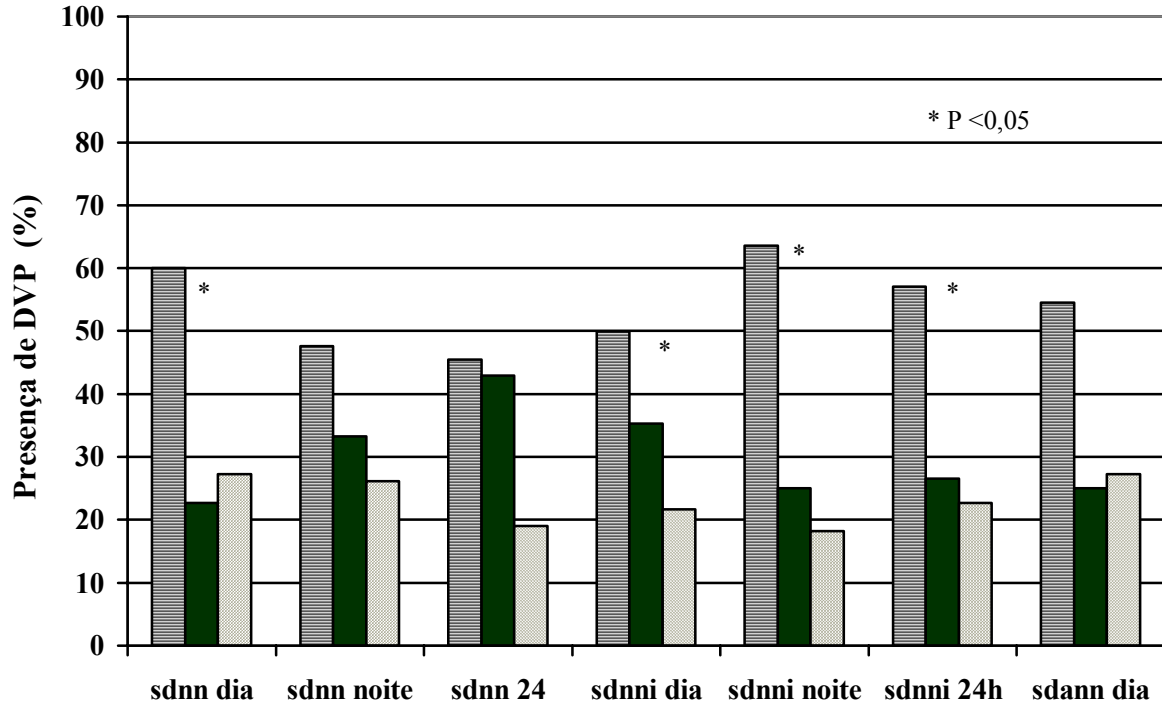
NAC: Neuropatia autonômica cardiovascular pelos testes de Ewing. RC= Razão de chances; IC= Intervalo de confiança, Eua = excreção urinária de albumina, TDM = tempo de duração do dm

TABELA 8. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES COM DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA COM E SEM SINTOMAS

	Com Sintomas n=12	Sem Sintomas n=12	P
Sexo (Masc.)	6 (50%)	6 (50%)	1,00
Idade (anos)	62,5±6,3	69,2±5,7	0,01
TDM (anos)	19,5±7,6	20,9±8,5	0,69
IMC (kg/m ²)	30,2±5,6	30,1±3,6	0,93
RCQ	0,97±0,9	0,98±0,1	0,91
TAS (mmHg)	157,8±22,5	153,1±17,8	0,58
IPB	0,73±0,07	0,80±0,08	0,10
Glicemia (mg/dl)	229±62	191±76,1	0,20
HbA1c (%)	8,31±1,4	7,49±1,9	0,25
Colesterol T (mg/dl)	226,6±46,1	218,5±57,1	0,71
Triglicerídeos (mg/dl)	245±220	215±177	0,71
EUA (µg/min)	730,6±1580	399,2±498	0,49
Tabagismo (+)	4 (33%)	3 (25%)	0,65
HAS (+)	11 (91%)	12 (100%)	0,32
CI (+)	8 (66,6%)	8 (66,6%)	1,00
NP (+)	10 (83%)	7 (58%)	0,17
NAC (+)	10 (83%)	10 (83%)	1,00
Retinopatia (+)	10 (83%)	9 (75%)	0,61

Onde: TDM= tempo de DM, IMC= índice de massa corporal, RCQ= razão cintura-quadril, IPB = índice perna-braço, EUA = excreção urinária de albumina, HAS= hipertensão arterial sistêmica, CI= cardiopatia isquêmica, NP= neuropatia periférica, NAC= neuropatia autonômica cardiovascular.

Figura 1: Prevalência de DVP de Acordo com os Tercis dos Índices de Domínio do Tempo



Legenda:




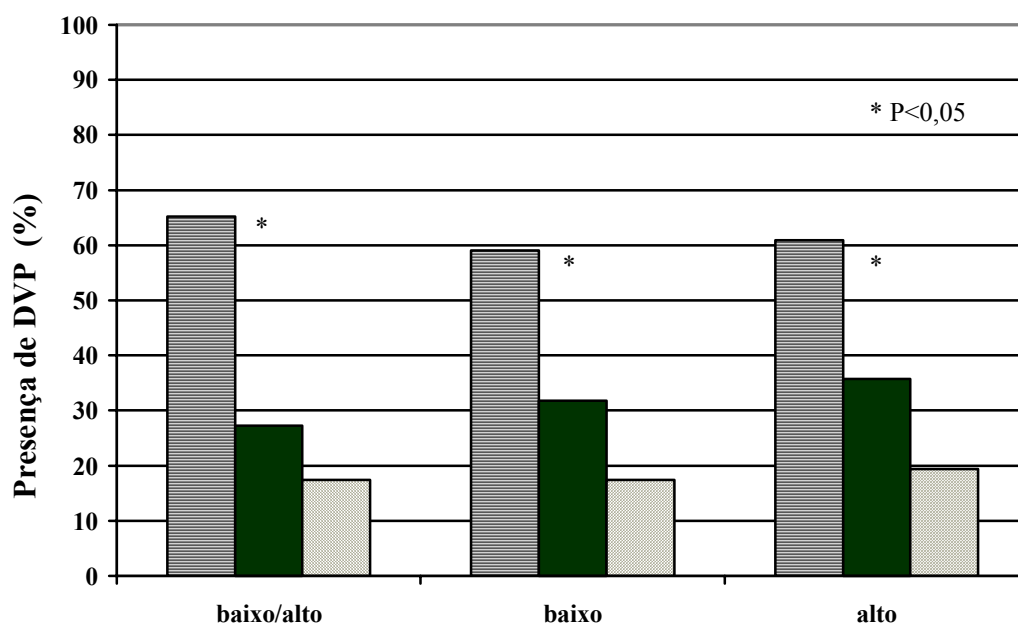


-  1º tercil
-  2º tercil
-  3º tercil

Figura 2: Prevalência de DVP de Acordo com os Tercis dos Índices de Domínio da Frequência (Análise Espectral)



Legenda:

 1^o tercil

 2^o tercil


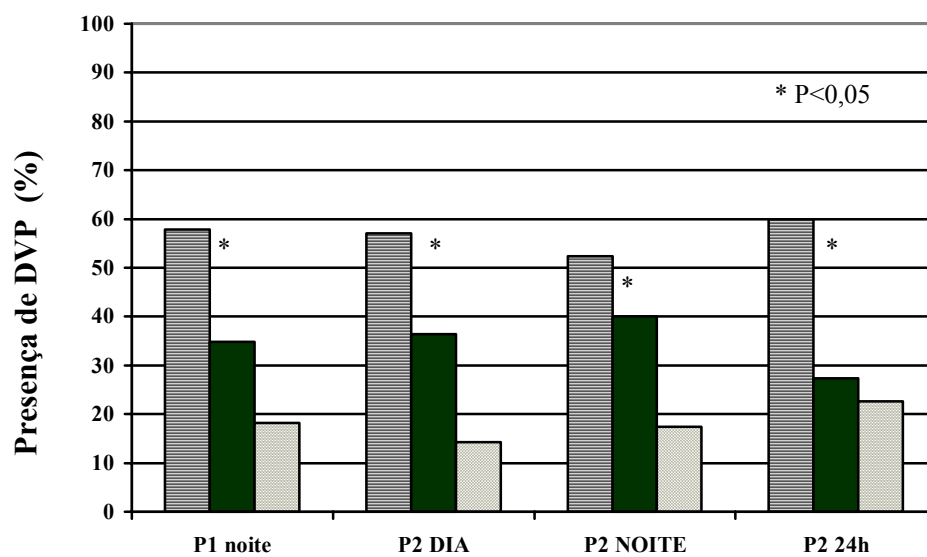
 3^o tercil

Figura 3: Prevalência de DVP de acordo com os Tercis dos Índices do Mapa de Retorno Tridimensional



Legenda:

▨ 1^o tercil

■ 2^o tercil

▩ 3^o tercil

8. DISCUSSÃO

No presente estudo, identificamos a disfunção autonômica, o controle glicêmico, a pressão arterial sistólica, o tempo de duração do DM, os níveis de triglicérides e a RCQ como fatores associados à presença de DVP.

Pacientes com DVP apresentaram uma maior disfunção autonômica quando comparados aos pacientes sem DVP, caracterizada pela diminuição significativa de vários índices que aferem a VFC. Apesar da sugestão da utilização destes testes de VFC como medida de modulação autonômica, não existem ainda valores de normalidade padronizados. A utilização de tercís é uma maneira de se contornar esta limitação. O tercís mais baixo de cada teste se refere aos pacientes com menor variabilidade da frequência cardíaca. A maioria dos testes avaliados desta forma demonstraram que o grupo no tercís inferior apresentava maior prevalência de DVP e, provavelmente, representa o grupo mais afetado. Interessante ressaltar que os tercís médios e superiores foram muito semelhantes em relação à prevalência de DVP, reforçando que o grupo de pacientes no tercís mais baixo representa, provavelmente, os mais doentes. Quando o diagnóstico de NAC foi baseado apenas nos testes de Ewing (2 ou mais testes alterados), houve uma maior prevalência de NAC nos pacientes com DVP na análise univariada, sendo que após o ajuste para PAS, TDM, triglicérides, HbA1c e Eua na análise multivariada, esta diferença não se manteve (tabela 7). Cabe ressaltar que os testes de Ewing foram realizados em 81 pacientes (foi excluído 1 paciente com marca-passo e 2 não compareceram aos testes), incluindo os pacientes com arritmias graves que foram excluídos da análise da VFC nas 24 horas. Quando a análise baseada nos testes de Ewing foi realizada somente com os pacientes submetidos a análise de VFC de 24 horas (n = 67) a presença de NAC não foi diferente nos grupos com ou sem

DVP (dados não apresentados). Isto sugere uma maior sensibilidade dos testes de 24 horas em relação ao testes tradicionais sugeridos por Ewing.

Os achados de associação da DVP com o controle metabólico, a pressão arterial, o tempo de duração do DM, os níveis séricos de triglicerídeos e a RCQ estão de acordo com o descrito na literatura. Em outros estudos, os pacientes com DVP apresentam um tempo de duração do DM maior que pacientes sem DVP (94) e também apresentam níveis pressóricos e de triglicerídeos mais elevados (95,96). *The Edinburg Artery Study* sugere que níveis mais elevados de triglicerídeos e pressão arterial sistólica encontrados em pacientes diabéticos poderiam explicar a prevalência mais alta de DVP nestes pacientes quando comparados aos não-diabéticos (97). Reforçando esta teoria, Colhun et. al. demonstraram uma associação entre a diminuição da VFC e fatores de risco cardiovasculares, especialmente aqueles que são mais comuns na síndrome da resistência insulínica (HbA1c, PAS, triglicerídeos, IMC e excreção urinária de albumina) (98). Os dados do EURODIAB (99), publicados recentemente, mostraram que além de fatores de risco bem estabelecidos para NAC como controle glicêmico e tempo de duração do DM, fatores de risco para doença cardiovascular como tabagismo, triglicerídeos e níveis baixos de colesterol-HDL são também fatores de risco para NAC. Estes achados sugerem que fatores vasculares estão envolvidos na patogênese da NAC, e podem ser comuns aos encontrados na DVP, justificando a associação entre NAC e DVP.

No presente estudo, os níveis elevados de PAS, de triglicerídeos e da RCQ podem refletir uma maior resistência insulínica nestes pacientes, que por sua vez está associada à diminuição da VFC (100). Entretanto, outras medidas de resistência insulínica não foram realizadas neste estudo, assim esta associação não pôde ser confirmada.

Por outro lado, a análise multivariada demonstrou que a associação da alteração na modulação autonômica e a presença de DVP independe dos possíveis fatores de confusão relacionados com a presença da resistência à ação da insulina. Cabe ressaltar que apesar do limitado número de eventos ($n = 24$), os modelos de regressão suportaram a inclusão de um grande número de variáveis independentes. Uma vez que a inclusão de variáveis diminui o poder de se encontrar diferenças estatísticas nos modelos multivariados, o fato dos índices de atividade autônoma se manterem estatisticamente associados à presença de DVP sugere que esta associação seja importante. Este fato, a inclusão de um número grande de variáveis, também pode justificar o grande intervalo de confiança encontrado.

O tabagismo freqüentemente é considerado um fator de risco para DVP (95). A prevalência de tabagismo não foi diferente entre os pacientes com e sem DVP no presente estudo. Entretanto, esta prevalência foi elevada no grupo como um todo, sendo que aproximadamente um terço dos pacientes eram fumantes.

Outras complicações crônicas como retinopatia e nefropatia foram significativamente mais frequentes em pacientes com DVP. Estas complicações compartilham um mesmo fator predisponente para a DVP que é a hiperglicemia. Resultados do UKPDS sugerem que a hiperglicemia favorece um aumento no risco para DVP em pacientes com retinopatia, o qual poderia ser um marcador de disfunção vascular (33).

Como já referido anteriormente, estudos transversais e prospectivos demonstraram uma associação entre a presença de úlceras em membros inferiores e disfunção autonômica (54,55). O nosso estudo demonstrou que, de um modo geral, houve redução da maioria dos índices que refletem a modulação vagal nos pacientes com DVP, sendo que a redução do índice BF/AF provavelmente se deva também à diminuição do tônus vagal que influencia

seus dois componentes. O único método validado para avaliar a modulação simpática nos pacientes analisados (P1), demonstrou que o sistema adrenérgico esteve mais ativado nos pacientes com DVP durante a noite. Entretanto, este índice não se manteve associado a DVP quando da análise multivariada.

Deve ser ressaltado que no nosso estudo, foram utilizados testes autonômicos cardiovasculares como uma medida indireta da neuropatia autonômica periférica. Entretanto, um estudo prévio demonstrou que a severidade da neuropatia autonômica periférica (avaliada pela função vasomotora simpática nos pés através do uso de fluximetria com Doppler) era consistente com a gravidade da NAC (avaliada pelo coeficiente de variação dos intervalos R-R) em pacientes com DM (101).

As associações entre NAC e DVP podem resultar da formação de *shunts* arteriovenosos determinados pela neuropatia autonômica, levando à diminuição do fluxo sanguíneo capilar e alteração na resposta vasomotora à mudanças de temperatura nos membros inferiores. Por outro lado esta associação também pode ser atribuída ao fato de que a DVP e a NAC parecem compartilhar mesmos fatores de risco como tabagismo, níveis elevados de triglicérides, níveis baixos de HDL e descontrole metabólico.

Recentemente vários estudos prospectivos vem demonstrando associação entre NAC e doença cardiovascular. Dados do estudo de Framingham (102) demonstraram que pacientes com VFC reduzida (medida pelo índice SDNN em registros eletrocardiográficos de 2 horas) apresentam um risco aumentado de doença coronariana. Da mesma forma o estudo HOORN mostrou associação entre disfunção autonômica e aumento de mortalidade cardiovascular e mortalidade qualquer causa (103). O estudo ARIC que acompanhou cerca de 11.000 pacientes por 8 anos, também mostrou que uma reduzida VFC estava relacionada ao desenvolvimento de doença cardiovascular em pacientes com DM, independente de

marcadores da duração ou da gravidade do descontrole metabólico (104). Nenhum destes estudos, entretanto, analisou uma possível associação entre alterações da VFC com DVP.

Por outro lado o estudo CASS demonstrou que pacientes com doença coronariana e DVP apresentam maior morbi-mortalidade cardiovascular que pacientes com doença coronariana e sem DVP, independente de outros fatores de risco para aterosclerose, e mesmo da extensão e da gravidade da lesão coronariana, sugerindo um possível efeito da NAC como um fator determinante para o aumento da morbi-mortalidade nestes pacientes (57). No nosso estudo, a maior ativação adrenérgica representada pela diminuição do índice P1 do mapa de retorno tridimensional, nos pacientes com DVP, sugere que o sistema simpático esteja menos responsivo a estímulos fisiológicos como o sono e o ortostatismo, estando relacionado a um maior risco de arritmias ventriculares e morte súbita.

Em indivíduos normais ocorre uma maior ativação vagal durante a noite e em períodos de repouso e uma maior ativação adrenérgica durante o dia e o ortostatismo. Nos pacientes com DM e disfunção autonômica semelhante a encontrada nos nossos pacientes, a alteração do equilíbrio simpato-vagal observada pode levar à diminuição da queda da pressão arterial que, normalmente, ocorre durante a noite (descenso noturno) (105). Este achado pode estar relacionado com os níveis mais elevados de pressão sistólica encontrados na nossa amostra e a prevalência aumentada de nefropatia nos pacientes com DVP.

Entretanto, limitações na interpretação dos testes de VFC devem ser considerados. A análise espectral feita em registros de 24 horas, mostra que em sujeitos normais, BF e AF expressos em unidades normalizadas exibem um padrão circadiano com suas respectivas flutuações, com valores mais altos de BF durante o dia e de AF durante a noite (106,107). A atividade vagal exerce maior influência sobre o componente AF. Entretanto, discordâncias existem em relação ao componente BF. Alguns estudos sugerem que BF

quando expresso em unidades normalizadas é um marcador quantitativo das modulações simpáticas; enquanto que outros estudos defendem que BF refletiria tanto a atividade simpática, como a vagal (108). Conseqüentemente a razão BF/AF pode ser considerada como um índice do balanço simpato-vagal ou refletir predominantemente a modulação vagal. Por outro lado, modelos matemáticos descritos por Hojgaard et. al. demonstram que os índices AF e BF quando expressos em unidades normalizadas refletem a mesma informação que a relação BF/AF e que esta relação não seria capaz de detectar alterações no balanço simpato-vagal na presença de um tônus adrenérgico diminuído em condições experimentais de bloqueio adrenérgico (109). Cabe ressaltar que quando utilizados registros de 24 horas, os componentes AF e BF correspondem a apenas 5% da força espectral total, sendo que os componentes de muito baixa frequência (0,003-0,15 Hz) e ultra-baixa frequência (0-0,003 Hz) seriam responsáveis pelos 95% restantes. Além disso, a perda da estabilidade do sinal observado em registros longos (24 h), diminui a sensibilidade da análise para se detectar diferenças entre os grupos avaliados. Outro fator que pode diminuir a sensibilidade deste teste é a necessidade de excluir pacientes com arritmias que provavelmente sejam pacientes com VFC diminuída. Assim, o fato de encontrarmos diferenças entre os grupos, apesar da limitação do método, sugere que este achado é real.

A monitorização da VFC durante o teste do ortostatismo involuntário, que mede os diferentes componentes de frequência em repouso e na posição ortostática em períodos de 256 segundos, torna mais precisa a interpretação dos dados da análise espectral. Este procedimento foi realizado nos pacientes estudados, entretanto, os dados não puderam ser analisados devido a problemas na gravação dos mesmos.

Aproximadamente um terço dos pacientes diabéticos não referem claudicação, apesar de apresentarem comprometimento importante nas artérias dos membros inferiores.

Tem sido postulado que a lesão das fibras autonômicas periféricas poderia estar associada à ausência de sintomas nestes pacientes. Na nossa análise não foram observadas diferenças entre pacientes sintomáticos e assintomáticos quanto à presença de disfunção autonômica ou quanto à presença de neuropatia periférica. Deve ser salientado que ao utilizar um IPB $< 0,9$ para o diagnóstico de DVP são incluídos pacientes com DVP leve e moderada que não necessariamente apresentam claudicação. Talvez a utilização de um IPB $< 0,5$, que é considerado como indicativo de DVP grave, pudesse selecionar de maneira mais adequada aqueles pacientes que realmente apresentam doença assintomática. Na nossa amostra um número muito pequeno de pacientes apresentavam um IPB $< 0,5$ impossibilitando a utilização deste critério diagnóstico para cálculos estatísticos.

Concluindo, pacientes diabéticos com DVP apresentam índices que refletem a VFC significativamente menores que pacientes diabéticos sem DVP, refletindo o comprometimento da modulação vagal. Além disso, a DVP esteve associada a um pior controle glicêmico, a um aumento nos valores de triglicérides sérico e a uma maior duração do DM. Esta associação pode ser atribuída ao fato de que tanto a DVP, como a NAC parecem compartilhar os mesmos fatores de risco. Esta associação pode explicar o aumento da mortalidade cardiovascular observada nos pacientes diabéticos com DVP.

9- CONCLUSÕES

1 - Pacientes com DM apresentam índices que refletem a VFC significativamente menores que pacientes sem DM.

2 - A DVP está associada a um mau controle glicêmico, níveis elevados de triglicerídeos e a uma maior duração do DM.

3 - A associação da DVP com a NAC pode explicar o aumento da mortalidade cardiovascular em pacientes com DM.

4 - Os índices que analisam a VFC em 24 horas parecem ser mais sensíveis para a detecção da NAC em pacientes com DM do que os testes autonômicos tradicionalmente utilizados.

10. REFERÊNCIAS:

1. Malerbi DA, Franco JJ: Multycenter study of prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance inthe urban brazilian population aged 30-69 yr. Diabetes Care 15: 1509-15, 1993
2. Polanczyk CA, Schmidt MI, Victoria CG, Canani LH, Karohl C, Silveira S, Dunca B: Prevalência de diabete mellitus e intolerância à glicose em adultos residentes em Porto Alegre. AMRIGS 4: 280-84, 1992.
3. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiam MW: Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. Diabetes Care 15: 815-19, 1992.
4. Birke JA, Novik A, Howkins JS, Patout CJ. A review of causes of foot ulceration in patients with Diabetes Mellitus. J.P.O, 1996; 4 (n.º 1); 13-22.
5. Ruderman NB, Hardenschild C: Diabetes as an atherogenic factor. Proj. Cardiovasc. Dis. 1984; 26: 373-412
6. Murabito JM, D Agostino RB, Wilson WF: Intermittent claudication: a risk profile from the Framingham Heart Study. Circulation 96: 44-49, 1997.
7. Hugson WG, Mann JI, Garrod A: Intermittent claudication: prevalence and risk factors. Br Med J. 1978;1: 1379-81.
8. Orchard TJ, Standness DE: Assesment of Peripheral Vascular Disease in Diabetes (Reports and Recomendations of na International Workshop sponsored by the ADA and the AHA – September 18-20, 1992 New Orleans, Louisiana). Circulation 88: 819-28,1993

9. Criqui MH, Browner D, Fronek A, Klauber MR, Coughlin SS, Gabriel S: Peripheral arterial disease in large vessels is epidemiologically distinct from small vessel disease: an analysis of risk factors. *Am J Epidemiol.* 1989; 129:1110-19.
10. Vogt MT, Wolfson SK, Kuller LH. Lower extremity arterial disease and the aging process: a review. *J. Clin Epidemiol.*1992;45: 529-42.
11. Kannel WB, McGee DC. Update on some epidemiological features of intermittent claudication: The Framingham Study. *J. Am Geriatr Soc.* 1985;33:13-18.
12. Newman AB, Sutton TK, Vogt MT. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA.*1993;230:483-89.
13. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barret-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and the predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation.* 1985; 71: 516-22.
14. Gofin R, Kark JD, Friedlander Y, Lewis BS, Witt H, Stein Y, Gotsman MS. Peripheral vascular disease in a middle-aged population sample: The Jerusalem Lipid Research Clinic Prevalence Study. *Isr J Med Sci.* 1987;23:157-67.
15. Beach KW, Strandness DE Jr. Atherosclerosis obliterans and associated risk factors in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes.* 1980;29: 882-88.
16. Ouriel K, McDonnell AE, Mets CE, Zarins CK. A critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery.* 1982;91:686-93.

17. Criqui MH, Fronek A, Barret- Conner E, Kauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral artery disease in a defined population. *Circulation*. 1985; 71: 510-15.
18. Fowkes FGR. The measurement of atherosclerotic peripheral artery disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol*. 1988;17: 248-283.
19. Jeffrey I Weitz, Byrne J, Ciagett P, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, Strandness E, Taylor LM. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: A critical review. *Circulation*. 1996;94: 3026-3049.
20. American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1551-59
21. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-25.
22. Antonov AS, Gerrity RG. The pathogenesis of atherosclerosis. *Diabetologia* 1997; 40: 108-10.
23. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In: *Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Disease Medicine*, Braunwald E., ed, 5 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997, 1105-25.
24. Claussel N, Kalil P, Biolo A, Molossi S, Azevedo M. Increase expression of tumor necrosis factor- α in diabetic macrovasculopathy. *Cardiovasc. Pathol*. 1999 May-Jun; 8(3): 145-51.

25. Stout RW. Diabetes, atherosclerosis and aging. *Diabetes Care*. 1990; 13(suppl 2): 20-23.
26. Dormandy J., Mahir M, Ascady G, Balsano F, De Leeuw P, Blomberg P, Bousser MG, Clement D. Fate of patient with chronic leg ischemia: a review article. *J Cardiovasc. Surg (Torino)*. 1989; 30:50-57.
27. Vogt MT, Wolfson SK, Kuller LH. Lower extremity arterial disease and the aging process: a review. *J Clin epidemiol.* 1992; 45: 529-42.
28. McDermott MM, Fried L, Simonsick E, Ling S, Guaralnik JM. Asymptomatic peripheral arterial disease is independently associated with impaired lower extremity functioning (*The Women's Health and Aging Study*). *Circulation*. 2000;101:1007-12.
29. Akbari CM, LoGerfo FW. Diabetes and peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 1999;30: 373-84.
30. Farkouh ME, Rihal MS, Gersh BJ, Rooke TW, Hallet JW Jr, O'Fallon WM, Ballard DJ. Influence of coronary artery disease on morbidity and mortality after lower extremity revascularization surgery: a population-based study in Olmsted County, Minnesota (1970-1987). *J Am Coll Cardiol*. 1994;24: 1290-96.
31. Hugson WJ, Mann JJ, Garrod A. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. *Br Med J*. 1978;1: 1379-81.
32. Criqui MH, Browner D, Fronck A, Klauber MR, Coughlin SS, Barret-Connor E, Gabriel S. Peripheral artery disease in large vessels is epidemiologically distinct from small vessel disease: an analysis of risk factors. *Am J Epidemiol*. 1989;129: 1110-1119.

33. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: Hiperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 894-99, 2002.
34. Kannel WB, Shurtleff D. The Framingham Study: cigarrets and the development of intermitent claudication. *Geriatrics*. 1973; 28: 61-68.
35. Zimmer PZ, Alberti KGM. The changing face of macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemic in progress. *Lancet*, 1997; 350:1-4.
36. Barnett AH. Diabetes and Hypertension. *Br Med Bull*. 1994; 50: 397-407.
37. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Signals for the remodeling of the cardiac interstitium in systemic hypertension. *J Cardiovascular Pharmacol*. 1991; 17 (suppl 2): 14-19.
38. Tzagournis M. Interactions of diabetes with hypertension and lipids – patients at high risk. *Am J Med* 1989; 86: 50-4.
39. Gown AM, Tsukada D, Ross R. Human atherosclerosis, II: imunocytochemical analysis of the cellular composition of human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol*. 1986; 125: 191-207.
40. Kannel WB, Skinner JJ, Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermitent claudication: incidence in the Framingham Study. *Circulation*. 1970;41: 875-883.
41. Zimmerman BR, Palumbo PJ, Fallon WM, Eleffson RD. A prospective study of peripheral occlusive arterial disease in diabetes, III: initial lipid and lipoprotein findings. *Mayo Clin Proc*. 1981; 56: 233-42.

42. Duffield RGM, Lewis B, Miller NE, Jamieson CW, Brunt JN. Treatment of hyperlipidemia retards progression of sintomatic femoral atherosclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1983; 2: 639-42
43. Grundy SM. Cholesterol and coronary heart disease. The 21 century. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 1177-84.
44. Expert Panel On Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults: Summary of The Second Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) .*JAMA* 1993; 269: 3015-23.
45. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD,. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multyple Risk Factors Interventional Trial (MRFIT). *JAMA*. 1996; 256: 2823.
46. Scandinavian Sinvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease. (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-89.
47. The Long-Term Intervation With Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and deaths with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1349-57
48. Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am J Med* 1994; 94: 350-56.

49. Campos H, Genest JJ, Bijilevens E, Mcnamara JR, Jenner JL, et al. Low-density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992;12: 187-95.
50. Simpson HC, Mann JL, Meade TW, Chakrabarti R, Stirling Y, et al. Hypertriglyceridemia and hypercoaguability. *Lancet* 1983; 1: 786-90.
51. Ziegler D, Dannehl K, Muhlen H, Spuler M, Gries FA,: Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care* 15: 908-11, 1992.
52. Uccioli U, Monticone G, Durola L, Russo F. Autonomic neuropathy influences great toe blood pressure. *Diabetes Care* 17: 284-87, 1994
53. Ziegler D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev.* 10: 339-83, 1984.
54. Gilmore JE, Allen JA, Hayes JR: Autonomic function in neuropathic patients with foot ulceration. *Diabetes Care* 16: 61-67, 1993.
55. Aso Y, Fujiwara Y, Inukai T, Takemura Y. Power spectral analysis of heart rate variation in diabetic patients with neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 21: 1173-1177, 1998
56. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg R, Davignon VR. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer – The Seattle Diabetic Foot Ulcer. *Diabetes Care* 22: 1036-1042, 1999.
57. Barzilay JI, Kronmal RA, Bittner V, Eaker E, Evans C, Foster ED. Coronary artery disease in diabetic patients with lower-extremity arterial disease: Disease

- characteristics and survival. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Diabetes Care* 20: 1381-87, 1997.
58. Vinik AI, Maser RE, Mitchel BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 26: 1553-1579, 2003.
59. Valensi P, Sachs RN, Lormeau B, Paries J, Cosson E. Predictive value of cardiac autonomic Neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 24: 339-343, 2001.
60. Hilsted J. Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy: cardiovascular, hormonal and metabolic studies. *Diabetes* 1982; 31: 730-37.
61. Wheellet T, Watkins PJ. Cardiac denervation in diabetes. *Br. Med. J* 1973; 4: 584-6.
62. Ewing DJ, Campbel IW, Clarke BF. Mortality in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1976; i: 601-601.
63. Clarke BJ, Ewing DJ, Campbel IW. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1979; 17: 195-212.
64. Maser RE, Mitchel BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 26: 1895-1901, 2003.
65. Ewing DJ. Autonomic neuropathy. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford: Blackell Scientific Publications, 1991: 635-47.
66. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-98.

67. Malpas SC, Maling TJB. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990; 39: 1177-81.
68. Ziegler D, Dannehl K, Volskw D, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care* 1992; 15: 908-11.
69. American Diabetes Association. Standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995; 18(supl 1): 59-82.
70. Polanczyk CA, Rohde LEP, Moraes RS, Ferlin EL, Leite C, Ribeiro JP. Sympathetic nervous system representation in time and frequency domain indices of heart rate variability. *Eur J Appl Physiol* 1998; 79: 69-73.
71. Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, Trelease RB, Harper RM. Patterns of beat-to-beat heart-rate variability in advanced heart failure. *Am Heart J* 1992; 123: 704-10.
72. Moraes RS, Ferlin EL, Polanczyk CA, Cavalcanti AV, Ribeiro JP. Detection of different levels of 24-hour heart-rate variability with the three-dimensional return map. *Eur Heart J (resumo)* 1994; 15 (Supl): 83.
73. Moraes RS, Ferlin EL, Polanczyk CA, Rohde LE, Zaslavski L, Gross JL, Ribeiro JP. Three-dimensional return map: a new tool for quantification of heart rate variability. *Auton. Neurosci* 2000 Sep 1; 83 (1-2): 90-9.
74. Moraes RS. Validação do mapa de retorno tridimensional como método de análise da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial. Tese de Doutorado do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Cardiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, agosto de 1999.

75. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. Bull World Health Organ. 1962;27: 654-658.
76. The Six Report of The Joint National Committee On Prevention, Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Pressure. Arch Int Med. 1997; 157: 2413-46.
77. Latner AL. Protein Metabolism. In: Clinical Biochemistry . Edited by Cantarrow and Trumper. Seventh edition. Albert L. Lantner. WB Saunders Company, 1975. pp. 147-234.
78. Trindler P. Determination of blood glucose using na oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen: J Clin Path 1969; 22:158-61.
79. Parentoni LS, de Faria EC, Bartelega MJ, Moda VJ, Facin AC, et al. Glycated Hemoglobin reference limits obtained by high performance chromatography in adults and pregnant women. Clin Chim Acta 1998; 274: 105-9.
80. Jonhsson RN, Meftcalf PA, Baker JR. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycoprotein. Na index of diabetic control. Clin Chim Acta 1982; 127: 87-95.
81. Fabiny DL, Ertinghousen G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the Centrifichem. Clin Chem 1971; 17: 696-704.
82. Talk H, Shubert GE. Enzymatische harnstoffbestimmung in blut und serum in optischen test nach warburg. Klin Wschr 1965; 43: 174-5
83. McGowan MW, Artiss JD, Strandbergh DR, Zak B. A peroxidase-coupled method for cholorimetric determination of serum triglycerides. Clin Chem 1983; 29: 538-42.

84. Paloheimo L, Pajari-Backas M, Pitkanen M, Milamies L, Rissanen R. Evaluation of an immunoturbidimetric microalbuminuria assay. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 889-92.
85. Zelmanovitz T, Oliveira JR, Lulier F, Gross JL, Azevedo MJ. Avaliação do método bimunoturbidimétrico para medida da excreção urinária de albumina em pacientes com diabetes melito. *Arq Bras Endo* 1995; 38: 207-11.
86. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. Cardiovascular survey methods. *World Health Organization Bulletin* 1982; 2 ed: 123-43.
87. Neumann C, Schmid H. Relationship between degree of cardiovascular autonomic dysfunction and symptoms of neuropathy and other complications of diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res* 1995; 28: 751-7
88. Kay SM, Marple SL. Spectrum Analysis – a modern perspective. *Proc IEEE* 69: 1380-1419, 1981.
89. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC. Assesment of autonomic function in humans by heart-rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248; H151-H153, 1985.
90. Hayano J, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, Takata K. Accuracy of assesment of cardiac vagal tone by heart-rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 67; 199-204, 1991.
91. Raetz SL, Richard CA, Garfinkel A, Harper RM. Dynamic characteristics of cardiac R-R intervals during sleep and waking states. *Sleep* 1991; 4: 256-533.
92. Zelmanovitz T, Gross JI, Oliveira JR, Paggi A, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997; 20 (4): 516-9.

93. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Position Statement. *Diabetes Care* 1998; 21 (suppl 1): S50-S53.
94. West KM, Ahuja MMS, Bennet PH. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other risk factors as determinants of arterial disease in nine diabetic populations samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care* 6: 361-69,1983.
95. Adler AL, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJM, Holman RR. UKPDS 59: Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 894-99,2002.
96. Usitupa M, Niskanen L, Slitonen O, Pyorala K. 5-year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects. *Circulation*: 82 27-36, 1990.
97. MacGregor AS, Price JE, Hau CM, Lee AJ, Carson MN, Fowkes GR. Role of systolic blood pressure and plasma triglycerides in diabetic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care* 22: 453-458, 1999.
98. Colhoun HM, Francis DP, Rubens MB, Underwood SR, Fuller JH. The association of heart-rate variability with cardiovascular risk factors and coronary artery calcifications. *Diabetes Care* 24: 1108-1114, 2001.
99. Kempler P, Tesfaye S, Chatuverdi N, Stevenst LK, Webb DJ, Eaton S, Ward JD, Fullert JH and The EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabet. Med.* 19, 900-909 (2002).

100. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Evans GW. The multiple metabolic syndrome is associated with lower heart-rate variability. The ARIC Study. *Diabetes Care* 21: 2116-22, 1998.
101. Aso Y, Inukai T, Takemura Y. Evaluation of skin vasomotor reflexes in response to deep inspiration in diabetic patients by laser Doppler flowmetry: a new approach to diagnosis of diabetic peripheral autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 20: 1424-1428, 1997.
102. Hisako T, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events – The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94: 2850-55.
103. Gerritsen J, Dekker JM, Ten Voorde BJ, Kostenese PJ, Hene RJ, Bouter LM. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease – The Hoorn Study. *Diabetes Care* 24: 1793-1798, 2001.
104. Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes – The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes* 51: 3524-31, 2002.
105. Pecis M, Azevedo MJ, Moraes RS, Ferlin EL, Gross JL. Autonomic dysfunction and urinary albumin excretion rate are associated with an abnormal blood pressure pattern in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2000 Jul; 23 (7): 989-993.
106. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 1482-92.

107. Furlan R, Guzzetti S, Dassi S, Tinnelli M, Lombardi F, Cerutti S, Pagani M. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-47.
108. Heart Rate Variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
109. Hojgaard MV, Rathlou-holstein NH, Agner E. Dynamics of spectral components of heart rate variability during changes in autonomic balance. *Am. J. Physiol.* 275 (Heart Circ. Physiol. 44): H213-H219, 1988.

Anexo 1

Número..... Prontuário

DATA: ___/___/___

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Fone1: _____

Data de nascimento: ___/___/___ Idade: _____ Fone2: _____

Endereço: Rua: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Estado: _____ CEP: _____

Médico: _____ / CRM: _____

Sexo: 1-MASCULINO
2-FEMININO

ETNIA 1- BRANCO
2 - PRETO
3- ORIENTAL
4- OUTROS

Sr(a) fuma? Sim Não

Se **SIM**, quantos cigarros por dia? Que idade iniciou a fumar? anos
tipo de fumo (cigarro, charuto, cachimbo):

Sr(a) já fumou? Sim Não

Se **SIM**, Quantos cigarros por dia? Que idade iniciou a fumar? há
quanto tempo parou de fumar ? (anos) (meses)
tipo de fumo (cigarro, charuto, cachimbo):

FUMO 1-Nunca fumou
2-Ex-fumante
3- Fumante

Qual a sua idade no diagnóstico do DM? Tempo conhecido de DM -

Qual o seu tratamento para o DM? 1-Apenas DIETA 2-agentes orais 3-
INSULINA 4-2 + 3

Se insulina, quanto tempo após o diagnóstico do DM? anos meses.

Impressão do examinador: Tipo de DM - DM 1 DM 2 Não classificável

Já foi internado alguma vez pelo DM? 1-sim/ 2-não Por quê?

Que medicações o Sr(a) está utilizando para o DM? **1-DIETA 2-AO 3-INSULINA 4-HIPO+INSULINA**

Se insulina há quanto tempo? anos, meses.

Dose e esquema utilizado de insulino-terapia: _____

Se AO (antidiabético oral) qual? (nome, dose, tempo de uso) _____

Sr(a) utiliza alguma outra medicação? Se sim, qual? (nome, dose, tempo de uso) _____

Sr(a) tem alguma outra doença? Se sim, qual ? _____

HISTÓRIA FAMILIAR

1. INFORMAÇÃO DOS PAIS

1.1- O pai e a mãe são vivos? **1-sim 2- não**

Pai e mãe vivos: pai mãe

Pai e mãe falecidos: pai mãe

e de que? pai _____ mãe- _____
idade: _____ idade: _____

1.2 - O seu pai e/ou mãe tem/tiveram problema de saúde?

	PAI		MÃE	
	Sim (1)	Não (2)	Sim (1)	Não (2)
Diabete				
AVC				
Coração				
Rim				
HAS				
Dislipidemia				
Obesidade				

CASO PROBLEMA DE CORAÇÃO POSITIVO:

Considerar CI se paciente referir infarto, angina, morte súbita, dor no peito ou relato médico/exames de isquemia miocárdica.

CASO PROBLEMA DE RINS

Considerar Nefropatia se paciente referir diálise, perda de função renal, insuficiência renal relato médico ou exames laboratoriais.

2. INFORMAÇÃO DOS IRMÃOS

2.1. O Sr (a) tem irmãos/irmãs? Se sim, quantos? ()

2.2 - O seu irmão (s) tem/tiveram problema de saúde?

Nome irmãos	Diabete	AVC	Coração	Rim	HAS	Dislipidemia	Obesidade
1-							
2-							
3-							
4-							
5-							
6-							
7-							
8-							
9-							
10-							

EXAME FÍSICO:

PESO: _____ ALT: _____ PA1: ___ / ___ PA2 ___ / ___
CINTURA: _____ cm

FO: 1-NORM 2-Ñ-PRO 3- PRE 4- PRO

QUADRIL: _____ cm

descrição do FO:

OD:

OE:

R C/Q: _____

Protocolo neuropatia periférica 1-Sim/ 2- Não ()
 Protocolo neuropatia autonômica 1-Sim/ 2- Não ()
 Protocolo Doppler 1-Sim/ 2-Não ()

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

DATA: / /

Glicemia: _____ mg/dl	Colesterol: _____ mg/dl	Trig: _____ mg/dl
Frutosamina: _____ mmol/l	HDL: _____ mg/dl	VLDL: _____ mg/dl
HbA1c: _____ %	LDL: _____ mg/dl	Uréia: _____ mg/dl
Cr: _____ mg/dl		
Na: _____ mEq/L	K: _____ mEq/L	
T4: _____	TSH: _____	
Ht: %	Hg: g/dl	leucócitos totais: desvios:
Outros:		
Na 24h:	(volume: _____ ml)	
Uréia 24h:	(volume: _____ ml)	
Creatinina 24h	(volume: _____ ml)	

DATA: / /

Urina 1: Volume: _____	Tempo: _____	Albumina: _____	Proteína: _____
_____	Sódio: _____	Uréia: _____	
_____	Creatinina: _____	Glicose: _____	AMOSTRA <input type="checkbox"/>
urocultura _____			

DATA: / /

Urina 2 Volume: _____	Tempo: _____	Albumina: _____	Proteína: _____
_____	Sódio: _____	Uréia: _____	
_____	Creatinina: _____	Glicose: _____	AMOSTRA <input type="checkbox"/>
urocultura _____			

DATA: / /

Urina 3 Volume: _____	Tempo: _____	Albumina: _____	Proteína: _____
_____	Sódio: _____	Uréia: _____	
_____	Creatinina: _____	Glicose: _____	AMOSTRA <input type="checkbox"/>
urocultura _____			

FG: _____ ml/min/1.73m² **data:** ____/____/____
VLE _____ L/1.73m²

EQU:

Urocultura:

RESUMO: DATA: / /

ESTADO: 1-VIVO 2-FALECIDO Data de falecimento ____/____/____

NEFRO: 1-NORMO 2-MICRO 3-MACRO 4-DIÁLISE

Testes de neuropatia: 1-normal 2-anormal

HAS: Se PA >= 140/90mmHg, ou em uso drogas ou resposta SIM a pergunta ____ **1-SIM2-NÃO**

Anexo 2

QUESTIONÁRIO CARDIOVASCULAR

A) Angina (dor no peito aos esforços)

1. Você teve qualquer tipo de dor ou desconforto no peito?

Sim (1)

Não (2). Se não, vá para o item C.

A partir daqui, se a resposta escolhida estiver marcada com asterisco vá direto ao item B)

2. Tem dor quando sobe escada/ lomba ou caminha rápido?

Sim (1)

Não (2) *

Nunca se apressa ou sobe degraus (3)

3. Você tem dor no peito quando caminha a passo normal em nível plano?

Sim (1)

Não (2)

4. O que você faz se tem a dor enquanto está caminhando:

pára ou diminui a marcha (1)

continua caminhando igual (2) *

5. Se você permanece imóvel, o que acontece ?

a dor alivia (1)

a dor não alivia (2) *

6. Quanto tempo leva ?

10 minutos ou menos (1)

mais de 10 minutos (2) *

7. Pode me mostrar onde é a dor?

esterno região superior ou média (1)

esterno na região inferior (2)

tórax anterior esquerdo (3)

braço esquerdo (4)

outra (s) (5) _____

8. Você sente mais alguma coisa ?

Sim (1) _____

Não (2)

Possível IAM

9. Você já teve forte dor no peito por meia hora ou tempo mais prolongado?

Sim(1)

Não (2)

C) Claudicação Intermitente

D)

A partir daqui, se a resposta escolhida estiver marcada com asterisco nenhuma outra pergunta é necessária

10. Você tem dores nas pernas ao caminhar ?

Sim (1). Não (2) *

10^a) Em que perna?

Direita (1)

Esquerda (2)

11. Esta dor sempre inicia quando você está imóvel ou sentado?

Sim (1) *

Não (2)

12. Em que parte da sua perna você sente a dor?

a dor inclui a panturrilha (1)

a dor não inclui a panturrilha (1) *

se a panturrilha não for mencionada perguntar: Algum outro local mais?

13. Tem dor quando sobe escada/ lomba ou caminha rápido?

Sim (1)

Não (2) *

14. Você sente a dor quando caminha a passo normal em nível plano?

Sim (1)

Não (2)

15. A dor sempre desaparece enquanto você está caminhando?

Sim (1) *

Não (2)

16. O que você faz se tem a dor enquanto está caminhando:
para ou diminui a marcha (1)
continua caminhando igual (2) *

17. O que acontece com a dor se você permanece imóvel?
a dor alivia (1)
a dor não alivia (2) *

18. Em quanto tempo?
10 minutos ou menos (1)
mais de 10 minutos (2)

Critério Diagnóstico p/Angina Pectoris, Possível Infarto e Claudicação Intermitente

Angina é definida como presente em indivíduos que respondem às perguntas como a seguir:

1. sim
2. ou 3. Sim
4. para ou diminui
5. alivia
6. 10 minutos ou menos
7. esterno (superior, inferior ou médio) **OU** tórax anterior **E** braço esquerdo

(se o questionário foi bem feito é suficiente verificar a resposta à pergunta 7.)

Angina pode ser classificada de acordo com a severidade:

3. Não = grau 1
Sim = grau 2

Possível infarto é definido como presente em indivíduos que repondem como a seguir:

9. Você sempre já teve forte dor no peito por meia hora ou mais?
sim (1)
não (2)

Claudicação Intermitente é definida como presente em indivíduos que respondem às perguntas como a seguir:

- 10. sim
- 11. não
- 12. inclui a panturrilha
- 13. ou 14. sim
- 15. não
- 16. pára ou diminui
- 17. alivia
- 18. 10 minutos ou menos

Claudicação Intermitente pode ser classificada de acordo com a severidade:

- 14. Não = grau 1
- Sim = grau 2

Anexo 3

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA

1. Questões gerais:

1.a) CAGE (Sim= 1/ Não=2) ()

1. Alguma vez você já sentiu que deveria parar de beber ?		
2. Alguma vez as pessoas o incomodaram criticando seu jeito de beber ?		
3. Alguma vez você se sentiu mal (ou culpado) a respeito da bebida ?		
4. Alguma vez você bebeu logo ao acordar para acalmar os nervos ou se livrar de uma ressaca ?		

1.b) Medicções (nitrofurantoína/ metronidazol/ amiodarona/ vincristina/ cisplatina/ taxol)

2. Exames laboratoriais (Na/ K/ Ca/ Fosf/ T4/ TSH/ Vit B12/ Ht/ Hb/ Proteinograma/ Cr/ VDRL)

3. Neuropatia periférica - sintomas

3.1. Pense nas suas 2 pernas, pés, braços ou mãos e responda se você apresenta dor ou desconforto como: dormência, queimação ou formigamento em repouso, nos últimos 6 meses. SIM () NÃO () Se sim, responda as seguintes perguntas:

3.1.1. Caracterize a dor ou desconforto:

Cansaço	<input type="text" value="1"/>	Queimação	<input type="text" value="2"/>
Cãimbra	<input type="text" value="1"/>	Formigamento	<input type="text" value="2"/>
Dolorimento	<input type="text" value="1"/>	Dormência	<input type="text" value="2"/>
Outros	<input type="text" value="0"/>	Não sei	<input type="text" value="0"/>

*Escore de sinais de sensibilidade = ()

3.1.2. Local onde mais sente a dor ou desconforto:

Pés ou solas dos pés	2	Mãos	0	Especificar:
Pernas	1	Braços	0	
Calcânhares	1	Outros	0	

3.1.3. Estes sintomas acordam você à noite ?

SIM (1) NÃO (0) NÃO SEI (0)

3.1.4. Quando pioram estes sintomas ?

DIA (0) NOITE (2) DIA E NOITE (1) NÃO SEI (0)

*Escore de sintomas de sensibilidade = ()

4. Neuropatia periférica - Força muscular e exame físico específico

Presente (Normal ou diminuído) =1 Ausente =2

	Direito	Esquerdo
Reflexos profundos		
Aquileu		
Sensibilidade vibratória		
Hálux		
Index		
Sensibilidade térmica		
Hálux		
Index		
“Pin prick“		
Hálux		
Index		
Monofilamentos		
Hálux		
Index		
Caminhar calcânhares		

Anexo 4

RECOMENDAÇÕES PARA A REALIZAÇÃO DE TESTES AUTONÔMICOS

- 1 Não tomar bebida de álcool por 24 horas antes da realização dos testes.
- 2 Não tomar café, chá, mate ou bebida com cafeína (guaraná, refrigerantes) e não fume por 8 horas antes dos testes.
- 3 Não realizar exercício físico vigoroso por 2 horas antes da realização dos testes.
- 4 Suspender todas as medicações antes dos testes por pelo menos 5 meia-vidas (usualmente 48 horas), especialmente as drogas vasoativas, como α e β -bloqueadores, anti-histamínicos e anti-colinérgicos.
- 5 Não realizar os testes na vigência de doença aguda.
- 6 Retirar as meias elásticas durante os testes.
- 7 Permanecer na sala de testes por 30 minutos antes dos testes.
- 8 Fazer um teste de glicemia capilar (haemoglucoest®) antes do início dos testes.
- 9 Quais são todos os medicamentos em uso atualmente? (anotar os nomes)

Nome :

data :

Fc basal:

PA basal:

HGT: mg/dl

horário:

neuropatia autônoma: presente (+ de 1 teste alterado) ausente

Respiração: 1= Fc máxima - Fc mínima: valor médio:.....
 2= Fc máxima - Fc mínima:
 3= Fc máxima - Fc mínima:

Ortostatismo: > RR..... ÷ > RR..... =
 PA sistólica deitado..... - PA sistólica 1min após..... =

Valsalva: > RR pós..... ÷ < RR durante..... =

Handgrip PA diastólica zero..... -> PA teste:..... =
 PA diastólica 1 min:.....
 PA diastólica 2 min:.....
 PA diastólica 3 min:.....

Testes	Referência	Resultado
Respiração Profunda	≥ 13 bpm - 18-29 a ≥ 6 bpm - > 30 a	
Valsalva	≥ 1,21	
Ortostatismo Fc	≥ 1,06	
Ortostatismo PA	< 20 mm Hg	
Handgrip	≥ 10 mm Hg	

Observações:

Anexo 5

MEDIDA DO ÍNDICE PERNA/BRAÇO

- O paciente deverá estar deitado por no mínimo 5 minutos antes do teste.
- O doppler será utilizado para a medida da pressão arterial sistólica no braço e na perna; será medida a pressão em ambos os braços e pernas e utilizado o maior valor encontrado
- Será medida a pressão tanto no pulso pedioso quanto no tibial posterior em ambas as pernas.
- Será seguida a seguinte sequência de medidas em todos os pacientes.
- O índice deverá ser calculado baseado na pressão braquial mais próxima no tempo à medida específica da pressão na perna que estiver sendo avaliada
- sequência de medidas : 1=braço D, braço E, anotar o maior valor; 2= pediosa D; 3= tibial posterior D; 4= braço com a pressão mais elevada conforme determinado na medida 1; pressão 5= pediosa E; 6= tibial posterior E; pressão 7= braço com a maior pressão conforme determinado na medida 1.

- calcular os índices perna/braço como:

pediosa D: pressão 2 / pressão 1

tibial posterior D: pressão 3 / pressão 4

pediosa E: pressão 5 / pressão 4

tibial posterior E: pressão 6 / pressão 7

- os índices assim calculados relacionam as pressões na perna e braço medidas o mais próximo no tempo são portanto mais significativos.
- COM O OBJETIVO DE MELHORAR A REPRODUCIBILIDADE DAS MEDIDAS DOS ÍNDICES (CV=10-15%). AS MEDIDAS DEVEM SER REALIZADAS EM DUPLICATA E CALCULADO O VALOR MÉDIO.

ORCHARD TJ, STRANDNESS JR DE. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Diabetes Care 16: 1199-1209, 1993.

Medida do Índice Perna / Braço

Ajustar o aparelho em: output = 4; input = 4; filtro = 1- veia, 2- artéria; volume = baixo

Pressão Sistólica	Local	Valor 1	Valor 2	Média
1	Braço D			
	Braço E			
2	Pediosa D			
3	Tibial Posterior D			
4	Maior Pressão de 1			
5	Pediosa E			
6	Tibial Posterior E			
7	Maior Pressão de 1			

Índices

Índices Perna / Braço

<u>Índice *</u>	<u>Valor</u>
Pediosa D = pressão 2 / pressão 1 (palpável: sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/>)	
Pediosa E = pressão 5 / pressão 4 (palpável: sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/>)	
Tibial Posterior D = pressão 3 / pressão 4 (palpável: sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/>)	
Tibial Posterior E = pressão 6 / pressão 7 (palpável: sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/>)	

- utilizar no cálculo valores médios: o maior valor encontrado será o resultado final.
- PA sistólica > 300 mmHg : medida não é válida
- RESULTADO : MEMBRO INFERIOR DIREITO:
- MEMBRO INFERIOR ESQUERDO:

- | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--|
| • Valores de referência do índice : > 0,90 = normal | MID | MIE | |
| 0,50 - 0,90 = repetir em 3 meses | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| < 0,50 = alterado (à cirurgia vascular) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

Anexo 6

Termo de Consentimento

O projeto de pesquisa intitulado **“PRESENÇA DE DISFUNÇÃO AUTONÔMICA EM PACIENTES COM DIABETE MELITO TIPO 2 E DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA”** será desenvolvido dentro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Pacientes com diabetes melito têm uma maior chance de desenvolverem problemas cardiovasculares (angina de peito, infarto, doença vascular periférica e amputações de membros inferiores), independente de serem portadores ou não de outros fatores de risco cardiovasculares como por exemplo, serem fumantes, terem colesterol elevado. Além disto, naqueles pacientes que já têm problemas cardiovasculares a evolução é mais grave quando comparados com os pacientes que não são portadores de diabetes.

Neste projeto será realizada uma avaliação completa de pacientes com diabetes com o objetivo de identificar quais os fatores de risco para o aparecimento da doença vascular periférica e para o desenvolvimento de complicações associadas. Serão também avaliadas todas as complicações crônicas relacionadas ao diabetes: problemas dos rins, olhos e dos nervos .

Todos os exames que serão realizados fazem parte do atendimento integral do paciente com diabetes e estão indicados mesmo que o paciente não participe do projeto, uma vez que a avaliação cardiovascular e de complicações crônicas do diabetes devem ser sempre realizadas pelo menos anualmente.

Serão coletados sangue e urina para realização de exames de rotina : verificação do controle do diabetes, gorduras no sangue, exames que avaliam alterações na coagulação.

A avaliação cardiológica constará de uma cintilografia miocárdica com injeção endovenosa de dipiridamol. Este exame é realizado na Medicina Nuclear e tem como objetivo estabelecer o diagnóstico de isquemia miocárdica e/ou avaliação funcional cardiovascular. Todo o exame é realizado e acompanhado por um cardiologista especializado. Durante o exame podem ocorrer arritmias e/ou dor no peito que podem aparecer apenas em situação de estresse (exercício ou uso do medicamento dipiridamol) a que o paciente está sujeito em seu cotidiano sem que o saiba. Estas alterações em geral são transitórias e todo o equipamento, instrumental e medicações necessárias para intercorrências durante o exame estão disponíveis na sala. Este exame fornecerá informações clínicas para um correto encaminhamento para a solução de seus problemas e realização posterior de outras avaliações que se

fizerem necessárias.

Eu, fui informado dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre cada procedimento no qual estarei envolvido, tanto dos desconfortos ou riscos previstos quanto dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disto, sei que novas informações obtidas durante o estudo me serão fornecidas e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa face a estas informações.

O profissional Dr. (Dr^a) certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

Fui informado que caso existam danos a minha saúde causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também sei que, caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Assinatura do paciente:

Assinatura do investigador: