



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

---

**SÍLVIA CRISTINA GARCIA DE MOURA**

**INFLUÊNCIA DA MANOBRA POSTURAL ATIVA E DO  
DIABETES MELLITUS TIPO 2 NA VARIABILIDADE DA  
FREQUÊNCIA CARDÍACA DE HOMENS DE MEIA IDADE**

São Carlos  
2012

**SÍLVIA CRISTINA GARCIA DE MOURA**

**INFLUÊNCIA DA MANOBRA POSTURAL ATIVA E DO  
DIABETES MELLITUS TIPO 2 NA VARIABILIDADE DA  
FREQUÊNCIA CARDÍACA DE HOMENS DE MEIA IDADE**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Fisioterapia, área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia. Projeto desenvolvido com apoio da CAPES.

**Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Aparecida Maria Catai**

Projeto desenvolvido com apoio da CAPES

São Carlos  
2012

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da  
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

M929im

Moura, Sílvia Cristina Garcia de.

Influência da manobra postural ativa e do diabetes mellitus tipo 2 na variabilidade da frequência cardíaca de homens de meia idade / Sílvia Cristina Garcia de Moura. -- São Carlos : UFSCar, 2012.  
95 f.

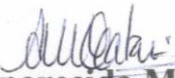
Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2012.

1. Fisioterapia. 2. Variabilidade da frequência cardíaca. 3. Análise espectral. 4. Análise não-linear. 5. Sistema nervoso autônomo. I. Título.

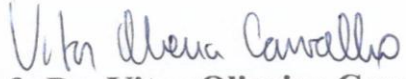
CDD: 615.82 (20<sup>a</sup>)

Membros da banca examinadora para defesa de dissertação de mestrado de SILVIA CRISTINA GARCIA DE MOURA, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, em 29 de fevereiro de 2012

Banca Examinadora:

  
**Prof.ª Dr.ª Aparecida Maria Catai**  
**(UFSCar)**

  
**Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy**  
**(FAMERP)**

  
**Prof. Dr. Vitor Oliveira Carvalho**  
**(InCor/USP)**

---

---

Dedico esse trabalho aos meus pais, Wilson e  
Madalena, e aos meus irmãos Renata, Patrícia e  
Wilson Henrique, por todo amor, carinho, união,  
amizade, incentivo, força nos momentos difíceis.  
Sem vocês essa conquista não seria possível.

---

---

---

---

## AGRADECIMENTOS

À Deus por seu amor incondicional, por ser minha fortaleza, por me sustentar em todos os momentos e por me mostrar a cada dia Sua presença maravilhosa, e por ter colocado as pessoas certas na minha vida, que de alguma forma me ajudaram em mais essa conquista.

Aos meus pais Madalena e Wilson, pelo seu amor incondicional, carinho, amizade, apoio, incentivo, por acreditar em meu potencial quando eu mesma não acreditava e por não ter poupado esforços para me dar a melhor educação. Tenho muito orgulho de ser filha de vocês.

À minha irmã Renata, por ser uma mãezona, pelos cuidados, amor, carinho, amizade e ao meu cunhado Alessandro pela amizade e apoio.

Ao Rafael, meu afilhado e sobrinho querido, pela felicidade enorme que ele sempre me traz e por fazer eu esquecer de todos os problemas quando estou com ele.

À minha irmã Patrícia, por seu amor incondicional, amizade, carinho, apoio e muito incentivo (afinal era a única que realmente entendia minha escolha pela área acadêmica) e ao meu cunhado Roberto pela amizade, apoio e incentivo nessa fase da minha vida.

Ao meu irmão Wilson Henrique, pelo amor, amizade, apoio mesmo estando muito longe fisicamente.

À Profa. Dra. Aparecida Maria Catai pela paciência em me ensinar, por incentivar o meu crescimento no meio acadêmico, pela amizade que construímos, pelo excelente exemplo profissional, ético e pessoal, os quais me faz ter muito orgulho de ser sua aluna.

À Cristina Oliveira de Francisco pela amizade que construímos durante o nosso mestrado, pelo carinho, apoio, paciência e pela ajuda e compreensão nos momentos mais difíceis da minha vida. Sem a sua ajuda essa conquista seria impossível.

À Anielle Cristhine de M. Takahashi pelos ensinamentos, correções do artigo, atenção, disponibilidade e pela amizade. Você é uma profissional a qual também me espelho.

---

---

---

---

Ao Prof. Dr. Sérgio L. B. Lopes pela ajuda na triagem e com os testes ergométricos. Sua ajuda foi essencial para o desenvolvimento desse trabalho.

Ao Dr. Adriano Del Vale pela ajuda e colaboração com os exames laboratoriais.

À Profa. Dra. Angela Merice de Oliveira Leal pela ajuda na triagem dos voluntários com diabetes.

Ao Prof. Dr. Alberto Porta e ao Prof. Dr. Nicola pelas considerações e sugestões de correção do artigo.

À Juliana Cristina Milan (apoio técnico), pela amizade e por ser extremamente solícita e eficiente sempre.

Aos amigos do laboratório: Profa. Dra. Audrey, Marlus, Victor, Natália, Viviane, Thomas, Vinícius, Ana Cristina, Renata Mendes, Renata Trimer, Rodrigo, Camila, Luciana, Heloisa, Vivian, Milena, Daniela, Flávia, Soraia, Patrícia, Marcelle e Amanda, pelos bons momentos descontraídos que me proporcionaram.

Aos meus tios, tias e avô Lázaro que sempre acreditaram em mim, em especial ao meu tio Renê Ayres Carvalho (*in memoriam*) pelo incentivo, apoio, carinho de pai. Nunca esquecerei de você.

Aos meus primos e primas que sempre me apoiaram em especial Elisa Garcia Carvalho e Júlio Garcia Carvalho, que me incentivaram e compartilharam experiências da “vida acadêmica”, e Roberto Minoru Kawano pela ajuda e apoio nessa fase da minha vida.

Às minhas amigas Natália V. F. Flauzino, pelas orações, apoio, carinho e por ser mais que uma amiga, uma irmã que amo muito, e a Donância F. V. Frasson, também pelas orações, apoio carinho e por ser mais que uma amiga, quase uma mãe para mim.

Às minhas amigas de graduação: Flávia A. P. Miranda, Lorena Cristina Mendonça, Fernanda L. Braghiroli, Heloisa G. M. Vidotti, Vivian M. Arakelian, Adriana N. dos Santos, pela amizade, carinho e apoio.

---

---

---

---

Às minhas amigas de infância: Mônica S. Loureiro, Anne M.C.F. Sato, Gabriela M. Guedes, Fabiana F. Gama, Bruno Garcia pela amizade, carinho, compreensão mesmo com a distância física que nos separa.

Aos meus amigos que conheci no Hospital de Base: Paulo Côrrea, Paula Mouro, Mirian Silva, Thiago Prado pelo apoio e incentivo.

Aos amigos da Igreja Presbiteriana: Pastor Leonardo, Nadir, Nair, Sr. Bebert, Débora, Lídia, Pastor Flávio, Sabrina, Thiago, Maria Helena, André, Cida, Creseo, Tatiana, Cibelle, Natália, Lucicleide, Jefferson, Adans, Rodrigo, Denise, Ozias, obrigada pelas orações, pela força, pelo apoio, pelos bons momentos que passamos juntos.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos.

À secretária da Pós Graduação em Fisioterapia, Kelly Legoro, pela paciência, ajuda e eficiência sempre.

Aos meus queridos voluntários, pela disponibilidade, atenção, carinho e amizade. Sem vocês este estudo não seria possível.

À CAPES pelo suporte financeiro.

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para realização desse trabalho.

Muito obrigada!

---

---



---

---

*“Quando temos um grande sonho,  
nenhum obstáculo é grande demais  
para ser superado”.*

*Augusto Cury*

---

---

---

---

## **RESUMO**

**OBJETIVO** – Avaliar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, na posição supina e em resposta a manobra postural ativa de supino para ortostático, por meio de análise linear e não linear e correlacioná-las.

**MÉTODOS** – Foram avaliados dezesseis homens com diabetes mellitus tipo 2 (DM) e dezesseis sujeitos controle (GC), na faixa etária de 40 a 65 anos. Os intervalos R-R (iRR) foram captados por um Polar RS800CX durante 10 minutos na posição supina e 10 minutos na posição ortostática. Avaliou-se a VFC utilizando análises espectral (BFun, AFun e BF/AF), simbólica (0V%, 1V%, 2LV% e 2ULV%), entropia de Shannon (ES) e condicional (índice de complexidade - IC e índice de complexidade normalizado - ICN).

**RESULTADOS** – O DM apresentou maior modulação simpática (BFun) na posição supina do que o GC. Na manobra postural ativa para as variáveis BFun e AFun o DM não mostrou resposta significativa. Independentemente da posição DM apresentou menor complexidade (menor ES) do que o GC. O mesmo não ocorreu com a entropia condicional, entretanto em ambos os grupos foi observada redução nos valores das entropias com a mudança postural. A redução da complexidade observada pela ES foi relacionada ao aumento da modulação simpática (0V%).

**CONCLUSÃO** – Nosso estudo mostrou que DM apresentou maior modulação simpática na posição supina, a qual pode estar relacionada com a menor complexidade da VFC nessa população. Além disso, DM não apresentou resposta esperada do sistema nervoso autônomo à manobra postural ativa para as variáveis BFun e AFun.

*Palavras-chave:* variabilidade da frequência cardíaca, análise espectral, análise simbólica, entropia de Shannon, entropia condicional e diabetes mellitus tipo 2.

---

---

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da  
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

M929im

Moura, Sílvia Cristina Garcia de.

Influência da manobra postural ativa e do diabetes mellitus tipo 2 na variabilidade da frequência cardíaca de homens de meia idade / Sílvia Cristina Garcia de Moura. -- São Carlos : UFSCar, 2012.  
95 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2012.

1. Fisioterapia. 2. Variabilidade da frequência cardíaca. 3. Análise espectral. 4. Análise não-linear. 5. Sistema nervoso autônomo. I. Título.

CDD: 615.82 (20<sup>a</sup>)

---

---

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVE** – Evaluate the heart rate variability (HRV) of individuals with Type 2 diabetes, in the supine and in response to active postural maneuver from the supine to orthostatic position, by means of linear and non linear analysis and correlate these data.

**RESEARCH DESIGN AND METHODS** – Sixteen men with type 2 diabetes (DM) and sixteen control subjects (CG), age-range from 40 to 65 year were studied. The R-R intervals were recorded with a Polar RS800CX for 10 minutes in supine and 10 minutes in the orthostatic position. We assessed HRV using spectral (LFnu, HFnu and LF/HF), symbolic (0V%, 1V%, 2LV% and 2ULV%) analysis, Shannon (SE) and conditional entropy (complexity Index - CI and Normalized Complexity Index- NCI).

**RESULTS** – The DM presented higher sympathetic modulation (LFnu) in the supine position than the CG. In active postural maneuver for the variables LFnu and HFnu, DM showed no significant responses. Irrespective of position DM presented lower complexity than CG for SE. The same did not occur with conditional entropy, however, in both groups a reduction in values of entropies was observed with postural change. The reduction in complexity observed by SE was related to an increase in sympathetic modulation (0V%).

**CONCLUSION** – Our study showed that DM had higher sympathetic modulation in the supine position, which may be related to less complexity of HRV in this population. In addition, DM did not present the expected response of the autonomic nervous system to active postural maneuver for the variables LFnu and HFnu.

*Key Words:* heart rate variability; spectral analysis; symbolic analysis; Shannon entropy; conditional entropy; Type 2 diabetes.

---

---

---

---

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma da triagem e perda amostral.

Figura 2. Procedimento experimental: voluntário durante o teste de exercício cardiopulmonar em cicloergômetro.

Figura 3. Procedimento experimental: (A) captação dos iRR com o voluntário na posição supina; (B) captação dos iRR com o voluntário na posição ortostática.

Figura 4. Programa utilizado para análise espectral (desenvolvido pelo Prof. Dr. Alberto Porta da Universidade de Milão, Itália): (A) tacograma com os iRR ( $N=256$ ); (B) decomposição do sinal dos iRR em bandas de frequência.

Figura 5. Ilustração distribuição da série dos iRR em níveis de 0 a 5 e a formação dos padrões com 3 símbolos. Adaptado de Guzzetti et al. (2005) *Circulation*.

Figura 6. Ilustração da análise da VFC por meio da entropia de Shannon: iRR de jovens saudáveis em repouso (a); durante o *tilt test* (b); f e g mostram a quantização das séries. As figuras abaixo de f e g mostram a distribuição dos padrões. Adaptado de Porta et al. (2001) *IEEE*.

Figura 7. Ilustração da representação de exemplos de padrões sem variação (0V – A e B), padrões com uma variação (1V – C e D), padrões com duas variações similares

---

---

---

---

(2LV – E e F) e padrões com duas variações diferentes (2ULV – G e H). Adaptado de Porta et al.. (2007a) *AJP-Heart Circ Physiol*.

Figura 8. Ilustração da série dos iRR captados de indivíduos saudáveis no repouso (A) e durante o *tilt test* (D) com a análise espectral correspondente (B e E, respectivamente) e a taxa de ocorrência dos padrões 0V, 1V, 2LV e 2ULV (C e F, respectivamente). Adaptado de Porta et al.. (2007a) *AJP-Heart Circ Physiol*.

Figura 9. Distribuição dos padrões (A), valor da entropia de Shannon (B) e dos índices da análise simbólica (C). Programa desenvolvido pelo Prof. Dr. Alberto Porta da Universidade de Milão, Itália.

Figura 10. Ilustração: Exemplo da análise de regularidade realizada em uma série dos iRR. (a) série dos iRR; (b) índice de complexidade normalizado (ICN). Adaptado de Porta et al.. (2000b) *Medical & Biological Engineering & Computing*.

Figura 11. Análise da VFC por meio da entropia condicional utilizando programa desenvolvido pelo Prof. Dr. Alberto Porta da Universidade de Milão, Itália.

---

---

---

---

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Características dos grupos avaliados

**Tabela 2.** Pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg), frequência cardíaca (bpm) e índices da análise linear e não linear da VFC.

**Tabela 3.** Correlação entre os índices da entropia condicional e da análise simbólica para o grupo diabético e controle na posição supina e ortostática.

---

---

---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF = banda de alta frequência

AFun = banda de alta frequência em unidades normalizadas

BF = banda de baixa frequência

BFun = banda de baixa frequência em unidade normalizadas

BF/AF = razão entre a banda de baixa frequência e a banda de alta frequência

DM = grupo de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2

ES = entropia de Shannon

FC = frequência cardíaca

GC = grupo controle

HbA1c = hemoglobina glicada

Hz = Hertz

IMC = índice de massa corpórea

iRR = intervalo entre duas ondas R consecutivas do eletrocardiograma

IC = índice de complexidade

ICN = índice de complexidade normalizado

MBF = banda de muito baixa frequência

NAC = neuropatia autonômica cardiovascular

SNA = sistema nervoso autonômico

VFC = variabilidade da frequência cardíaca

VO<sub>2</sub> pico = maior valor de consumo máximo de oxigênio no pico do esforço

---

---



---

---

## SUMÁRIO

<b>1. CONTEXTUALIZAÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>17</b>
<b>3. ARTIGO (versão em português com inclusão de ilustrações).....</b>	<b>22</b>
<b>3.1 Introdução.....</b>	<b>24</b>
<b>3.2 Métodos.....</b>	<b>26</b>
<b>3.3 Resultados.....</b>	<b>37</b>
<b>3.4 Discussão.....</b>	<b>42</b>
<b>3.5 Implicações clínicas.....</b>	<b>47</b>
<b>3.6 Limitações do estudo.....</b>	<b>48</b>
<b>3.7 Conclusão.....</b>	<b>48</b>
<b>4. DESDOBRAMENTOS FUTUROS.....</b>	<b>49</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>51</b>
<b>APÊNDICE (artigo versão em inglês submetido à revista Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical).....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>91</b>
<b>Anexo A. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos.....</b>	<b>92</b>
<b>Anexo B. Carta de submissão do artigo na revista Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.....</b>	<b>93</b>

---

---

---

---

## 1 CONTEXTUALIZAÇÃO

---

---

## 1 CONTEXTUALIZAÇÃO

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma medida investigativa simples e não invasiva (MONTANO, 2009; SZTAJZEL, 2004) que pode avaliar a modulação autonômica cardíaca (TASK FORCE, 1996) e tem sido objeto de estudo do nosso grupo de pesquisa (Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular – Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico – Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos), em diferentes populações estudadas em condições de repouso como em mulheres jovens e pós-menopausa (NEVES et al., 2007), em homens jovens e de meia-idade (REIS et al., 2005; SANTOS et al., 2003; CATAI et al., 2002), em idosos saudáveis (PERSEGUINI et al., 2011; TAKAHASHI et al., 2011; SIMÕES et al., 2010; TAKAHASHI et al., 2009; MELO et al., 2008; QUITÉRIO et al., 2006; MENDES et al., 2006; MELO et al., 2005), em coronariopatas infartados (SANTOS-HISS et al., 2011; MACHADO et al., 2011; NEVES et al., 2006; SANKAKO et al., 2006; TAKAHASHI et al., 2005; NOVAIS et al., 2004) e após revascularização do miocárdio (PANTONI et al., 2011; MENDES et al., 2011; MENDES et al., 2010), em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (BORGHI-SILVA et al., 2009; REIS et al., 2009; BORGHI-SILVA et al., 2008; PANTONI et al., 2007), insuficiência cardíaca congestiva (REIS et al., 2010; REIS et al., 2009).

Além disso, o nosso grupo tem realizado avaliação da VFC antes e após mudança postural de supino para ortostático, que é um estímulo para o sistema nervoso autonômico cardíaco, tanto em voluntários idosos como em saudáveis (PERSEGUINI et al., 2011).

Ressalta-se que, na população acometida por diabetes mellitus tipo 2 iniciamos com o estudo de Neves et al. (2011) que avaliou a dinâmica da frequência cardíaca e de

---

sua variabilidade após exercício físico em coronariopatas infartados com e sem diabetes mellitus tipo 2.

Considerando que a diabetes mellitus tipo 2 é uma doença que tem aumentado sua prevalência mundialmente (PEREIRA et al., 2008) e por ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (BUSE et al., 2007), julgamos importante a continuidade de mais estudos com essa população, focando pacientes que ainda não apresentem sinais que indiquem a isquemia miocárdica.

Por outro lado, estudos da variabilidade da frequência cardíaca de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 por meio da análise linear, no domínio do tempo e da frequência (HOWORKA et al., 2010; POANTA et al., 2011; SUCHARITA et al., 2011) estão bem elucidados na literatura. No entanto, há escassez de estudos com análise não linear, principalmente com as que o nosso grupo vem estudando que são análise simbólica, entropia de Shannon e entropia condicional (PERSEGUINI et al., 2011; TAKAHASHI et al., 2011; PORTA et al., 2007a; PORTA et al., 2007b; GUZZETTI et al., 2005; PORTA et al., 2001). Assim, surgiu o questionamento se a mudança postural de supino para ortostático em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 seria um teste que mostraria respostas diferenciadas quanto a modulação autonômica cardíaca e se as análises não lineares utilizadas pelo nosso grupo poderiam trazer informações adicionais para avaliação de disfunção autonômica cardíaca nessa população.

---

---

---

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

---

---

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

O diabetes mellitus tem sido considerado como um problema de saúde pública devido à elevada prevalência, por atingir todas as faixas etárias, por alterar a qualidade e expectativa de vida, por gerar grande impacto econômico pelos elevados custos no controle, tratamento e redução da produtividade (PEREIRA et al., 2008). Nos países em desenvolvimento há um maior número de pessoas diabéticas na faixa etária entre 45 a 65 anos de idade. Em 2000, o Brasil estava no *ranking* dos 10 países com maior número de casos estimados de diabéticos, sendo estes de 4,6 milhões de pessoas. E estima-se que este número aumentará para 11,3 milhões de pessoas em 2030 (WHO et al., 2004).

É uma doença caracterizada pela desordem metabólica de etiologia múltipla, devido à hiperglicemia crônica e ao distúrbio do metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas, em razão da disfunção na secreção de insulina e ou na ação da mesma. É classificada em quatro grupos principais: tipo 1, tipo 2, gestacional e outros tipos (WHO, 1999). A maioria dos casos de diabetes (95 a 99%) são do tipo 1 e tipo 2, sendo que o último é mais prevalente (80 a 95% dos diabéticos, dependendo da população) (WHITING et al., 2010).

Diabetes mellitus do tipo 2 é caracterizada por hiperglicemia, resistência à insulina e variáveis graus de deficiência da secreção da mesma (WHITING et al., 2010; GOFF et al., 2007).

O grau de controle glicêmico é avaliado por meio de um exame de sangue que mensura a concentração de hemoglobina glicada (HbA1c), que se origina da ligação entre o aminoácido valina N-terminal e a glicose sanguínea por meio de uma ligação estável e irreversível. A HbA1c representa a média ponderal global da glicemia durante os últimos 120 dias, sendo que a glicemia mais recente é a que mais influencia no valor

---

da HbA1c (NETTO et al., 2009), e valores acima de 7% estão associados ao maior risco de desenvolver complicações crônicas (SUMITA; ANDRIOLO, 2008), como a neuropatia autonômica diabética (DCCT, 1998).

Essa complicação do diabetes leva à importante morbidade e aumento da mortalidade, principalmente quando acomete o sistema cardiovascular (BOULTON et al., 2005). Neuropatia autonômica cardiovascular é uma disfunção do sistema nervoso autonômico, caracterizada pela lesão de fibras dos ramos simpático e parassimpático, o que gera anormalidades no controle da frequência cardíaca (FC) e na dinâmica vascular (SCHUMER et al., 1998).

A disfunção autonômica no coração pode ser avaliada por meio da VFC (VINIK et al., 2003), que é o termo convencionalmente aceito para descrever as oscilações no intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos, bem como, as oscilações entre frequências cardíacas instantâneas e consecutivas (TASK FORCE, 1996). A VFC pode ser analisada por métodos lineares, como domínio da frequência, e não lineares, como análise simbólica, entropia de Shannon e condicional.

A análise linear no domínio da frequência por meio da análise espectral decompõe a VFC em componentes oscilatórios, sendo que os principais são: muito baixa frequência (MBF), que varia de 0 a 0,04Hz, cuja interpretação fisiológica ainda não está bem elucidada, mas parece estar relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, termoregulação e tônus vasomotor periférico; baixa frequência (BF), com variação entre 0,04 a 0,15Hz, que é proveniente da modulação simpática e vagal, porém com predominância simpática, sendo considerada um marcador da modulação simpática cardíaca; e alta frequência (AF), que varia de 0,15 a 0,40Hz, que reflete modulação vagal cardíaca e influência respiratória. Apesar de ser uma análise muito aceita e bem descrita na literatura, apresenta limitações metodológicas (PORTA et al., 2007a).

---

Primeiramente por ser uma análise linear, não leva em consideração a dinâmica não linear fisiológica do corpo humano (PORTA et al., 2000a; PORTA et al., 2007b). Além disso, a análise espectral apresenta limites, superior e inferior, impostos às bandas de oscilações, os quais foram definidos por convenção e prática (TASK FORCE, 1996). Outra limitação importante é que todos os índices da análise espectral são úteis apenas em condições caracterizadas por alterações recíprocas da modulação simpática e parassimpática, uma vez que essa análise foi proposta sob a hipótese que o aumento da modulação simpática corresponde a equivalente redução da modulação vagal (PORTA et al., 2007a).

Dessa forma, métodos não lineares são adequados para avaliar a VFC, pois os sistemas do organismo humano apresentam predominantemente comportamento não linear devido a sua natureza dinâmica e complexa (GODOY et al., 2005). Além disso, os métodos não lineares não são limitados a determinadas bandas de frequência e expressam mudanças não recíprocas da modulação autonômica cardíaca (PORTA et al., 2007a). Portanto, a análise não linear pode fornecer resultados reprodutíveis e capazes de identificar anormalidades, alterações não aparentes e extrair informações relacionadas à complexidade (MAKIKALLIO et al., 2002).

Para as análises não lineares utilizadas no presente estudo, inicialmente a série dos iRR foi quantizada em 6 níveis, de 0 a 5, sendo transformada em uma sequência de símbolos numéricos, os quais foram organizados em padrões de 3 sequências de batimentos, por exemplo 2,3,3 ou 3,4,2. A distribuição desses padrões é calculada pela entropia de Shannon (PORTA et al., 2001). Esses padrões são classificados em 4 famílias: 0V (quando todos os símbolos são iguais), 1V (quando apenas um símbolo é diferente), 2LV (quando os símbolos formam uma rampa ascendente ou descendente) e 2ULV (quando os símbolos foram um pico ou vale), sendo que os índices da análise

---



simbólica representa a taxa de ocorrência dessas famílias (0V%, 1V%, 2LV% e 2ULV%) (GUZZETTI et al., 2005).

E a entropia condicional (EC) mede a quantidade de informação carregada por uma nova amostra de padrões, que não pode ser derivada de uma sequência de  $L$  valores passados, mas sim por aproximação das probabilidades de sequências dos padrões futuros. A EC foi modificada para definir a entropia condicional corrigida (ECC) (PORTA et al., 2001). O comprimento padrão ( $L$ ) não é fixo, enquanto que a quantidade de símbolos ( $\xi$ ) é igual a 6. Assim, a ECC é avaliada como um índice de complexidade (IC). Este índice foi normalizado pela entropia de Shannon da série RR para obter um índice de complexidade normalizado (ICN), que é um número adimensional, que varia de zero (mínima complexidade) a 1 (máxima complexidade) (PORTA et al., 2007a).

Diante disso, o estudo apresentado nessa dissertação de mestrado, no formato de artigo cuja versão em português foram inseridas ilustrações, teve o intuito de estudar a variabilidade da frequência cardíaca em homens de meia-idade com diabetes mellitus tipo 2 em supino e após a mudança postural ativa de supino para ortostático, a qual é um estímulo para o sistema nervoso autonômico (SNA), utilizando análise linear (espectral) e não linear (análise simbólica, entropia de Shannon e entropia condicional).

---

---

---

---

### **3 ARTIGO**

(Versão em português com inclusão de ilustrações)

MOURA, S.C.G; TAKAHASHI, A.C.M; FRANCISCO, C.O; LOPES, S.L.B; DEL VALE, A.M; BORGHI-SILVA, A; LEAL, A.M.O; MONTANO, N; PORTA, A; CATAI, A.M.

**Influência da manobra postural ativa e do diabetes mellitus tipo 2 na variabilidade da frequência cardíaca de homens de meia idade.** Submetido para *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*.

---

---

**INFLUÊNCIA DA MANOBRA POSTURAL ATIVA E DO DIABETES  
MELLITUS TIPO 2 NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE  
HOMENS DE MEIA IDADE.**

Sílvia C. G. Moura<sup>1</sup>, Anielle C. de Medeiros Takahashi<sup>1</sup>, Cristina O. Francisco<sup>1</sup>, Sérgio L.B. Lopes<sup>2</sup>, Adriano M. Del Vale<sup>1</sup>, Audrey Borghi-Silva<sup>1</sup>, Angela M.O. Leal<sup>2</sup>, Nicola Montano<sup>3</sup>, Alberto Porta<sup>4</sup>, Aparecida M. Catai<sup>1</sup>

Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular<sup>1</sup>, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, Brasil.

Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, Brasil.

Departamento de Ciências Clínicas, Internal Medicine II, L. Sacco Hospital, Universidade de Milão, Milão, Itália.

Departamento de Tecnologias para Saúde<sup>4</sup>, Galeazzi Orthopedic Institute, Universidade de Milão, Milão, Itália.

---

---

### 3.1 INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus tipo 2 é uma desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia, resistência à insulina e variáveis graus de deficiência da secreção deste hormônio (GOFF et al., 2007; WHITING et al., 2010). É considerada um fator de risco cardiovascular, sendo que indivíduos com diabetes apresentam o dobro de risco de desenvolver infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico do que indivíduos que não apresentam diabetes (BUSE et al., 2007).

Indivíduos com diabetes podem desenvolver disfunção autonômica relacionada com o sistema cardiovascular conhecida como neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), que ocorre quando há lesões das fibras autonômicas periféricas (ROLIM et al., 2008). Especificamente no coração, tem sido observado que a disfunção vagal pode preceder a do eferente simpático (EWING et al., 1981).

A disfunção autonômica cardíaca, caracterizada por alterações da modulação dos eferentes vagal e simpático cardíaco, pode ser avaliada pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (VINIK et al., 2003), que é uma medida simples, não invasiva (SZTAJZEL, 2004; MONTANO et al., 2009) e é considerada preditora de morbidade e mortalidade cardiovascular (FELBER DIETRICH et al., 2008). E pode ser avaliada em condições de repouso (JAVORKA et al., 2008; TAKAHASHI et al., 2011), e durante testes provocativos como o exercício físico (TULPPO et al., 2001; HAUTALA et al., 2010), *tilt test* (MARTINELLI et al., 2005; PORTA et al., 2007a) e mudança postural ativa (ZUTTIN et al., 2008; PERSEGUINI et al., 2011).

A mudança postural promove um estímulo sobre o sistema nervoso autonômico (SNA) no coração por induzir aumento da modulação simpática tanto durante o *tilt test* (FURLAN et al., 2000; PORTA et al., 2007a) quanto com a manobra postural ativa (MATSUSHIMA et al., 2004; PERSEGUINI et al., 2011). Além disso, esta última é

---

uma avaliação mais simples e funcional se comparada com o *tilt test*, sendo ainda um método de baixo custo e que pode ser realizado na beira do leito (MATSUSHIMA et al., 2004; PERSEGUINI et al., 2011).

A VFC pode ser avaliada por métodos lineares e não lineares (TASK FORCE, 1996). Na análise linear, a partir do domínio da frequência, estudos referem uma modificação da VFC de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 avaliada na posição supina quando comparada com indivíduos sem diabetes (SUCHARITA et al., 2011; POANTA et al. 2011), sendo que a disfunção autonômica cardíaca observada pode ser com redução tanto da modulação parassimpática quanto da simpática (HOWORKA et al., 2010; SUCHARITA et al., 2011; POANTA et al., 2011).

Estudo envolvendo a análise não linear, utilizando a entropia de Shannon e a condicional, observou redução da complexidade da VFC avaliada na posição supina em pacientes jovens com diabetes mellitus tipo 1. Adicionalmente, foi observada redução do índice 2LV% da análise simbólica nesses indivíduos. Os autores atribuem esses resultados à disfunção vagal (JAVORKA et al., 2008). Porém há escassez de estudos que associe a análise não linear em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Assim, as hipóteses do presente estudo foram: que as análises linear (espectral) e não linear (simbólica, entropia de Shannon e a condicional) da VFC identificariam desequilíbrio na modulação autonômica cardíaca de pacientes com diabetes mellitus tipo 2; e essas análises da VFC em resposta a mudança postural ativa, que é uma manobra simples e funcional para estimular o sistema nervoso autonômico, pode ser uma medida utilizada na clínica para detectar a presença de disfunção autonômica. Com isso espera-se que os indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 apresentem disfunção na modulação autonômica cardíaca na posição supina e menor resposta simpática a mudança postural ativa do que os aparentemente saudáveis. Adicionalmente, espera-se

---

que os sujeitos com diabetes mellitus tipo 2 apresentem menor complexidade tanto em supino quanto com a mudança postural ativa e que haja correlação inversa entre complexidade e modulação simpática cardíaca nessa população.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a VFC de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, na posição supina e em resposta a manobra postural ativa de supino para ortostático, por meio de análise linear (espectral), não linear (análise simbólica, entropia de Shannon e condicional) e correlacioná-las.

## 3.2 MÉTODOS

### Sujeitos

Foram avaliados 32 voluntários do gênero masculino, na faixa etária de 40 a 60 anos, divididos em dois grupos: um de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 segundo critérios da *American Diabetes Association* (2003) (DM; n=16) e o outro grupo de indivíduos não diabéticos (grupo controle – GC; n=16).

Os voluntários foram selecionados de acordo com os seguintes critérios: sedentários, com classificação funcional aeróbia muito fraca, fraca, ou razoável segundo a *American Heart Association* (1972), não fumantes, não etilistas e que não apresentassem doença pulmonar ou doença inflamatória sistêmica e não hipertensos para o grupo controle. Os critérios de exclusão foram: neuropatia autonômica (verificada pelo teste autonômico de respiração profunda e lenta –  $E/I < 1,07$  e  $\Delta IE < 5 \text{ bpm}$ ; taquicardia de repouso – frequência cardíaca  $> 100 \text{ bpm}$ ; hipotensão ortostática em reação a mudança postural ativa – redução da pressão arterial sistólica  $> 30 \text{ mmHg}$ ) (O'BRIEN et al., 1986), isquemia miocárdica e/ou patologias cardiovasculares ao exame cardiológico e teste ergométrico clínico, doença que impossibilitasse o sujeito de permanecer em posição ortostática ativamente, ou andar

---

e/ou pedalar na bicicleta e índice de massa corporal (IMC) maior que 29,99Kg/m<sup>2</sup> para o GC.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal de São Carlos (nº 093/2011). Todos os sujeitos que participaram do estudo foram esclarecidos sobre os procedimentos experimentais e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

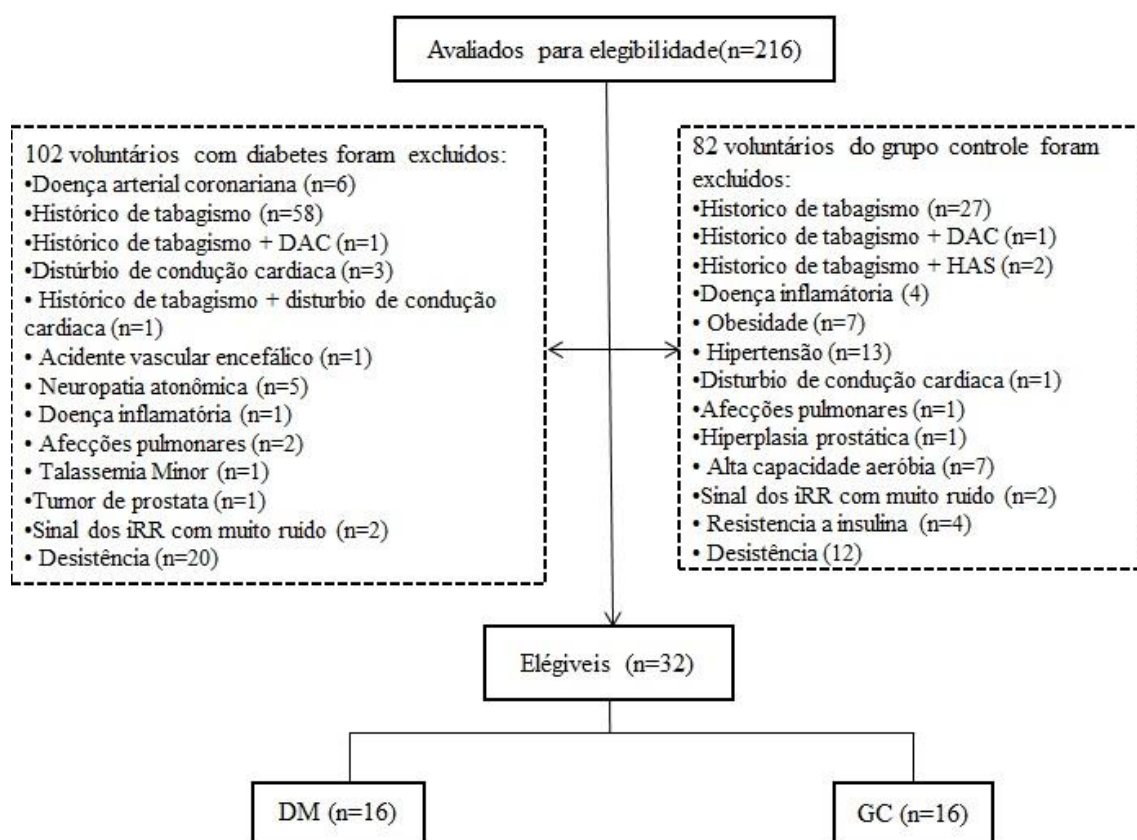


Figura 1. Fluxograma da triagem e perda amostral.

### Procedimento experimental

Os procedimentos experimentais foram realizados no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular da Universidade Federal de São Carlos e apenas a coleta de sangue foi

realizada em Laboratório de Análises Clínicas Unilab (Unimed São Carlos). O estudo foi realizado sempre no período da manhã, considerando os efeitos do ritmo circadiano no organismo. Os experimentos foram realizados em sala climatizada (22-23°C) com umidade relativa do ar entre 50 e 60%.

Os protocolos foram realizados em dois dias com diferença de uma semana entre eles: 1º) coleta de sangue, avaliação da composição corporal, teste autonômico e teste de exercício cardiopulmonar; 2º) captação dos intervalos RR (iRR) para análise da VFC. Os voluntários foram orientados a não praticar exercício físico moderado ou intenso, e não ingerir alimentos e/ou bebidas estimulantes ou alcóolica 24 horas antes das avaliações e a fazer jejum de 12 horas no dia da coleta de sangue.

### **Exames laboratoriais**

Os voluntários foram submetidos à coleta de sangue venoso para dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c), e posteriormente calculada a glicemia média estimada, proteína C-reativa ultra-sensível (PCR) e perfil lipídico. Utilizou-se para essas análises ADVIA 1800 Chemistry System (Siemens, Tarrytown, NY, USA).

### **Avaliação da composição corporal**

O monitor de composição corporal Tanita Ironman (Tanita Corporation of America Inc, Illinois, USA) foi utilizado para avaliação da porcentagem de gordura corporal total dos voluntários.

### **Teste de exercício cardiopulmonar**

O teste de exercício cardiopulmonar (TCP) foi sintoma limitado (MEZZANI et al., 2009), realizado para confirmar que os sujeitos estavam classificados na mesma

---



classe funcional (American Heart Association, 1972). O consumo máximo de oxigênio ( $\text{VO}_2$  pico) foi determinado durante protocolo incremental em cicloergômetro, com incrementos calculados pela fórmula de Wasserman (WASSERMAN et al., 1999), utilizando um analisador metabólico (CPX/D, MedGraphics, St. Paul, MN, EUA).



Figura 2. Procedimento experimental: voluntário durante o teste de exercício cardiopulmonar em cicloergômetro.

### **Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)**

A VFC foi obtida por meio de um cardiofrequencímetro Polar® RS800CX™ (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia). Este sistema capta a onda R do ECG, com uma frequência de amostragem de 500 Hz e resolução temporal de 1 milissegundo, deste modo, calcula a frequência cardíaca (FC) instantaneamente e armazenando os iRR da mesma forma que é realizado pelo cardiofrequencímetro Polar® S810i descrito por Vanderlei et al. (2008).

Os voluntários foram orientados a deitar na posição supina, não se movimentar e/ou falar durante a captação dos iRR. Antes de iniciar a captação dos iRR os

voluntários permaneceram 10 minutos em repouso na posição supina com o intuito de que as variáveis cardiovasculares se estabilizassem. O protocolo para captação dos iRR consistiu em 10 minutos com o voluntário deitado em uma maca. Posteriormente foi aferida a pressão arterial sistêmica. Após essa etapa, o voluntário foi instruído a fazer mudança postural ativa para posição ortostática, sendo aferida a pressão arterial sistêmica, enquanto a captação iniciava-se na posição ortostática nos 10 minutos seguintes.

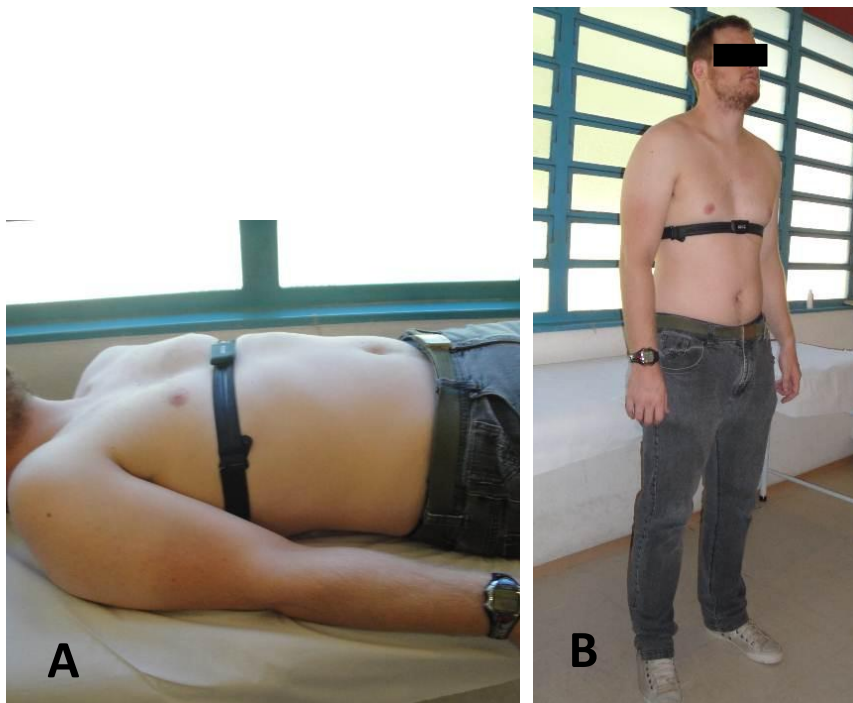


Figura 3. Procedimento experimental: (A) captação dos iRR com o voluntário na posição supina; (B) captação dos iRR com o voluntário na posição ortostática.

### **Análise dos dados da VFC**

O comprimento da série  $N$  foi fixado em 256 batimentos em cada posição. A sequência de iRR com maior estabilidade da região central do tacograma foi selecionada

para cada voluntário em ambas posições. A mesma sequência selecionada foi utilizada na realização de todas as análises.

### *Análise espectral*

Foi utilizado modelo auto regressivo para análise espectral (MALLIANI et al., 1991). Foram considerados os seguintes índices da análise espectral: alta frequência ou AF (0,15 a 0,4 Hz), que reflete modulação vagal e influência respiratória; baixa frequência ou BF (0,04 a 0,15 Hz), que reflete tanto modulação simpática quanto parassimpática, com predominância simpática (AKSELROD et al. 1981; TASK FORCE, 1996). Os dados foram apresentados em unidades normalizadas (BFun e AFun) e a razão entre BF/AF, por refletir o balanço simpatovagal (TASK FORCE, 1996).

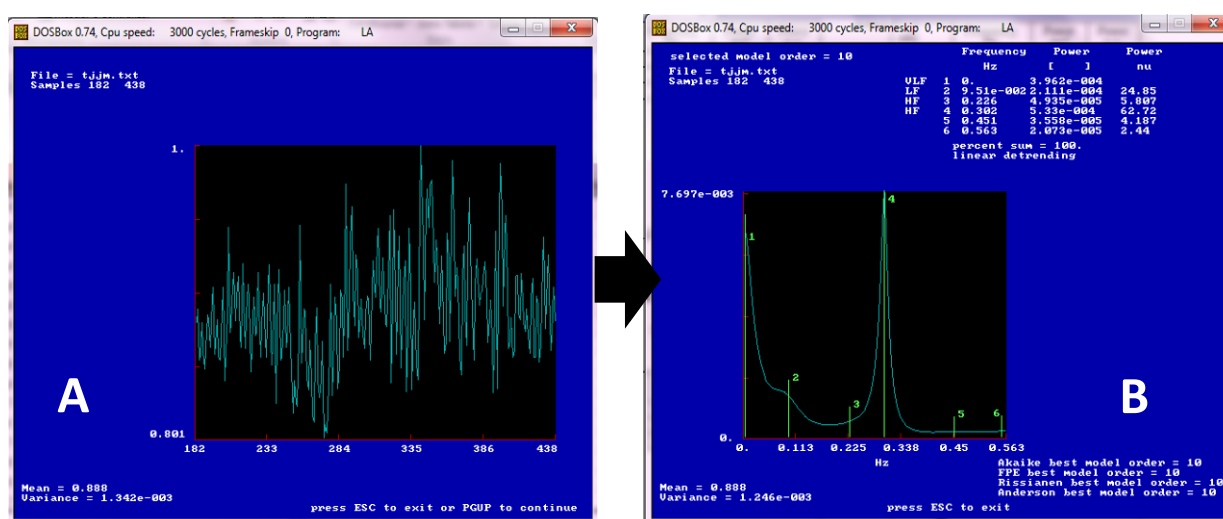


Figura 4. Programa utilizado para análise espectral (desenvolvido pelo Prof. Dr. Alberto Porta da Universidade de Milão, Itália): (A) tacograma com os iRR ( $N=256$ ); (B) decomposição do sinal dos iRR em bandas de frequência.

### *Entropia de Shannon*

A série dos iRR foram transformadas em uma sequência de números (símbolos) que variam de 0 a 5 e organizadas em padrões de 3 sequências de batimentos. A forma de distribuição desses padrões foi calculada pela entropia de Shannon (ES). A ES é maior quando a distribuição é plana (todos os padrões são igualmente distribuídos e a série apresenta o máximo de informação). No entanto, se há um subconjunto de padrões mais prováveis, enquanto outros estão ausentes ou pouco frequentes (por exemplo, em uma distribuição Gaussiana), a ES é menor (PORTA et al., 2001).

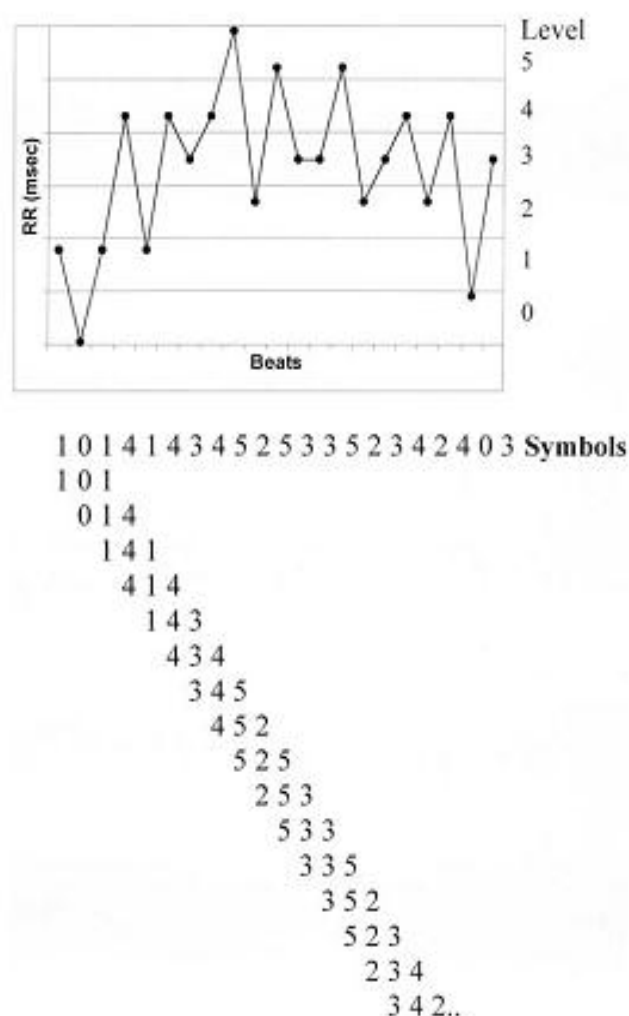


Figura 5. Ilustração distribuição da série dos iRR em níveis de 0 a 5 e a formação dos padrões com 3 símbolos. Adaptado de Guzzetti et al. (2005) *Circulation*.

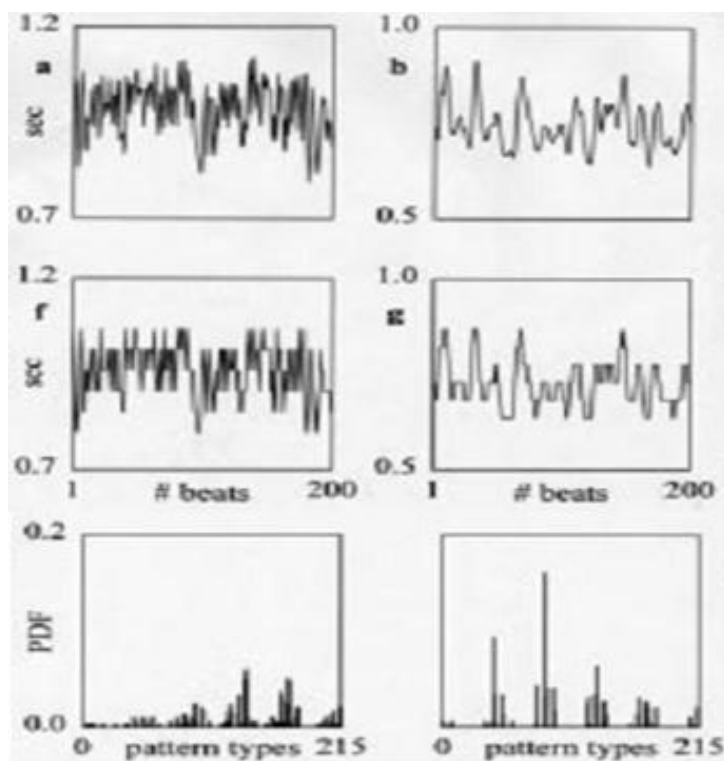


Figura 6. Ilustração da análise da VFC por meio da entropia de Shannon: iRR de jovens saudáveis em repouso (a); durante o *tilt test* (b); f e g mostram a quantização das séries. As figuras abaixo de f e g mostram a distribuição dos padrões. Adaptado de Porta et al. (2001) *IEEE*.

### *Análise simbólica*

Análise simbólica foi realizada através do agrupamento de padrões em quatro famílias da seguinte forma: (a) nenhuma variação (0V: todos os símbolos são iguais, isto é, 2,2,2 ou 4,4,4); (b) uma variação (1V: 2 símbolos consecutivos são iguais e um é diferente, isto é, 4,2,2 ou 4,4,3); (c) duas variações similares (2LV: os 3 símbolos formam uma rampa ascendente ou descendente, isto é, 5,4,2 ou 1,3,4) e (d) duas variações diferentes (2ULV: os 3 símbolos formam um pico ou um vale, isto é, 4,1,2 ou 3,5,3). A taxa de ocorrência de cada padrão é definida como 0V%, 1V%, 2LV% e 2ULV%. Tem sido observado que 0V% e 2ULV% podem funcionar como marcadores de modulação simpática e vagal, respectivamente (PORTA et al., 2007c).

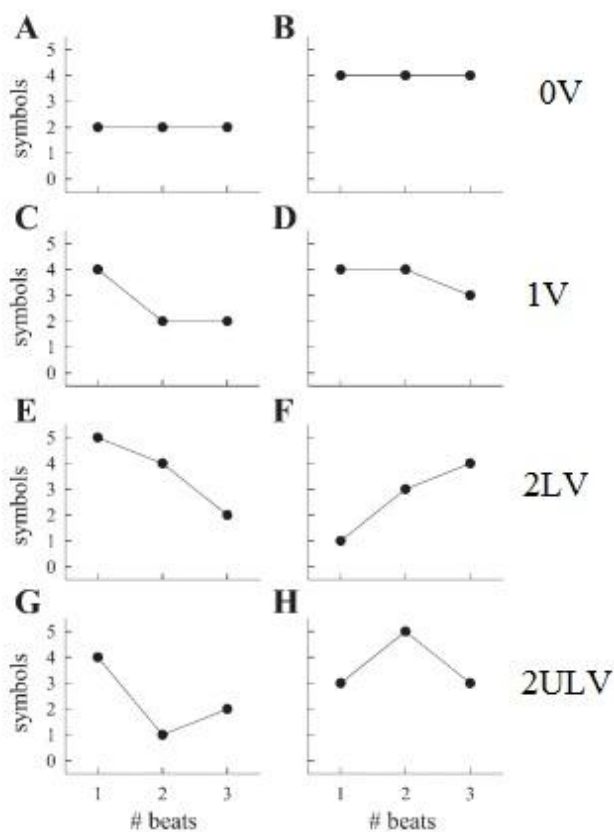


Figura 7. Ilustração da representação de exemplos de padrões sem variação (0V – A e B), padrões com uma variação (1V – C e D), padrões com duas variações similares (2LV – E e F) e padrões com duas variações diferentes (2ULV – G e H). Adaptado de Porta et al. (2007a) *AJP-Heart Circ Physiol*.

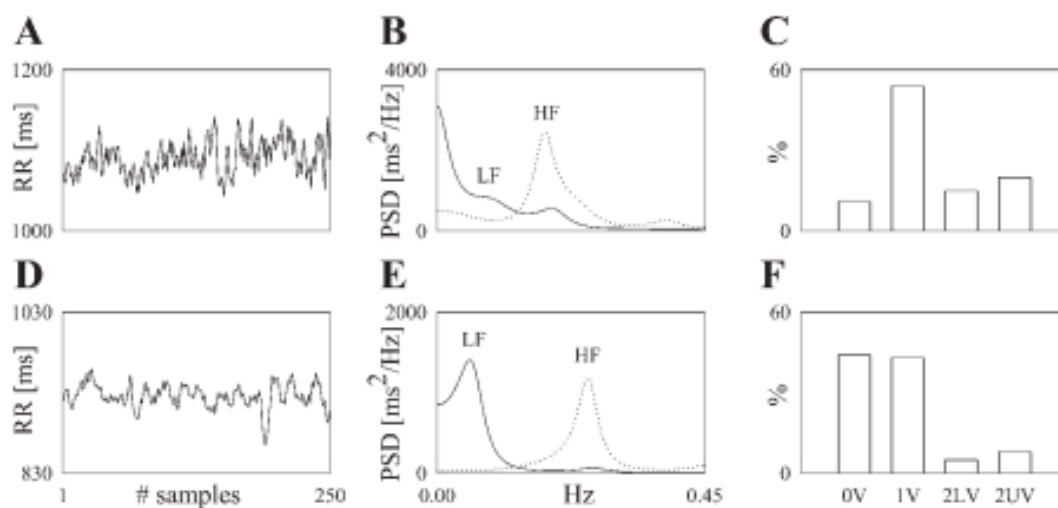


Figura 8. Ilustração da série dos iRR captados de indivíduos saudáveis no repouso (A) e durante o *tilt test* (D) com a análise espectral correspondente (B e E, respectivamente) e a taxa de ocorrência dos padrões 0V, 1V, 2LV e 2ULV (C e F, respectivamente). Adaptado de Porta et al. (2007a) *AJP-Heart Circ Physiol*.

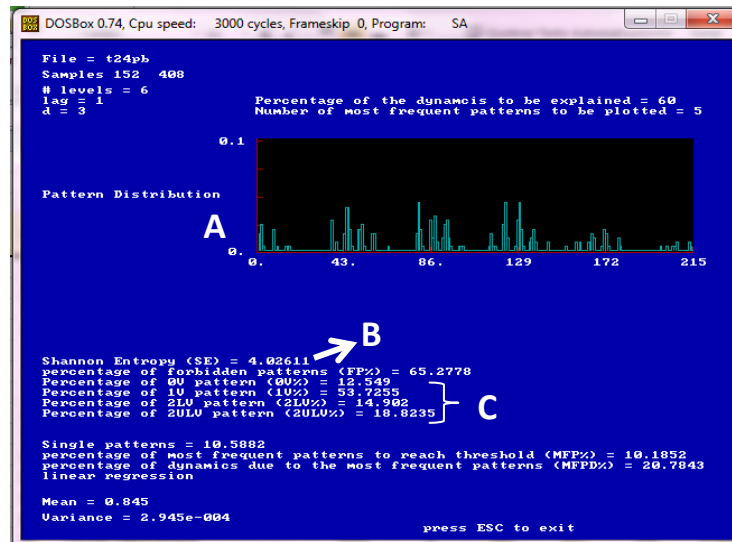


Figura 9. Distribuição dos padrões (A), valor da entropia de Shannon (B) e dos índices da análise simbólica (C). Programa desenvolvido pelo Prof. Dr. Alberto Porta da Universidade de Milão, Itália.

### *Entropia Condicional*

De acordo com Porta et al. (2007a) entropia condicional (EC) mede a quantidade de informação transportada pela amostra mais recente dos padrões que não podem ser derivados de uma sequência de  $L$  valores passados. EC é avaliada como índice de complexidade (IC). Este índice foi normalizado pela entropia de Shannon dos iRR para obter o IC normalizado (ICN) que expressa a complexidade em termos de unidades adimensionais. Este índice varia de 0 (informação nula) a 1 (máximo de informação). Quanto maior ambos os índices, maior a complexidade e menor a regularidade.

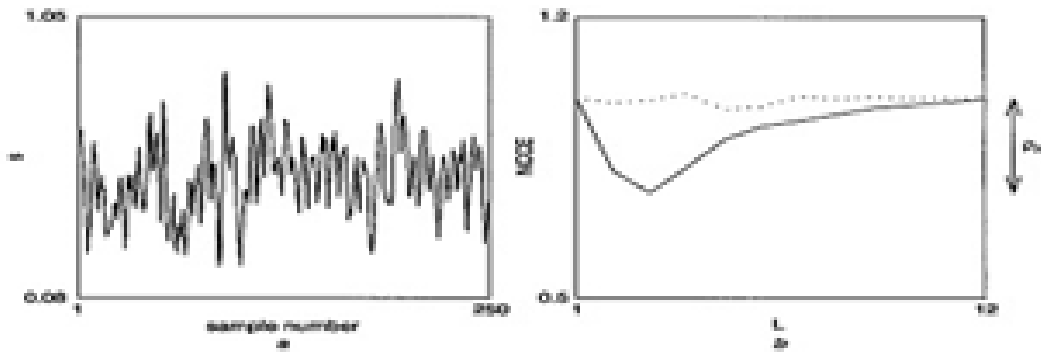


Figura 10. Ilustração: Exemplo da análise de regularidade realizada em uma série dos iRR. (a) série dos iRR; (b) índice de complexidade normalizado (ICN). Adaptado de Porta et al. (2000b) *Medical & Biological Engineering & Computing*.

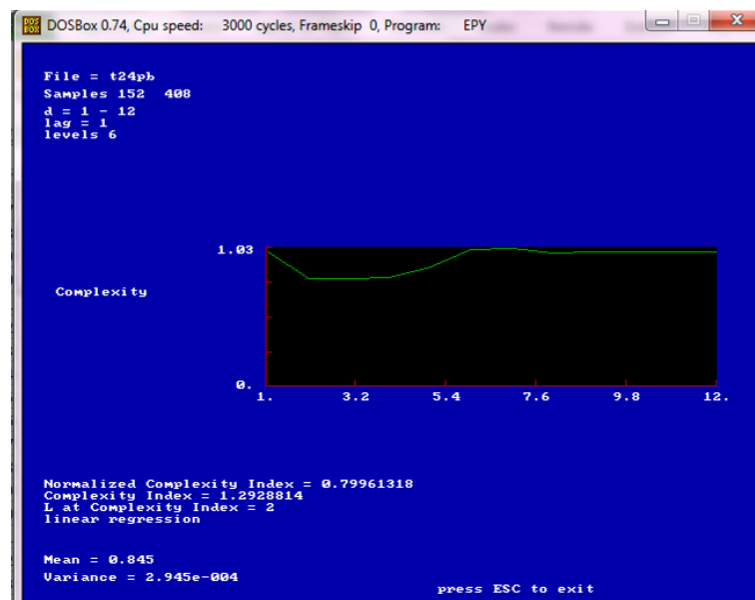


Figura 11. Análise da VFC por meio da entropia condicional utilizando programa desenvolvido pelo Prof. Dr. Alberto Porta da Universidade de Milão, Itália.

### Análise estatística

O teste de normalidade Shapiro-Wilk foi utilizado para identificar distribuição dos dados. Posteriormente foram utilizados Teste t para as variáveis que apresentaram distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para as variáveis que não apresentaram distribuição normal. Foi utilizado ANOVA a dois critérios para analisar as variáveis



considerando o efeito do grupo, o efeito da posição e interação entre eles por meio do pós hoc Holm-Sidak. Para análise de correlação entre as variáveis foram utilizados os testes de correlação de Pearson e de Spearman. Foi considerado nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ). Os dados foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. Utilizou-se o software Sigma Plot para Windows versão 11.00 para análise dos dados.

### 3.3 RESULTADOS

Os dados da tabela 1 foram apresentados para caracterizar a amostra estudada. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para idade, características antropométricas e porcentagem de gordura corporal total. O DM foi constituído de sujeitos sem NAC. Ambos os grupos apresentaram classificação aeróbia fraca segundo a *American Heart Association* (27), apesar da diferença estatisticamente significativa entre os grupos para o  $VO_2$  pico corrigido pela massa corporal. Quanto aos exames laboratoriais, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para HbA1c e glicemia média estimada ( $p < 0,001$ ), resultado esperado uma vez que esses exames geralmente apresentam-se alterados em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (tabela 1) (COMMITTEE TIE, 2009).

O DM utilizava medicação para o controle do diabetes (hipoglicemiantes orais e/ou insulina). Além dessas medicações, DM também utilizavam anti-hipertensivos, hipolipemiante, sertralina, benzodiazepínicos (tabela 1).

---

---

**Tabela 1** Características dos grupos avaliados

Características	DM	GC	<i>P valor</i>
Idade (anos)	50,94 ± 6,24	49,25 ± 8,01	0,345
Massa corporal (Kg)	85,43 ± 14,45	77,61 ± 7,33	0,057
Estatura (m)	1,74 ± 0,10	1,73 ± 0,07	0,823
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,25 ± 4,49	25,84 ± 1,60	0,062
Porcentagem de gordura corporal total	24,85 ± 6,53	22,70 ± 3,03	0,384
VO <sub>2</sub> pico (mL/min)	1640,93 ± 342,74	1858,31 ± 252,41	0,053
VO <sub>2</sub> pico (mL/Kg/min)	19,10 ± 3,04	24,24 ± 3,24	<0,001*
<b>Exames Laboratoriais</b>			
PCR (mg/dL)	1,19 ± 1,59	0,67 ± 0,68	0,874
HbA1c (%)	8,16 ± 1,16	5,83 ± 0,30	<0,001*
Glicemia média estimada (mg/dL)	186,81 ± 33,31	120,06 ± 8,32	<0,001*
Colesterol Total (mg/dL)	187,25 ± 21,65	198,20 ± 42,24	0,635
HDL-Colesterol (mg/dL)	45,38 ± 11,15	44,67 ± 11,25	0,573
LDL-Colesterol (mg/dL)	107,75 ± 25,33	120,13 ± 33,50	0,253
VLDL-Colesterol (mg/dL)	33,06 ± 18,92	29,40 ± 16,95	0,452
Triglicérides (mg/dL)	166,88 ± 95,01	148,07 ± 84,25	0,093
<b>Fatores de risco</b>			
Hipertensão	2 (12,5%)	-	-
Obesidade	5 (31,25%)	-	-
Dislipidemia	7 (43,75%)	9 (56,25%)	-
<b>Medicamentos</b>			
Hipoglicemiantes orais	8 (50%)	-	-
Insulina	4 (25%)	-	-
Hipoglicemiantes orais + Insulina	4 (25%)	-	-
Anti-hipertensivo	5 (31,25%)	-	-
- Inibidor de ECA	1 (6,25%)	-	-
- Bloqueador do canal de cálcio (amlodipina)	1 (6,25%)	-	-
- Antagonista do receptor de angiotensina II	2 (12,5%)	-	-
- Hidroclorotiazida	1 (6,25%)	-	-
- Clonidina	1 (6,25%)	-	-
Hipolipemiante	2 (12,5%)	3 (18,75%)	-
Sertralina	1 (6,25%)	-	-
Benzodiazepínicos	1 (6,25%)	-	-
<b>Deep breathing test</b>			
E/I	1,27 ± 0,20	-	-
ΔIE	18,53 ± 14,94	-	-

Os dados estão apresentados em média ± desvio padrão. DM=grupo diabetes mellitus tipo 2; GC=grupo controle; IMC=índice de massa corpórea; ICQ= índice cintura/quadril; VO<sub>2</sub> pico=consumo de oxigênio no pico do esforço físico; PCR=proteína C-reativa; HbA1c=hemoglobina glicada; inibidor de ECA=medicamento inibidor da enzima conversora de angiotensina; \*p<0,05.

A FC de repouso foi maior enquanto que a média dos iRR foi menor no DM comparativamente ao GC, independentemente da posição. Ambos os grupos respondem a manobra postural ativa com aumento da FC e redução da média dos iRR, ou seja, essas variáveis apresentam efeito do grupo e da posição. Os grupos foram diferentes para variância dos iRR independente da postura, sendo que DM apresenta menor valor do que o GC em ambas posições (Tabela 2).

Com relação à análise espectral (linear) observou-se interação entre efeito do grupo e da posição para as variáveis BFun e AFun, sendo que somente o GC respondeu a manobra de mudança postural ativa com aumento significativo da BFun e redução da AFun. Enquanto que a relação BF/AF houve somente efeito da posição, ou seja, independentemente de se ter, ou não diabetes, com a mudança postural há um aumento desta relação indicando uma maior modulação simpática em resposta à manobra (Tabela 2). No que diz respeito à entropia de Shannon, houve efeito tanto do grupo como da posição. A mudança postural ativa levou a redução dos valores dessa entropia em ambos os grupos, e DM apresentou menor valor que o GC independentemente da posição. Já os índices da entropia condicional (IC e ICN) apresentaram efeito apenas da posição ( $p < 0,05$ ), ou seja, ambos os grupos apresentaram redução de seus valores na transição do supino para a posição ortostática (Tabela 2).

Quanto aos índices da análise simbólica, houve efeito tanto do grupo quanto da posição sobre 0V%, sendo que a manobra postural ativa levou ao aumento desse índice para ambos os grupos. Além disso, o DM apresentou maiores valores em ambas posições quando comparado com o GC. Houve efeito apenas do grupo sobre o índice 1V%, sendo que o DM apresentou menores valores do que o GC. Já os índices 2LV% e 2ULV% sofreram apenas efeito da posição, que mostra que independentemente do grupo há alteração desses índices com a mudança postural ativa (Tabela 2).

---

**Tabela 2** Pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg), frequência cardíaca (bpm) e índices da análise linear e não linear da VFC.

Variáveis	GDM2		GC		Grupo	<i>P</i> valor	
	Supino	Ortostático	Supino	Ortostático		Posição	Interação
PAS (mmHg)	135 ± 16,43	128,75 ± 15,97	129,06 ± 8,98	122,19 ± 10,95	0,068	0,056	0,926
PAD (mmHg)	86,25 ± 12,04	82,81 ± 10,95	82,19 ± 7,95	76,44 ± 20,34	0,131	0,182	0,735
FC (bpm)	71,85 ± 8,75	80,98 ± 9,30	64,61 ± 8,19	77,96 ± 11,38	0,034*	<0,001*	0,377
Média dos iRR (ms)	847,31 ± 108,48	751,63 ± 100,97	942,50 ± 118,14	786,13 ± 123,19	0,025*	<0,001*	0,287
VAR (ms <sup>2</sup> )	478,86 ± 325,44	321,38 ± 193,90	1081,69 ± 783,10	885,72 ± 605,27	<0,001*	0,187	0,885
Análise Espectral							
BFun	66,51 ± 20,65 <sup>‡</sup>	77,72 ± 14,65	50,59 ± 19,86 <sup>†</sup>	81,03 ± 9,83	0,139	<0,001*	0,026*
AFun	30,94 ± 20,74 <sup>‡</sup>	19,22 ± 14,11	48,68 ± 20,20 <sup>†</sup>	16,90 ± 9,48	0,071	<0,001*	0,020*
BF/AF	3,57 ± 2,77	6,33 ± 3,78	1,36 ± 0,89	6,54 ± 3,48	0,180	<0,001*	0,107
Entropia de Shannon	3,38 ± 0,40	3,23 ± 0,35	3,61 ± 0,39	3,38 ± 0,31	0,047*	0,044*	0,686
Entropia condicional							
IC	1,03 ± 0,17	0,91 ± 0,16	1,09 ± 0,17	0,97 ± 0,14	0,136	0,003*	0,987
ICN	0,71 ± 0,10	0,60 ± 0,11	0,74 ± 0,07	0,64 ± 0,08	0,141	<0,001*	0,947
Análise simbólica							
0V%	27,79 ± 13,27	37,84 ± 12,97	19,22 ± 8,91	32,38 ± 10,72	0,019*	<0,001*	0,594
1V%	46,59 ± 6,05	45,39 ± 5,73	51,23 ± 4,45	48,09 ± 4,64	0,007*	0,104	0,465
2LV%	9,98 ± 7,94	5,44 ± 4,97	11,00 ± 4,70	9,53 ± 5,16	0,085	0,044*	0,298
2ULV%	15,64 ± 10,04	11,32 ± 8,65	18,55 ± 7,80	10,00 ± 4,88	0,694	0,002*	0,297

Os dados estão apresentados em média ± desvio padrão. GDM2=grupo diabetes mellitus tipo 2; GC=grupo controle; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; FC=frequência cardíaca; iRR=intervalo entre ondas R; VAR=variância dos iRR; BF(ms<sup>2</sup>)=baixa frequência em valores absolutos; BFun=baixa frequência em unidades normalizadas; AF(ms<sup>2</sup>)=alta frequência em valores absolutos; AFun=alta frequência em unidades normalizadas; BF/AF=razão entre baixa e alta frequência; IC=índice de complexidade; ICN=índice de complexidade normalizada; \**p*<0.05; † diferença estatisticamente significativa entre as posições supina e ortostática; ‡ diferença estatisticamente significativa entre os grupos na posição supina.

A tabela 3 mostra moderada correlação entre BFun e AFun com NCI e CI na posição supina, enquanto que o GC houve forte correlação de BFun e AFun com ICN e moderada com o IC na posição ortostática, sendo que BFun apresenta correlação negativa para ambos os grupos, ou seja, quanto maior o valor de BFun menor a complexidade dos iRR.

**Table 3** Correlação entre os índices da entropia condicional e da análise simbólica para o grupo diabético e controle na posição supina e ortostática.

Correlações	GDM2			GC		
	ES	ICN	IC	ES	ICN	IC
<b>Supino</b>						
BFun	r = -0,362 p = 0,163	r = -0,606 p = 0,012*	r = -0,541 p = 0,029*	r = -0,061 p = 0,814	r = -0,265 p = 0,314	r = 0,008 p = 0,969
AFun	r = 0,338 p = 0,194	r = 0,618 p = 0,01*	r = 0,559 p = 0,024*	r = 0,079 p = 0,763	r = 0,279 p = 0,287	r = 0,0147 p = 0,952
0V%	r = -0,893 p < 0,001*	r = -0,687 p = 0,003*	r = -0,820 p < 0,001*	r = -0,769 p < 0,001*	r = -0,819 p < 0,001*	r = -0,790 p < 0,001*
1V%	r = 0,283 p = 0,282	r = 0,045 p = 0,856	r = 0,244 p = 0,354	r = -0,123 p = 0,650	r = -0,280 p = 0,293	r = -0,209 p = 0,438
2LV%	r = 0,788 p < 0,001*	r = 0,296 p = 0,257	r = 0,468 p = 0,06	r = 0,701 p = 0,002*	r = 0,463 p = 0,071	r = 0,655 p = 0,006*
2ULV%	r = 0,505 p = 0,044*	r = 0,909 p < 0,001*	r = 0,811 p < 0,001*	r = 0,526 p = 0,036*	r = 0,816 p < 0,001*	r = 0,627 p = 0,009*
<b>Ortostático</b>						
BFun	r = -0,129 p = 0,625	r = -0,232 p = 0,378	r = 0,338 p = 0,194	r = -0,482 p = 0,056	r = -0,841 p < 0,001*	r = -0,576 p = 0,019*
AFun	r = 0,135 p = 0,609	r = 0,232 p = 0,378	r = 0,341 p = 0,190	r = 0,450 p = 0,077	r = 0,779 p < 0,001*	r = 0,544 p = 0,028*
0V%	r = -0,936 p < 0,001*	r = -0,632 p = 0,008*	r = -0,726 p < 0,001*	r = -0,880 p < 0,001*	r = -0,803 p < 0,001*	r = -0,878 p < 0,001*
1V%	r = 0,127 p = 0,640	r = 0,160 p = 0,554	r = 0,127 p = 0,640	r = 0,386 p = 0,140	r = 0,350 p = 0,185	r = 0,343 p = 0,193
2LV%	r = 0,477 p = 0,060	r = 0,497 p = 0,048*	r = 0,525 p = 0,036*	r = 0,818 p < 0,001*	r = 0,520 p = 0,039*	r = 0,744 p < 0,001*
2ULV%	r = 0,604 p = 0,013*	r = 0,506 p = 0,044*	r = 0,632 p = 0,008*	r = 0,701 p = 0,002*	r = 0,882 p < 0,001*	r = 0,816 p < 0,001*

GDM2=grupo diabetes mellitus tipo 2; GC=grupo controle; índices da análise simbólica (0V%, 1V%, 2LV% and 2ULV%); IC=índice de complexidade; ICN=índice de complexidade normalizada. \*p<0.05

Houve forte correlação negativa e significativa entre 0V% com ES e os índices IC e ICN nas posições supina e ortostática para ambos os grupos. Já para o índice 2ULV% houve forte correlação positiva, isto é, quanto maior o valor de 2ULV% maior

a complexidade dos iRR, com ICN e IC na posição supina para DM e em ambas as posições para o GC. O índice 2ULV% apresentou moderada correlação positiva com a ES independente da posição no DM e para o GC na posição supina (Tabela 3).

Além disso, pode-se observar que o 2LV% apresentou forte correlação positiva e significativa com ES e IC para o GC em ambas as posições e fraca com ICN na posição ortostática. Já o DM apresentou para o 2LV% forte correlação positiva e significativa com ES na posição supina e fraca com ICN e IC na posição ortostática. Não houve correlação entre 1V% e índices de complexidade.

### **3.4 DISCUSSÃO**

Os principais achados do presente estudo foram: (1) O DM apresentou maior modulação simpática que o GC na posição supina para BFun; (2) O DM não apresentou respostas significativas à manobra postural ativa para as variáveis BFun e AFun; (3) O índice 0V% possibilitou diferenciar os grupos independente da posição, sendo que o DM apresentou maiores valores que o GC; (4) A complexidade observada pela ES possibilitou diferenciar os grupos independentemente da posição, o que não ocorreu com a entropia condicional, entretanto em ambas entropias foi possível observar redução dos valores com a mudança postural. (5) O DM apresenta menor complexidade observada pela ES que pode estar relacionada ao aumento da modulação simpática (0V%).

#### **Efeito do diabetes**

O DM apresentou na posição supina maior valor de FC de repouso do que o GC. Achados similares foram observados por Rolim et al. (2008) que atribuíram os maiores valores da FC na posição supina em sujeitos com diabetes à disfunção parassimpática.

---

Além disso, esses autores ainda afirmam que o nervo vago sofre lesões primariamente e isso permite maior atuação do simpático no coração elevando a FC de repouso (ROLIM et al., 2008). Com a metodologia não invasiva utilizada no presente estudo, não nos permite inferir sobre a atividade do sistema nervoso autonômico na resposta da FC de repouso. Por outro lado, a partir da análise espectral, o DM apresentou maior valor de BFun e menores valores de variância dos iRR e de AFun, o que sugere uma predominância da modulação simpática com redução da modulação parassimpática (TASK FORCE, 1996; GUZZETTI et al., 2005) quando comparado com o GC, na posição supina.

No que se refere à análise simbólica, houve efeito do grupo, sendo que o DM apresentou maior valor de 0V% do que GC, demonstrando que indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 apresenta um aumento da modulação simpática independente da posição adotada. Além disso, o DM apresentou menor valor de 1V% do que o GC, independente da posição. Como esse índice da análise simbólica reflete simultaneamente oscilações de alta e baixa frequência (AF e BF) (PORTA et al., 2001), provavelmente sua redução pode ser devida ao parassimpático, que pode apresentar-se reduzido em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 devido a uma possível disfunção vagal (EWING et al., 1981).

Javorka et al. (2008), que avaliaram curtos registros da VFC de supino de jovens com diabetes mellitus tipo 1, os autores encontraram redução da AF em valores absolutos e do índice 2LV% com diferença estatisticamente significativa quando comparado com o grupo controle. Esses índices foram associados com a modulação vagal (TASK FORCE, 1996; PORTA et al., 2007; GUZZETTI et al., 2005). Diferentemente desse estudo, na presente investigação foi observado redução da modulação parassimpática em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 por meio apenas da AFun, porém não para os índices 2LV% e 2ULV%. Esses resultados podem ser

---

devido à redução da modulação parassimpática com o processo de envelhecimento, como observado no estudo de Takahashi et al. (2011) pela redução dos índices 2LV% e 2ULV% no grupo de sujeitos idosos quando comparado a jovens. Como no presente estudo ambos os grupos eram constituídos de adultos de meia-idade, talvez o efeito do envelhecimento na VFC dos grupos sobressaiu ao efeito do DM2 não sendo possível observar diferença estatisticamente significativa para esses índices da análise simbólica. Além disso, a possível explicação para a diferença entre os grupos para AFun e não para os índices 2LV% e 2ULV% no presente estudo, pode ser devido a diferença que há entre as análises espectral e simbólica, pois os componentes da análise espectral foram propostos sob a hipótese de que o aumento da modulação simpática ocorre de forma simultânea com a diminuição da modulação parassimpática, isto é, com alterações recíprocas. Enquanto que a análise simbólica detecta mudanças não recíprocas ou de diferentes magnitudes da modulação simpática e parassimpática, pela estratificação dos seus índices em 0V%, 1V%, 2LV% e 2ULV%, cuja soma deve ser igual a 100% (PORTA et al., 2007a).

A entropia de Shannon (ES) quantifica os graus de complexidade da distribuição dos padrões das séries temporais. Esses padrões podem estar ausentes ou pouco frequentes determinando uma menor complexidade (TAKAHASHI et al., 2011). No presente estudo, os valores de ES apresentaram-se reduzidos para o DM quando comparado com o GC, independentemente da posição em que se encontravam, o que mostra que o DM apresenta menor complexidade nas distribuições de padrões que o GC. Sendo assim, a presença de diabetes leva a ocorrência de uma menor quantidade de padrões, no entanto estes são mais recorrentes quando em comparação ao grupo controle. No entanto, é interessante notar que a forma com que estes padrões se

---



relacionam, ou seja, a sequência com que se organizam não é afetada pela presença de DM2, como demonstra a entropia condicional.

Por outro lado, ressalta-se que embora o DM do presente estudo não apresente indivíduos com neuropatia autonômica, medidas da complexidade da VFC, como a ES, pode prover informações diagnósticas adicionais relativas à disfunção autonômica subclínica, uma vez que esse grupo apresentou menor ES que o GC.

### **Efeito da mudança postural**

No presente estudo ambos os grupos apresentaram redução da média dos iRR com a mudança postural ativa. Resultado semelhante foi observado por Perseguini et al. (2011) em homens saudáveis com a mudança postural.

A razão BF/AF, que reflete balanço simpato-vagal, e o índice BFun que reflete predominantemente a modulação simpática cardíaca (TASK FORCE, 1996), aumentaram em decorrência da mudança postural, enquanto que AFun, que reflete a modulação vagal (TASK FORCE, 1996), reduziu para ambos os grupos.

A análise simbólica confirmou essa resposta pois houve aumento do 0V% e redução do 2LV% e 2ULV%, os quais refletem modulação simpática e parassimpática, respectivamente (PORTA et al., 2001; GUZZETTI et al., 2005; PORTA et al., 2007a). Essa resposta pode ser atribuída à redução do retorno venoso e conseqüentemente uma elevação da FC devido à regulação autonômica cardíaca (inibição da modulação vagal e estimulação da simpática), a qual é mediada pelos ajustes dos barorreceptores cardiopulmonares e arteriais com a mudança postural de supino para ortostático (LINDQVIST, 1990). No entanto, a análise espectral mostrou que o DM não apresentou resposta significativa da modulação do SNA à manobra postural ativa.

---

Em relação à análise da entropia de Shannon, ambos os grupos apresentaram redução da complexidade mostrada pela redução da distribuição dos padrões com a mudança postural. Esses achados são concordantes com o estudo de Porta et al. (2001) que avaliaram sujeitos saudáveis e observaram redução da entropia de Shannon durante o *tilt test*, e atribuíram essa resposta ao aumento da porcentagem de padrões ausentes. No estudo de Khandoker et al. (2009), foi observado que pacientes com diabetes tipo 2 com NAC apresentavam menor complexidade por meio da *Sample Entropy* comparativamente ao grupo com diabetes tipo 2 sem neuropatia. Essas respostas podem ter sido influenciadas pelo predomínio simpático que ocorreu na mudança postural, o qual foi evidenciado no presente estudo pelo índice 0V% independente da presença ou não de diabetes. Houve forte correlação negativa entre o índice 0V% e as entropias de Shannon e a condicional, mostrando que há redução da complexidade na presença do aumento da modulação simpática (PORTA et al., 2007a).

A entropia condicional é uma medida de complexidade da dinâmica entre um padrão e o próximo a esse (regularidade), sendo que quanto maior a regularidade, menor o valor dos índices da entropia condicional (CI e NCI) (PORTA et al., 2001). Takahashi et al. (2011) avaliaram dois grupos de sujeitos saudáveis na posição supina, um constituído por jovens e o outro por idosos, e observaram que o primeiro grupo apresentou maiores valores de CI e NCI do que o último, o que mostra uma maior regularidade dos padrões para os sujeitos idosos. Porta et al. (2000b), estudando jovens saudáveis, observaram aumento da regularidade da série temporal com o *tilt test* e atribuíram esse achado ao aumento da BF e redução da AF, os quais foram capazes de reduzir a complexidade dos iRR. No presente trabalho CI e NCI também apresentaram redução com a mudança postural em ambos os grupos, o que mostra uma maior regularidade da série temporal com a mudança ortostática, devido a predominância

---

simpática em resposta à manobra postural ativa que pode ser observada pelo índice 0V% e além da forte correlação negativa entre 0V% e ICN e IC para o GC e forte correlação negativa entre 0V% e IC e moderada entre 0V% e ICN para o DM.

### **3.5 Implicações clínicas**

Avaliação da VFC em indivíduos com diabetes é importante por mostrar a presença de disfunção autonômica cardíaca. O uso dessa medida na avaliação periódica desses pacientes pode auxiliar no diagnóstico precoce da NAC, o que permite intervenções e orientações, como o controle glicêmico, uma vez que está relacionado com a disfunção autonômica em diabéticos (DCCT, 1998), antes da instalação de maiores complicações (VINIK et al., 2003).

Pode-se observar também que a manobra postural ativa não foi capaz de gerar mudanças significativas na dinâmica da modulação simpática e parassimpática no DM. Isso pode ter ocorrido pelo fato do DM já partirem de valores aumentados dos índices relacionados ao simpático na condição de repouso supino o que possivelmente contribuiu para menor resposta do SNA à mudança postural. Além disso, os sujeitos do DM não apresentavam NAC, segundo os testes autonômicos utilizados no presente estudo. No entanto, com a avaliação da VFC antes e após a manobra postural ativa, que é um teste simples, de baixo custo e que pode ser realizado na beira do leito (PERSEGUINI et al., 2011), foi possível detectar que indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 não respondem adequadamente a manobra. Portanto, é possível a utilização dessa manobra na clínica para avaliação do SNA para identificar precocemente a disfunção autonômica em indivíduos com diabetes.

---

### **3.6 Limitações do estudo**

O número de indivíduos estudados em cada grupo foi pequeno devido à perda amostral durante o estudo (figura 1). No entanto, é notável que o número de indivíduos foi suficiente para detectar algumas diferenças importantes na VFC como descrito acima.

### **3.7 Conclusões**

O presente estudo mostrou que o diabetes mellitus tipo 2 pode levar a uma maior modulação simpática na posição supina, a qual pode estar relacionada com a menor complexidade da VFC nessa população. Além disso, os indivíduos com diabetes não apresentaram resposta do SNA no coração à manobra postural ativa para as variáveis que apresentaram interação (BFun e AFun), mostrando que a avaliação da VFC após essa manobra, que é simples e de baixo custo, pode ser utilizada na detecção precoce de disfunção autonômica cardíaca de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, juntamente com outros testes já estabelecidos na literatura.

### **Agradecimentos**

Não há conflitos de interesse relevante para este artigo. Este estudo teve apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Os autores agradecem a cardiologista Isabela Arruda Verzola Aniceto, aos pacientes e voluntários pela cooperação durante o estudo.

---

---

---

## 4 DESDOBRAMENTOS FUTUROS

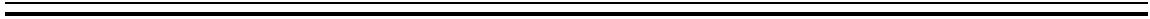
---

---

#### 4 DESDOBRAMENTOS FUTUROS

O presente estudo mostrou que indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 pode apresentar maior modulação simpática cardíaca na posição supina, e não apresentar resposta significativa do SNA à manobra postural ativa para as variáveis que apresentaram interação. Diante disso, no sentido de aprofundar ainda mais os resultados e conclusões do presente estudo espera-se para um próximo trabalho:

- Aumentar o número da amostra;
  - Estratificar o grupo de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 quanto ao controle glicêmico e avaliar a VFC nesses indivíduos.
  - Avaliar os voluntários longitudinalmente, refazendo as mesmas avaliações após um, dois e três anos da avaliação inicial.
- 
-



**REFERÊNCIAS**



---

---

**REFERÊNCIAS**

AKSELROD, S.; GORDON, D.; UBEL, F.A.; SHANNON, D.C.; BERGER, A.C.; COHEN, R.J. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. **Science**, v.213, p. 220-222, 1981.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Exercise testing and training of apparently health individuals: a handbook for physicians**. Dallas: American Heart Association, 1972.

BORGHI-SILVA, A.; Arena, R ; CASTELLO, V.; SIMÕES, R.P.; MARTINS, L.E.B.; CATAI, A.M.; COSTA, D. Aerobic exercise training improves autonomic nervous control in patients with COPD. **Respiratory Medicine**, v. 103, p. 1503-1510, 2009.

BORGHI-SILVA, A.; REIS, M; MENDES, R; PANTONI, C; SIMOES, R.P.; MARTINS, L; CATAI, A.M. Noninvasive ventilation acutely modifies heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients. **Respiratory Medicine**, v. 102, p. 1117-1123, 2008.

BUSE, J.B.; GINSBERG, H.N.; BAKRIS, G.L.; CLARK, N.G.; COSTA, F.; ECKEL, R.; FONSECA, V.; GERSTEIN, H.C.; GRUNDY, S.; NESTO, R.W.; PIGNONE, M.P.; PLUTZKY, J.; PORTE, D.; REDBERG, R.; STITZEL, K.F.; STONE, N.J. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. **Circulation**, v.115, p. 114-126, 2007.

CATAI, A.M.; CHACON-MIKAHIL, M.P.T.; MARTINELLI, F. S.; FORTI, V.A.M.; SILVA, E.; GOLFETTI, R.; MARTINS, L.E.B.; SZRAJER, J.S.; WANDERLEY, J. S.; LIMA-FILHO, E. C.; MILAN, L. A.; MARIN NETO, J. A.; MACIEL, B. C.; GALLO JÚNIOR, L. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 35, p. 741-752, 2002.

COMMITTEE TIE. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. **Diabetes Care**, v.32, p.1327-1334, 2009.

EWING, D.J.; CAMPBELL, I.W.; CLARKE, B.F. Heart rate changes in diabetes mellitus. **Lancet**, v.1, 183-186, 1981.

FELBER DIETRICH, D., ACKERMANN-LIEBRICH, U., SCHINDLER, C., BARTHELEMY, J.C., BRANDLI, O., GOLD, D.R., KNOPFLI, B., PROBST-HENSCH, N.M., ROCHE, F., TSCHOPP, J.M., VON ECKARDSTEIN, A., GASPOZ, J.M. Effect of physical activity on heart rate variability in normal weight, overweight and obese subjects: results from the SAPALDIA study. **Eur J Appl Physiol**, v.104, p.557-565, 2008.

---

---



---

---

FURLAN, R.; PORTA, A.; COSTA, F.; TANK, J.; BAKER, L.; SCHIAVI, R.; ROBERTSON, D.; MALLIANI, A.; MOSQUEDA-GARCIA, R. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. **Circulation**, v.101, p.886-892, 2000.

GODOY, M.F.; TAKAKURA, I.T.; CORREA, P.R. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. **Arq Ciênc Saúde**, v.12, n.4, p.167-71, 2005.

GOFF, D.C. JR.; GERSTEIN, H.C.; GINSBERG, H.N.; CUSHMAN, W.C.; MARGOLIS, K.L.; BYINGTON, R.P.; BUSE, J.B.; GENUTH, S.; PROBSTFIELD, J.L.; SIMONS-MORTON, D.G. Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. **Am J Cardiol**, v.99, p.4i-20i, 2007.

GROUP TDCaCTR. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). **Diabetologia**, v.41, p.416-423, 1998.

GUZZETTI, S.; BORRONI, E.; GARBELLI, P.E.; CERIANI, E.; DELLA BELLA, P.; MONTANO, N.; COGLIATI, C.; SOMERS, V.K.; MALLIANI, A.; PORTA, A. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. **Circulation**, v.112, p.465-470, 2005.

HAUTALA, A.J.; KARJALAINEN, J.; KIVINIEMI, A.M.; KINNUNEN, H.; MAKIKALLIO, T.H.; HUIKURI, H.V.; TULPPO, M.P. Physical activity and heart rate variability measured simultaneously during waking hours. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.298, p.H874-880, 2010.

HOWORKA, K.; PUMPRLA, J.; JIRKOVSKA, A.; LACIGOVA, S.; NOLAN, J. Modified orthostatic load for spectral analysis of short-term heart rate variability improves the sensitivity of autonomic dysfunction assessment. **J Diabetes Complications**, v.24, p.48-54, 2010.

JAVORKA, M.; TRUNKVALTEROVA, Z.; TONHAJZEROVA, I.; JAVORKOVA, J.; JAVORKA, K.; BAUMERT, M. Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus. **Clin Neurophysiol**, v.119, p.1071-1081, 2008.

KHANDOKER, A.H.; JELINEK, H.F.; PALANISWAMI, M. Identifying diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy by heart rate complexity analysis. **Biomed Eng Online** 8: 3, 2009.

LINDQVIST, A. Noninvasive methods to study autonomic nervous control of circulation. **Acta Physiol Scand Suppl**, v.588, p.1-107, 1990.

MACHADO, H.G.; SIMÕES, R.P.; MENDES, R.G.; CASTELLO, V.; DI THOMMAZO, L.; ALMEIDA, L.B.; LOPES, S.L.B.; CATAI, A.M.; BORGHI-SILVA, A. Cardiac autonomic modulation during progressive upper limb exercise by patients

---

---

---

---

with coronary artery disease. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, p. 1276-1284, 2011.

MÄKIKALLIO, T.H.; TAPANAINEN, J.M.; TULPPO, M.P.; HUIKURI, H.V. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. **Card Electrophysiol Rev**, v.6, n.3, p.250-255, 2002.

MALLIANI, A.; PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; CERUTTI, S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, v.84, p.482-492, 1991.

MARTINELLI, F.S.; CHACON-MIKAHIL, M.P.; MARTINS, L.E.; LIMA-FILHO, E.C.; GOLFETTI, R.; PASCHOAL, M.A.; GALLO-JUNIOR, L. Heart rate variability in athletes and nonathletes at rest and during head-up tilt. **Braz J Med Biol Res**, v.38, p.639-647, 2005.

MATSUSHIMA, R.; TANAKA, H.; TAMAI, H. Comparasion of the active standing test and head-up tilt test for diagnosis of syncope in childhood and adolescence. **Clin Auton Res**, v.14, p.376-384, 2004.

MELO, R.C.; SANTOS, M.D.B.; SILVA, E.; QUITÉRIO, R.J.; MORENO, M.A.; REIS, M.S.; VERZOLA, I.A.; MARTINS, L.E.B.; GALLO JR, L.; CATAI, A.M. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, p. 1331-1338, 2005.

MELO, R.C.; TAKAHASHI, A.C.M.; SILVA, E.; MARTINS, L.E.B.; CATAI, A.M. High eccentric strength training reduces the heart rate variability in healthy older men. **British Journal of Sports Medicine**, v. 42, p. 59-63, 2008.

MENDES, R.G.; PANTONI, C.B.; MARTINS, L.E.B; OLIVEIRA, L.; CATAI, A.M.; SILVA, A.B.E. Avaliação da modulação autonômica cardíaca de mulheres e homens idosos. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 16, p. 18-23, 2006.

MENDES, R.G.; SIMÕES, R.P.; COSTA, F.S.M.; PANTONI, C.B.F.; THOMMAZO, L.; LUZZI, S.; Neto, OA; CATAI, A.M.; ARENA, R.; BORGHI-SILVA, A. Left-ventricular function and autonomic cardiac adaptations after short-term in patient cardiac rehabilitation : A prospective clinical trial. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 43, p. 720-727, 2011.

MENDES, R.G.; SIMÕES, R.P.; COSTA, F.S.M.; PANTONI, C.B.F.; THOMMAZO, L.; LUZZI, S.; CATAI, A.M.; Arena, R.; BORGHI-SILVA, A. Short-term supervised inpatient physiotherapy exercise protocol improves cardiac autonomic function after coronary artery bypass garft surgery - a randomized controlled trial. **Disability and Rehabilitation**, v. 32, p. 1320-7, 2010.

MEZZANI, A.; AGOSTONI, P.; COHEN-SOLAL, A.; CORRÀ, U.; JEGIER, A.; KOUIDI, E.; MAZIC, S.; MEURIN, P.; PIEPOLI, M.; SIMON, A.; LAETHEM, C.V.; VANHEES, L. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section

---

---

of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v.16, p.249-267, 2009.

MONTANO, N.; PORTA, A.; COGLIATI, C.; COSTANTINO, G.; TOBALDINI, E.; CASALI, K.R.; IELLAMO, F. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. **Neurosci Biobehav Rev**, v.33, p.71-80, 2009.

NEVES, V.F.C.; SILVA DE SÁ, M.F.; GALLO, L JR; CATAI, A. M.; MARTINS, L. E.B.; PERPETUO, N. M.; SILVA, E. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, p. 491-499, 2007.

NEVES, V.R.; KIVINIEMI, A.M.; HAUTALA, A. J.; KARJALAINEN, J.; PIIRA, O.P. ; CATAI, A.M.; Mäkikallio, T.H.; HUIKURI, H. V.; Tulppo, M.P. Heart rate dynamics after exercise in cardiac patients with and without type 2 diabetes. **Frontiers in Physiology**, v. 2, p. 1-7, 2011.

NOVAIS, L.D.; SAKABE, D.I.; TACIRO, C.; MARTINS, L.E.B.; OLIVEIRA, L.; SILVA, E.; GALLO JR, L.; CATAI, A.M. Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Repouso de Homens Saudáveis, Sedentários e de Hipertensos e Coronariopatas em Treinamento Físico. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v. 8, n. 3, p. 207-213, 2004.

O'BRIEN, I.A.; O'HARE, P.; CORRALL, R.J. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. **Br Heart J**, v.55, p.348-354, 1986.

PANTONI, C.B.F.; REIS, M.S.; MARTINS, L.E.B. ; CATAI, A.M.; COSTA, D.; BORGHI-SILVA, A. Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso de repouso de pacientes idosos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, p. 35-41, 2007.

PANTONI, C.B.F.; THOMMAZO, L.; MENDES, R.G.; CATAI, A.M; LUZZI, S.; NETO, O.A.; BORGHI-SILVA, A. Effects of different levels of positive airway pressure on breathing pattern and heart rate variability after coronary artery bypass grafting surgery. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, p. 38-45, 2011.

PEREIRA, J.G.; FANHANI, H. R.; MARTINS, S. R.; HUSLMeyer, A. P. C. R.; TASCA, R. S.; SEIXAS, F. A. V. Estudo comparativo da assistência ao paciente portador de *diabetes mellitus* na rede pública de saúde, entre municípios do estado do Paraná – Brasil, nos anos de 2004 e 2005, **Revista Espaço para a Saúde**, v.10, n.1, p 07-15, dez. 2008.

PERSEGUINI, N.M.; TAKAHASHI, A.C.; REBELATTO, J.R.; SILVA, E.; BORGHI-SILVA, A.; PORTA, A.; MONTANO, N.; CATAI, A.M. Spectral and symbolic analysis of the effect of gender and postural change on cardiac autonomic modulation in healthy elderly subjects. **Braz J Med Biol Res**, v.44, p.29-37, 2011.

---

POANTA, L.; POROJAN, M.; DUMITRASCU, D.L. Heart rate variability and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. **Acta Diabetol**, v.48, p.191-196, 2011.

PORTA, A.; FAES, L.; MASE, M.; D'ADDIO, G.; PINNA, G.D.; MAESTRI, R.; MONTANO, N.; FURLAN, R.; GUZZETTI, S.; NOLLO, G.; MALLIANI, A. An integrated approach based on uniform quantization for the evaluation of complexity of short-term heart period variability: Application to 24 h Holter recordings in healthy and heart failure humans. **Chaos**, v.17, p.015117, 2007a.

PORTA, A.; GUZZETTI, S.; FURLAN, R.; GNECCHI-RUSCONE, T; MONTANO, N.; MALLIANI, A. Complexity and non linearity in short-term heart period variability: comparison of methods based on local non linear prediction. **IEEE Trans Biomed Eng**, v.54, p.94-106, 2007b.

PORTA, A.; GUZZETTI, S.; MONTANO, N.; FURLAN, R.; PAGANI, M.; MALLIANI, A.; CERUTTI, S. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. **IEEE Trans Biomed Eng**, v.48, p.1282-1291, 2001.

PORTA, A.; GUZZETTI, S.; MONTANO, N.; PAGANI, M.; SOMERS, V.; MALLIANI, A.; BASELLI, G.; CERUTTI, S. Information domain analysis of cardiovascular variability signals: evaluation of regularity, synchronisation and coordination. **Med Biol Eng Comput**, v.38, p.180-188, 2000b.

PORTA, A.; TOBALDINI, E.; GUZZETTI, S.; FURLAN, R.; MONTANO, N.; GNECCHI-RUSCONE, T. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.293, p.H702-708, 2007c.

PORTA, A.; BASELLI, G.; GUZZETTI, S.; PAGANI, M.; MALLIANI, A.; CERUTTI, S. Prediction of short cardiovascular variability signals based on conditional distribution. **IEEE Trans Biomed Eng**, v.47, p.1555-1564, 2000a.

QUITÉRIO, R.J.; MELLO, R.C.; TAKAHASHI, A.C.M.; SILVA, E.; CATAI, A.M. Análise Temporal do controle autonômico da frequência cardíaca de homens idosos com diferentes capacidade aeróbias: estudo de 3 casos. **Revista HISPECI & LEMA**, v. 9, p. 92-95, 2006.

REIS, M. S. ; DEUS, A. P. ; SIMÕES, R.P.; Aniceto, I.A.V. ; CATAI, A.M.; BORGHI-SILVA, A. Controle autonômico da frequência cardíaca de pacientes com doenças cardiorrespiratórias crônicas e indivíduos saudáveis em repouso e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 14, p. 369-375, 2009.

REIS, M.S.; SAMPAIO, L.M.M.; LACERDA, D.; DE OLIVEIRA, L.V.F.; PEREIRA, G.B.; PANTONI, C. B. F.; THOMMAZO, L.; CATAI, A.M.; BORGHI-SILVA, A. Acute effects of different levels of continuous positive airway pressure on cardiac autonomic modulation in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. **Archives of Medical Science**, v. 6, p. 719-727, 2010.

---

REIS, M.S.; MORENO, M.A.; SAKABE, D.I.; CATAI, A.M.; SILVA, E. Análise da Modulação da Frequência Cardíaca em homens sedentários jovens e de meia idade.. **Fisioterapia em Movimento**, v. 18, n. 2, p. 11-18, 2005.

ROLIM, L.C.; SA, J.R.; CHACRA, A.R.; DIB, S.A. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. **Arq Bras Cardiol**, v.90, p.24-31, 2008.

SANKAKO, A.N.; MUCARI, A.C.B.; CATAI, A.M.; MELO, R.C.; SILVA, E.; MILAN, L.A.; BORGHI-SILVA, A.; CATAI, A.M. Avaliação do limiar de anaerobiose obtido pela resposta da frequência cardíaca e análise da sua variabilidade cardíaca e análise da sua variabilidade em protocolo de exercício físico dinâmico descontínuo em esteira rolante, em pacientes portadores de fator de risco e/ou doença cardiovascular instalada: estudo de 2 casos. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 11, p. 13-22, 2006.

SANTOS, M.D.B.; MELO, R.C.; NEVES, V.R.; HISS, F.C.; VERZOLA, R.M.M.; SILVA, E.; BORGHI-SILVA, A.; MONTANO, N.; Porta, A.; CATAI, A.M. Effects of Progressive Exercise during Phase I Cardiac Rehabilitation on the Heart Rate Variability of Patients with Acute Myocardial Infarction. **Disability and Rehabilitation**, v. 33, p. 835-842, 2011.

SANTOS, M.D.B.; SILVA, E.; SAKABE, D.I.; MARÃES, V.R.F.S.; OLIVEIRA, L.; MORAES, F.R.; TAKAHASHI, A.C.M.; GALLO JÚNIOR, L.; CATAI, A.M. Estudo da Arritmia Sinusal Respiratória e da variabilidade da Frequência Cardíaca de Homens Jovens e de Meia Idade. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, São Paulo, v. 13, n. 3, p. 15-26, 2003.

SIMÕES, R.P.; MENDES, R. G.; CASTELLO, V.; MACHADO, H.G.; ALMEIDA, L.B.; BALDISSERA, W.; CATAI, A.M.; ARENA, R.; BORGHI-SILVA, A. Heart Rate Variability and Blood Lactate Threshold Interaction during Progressive Resistance Exercise in Healthy Older Men. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 24, p. 1313-1320, 2010.

SUCHARITA, S.; BANTWAL, G.; IDICULLA, J.; AYYAR, V.; VAZ, M. Autonomic nervous system function in type 2 diabetes using conventional clinical autonomic tests, heart rate and blood pressure variability measures. **Indian J Endocrinol Metab**, v.15, p.198-203, 2011.

SZTAJZEL, J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*, v.134, p.514-522, 2004.

TAKAHASHI, A.C.; PORTA, A.; MELO, R.C.; QUITERIO, R.J.; SILVA, E.; BORGHI-SILVA, A.; TOBALDINI, E.; MONTANO, N.; CATAI, A.M. Aging reduces complexity of heart rate variability assessed by conditional entropy and symbolic analysis. **Intern Emerg Med**, 2011.

TAKAHASHI, A.C.M. ; NOVAIS, L.D.; SILVA, E.; OLIVEIRA, L.; MILAN, L.A.; DAREZZO, F.; CATAI, A.M. Avaliação do controle autonômico da frequência cardíaca e determinação do limiar de anaerobiose em homens saudáveis e

---

coronariopatas. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos - SP, v. 9, n. 2, p. 157-164, 2005.

TAKAHASHI, A.C.M.; QUITÉRIO, R.J.; MELO, R.C.; SILVA, E.; CATAI, A.M. The effect of eccentric strength training on heart rate and on its variability during isometric exercise in healthy older men. **European Journal of Applied Physiology**, v. 105, p. 315-323, 2009.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**, v.93, p.1043-1065, 1996.

THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care** 26 Suppl v.1, p.S5-20, 2003.

TULPPO, M.P.; HUGHSON, R.L.; MAKIKALLIO, T.H.; AIRAKSINEN, K.E.; SEPPANEN, T.; HUIKURI, H.V. Effects of exercise and passive head-up tilt on fractal and complexity properties of heart rate dynamics. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.280, p.H1081-1087, 2001.

VANDERLEI, L.C.; SILVA, R.A.; PASTRE, C.M.; AZEVEDO, F.M.; GODOY, M.F. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. **Braz J Med Biol Res**, v.41, p.854-859, 2008.

VINIK, A.I.; MASER, R.E.; MITCHELL, B.D.; FREEMAN, R. Diabetic autonomic neuropathy. **Diabetes Care**, v.26, p.1553-1579, 2003.

WASSERMAN, K.; HANSEN, J.E.; SUE, D.Y.; STRINGER, W.W.; WHIPP, B.J. **Principles of Exercise Testing and Interpretation**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

WHO. Equity, social determinants and public health programmes. In: **Diabetes: equity and social determinants**, p.77-94, 2010

ZUTTIN, R.S.; MORENO, M.A.; CÉSAR, M.C.; MARTINS, L.E.B.; CATAI, A.M.; SILVA, E. Evaluation of autonomic heart rate modulation among sedentary young men, in seated and supine postures. **Rev Bras Fisioter**, v.12, p.7-12, 2008.

---



**APÊNDICE**  
**(Artigo submetido à Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical)**



Elsevier Editorial System(tm) for Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical  
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: INFLUENCE OF ACTIVE POSTURAL MANEUVER AND TYPE 2 DIABETES ON HEART RATE  
VARIABILITY IN MIDDLE-AGED MEN

Article Type: Full Length Article

Keywords: heart rate variability; spectral analysis; symbolic analysis; Shannon entropy; conditional  
entropy; Type 2 diabetes.

Corresponding Author: Dr. Aparecida Maria Catai, PhD

Corresponding Author's Institution: Federal University of São Carlos

First Author: Silvia Moura, PT

Order of Authors: Silvia Moura, PT; Anielle Takahashi, PhD; Cristina Francisco, PT; Sérgio Lopes, MD,  
PhD; Adriano Del Vale, MD; Audrey Borghi-Silva, PhD; Angela Leal, MD, PhD; Nicola Montano, MD, PhD;  
Alberto Porta, PhD; Aparecida Maria Catai, PhD

Abstract: OBJECTIVE - Evaluate the heart rate variability (HRV) of individuals with Type 2 diabetes, in  
the supine and in response to active postural maneuver from the supine to orthostatic position, by  
means of linear and non linear analysis and correlate these data.

RESEARCH DESIGN AND METHODS - Sixteen men with type 2 diabetes (DM) and sixteen control  
subjects (CG), age-range from 40 to 65 year were studied. The R-R intervals were recorded with a Polar  
RS800CX for 10 minutes in supine and 10 minutes in the orthostatic position. We assessed HRV using  
spectral (LFnu, HFnu and LF/HF), symbolic (0V%, 1V%, 2LV% and 2ULV%) analysis, Shannon (SE) and  
conditional entropy (complexity Index - CI and Normalized Complexity Index- NCI).

RESULTS - The DM presented higher sympathetic modulation (LFnu) in the supine position than the  
CG. In active postural maneuver for the variables LFnu and HFnu, DM showed no significant responses.  
Irrespective of position DM presented lower complexity than CG for SE. The same did not occur with  
conditional entropy, however, in both groups a reduction in values of entropies was observed with  
postural change. The reduction in complexity observed by SE was related to an increase in sympathetic  
modulation (0V%).

CONCLUSION - Our study showed that DM had higher sympathetic modulation in the supine position,  
which may be related to less complexity of HRV in this population. In addition, DM did not present the  
expected response of the autonomic nervous system to active postural maneuver for the variables  
LFnu and HFnu.

Suggested Reviewers: Rubens Fazan  
rfazan@usp.br

Mikko Tulppo  
Mikko.Tulppo@Verve.fi

Raffaello Furlan  
raffaello.furlan@unimi.it

---

---



Jens Jordan  
jordan.jens@mh-hannover.de

Ross Arena  
raarena@vcu.edu

Opposed Reviewers:

Cover Letter

Brazil, February 14, 2012.

Dear Dr. G. Burnstock,  
Editor-in-Chief of Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical

Please find enclosed our paper entitled “**Influence of active postural maneuver and type 2 diabetes on heart rate variability in middle-aged men**” to be considered for possible publication on Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. I believe the theme of this article is consistent with the policy of your journal.

Autonomic dysfunction is very common in patients with diabetes. In the present research we evaluated linear and nonlinear analysis of heart rate variability in patients with type 2 diabetes in resting supine and during active postural maneuver.

Our study showed that individuals with type 2 diabetes (DM) had higher sympathetic modulation in the supine position, which may be related to less complexity of HRV in this population. In addition, DM did not present the expected response of the autonomic nervous system to active postural maneuver.

We believe that the paper brings contribution in the field of diabetes assessment, mainly in relation to the nonlinear analysis of heart rate variability during active postural maneuver, which is simple and low cost, and could help detection of cardiac autonomic dysfunction, in conjunction with other tests that have been established in the literature

This article has not been submitted or published by another journal and it was conducted according with the Declaration of Helsinki.

Yours sincerely,

Aparecida Maria Catai, PhD  
Cardiovascular Physiotherapy Laboratory, Nucleus of Research in Physical Exercise, Physiotherapy Department, Federal University of São Carlos  
Via Washington Luis, km 235  
13565-905 São Carlos, SP, Brazil  
Phone: +55 16 3351 8705, Fax: +55 16 3361 2081  
e-mail: [mcatai@ufscar.br](mailto:mcatai@ufscar.br)

---

Permission Note

São Carlos, February 14, 2012.

Dear Dr. Burnstock  
Editor-in-Chief of *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*

The authors grant the editorial staff of **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical** the permission to reproduce all material sent by the submission process of the article entitled “**Influence of active postural maneuver and type 2 diabetes on heart rate variability in middle-aged men**”. All authors have read and approved the manuscript and transfer the copyright to the publisher upon the occasion of acceptance of the manuscript.

Sincerely yours,

Aparecida Maria Catai, PhD

Cardiovascular Physiotherapy Laboratory, Nucleus of Research in Physical Exercise,  
Physiotherapy Department, Federal University of São Carlos  
Via Washington Luís, km 235  
13565-905 São Carlos, SP, Brazil  
Phone: +55 16 3351 8705, Fax: +55 16 3361 2081  
e-mail: [mcatai@ufscar.br](mailto:mcatai@ufscar.br)

---

## Title page

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

**INFLUENCE OF ACTIVE POSTURAL MANEUVER AND TYPE 2 DIABETES  
ON HEART RATE VARIABILITY IN MIDDLE-AGED MEN**

Sílvia C. G. Moura<sup>1</sup>; Anielle C. M. Takahashi<sup>1</sup>,PHD; Cristina O. Francisco<sup>1</sup>; Sérgio  
L.B. Lopes<sup>2</sup>,PHD; Adriano M. Del Vale<sup>1</sup>; Audrey Borghi-Silva<sup>1</sup>,PHD; Angela M.O.  
Leal<sup>2</sup>, PHD; Nicola Montano<sup>3</sup>, PHD; Alberto Porta<sup>4</sup>, PHD; Aparecida M. Catai<sup>1</sup>, PHD.

Cardiovascular Physiotherapy Laboratory<sup>1</sup>, Nucleus of Research in Physical Exercise,  
Physiotherapy Department, Federal University of São Carlos, São Paulo, Brazil.

Department of Medicine<sup>2</sup>, Federal University of São Carlos, São Paulo, Brazil.

Department of Clinical Sciences<sup>3</sup>, Internal Medicine II, L. Sacco Hospital, University of  
Milan, Milan, Italy.

Department of Technologies for Health<sup>4</sup>, Galeazzi Orthopaedic Institute, University of  
Milan, Milan, Italy.

Aparecida Maria Catai, PT, PhD

Cardiovascular Physiotherapy Laboratory, Nucleus of Research in Physical Exercise,  
Physiotherapy Department, Federal University of São Carlos

Via Washington Luís, km 235

13565-905 São Carlos, SP, Brazil

Phone: +55 16 3351 8705, Fax: +55 16 3361 2081

e-mail: [mcatai@ufscar.br](mailto:mcatai@ufscar.br)

**ABSTRACT**

**OBJECTIVE** – Evaluate the heart rate variability (HRV) of individuals with Type 2 diabetes, in the supine and in response to active postural maneuver from the supine to orthostatic position, by means of linear and non linear analysis and correlate these data.

**RESEARCH DESIGN AND METHODS** – Sixteen men with type 2 diabetes (DM) and sixteen control subjects (CG), age-range from 40 to 65 year were studied. The R-R intervals were recorded with a Polar RS800CX for 10 minutes in supine and 10 minutes in the orthostatic position. We assessed HRV using spectral (LFnu, HFnu and LF/HF), symbolic (0V%, 1V%, 2LV% and 2ULV%) analysis, Shannon (SE) and conditional entropy (complexity Index - CI and Normalized Complexity Index- NCI).

**RESULTS** – The DM presented higher sympathetic modulation (LFnu) in the supine position than the CG. In active postural maneuver for the variables LFnu and HFnu, DM showed no significant responses. Irrespective of position DM presented lower complexity than CG for SE. The same did not occur with conditional entropy, however, in both groups a reduction in values of entropies was observed with postural change. The reduction in complexity observed by SE was related to an increase in sympathetic modulation (0V%).

**CONCLUSION** – Our study showed that DM had higher sympathetic modulation in the supine position, which may be related to less complexity of HRV in this population. In addition, DM did not present the expected response of the autonomic nervous system to active postural maneuver for the variables LFnu and HFnu.

**Key Words:** heart rate variability; spectral analysis; symbolic analysis; Shannon entropy; conditional entropy; Type 2 diabetes.

---

---

## INTRODUCTION

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Type 2 diabetes is a metabolic disorder of multiple etiologies characterized by hyperglycemia, insulin resistance and a variable degree of insulin secretory deficiency (Goff et al., 2007; WHO, 2010). It is considered a cardiovascular risk factor, as individuals with diabetes have double the risk of developing acute myocardial infarction and stroke than those who do not have it (Buse et al., 2007).

Individuals with diabetes may develop autonomic dysfunction related to the cardiovascular system, known as cardiovascular autonomic neuropathy (CAN), which occurs where there are lesions in the peripheral autonomic fibers (Rolim et al., 2008). Specifically in the heart, it has been observed that vagal efferent may precede sympathetic efferent dysfunction (Ewing et al., 1981).

Cardiac autonomic dysfunction, characterized by alterations in the modulation the cardiac vagal and sympathetic efferents, may be evaluated by heart rate variability (HRV) (Vinik et al., 2003), which is a simple, non invasive measurement (Sztajzel, 2004; Montano et al., 2009) and is considered a predictor of cardiovascular morbidity and mortality (Felber Dietrich et al., 2008). It can be evaluated under conditions of rest (Javorka et al., 2008; Takahashi et al., 2011), and during provocative tests such as physical exercise ( Tulppo et al., 2001; Hautala et al., 2010), the tilt test (Martinelli et al., 2005; Porta et al., 2007b) and active postural change ( Zuttin et al., 2008; Perseguini et al., 2011).

Postural change promotes stimulus of the autonomic nervous system (ANS) in the heart by inducing an increase in sympathetic modulation during the tilt test (Furlan et al., 2000; Porta et al., 2007b) and with active postural maneuver (Matsushima et al., 2004; Perseguini et al., 2011). In addition, it is a simpler and more functional evaluation

---

---

1 when compared with the tilt test, and is a low cost method that can be performed at the  
2 bedside (Matsushima et al., 2004; Perseguini et al., 2011).  
3

4 The HRV may be evaluated by linear and non linear methods (1996). In linear  
5 analysis, from the frequency domain, studies have reported a change in HRV in  
6 individuals with type 2 diabetes evaluated in the supine position, when compared with  
7 individuals without diabetes ( Sucharita et al., 2011; Poanta et al., 2011), and the cardiac  
8 autonomic dysfunction observed may be with reduction of both parasympathetic and  
9 sympathetic modulation (Howorka et al., 2010; Sucharita et al., 2011; Poanta et al.,  
10 2011).  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20

21 A study involving non linear analysis, using Shannon and conditional entropy,  
22 observed reduction in the complexity of HRV evaluated in the supine position in young  
23 patients with type 1 diabetes. In addition, reduction has been observed in the 2LV%  
24 index of the symbolic analysis in these individuals. The authors attributed these results  
25 to vagal dysfunction (Javorka et al., 2008). However, there is a scarcity of studies that  
26 associate non linear analysis in patients with type 2 diabetes.  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35

36 Therefore, the objective of this study was to evaluate the HRV of individuals  
37 with type 2 diabetes, in the supine position and in response to active postural maneuver  
38 from the supine to orthostatic position, by means of linear (spectral) and non linear  
39 (symbolic analysis, Shannon and conditional entropy) analysis and correlate these data.  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47

## 48 **METHODS**

### 49 **Subjects**

50  
51 Thirty-two male volunteers in the age-range from 40 to 65 years were evaluated.  
52  
53 They were divided into two groups: one of subjects with type 2 diabetes in accordance  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

---

1 with the recommendations of the American Diabetes Association (2003) (DM; n=16)  
2  
3 and the other group of control subjects (Control Group – CG; n=16).  
4

5 The patients were selected in accordance with the following criteria: sedentary,  
6  
7 with aerobic functional classification very weak, weak, or reasonable according to the  
8  
9 American Heart Association (1972), nonsmokers, no drinkers and who presented no  
10  
11 lung disease or systemic inflammatory disease. The exclusion criteria were as follows:  
12  
13 autonomic neuropathy (verified by the slow deep breathing autonomic test – E/I<1.07  
14  
15 and  $\Delta IE < 5 \text{ bpm}$ ; tachycardia at rest – heart rate  $> 100 \text{ bpm}$ ; orthostatic hypotension in  
16  
17 reaction to active postural change – systolic blood pressure  $> 30 \text{ mmHg}$ ) (O'Brien et al.,  
18  
19 1986), myocardial ischemia and/or cardiovascular pathologies on cardiology exam and  
20  
21 clinical ergometric test, disease that incapacity the subject to remain in the orthostatic  
22  
23 position actively, or walk and/or pedal the bicycle, and a body mass index (BMI)  
24  
25 greater than  $29.99 \text{ Kg/m}^2$  for the CG.  
26  
27  
28  
29  
30

31 The present study was approved by the Ethics Committee on Research in  
32  
33 Human Beings of the Federal University of São Carlos (Protocol No. 093/2011). All the  
34  
35 subjects who participated in the study were informed about the experimental procedures  
36  
37 and signed a formal term of consent.  
38  
39  
40  
41  
42

#### 43 **Experimental Procedure**

44 The experimental procedures were performed in the Cardiovascular  
45  
46 Physiotherapy Laboratory at the Federal University of São Carlos and only blood  
47  
48 collection was done at the Clinical Analysis Laboratory. The study was always  
49  
50 conducted in the morning period, considering the effects of the circadian rhythm on the  
51  
52 body. The experiments were carried out in a climate-controlled room ( $22\text{-}23^\circ\text{C}$ ) with a  
53  
54 relative air humidity of 50-60%.  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65



1 The protocols were performed in two days with a difference of one week  
2 between them: 1°) blood collection, body composition evaluation, autonomic test and  
3 cardiopulmonary exercise test; 2°) capture of R-R intervals (RRi) for HRV analysis. The  
4 volunteers were instructed not to practice moderate or heavy exercise, and not ingest  
5 foods and/or stimulating or alcoholic beverages 24 hours before the evaluations, and to  
6 fast for 12 hours on the day of blood collection.  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16

### 17 **Laboratory Exams**

18 The volunteers were subjected to venous blood collection for glycated  
19 hemoglobin (HbA1c) dosage, and afterwards the mean estimated glycemia was  
20 calculated, C-reactive protein (CRP). For these analyses ADVIA 1800 Chemistry  
21 System (Siemens, Tarrytown, NY, USA) was used.  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30

### 31 **Body Composition**

32 The body composition monitor Tanita Ironman (Tanita Corporation of America  
33 Inc, Illinois, USA) was used to evaluate the total body fat percentage of the volunteers.  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40

### 41 **Cardiopulmonary Exercise Test**

42 The symptom-limited cardiopulmonary exercise test (Mezzani et al., 2009 ),  
43 was performed to confirm that subjects were classified in the same functional class  
44 (Association Heart Association, 1972). The maximum volume of O<sub>2</sub> consumption (VO<sub>2</sub>  
45 peak) was determined during an incremental cycle ergometer exercise, with increments  
46 calculated by the Wasserman formula (Wasserman et al., 1999), using a metabolic  
47 analyzer (CPX/D, MedGraphics, St. Paul, MN, USA).  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

### Heart Rate Variability (HRV)

The HRV was obtained by cardiofrequencymeter Polar® RS800CX™ (Polar Electro Oy, Kempele, Finland). This system captures the R wave of the ECG, with a sampling frequency of 500 Hz and temporal resolution of 1 millisecond, thus calculating the HR instantly and storing the RRi in the same way as is done by the Polar® S810i cardiofrequencymeter described by Vanderlei et al (Vanderlei et al., 2008).

The volunteers were instructed to lie down in the supine position, not to move and/or talk during RRi capture. Before starting the volunteers remained at rest in the supine position for 10 min, in order to stabilize the cardiovascular variables. The RRi capture protocol consisted of 10 min, with the volunteer lying on a stretcher. Afterwards systemic blood pressure was measured. After this stage, the volunteer was instructed to perform active postural change to the orthostatic position, and system blood pressure was measured. While, RRi capture started in the orthostatic position for the next 10 minutes.

### HRV Data Analysis

The series length N was fixed at 256 beats in each position. The sequence of RRi with the greatest stability in the central region of the tachogram was selected for each volunteer in both the supine and orthostatic positions. The same sequence selected was used to perform all the analyses.

### *Spectral Analysis*

The autoregressive model was used for spectral analysis (Malliani et al., 1991). In the spectral analysis, the following indices were considered: high frequency or HF

(0.15 to 0.4 Hz), which reflects vagal modulation and respiratory influence; low frequency or LF (0.04 to 0.15 Hz), which reflects both sympathetic and parasympathetic modulation, with sympathetic predominance (1996; Akselrod et al. 1981). The data were presented in normalized units (LFnu and HFnu) and the ratio between LF/HF, because it reflects the sympathovagal balance (Task Force, 1996).

#### *Shannon Entropy*

The RRI series were transformed into a sequence of numbers (symbols) ranging from 0 to 5 and organized into 3 beat sequences from which patterns were observed. The shape and distribution of these patterns was calculated with Shannon entropy (SE). The SE is large if the distribution is flat (all patterns are identically distributed and the series carries the maximum amount of information). However, if there is a subset of more probable patterns, while others are missing or infrequent (e.g., in a Gaussian distribution), the SE is small (Porta et al., 2001).

#### *Symbolic Analysis*

Symbolic analysis was carried out by grouping the patterns into four families as follows: (a) no variation (0V: all the symbols are equal, i.e. 2,2,2 or 4,4,4); (b) one variation (1V: 2 consecutive symbols are equal and the remaining symbol is different, i.e. 4,2,2 or 4,4,3); (c) two like variations (2LV: the 3 symbols form an ascending or descending ramp, i.e. 5,4,2 or 1,3,4); and (d) two unlike variations (2ULV: the three symbols form a peak or a valley, i.e. 4,1,2 or 3,5,3). The rate of occurrence for each pattern is defined as 0V%, 1V%, 2LV%, and 2ULV%. It has been observed that 0V% and 2ULV% can function as markers of sympathetic and vagal modulation, respectively (Porta et al., 2007a).

---

---

### Conditional Entropy

According to Porta et al. (2007a), conditional entropy (CE) measures the amount of information carried by the most recent sample of patterns that cannot be derived from a sequence of L past values. CE is assessed with the complexity index (CI). We normalized this index with the Shannon entropy of the RRi to obtain a normalized CI (NCI) that expresses complexity in terms of dimensionless units. This index ranges from 0 (null information) to 1 (maximum information). The larger both indexes are, the greater the complexity and the lower the regularity.

### Statistical Analysis

The Shapiro-Wilk normality test was used to identify the distribution of data. Afterwards the *t*-Test was used for the variables that presented normal distribution and the Mann-Whitney test for variables that did not present normal distribution. Two-way ANOVA was used to analyze variables considering the effect of the group, effect of position and interaction among them by means of Holm-Sidak post hoc. The correlation between variables were determined by Pearson or Spearman correlation coefficient (*r*). P value < 0.05 was considered statistically significant. The data were presented as mean ± SD. Sigma Plot software for Windows version 11.00 was used for data analysis.

### RESULTS

The data shown in Table 1 were presented to characterize the studied sample. There was no statistically significant difference between the groups for age, anthropometric characteristics and percentage of total body fat. The group DM was constituted of subjects without CAN. Both group presented weak aerobic classification

---

---

1 according to the American Heart Association (1972), in spite of the statistically  
2 significant difference between the groups for  $VO_{2peak}$  corrected by body mass. With  
3 regard to the laboratory exams, there was significant difference between the groups for  
4 HbA1c and estimated mean glycemia, an expected result, since these exams are  
5 generally shown to be altered in individuals with diabetes (Table 1) (Committee TIE,  
6 2009).  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13

14 The DM used medication to control diabetes (hypoglycemic drugs and/or  
15 insulin). In addition DM used too antihypertensive, hypolipidemic drugs, sertraline, and  
16 benzodiazepines (Table 1).  
17  
18  
19  
20

21 The HR at rest was higher while the mean of RRi was lower in DM in  
22 comparison with CG, irrespective of position. Both groups responded to active postural  
23 maneuver with an increase in HR and reduction in mean RRi. These variables presented  
24 effect of group and position. To variance of RRi the groups were different irrespective  
25 of posture, with DM presenting lower values than CG in both positions (Table 2).  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33

34 With regard to spectral analysis (linear) interaction was observed between group  
35 and position effect for the variables LFnu and HFnu, and only CG responded to active  
36 postural change maneuver with significant increase in LFnu and reduction in HFnu.  
37 Whereas, for the ratio LF/HF there was only effect of position; that is to say,  
38 irrespective of having or not having diabetes, with the postural change there is an  
39 increase in this ratio, indicating higher sympathetic modulation in response to the  
40 maneuver (Table 2).  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50

51 With respect to Shannon entropy, there were group and position effect. Active  
52 postural change led to a reduction in the values of this entropy in both groups, and DM  
53 presented lower values than CG irrespective of the position. Whereas the conditional  
54 entropy indices (CI and NCI) presented only position effect ( $p < 0.05$ ), because both  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 groups presented a reduction in their values in the transition from the supine to  
2 orthostatic position (Table 2).  
3

4 As regards the symbolic analysis indices, there was effect of both group and  
5 position on 0V%, as the active postural maneuver led to an increase in this index for  
6 both groups. In addition, DM presented higher values in both positions when compared  
7 with CG. There was group effect only on 1V%, as DM presented lower values than CG.  
8 Where as the indices 2LV% and 2ULV% were affected only by position effect, which  
9 shows that irrespective of the group, there is alteration of these indices with active  
10 postural change (Table 2).  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20

21 Table 3 show moderate correlation between LFnu and HFnu with NCI and CI in  
22 the supine position for DM, whereas in CG there was strong correlation of LFnu and  
23 HFnu with NCI and moderate correlation with CI in the orthostatic position, as LFnu  
24 presented negative correlation for both groups; that is to say, the higher the value of  
25 LFnu, the lower the complexity of the RRI.  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33

34 There was strong and significant negative correlation between 0V% and SE and  
35 the indices IC and NCI in the supine and orthostatic positions for both groups. Whereas,  
36 for the 2ULV% there was strong positive correlation; that is to say, the higher the value  
37 of 2ULV% the greater the complexity of the RRI, with NCI and CI in the supine  
38 position for DM, and in both positions for CG. The index 2ULV% presented moderate  
39 positive correlation with SE irrespective of the position in DM, and for CG in the supine  
40 position (Table 3).  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50

51 In addition, it was observed that 2LV% presented strong positive and significant  
52 correlation with SE and CI for CG in both positions, and weak with NCI in the  
53 orthostatic position. Whereas, for 2LV%, DM presented strong positive and significant  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 correlation with SE in the supine position and weak with NCI and CI in the orthostatic  
2 position. There was no correlation between 1V% and the complexity indices.  
3  
4  
5

## 6 7 8 **DISCUSSION** 9

10  
11 The main findings of the present study were as follows: (1) DM presented higher  
12 sympathetic modulation than CG in the supine position for LFnu; 2) DM presented no  
13 significant responses to active postural maneuver for the variables LFnu and HFnu; (3)  
14 The index 0V% enabled the groups to be differentiated, irrespective of position, as DM  
15 presented higher values than CG; (4) The complexity observed by SE enabled the  
16 groups to be differentiated irrespective of the position, which did not occur with  
17 conditional entropy, however, in both entropies a reduction in the values could be  
18 observed with postural change. (5) DM presented lower complexity observed by SE,  
19 which may be related to an increase in sympathetic modulation (0V%).  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35

### 36 **Effect of Diabetes** 37

38 In the supine position, DM presented a higher value for HR at rest than CG.  
39 Similar findings were observed by Rolim et al (Rolim et al., 2008), who attributed the  
40 higher HR values in subjects with diabetes in the supine position to parasympathetic  
41 dysfunction. Furthermore, these authors affirmed that first the vagal nerve suffers  
42 lesions, and this allows greater action of the sympathetic system on the heart, thus  
43 elevating the HR at rest (Rolim et al., 2008). The non invasive methodology used in the  
44 present study did not allow us to infer on the activity of the ANS in the response of HR  
45 at rest. On the other hand, from the spectral analysis, DM presented a high LFnu value  
46 and lower values in variance of RRi and in HFnu, which suggest a predominance of  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 sympathetic modulation with a reduction in parasympathetic modulation (Task Force,  
2 1996; Guzzetti et al., 2005) when compared with CG, in the supine position.  
3

4  
5 With reference to symbolic analysis, there was group effect, as DM presented a  
6 higher 0V% value than CG, showing that individuals with type 2 diabetes present an  
7 increase in sympathetic modulation irrespective of the position adopted. In addition,  
8 DM presented a lower 1V% value than CG, irrespective of position. As this symbolic  
9 analysis index simultaneously reflects oscillations of high and low frequency (Porta et  
10 al., 2001), its reduction may probably be due to the parasympathetic system, which may  
11 be shown to be reduced in individuals with diabetes due to a possible vagal dysfunction  
12 (Ewing et al., 1981).  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23

24 Javorka et al (Javorka et al., 2008), which evaluated the short recordings of HRV  
25 in the supine position in youngsters with type 1 diabetes, the authors found a reduction  
26 in HF in absolute values and 2LV% with statistically significant difference when  
27 compared with the control group. These indices were associated with vagal modulation  
28 (Task Force, 1996; Guzzetti et al., 2005; Porta et al., 2007b). Differently from this  
29 study, in the present investigation a reduction was observed in parasympathetic  
30 modulation in individuals with type 2 diabetes only by HFnu, however, not for indices  
31 2LV% and 2ULV%. These results may be due to the reduction in parasympathetic  
32 modulation with the aging process, as observed in the study of Takahashi et al  
33 (Takahashi et al., 2011), by the reduction in the indices 2LV% and 2ULV% in elderly  
34 subjects when compared with youngsters. As both groups in the present study were  
35 composed of middle-aged adults, perhaps the effect of aging on HRV overruled the  
36 effect of diabetes, as it was not possible to observe statistically significant difference for  
37 these indices of the symbolic analysis. In addition, the possible explanation for the  
38 difference between the groups for HFnu and not for the indices 2LV% and 2ULV% in  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65



1 the present study, may be due to the difference there is between spectral and symbolic  
2 analyses, as the components of spectral analysis were proposed under the hypothesis  
3 that the increase in sympathetic modulation occurs in a manner simultaneous to the  
4 reduction in parasympathetic modulation; that is to say, with reciprocal alterations.  
5 Whereas the symbolic analysis detects non reciprocal changes, or those of different  
6 magnitudes of sympathetic and parasympathetic modulation by the stratification of their  
7 indices into 0V%, 1V%, 2LV% and 2ULV%, the sum of which must be equal to 100%  
8 (Porta et al., 2007b).  
9

10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Shannon entropy (SE) quantifies the degrees of complexity of the distribution of temporal sequence patterns. These patterns may be absent or not very frequent, determining lower complexity (Takahashi et al., 2011). In the present study, the SE values were shown to be reduced for DM when compared with CG, irrespective of the position in which they were, which shows that DM presented lower complexity in the distribution of patterns than CG did. Therefore, the presence of diabetes leads to the occurrence of a lower number of patterns, however, these are more recurrent in comparison with those of the CG. Nevertheless, it is interesting to note that the form in which these patterns are related, that is to say, the sequence in which they are organized is not affected by the presence of diabetes, as is shown by conditional entropy.

On the other hand, it is pointed out that although in DM there were no individuals with autonomic neuropathy, measurements of HRV complexity, such as SE, may provide additional diagnostic information relative to subclinical autonomic dysfunction, since this group presented lower SE than CG.

#### **Effect of Postural Change**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

In the present study both groups presented a reduction in the mean of RRI with active postural change. A similar result was observed by Perseguini et al (Perseguini et al., 2011) with postural change in healthy men.

The ratio LF/HF, which reflects sympathovagal balance, and the index LFnu, which predominantly reflects cardiac sympathetic modulation (Task Force, 1996), increased as a result of postural change, whereas HFnu, which reflects vagal modulation (Task Force, 1996), was reduced for both groups.

The symbolic analysis confirmed this response because there was an increase in 0V% and reductions in 2LV% and 2ULV%, which reflect sympathetic and parasympathetic modulation, respectively (Porta et al., 2001; Guzzetti et al. 2005; Porta et al. 2007b). This response may be attributed to the reduction in venous return, and consequently, and elevation in HR, due to cardiac autonomic regulation (inhibition of vagal and stimulation of sympathetic modulation), which is mediated by the adjustments of the cardiopulmonary and arterial baroreceptors with postural change from the supine to the orthostatic position (Lindqvist, 1990). Nevertheless, spectral analysis showed that DM present no significant response of ANS modulation to the active postural maneuver.

As regards Shannon entropy analysis, both groups presented a reduction in complexity, shown by the reduction in the distribution of patterns with postural change. These findings are in agreement with those of the study of Porta et al (Porta et al., 2001), who evaluated healthy subjects and observed a reduction in Shannon entropy during the tilt test, and attributed this response to the increase in the percentage of absent patterns. In the study of Khandoker et al (Khandoker et al., 2009), it was observed that patients with type 2 diabetes with CAN presented lower complexity by means of Sample entropy in comparison with the group with type 2 diabetes without

1 neuropathy. These responses may have been influenced by sympathetic predominance  
2 that occurred in postural change, which was evidenced in the present study by the index  
3  
4 0V% irrespective of whether or not there was presence of diabetes. There was strong  
5  
6 negative correlation between 0V% and Shannon and conditional entropies, showing  
7  
8 that, there is reduction in complexity in the presence of increase in sympathetic  
9  
10 modulation (Porta et al., 2007a).  
11  
12

13  
14 Conditional entropy is a measure of complexity of the dynamics between a  
15 pattern and the next one (regularity), so that the higher the regularity, the lower the  
16 value of conditional entropy indices (IC and NCII) (Porta et al., 2001). Takahashi et al  
17 (2011) evaluated two groups of healthy subjects in the supine position, one constituted  
18 of youngsters and the other of elderly subjects, observing that the former group  
19 presented higher CI and NCI values than the latter, which shows a greater regularity in  
20 the patterns for elderly subjects. Porta et al (Porta et al., 2000), studying healthy young  
21 subjects, observed an increase in the regularity of the temporal sequence with the tilt  
22 test, and attributed this finding to the increase in LF and reduction in HF, which were  
23 capable of reducing the complexity of the RRi. In the present study CI and NCI also  
24 presented reduction with postural change in both groups, which shows a greater  
25 regularity in the temporal sequence with orthostatic change, due to sympathetic  
26 predominance in response to the active postural maneuver, which may be observed by  
27 the index 0V%, and in addition to the strong negative correlation between 0V% and  
28 NCI and CI for CG, and strong negative correlation between 0V% and CI, and  
29 moderate correlation between 0V% and NCI for DM.  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52

### 53 **Clinical Implications**

54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 HRV evaluation in individuals with diabetes is important because it shows the  
2 presence of cardiac autonomic dysfunction. The use of this measurement in the periodic  
3 evaluation of these patients may help in the early diagnosis of CAN, which allows  
4 interventions and guidance to be provided, such as glycemic control, as this is related to  
5 autonomic dysfunction in diabetics (DCCT, 1998), before greater complications become  
6 established (Vinik et al., 2003).  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13

14 It may also be observed that active postural maneuver was not capable of  
15 generating significantly changes in the dynamics of sympathetic and parasympathetic  
16 modulation in DM. This may have occurred due to the fact that DM began with  
17 increased values of the indices related to the sympathetic system in the supine at rest  
18 condition, which possibly contributed to the lower response of the ANS to postural  
19 change. In addition, the subject in DM did not present CAN, according to the autonomic  
20 tests used in the present study. Nevertheless, with the evaluation of HRV before and  
21 after active postural maneuver, which is a simple, low cost test that can be used at the  
22 bedside (Perseguini et al., 2011), it was possible to detect that individuals with diabetes  
23 did not respond adequately to the maneuver. Therefore, it is possible to use this  
24 maneuver in the clinic for evaluation of the ANS to identify autonomic dysfunction at  
25 an early stage in individuals with diabetes.  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45

#### 46 **Study limitations**

47 The number of subjects studied in each group is small due to the sample loss  
48 during the study (figura 1). However, it is noteworthy that the number of subjects was  
49 sufficient to detect some important differences in HRV as described above.  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56

#### 57 **Conclusions**

58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

---

1 The present study showed that DM may lead to higher sympathetic modulation  
2 in the supine position, which may be related to less complexity of HRV in this  
3 population. In addition, the individuals with diabetes did not present ANS response in  
4 heart to active postural maneuver for the variables that present interaction (LFnu and  
5 HFnu), showing that the evaluation of HRV after this maneuver, which is simple and  
6 low cost, can be used in the early detection of cardiac autonomic dysfunction in  
7 individuals with type 2 diabetes, in conjunction with other tests that have been  
8 established in the literature.  
9

#### 10 **Acknowledgements**

11 No potential conflicts of interest relevant to this article were reported. This study  
12 had the financial support of Coordenação de Aperfeiçoamento de pessoal de Nível  
13 Superior (CAPES) and CNPq. The authors thank the cardiologist Isabela Arruda  
14 Verzola Aniceto, the patients and volunteers for their cooperation throughout the study.  
15  
16

#### 17 **References**

- 18 Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F.A., Shannon, D.C., Berger, A.C., Cohen, R.J., 1981.  
19 Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat  
20 cardiovascular control. *Science* 213, 220-222.  
21 American Heart Association, 1972. *Exercise testing and training of apparently health  
22 individuals: a handbook for physicians*. Dallas: American Heart Association.  
23 Buse, J.B., Ginsberg, H.N., Bakris, G.L., Clark, N.G., Costa, F., Eckel, R., Fonseca, V.,  
24 Gerstein, H.C., Grundy, S., Nesto, R.W., Pignone, M.P., Plutzky, J., Porte, D., Redberg,  
25 R., Stitzel, K.F., Stone, N.J., 2007. Primary prevention of cardiovascular diseases in  
26 people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart  
27 Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 115, 114-126.  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 Committee TIE, 2009. International Expert Committee Report on the Role of the A1C  
2 Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 32, 1327-1334 .  
3

4 Ewing, D.J., Campbell, I.W., Clarke, B.F., 1981. Heart rate changes in diabetes mellitus.  
5 *Lancet* 1, 183-186.  
6

7  
8  
9 Felber Dietrich, D., Ackermann-Liebrich, U., Schindler, C., Barthelemy, J.C., Brandli,  
10 O., Gold, D.R., Knopfli, B., Probst-Hensch, N.M., Roche, F., Tschopp, J.M., von  
11 Eckardstein, A., Gaspoz, J.M., 2008 Effect of physical activity on heart rate variability  
12 in normal weight, overweight and obese subjects: results from the SAPALDIA study.  
13 *Eur J Appl Physiol* 104, 557-565.  
14  
15  
16

17  
18  
19 Furlan, R., Porta, A., Costa, F., Tank, J., Baker, L., Schiavi, R., Robertson, D., Malliani,  
20 A., Mosqueda-Garcia, R., 2000. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge  
21 and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation* 101, 886-892.  
22  
23  
24

25  
26  
27 Goff, D.C. Jr., Gerstein, H.C., Ginsberg, H.N., Cushman, W.C., Margolis, K.L.,  
28 Byington, R.P., Buse, J.B., Genuth, S., Probstfield, J.L., Simons-Morton, D.G., 2007.  
29 Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current  
30 knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes  
31 (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 99, 4i-20i.  
32  
33  
34

35  
36  
37 Group TDCaCTR, 1998. The effect of intensive diabetes therapy on measures of  
38 autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial  
39 (DCCT). *Diabetologia* 41, 416-423.  
40  
41  
42

43  
44  
45 Guzzetti, S., Borroni, E., Garbelli, P.E., Ceriani, E., Della Bella, P., Montano, N.,  
46 Cogliati, C., Somers, V.K., Malliani, A., Porta, A., 2005. Symbolic dynamics of heart  
47 rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation* 112,  
48 465-470.  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

- 1 Hautala, A.J., Karjalainen, J., Kiviniemi, A.M., Kinnunen, H., Makikallio, T.H.,  
2  
3 Huikuri, H.V., Tulppo, M.P., 2010. Physical activity and heart rate variability measured  
4  
5 simultaneously during waking hours. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298, H874-880.  
6  
7 Howorka, K., Pumpila, J., Jirkovska, A., Lacigova, S., Nolan, J., 2010. Modified  
8  
9 orthostatic load for spectral analysis of short-term heart rate variability improves the  
10  
11 sensitivity of autonomic dysfunction assessment. *J Diabetes Complications* 24, 48-54.  
12  
13 Javorka, M., Trunkvalterova, Z., Tonhajzerova, I., Javorkova, J., Javorka, K., Baumert,  
14  
15 M., 2008. Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes  
16  
17 mellitus. *Clin Neurophysiol* 119, 1071-1081.  
18  
19  
20  
21 Khandoker, A.H., Jelinek, H.F., Palaniswami, M., 2009. Identifying diabetic patients  
22  
23 with cardiac autonomic neuropathy by heart rate complexity analysis. *Biomed Eng*  
24  
25 *Online* 8: 3.  
26  
27  
28  
29 Lindqvist, A., 1990. Noninvasive methods to study autonomic nervous control of  
30  
31 circulation. *Acta Physiol Scand Suppl* 588, 1-107.  
32  
33  
34 Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., Cerutti, S., 1991. Cardiovascular neural  
35  
36 regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84, 482-492.  
37  
38  
39 Martinelli, F.S., Chacon-Mikahil, M.P., Martins, L.E., Lima-Filho, E.C., Golfetti, R.,  
40  
41 Paschoal, M.A., Gallo-Junior, L., 2005. Heart rate variability in athletes and nonathletes  
42  
43 at rest and during head-up tilt. *Braz J Med Biol Res* 38, 639-647.  
44  
45  
46 Matsushima, R., Tanaka, H., Tamai, H., 2004. Comparasion of the active standing test  
47  
48 and head-up tilt test for diagnosis of syncope in childhood and adolescence. *Clin Auton*  
49  
50 *Res* 14, 376-384.  
51  
52  
53 Mezzani, A., Agostoni, P., Cohen-Solal, A., Corrà, U., Jegier, A., Kouidi, E., Mazic, S.,  
54  
55 Meurin, P., Piepoli, M., Simon, A., Laethem, C.V., Vanhees, L., 2009. Standards for the  
56  
57 use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients:  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for  
2 Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 16, 249-  
3 267.  
4  
5  
6  
7 Montano, N., Porta, A., Cogliati, C., Costantino, G., Tobaldini, E., Casali, K.R.,  
8  
9 Iellamo, F., 2009. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to  
10 investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 33, 71-80.  
11  
12  
13  
14 O'Brien, I.A., O'Hare, P., Corral, R.J., 1986. Heart rate variability in healthy subjects:  
15 effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br*  
16 *Heart J* 55, 348-354. Perseguini, N.M., Takahashi, A.C., Rebelatto, J.R., Silva, E.,  
17  
18  
19 Borghi-Silva, A., Porta, A., Montano, N., Catai, A.M., 2011. Spectral and symbolic  
20 analysis of the effect of gender and postural change on cardiac autonomic modulation in  
21 healthy elderly subjects. *Braz J Med Biol Res* 44, 29-37.  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29 Poanta, L., Porojan, M., Dumitrascu, D.L., 2011. Heart rate variability and diastolic  
30 dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 48, 191-196.  
31  
32  
33  
34 Porta, A., Faes, L., Mase, M., D'Addio, G., Pinna, G.D., Maestri, R., Montano, N.,  
35  
36 Furlan, R., Guzzetti, S., Nollo, G., Malliani, A., 2007a. An integrated approach based  
37 on uniform quantization for the evaluation of complexity of short-term heart period  
38 variability: Application to 24 h Holter recordings in healthy and heart failure humans.  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65



1 evaluation of regularity, synchronisation and co-ordination. *Med Biol Eng Comput* 38,  
2 180-188.

3  
4 Porta, A., Tobaldini, E., Guzzetti, S., Furlan, R., Montano, N., Gneccchi-Ruscione, T.,  
5 2007b. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by  
6 symbolic analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293, H702-  
7 708.

8  
9 Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.  
10 *Diabetes Care* 26 Suppl 1: S5-20, 2003.

11  
12 Rolim, L.C., Sa, J.R., Chacra, A.R., Dib, S.A., 2008. Diabetic cardiovascular autonomic  
13 neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol* 90, e24-  
14 31.

15  
16 Sucharita, S., Bantwal, G., Idiculla, J., Ayyar, V., Vaz, M., 2011. Autonomic nervous  
17 system function in type 2 diabetes using conventional clinical autonomic tests, heart rate  
18 and blood pressure variability measures. *Indian J Endocrinol Metab* 15, 198-203.

19  
20 Sztajzel, J., 2004. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to  
21 measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 134, 514-522.

22  
23 Takahashi, A.C., Porta, A., Melo, R.C., Quiterio, R.J., Silva, E., Borghi-Silva, A.,  
24 Tobaldini, E., Montano, N., Catai, A.M., 2011. Aging reduces complexity of heart rate  
25 variability assessed by conditional entropy and symbolic analysis. *Intern Emerg Med* .

26  
27 Task Force of the European Society of Cardiology and the North American  
28 Society of Pacing and Electrophysiology, 1996. Heart rate variability: standards of  
29 measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93,1043-  
30 1065.

31  
32 Tulppo, M.P., Hughson, R.L., Makikallio, T.H., Airaksinen, K.E., Seppanen, T.,  
33 Huikuri, H.V., 2001. Effects of exercise and passive head-up tilt on fractal and  
34

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

complexity properties of heart rate dynamics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280,

H1081-1087.

Vanderlei, L.C., Silva, R.A., Pastre, C.M., Azevedo, F.M., Godoy, M.F., 2008.

Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. *Braz J Med Biol Res* 41, 854-859.

Vinik, A.I., Maser, R.E., Mitchell, B.D., Freeman, R., 2003. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26, 1553-1579.

Wasserman, K., Hansen, J.E., Sue, D.Y., Stringer, W.W., Whipp, B.J., 1999. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

WHO, 2010. Equity, social determinants and public health programmes. In: *Diabetes: equity and social determinants*, p. 77-94

Zuttin, R.S., Moreno, M.A., César, M.C., Martins, L.E.B., Catai, A.M., Silva, E., 2008.

Evaluation of autonomic heart rate modulation among sedentary young men, in seated and supine postures. *Rev Bras Fisioter* 12, 7-12.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Table

Table 1. Characteristics of Groups Evaluated

Characteristics	DM	CG	<i>P-value</i>
Age (years)	50.94 ± 6.24	49.25 ± 8.01	0.345
Body mass (Kg)	85.43 ± 14.45	77.61 ± 7.33	0.057
Height (m)	1.74 ± 0.10	1.73 ± 0.07	0.823
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.25 ± 4.49	25.84 ± 1.60	0.062
Percentage of total body fat	24.85 ± 6.53	22.70 ± 3.03	0.384
VO <sub>2</sub> peak (ml/min)	1640.93 ± 342.74	1858.31 ± 252.41	0.053
VO <sub>2</sub> peak (ml/Kg/min)	19.10 ± 3.04	24.24 ± 3.24	<0.001*
<b>Laboratory Exams</b>			
PCR (mg/dL)	1.19 ± 1.59	0.67 ± 0.68	0.874
HbA1c (%)	8.16 ± 1.16	5.83 ± 0.30	<0.001*
Estimated mean glycemia (mg/dL)	186.81 ± 33.31	120.06 ± 8.32	<0.001*
Total Cholesterol (mg/dL)	187.25 ± 21.65	198.20 ± 42.24	0.635
HDL-Cholesterol (mg/dL)	45.38 ± 11.15	44.67 ± 11.25	0.573
LDL-Cholesterol (mg/dL)	107.75 ± 25.33	120.13 ± 33.50	0.253
VLDL-Cholesterol (mg/dL)	33.06 ± 18.92	29.40 ± 16.95	0.452
Triglycerides (mg/dL)	166.88 ± 95.01	148.07 ± 84.25	0.093
<b>Risk Factors</b>			
Hypertension	2 (12.5%)	-	-
Obesity	5 (31.25%)	-	-
Dyslipidemia	7 (43.75%)	9 (56.25%)	-
<b>Medications</b>			
Oral Hypoglycemic Drugs	8 (50%)	-	-
Insulin	4 (25%)	-	-
Oral Hypoglycemic drugs +Insulin	4 (25%)	-	-
Anti-hypertensive drugs	5 (31.25%)	-	-
- ACE Inhibitor	1 (6.25%)	-	-
- Calcium Channel Blocker (amlodipina)	1 (6.25%)	-	-
- Angiotensin II Receptor Antagonist	2 (12.5%)	-	-
- Hydrochlorothiazide	1 (6.25%)	-	-
- Clonidine	1 (6.25%)	-	-
Hypolipemic Drug	2 (12.5%)	3 (18.75%)	
Sertraline	1 (6.25%)		
Benzodiazepines	1 (6.25%)		
<b>Deep breathing test</b>			
E/I	1.27 ± 0.20		
ΔIE	18.53 ± 14.94		

The data are presented in mean ± standard deviation. DM=group with type 2 diabetes; CG=Control Group; BMI=body mass index; VO<sub>2</sub> peak=oxygen consumption at peak of physical effort; PCR=C-reactive protein; HbA1c=glycated hemoglobin.\*p<0.05

**Table 2** Systolic and diastolic blood pressure (mmHg), heart rate (bpm) and linear and non linear HRV analysis indices.

Variables	DM		CG		Group	P-value	
	Supine	Orthostatic	Supine	Orthostatic		Position	Interaction
SBP (mmHg)	135 ± 16.43	128.75 ± 15.97	129.06 ± 8.98	122.19 ± 10.95	0.068	0.056	0.926
DBP(mmHg)	86.25 ± 12.04	82.81 ± 10.95	82.19 ± 7.95	76.44 ± 20.34	0.131	0.182	0.735
HR (bpm)	71.85 ± 8.75	80.98 ± 9.30	64.61 ± 8.19	77.96 ± 11.38	0.034*	<0.001*	0.377
RRi mean (ms)	847.31 ± 108.48	751.63 ± 100.97	942.50 ± 118.14	786.13 ± 123.19	0.025*	<0.001*	0.287
VAR (ms <sup>2</sup> )	478.86 ± 325.44	321.38 ± 193.90	1081.69 ± 783.10	885.72 ± 605.27	<0.001*	0.187	0.885
Spectral analysis							
LFnu	66.51 ± 20.65 <sup>‡</sup>	77.72 ± 14.65	50.59 ± 19.86*	81.03 ± 9.83	0.139	<0.001*	0.026*
HFnu	30.94 ± 20.74 <sup>‡</sup>	19.22 ± 14.11	48.68 ± 20.20*	16.90 ± 9.48	0.071	<0.001*	0.020*
LF/HF	3.57 ± 2.77	6.33 ± 3.78	1.36 ± 0.89	6.54 ± 3.48	0.180	<0.001*	0.107
Shannon Entropy	3.38 ± 0.40	3.23 ± 0.35	3.61 ± 0.39	3.38 ± 0.31	0.047*	0.044*	0.686
Condiciona Entropy							
CI	1.03 ± 0.17	0.91 ± 0.16	1.09 ± 0.17	0.97 ± 0.14	0.136	0.003*	0.987
NCI	0.71 ± 0.10	0.60 ± 0.11	0.74 ± 0.07	0.64 ± 0.08	0.141	<0.001*	0.947
Symbolic Analysis							
0V%	27.79 ± 13.27	37.84 ± 12.97	19.22 ± 8.91	32.38 ± 10.72	0.019*	<0.001*	0.594
1V%	46.59 ± 6.05	45.39 ± 5.73	51.23 ± 4.45	48.09 ± 4.64	0.007*	0.104	0.465
2LV%	9.98 ± 7.94	5.44 ± 4.97	11.00 ± 4.70	9.53 ± 5.16	0.085	0.044*	0.298
2ULV%	15.64 ± 10.04	11.32 ± 8.65	18.55 ± 7.80	10.00 ± 4.88	0.694	0.002*	0.297

The data are presented in mean ± standard deviation. DM=group type 2 diabetes; CG=Control Group; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; HR=heart rate; iRR=R-R interval between R waves; VAR=variance of iRR; LFnu=low frequency in normalized units; HFnu=high frequency in normalized units; LF/HF=ratio between low and high frequency; CI=complexity index; NCI=normalized complexity index; \*p<0.05; † statistically significant difference between the supine and orthostatic positions; ‡ statistically significant difference between the groups in the supine position.

**Table 3** Correlation between the conditional entropy indices and those of symbolic analysis for the diabetic and control group in the supine and orthostatic positions.

Correlations	DM			CG		
	SE	NCI	CI	SE	NCI	CI
<b>Supine</b>						
LFnu	r = -0.362 p = 0.163	r = -0.606 p = 0.012*	r = -0.541 p = 0.029*	r = -0.061 p = 0.814	r = -0.265 p = 0.314	r = 0.008 p = 0.969
HFnu	r = 0.338 p = 0.194	r = 0.618 p = 0.01*	r = 0.559 p = 0.024*	r = 0.079 p = 0.763	r = 0.279 p = 0.287	r = 0.0147 p = 0.952
0V%	r = -0.893 p < 0.001*	r = -0.687 p = 0.003*	r = -0.820 p < 0.001*	r = -0.769 p < 0.001*	R = -0.819 p < 0.001*	r = -0.790 p < 0.001*
1V%	r = 0.283 p = 0.282	r = 0.045 p = 0.856	r = 0.244 p = 0.354	r = -0.123 p = 0.650	r = -0.280 p = 0.293	r = -0.209 p = 0.438
2LV%	r = 0.788 p < 0.001*	r = 0.296 p = 0.257	r = 0.468 p = 0.06	r = 0.701 p = 0.002*	r = 0.463 p = 0.071	r = 0.655 p = 0.006*
2ULV%	r = 0.505 p = 0.044*	r = 0.909 p < 0.001*	r = 0.811 p < 0.001*	r = 0.526 p = 0.036*	r = 0.816 p < 0.001*	r = 0.627 p = 0.009*
<b>Orthostatic</b>						
LFnu	r = -0.129 p = 0.625	r = -0.232 p = 0.378	r = 0.338 p = 0.194	r = -0.482 p = 0.056	r = -0.841 p < 0.001*	r = -0.576 p = 0.019*
HFnu	r = 0.135 p = 0.609	r = 0.232 p = 0.378	r = 0.341 p = 0.190	r = 0.450 p = 0.077	r = 0.779 p < 0.001*	r = 0.544 p = 0.028*
0V%	r = -0.936 p < 0.001*	r = -0.632 p = 0.008*	r = -0.726 p < 0.001*	r = -0.880 p < 0.001*	r = -0.803 p < 0.001*	r = -0.878 p < 0.001*
1V%	r = 0.127 p = 0.640	r = 0.160 p = 0.554	r = 0.127 p = 0.640	r = 0.386 p = 0.140	r = 0.350 p = 0.185	r = 0.343 p = 0.193
2LV%	r = 0.477 p = 0.060	r = 0.497 p = 0.048*	r = 0.525 p = 0.036*	r = 0.818 p < 0.001*	r = 0.520 p = 0.039*	r = 0.744 p < 0.001*
2ULV%	r = 0.604 p = 0.013*	r = 0.506 p = 0.044*	r = 0.632 p = 0.008*	r = 0.701 p = 0.002*	r = 0.882 p < 0.001*	r = 0.816 p < 0.001*

DM=group type 2 diabetes; CG= Control Group; LFnu=low frequency in normalized units; HFnu=high frequency in normalized units Symbolic analysis indices (0V%, 1V%, 2LV% and 2ULV%); CI=complexity Index; NCI=normalized complexity index.  
\*p<0.05

Figure

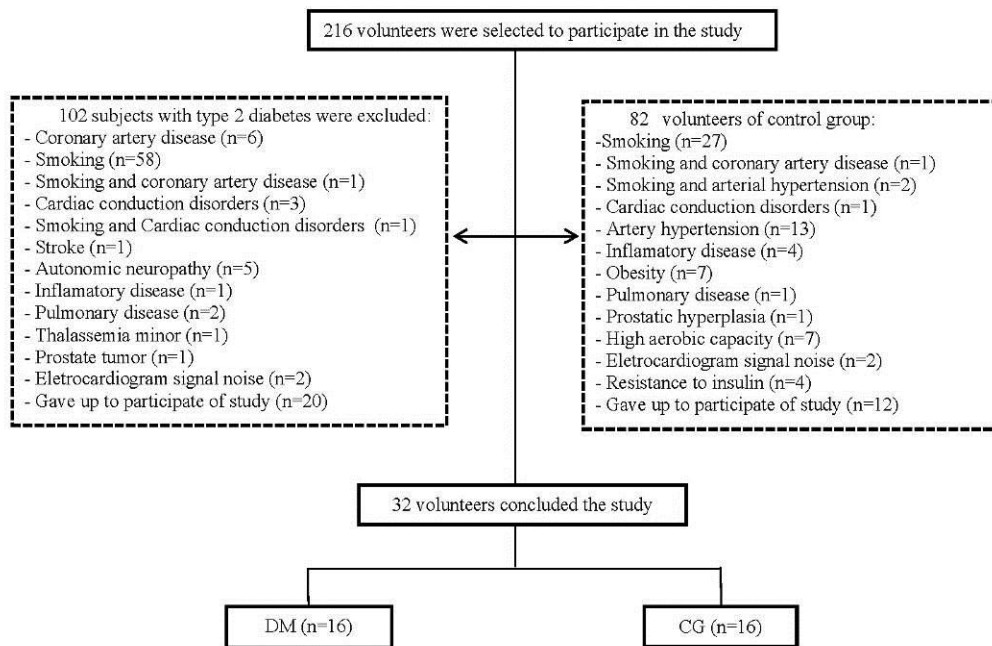


Figure 1. Flow diagram indicating sampling loss in the study

---

---

**ANEXOS**

---

---

## ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos



### UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS  
Via Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676  
CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brasil  
Fones: (016) 3351-8028 Fax (016) 3351-8025 Telex 162369 - SCUFL - BR  
cephumanos@power.ufscar.br <http://www.propq.ufscar.br>

### Parecer Nº. 093/2011

**Título do projeto:** Avaliação da função autonômica cardiovascular, inflamação sistêmica e capacidade aeróbica em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2

**Área de conhecimento:** 4.00 - Ciências da Saúde / 4.08 - Fisioterapia e Terapia Ocupacional

**Pesquisador Responsável:** SÍLVIA CRISTINA GARCIA DE MOURA

**Orientador:** APARECIDA MARIA CATAI

**Colaborador(es):** Roberto Mário Machado Verzola; Patrícia Garcia de Moura Grec; ANGELA MERICE DE OLIVEIRA LEAL

**CAAE:** 0156.0.135.000-10

**Processo número:** 23112.004387/2010-27 **Grupo:** III

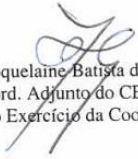
#### Conclusão

O projeto foi considerado pendente. Tempestivamente, os pesquisadores atenderam as exigências pertinentes nos termos da Resolução 196/96 e as suas complementares. Portanto, o projeto é considerado **APROVADO**.

#### Normas a serem seguidas

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e).
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente dentro de 1 (um) ano a partir desta data e ao término do estudo.

São Carlos, 18 de fevereiro de 2011.

  
Roquelaine Batista dos Santos  
Coord. Adjunto do CEP/UFSCar  
no Exercício da Coordenação



**ANEXO B** – Carta de submissão do artigo na revista Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.



Sílvia Moura <silvinhacgmoura@gmail.com>

---

## [Fwd: Submission Confirmation]

---

mcatai@ufscar.br <mcatai@ufscar.br>

14 de fevereiro de 2012 23:25

Para: silvinhacgmoura@gmail.com

----- Mensagem Original -----

Assunto: Submission Confirmation

De: "\"Autonomic Neuroscience\" <[autneu@elsevier.com](mailto:autneu@elsevier.com)>

Data: Ter, Fevereiro 14, 2012 11:10 pm

Para: [mcatai@ufscar.br](mailto:mcatai@ufscar.br)

-----

Dear Dr. Catai,

Your submission entitled "INFLUENCE OF ACTIVE POSTURAL MANEUVER AND TYPE 2 DIABETES ON HEART RATE VARIABILITY IN MIDDLE-AGED MEN" has been received by journal Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Elsevier Editorial Systems as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/autneu/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical

---

## Anexo C – Atividades desenvolvidas durante o mestrado

**Clinical Autonomic Research**  
**Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in coronary disease**  
 --Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	AUTRES-D-11-00088R1
<b>Full Title:</b>	Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in coronary disease
<b>Short Title:</b>	Autonomic control in coronary disease
<b>Article Type:</b>	Research Article
<b>Keywords:</b>	Heart rate variability; Symbolic analysis; Conditional entropy; Acute myocardial infarction; Coronary artery disease
<b>Corresponding Author:</b>	Victor Ribeiro Neves, Ph.D. Federal University of São Carlos São Carlos, São Paulo BRAZIL
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>	
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	Federal University of São Carlos
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>	
<b>First Author:</b>	Victor Ribeiro Neves, Ph.D.
<b>First Author Secondary Information:</b>	
<b>Order of Authors:</b>	Victor Ribeiro Neves, Ph.D. Anielle C M Takahashi, Ph.D. Michele D B Santos-Hiss, Ph.D. Antti M Kiviniemi, Ph.D. Mikko P Tulppo, Ph.D. Sílvia C G Moura Marlus Karsten, Ph.D. Audrey Borghi-Silva, Ph.D. Alberto Porta, Ph.D. Nicola Montano, Ph.D., M.D. Aparecida M Catai, Ph.D.
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Abstract:</b>	Coronary artery disease (CAD) and acute myocardial infarction (AMI) are associated with a reduction of heart rate variability (HRV). Objective: The aim of this study was to compare the HRV of CAD patients with and without AMI (CAD-AMI) with health-matched controls by linear (spectral analysis) and nonlinear [Shannon entropy (SE), conditional entropy (CE) and symbolic analysis (SA)] analysis. Methods: Fifty-eight men were divided into three groups: healthy (n= 19, 57±4 years), CAD (n=20, 56±10 years) and CAD-AMI (n=19, 54±12 years). The RR intervals were recorded at rest in the supine position for 10 min with a HR monitor (Polar®S810i). A series of 250 beats was selected to analyze variance, spectral analysis, SE, CE [complexity index (CI), normalized CI (NCI)] and SA (0V, 1V, 2LV and 2ULV patterns), as well as 0V (no significant variation) and 2ULV (two significant unlike variations), which reflect sympathetic and vagal modulation, respectively. One-way ANOVA (or the Kruskal-Wallis test when appropriate) and Pearson correlation were used. Results: The CAD group had higher body mass index and weight than the CAD-AMI group, but no differences were found between the healthy and AMI groups. There were no differences between the groups regarding linear and nonlinear analysis. The 0V and

2ULV patterns were significantly correlated with the SE, CI and NCI of the three groups. Interpretation: There was no difference between the groups regarding cardiac autonomic modulation by linear and nonlinear methods, which may be due to beta-blocker use, coronary angioplasty and the exercise capacity of healthy subjects.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
Departamento de Fisioterapia  
ESPECIALIZAÇÃO EM FISIOTERAPIA GERIÁTRICA

Rod. Washington Luís, Km. 235  
Caixa Postal 676 CEP 13565-905 - São Carlos - SP  
TEL: (16) 3351-8704

## DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que **Silvia Cristina Garcia de Moura** orientou a aluna Marli Gardim em seu Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização em Fisioterapia Geriátrica da Universidade Federal de São Carlos, intitulado: “Análise da variabilidade da frequência cardíaca de idosas que realizam hidroginástica ou exercícios globais em solo”.

São Carlos, 25 de Janeiro de 2012.

Prof. Dr. José Rubens Rebelatto