

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CLAUDIA DUARTE DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DOPPLERECOCARDIOGRÁFICA DA FUNÇÃO
DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES PORTADORES DE DIABETES TIPO 1**

CURITIBA

2010

CLAUDIA DUARTE DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DOPPLERECOCARDIOGRÁFICA DA FUNÇÃO
DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES PORTADORES DE DIABETES TIPO 1**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde da Criança e do
Adolescente, Departamento de Pediatria,
Setor de Ciências da Saúde, Universidade
Federal do Paraná, como requisito parcial à
obtenção do título de Mestre em Pediatria,
área de concentração em Cardiologia Pediátrica.**

**Orientador: Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho
Co-orientador: Prof. Dr. Admar Moraes de Souza**

CURITIBA

2010

*Aos meus Pais, Neuzemil e Ranulfa,
que são exemplos em minha vida.*

*Ao Darwin, por ter incentivado meu
mestrado, por ser pai do nosso pequeno
Antonio e por crescemos juntos em
nossa união.*

*Às minhas amigas Hauzeli Hauer e
Alessandra Pedruzzi, que com suas
amizades e seus apoios fazem minha
trajetória ficar mais compreensível e
engraçada.*

*E a Deus, que me deu a dádiva da
maternidade, a minha Vida e o
Livre Arbítrio.*

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Luiz de Lacerda Filho, pelos ensinamentos em Endocrinologia Pediátrica, pela orientação na dissertação e por repassar importantes conselhos de vida em um simples "bate-papo".

Ao Professor Admar Moraes de Souza por aceitar o convite como orientador, pelas suas sugestões e críticas que fizeram melhorar este trabalho e a mim como pessoa.

À Professora Dr.^a Mônica Nunes Lima Cat, pelo seu incentivo, ajuda e paciência na finalização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Izrail Cat, por ter me integrado ao Hospital de Clínicas do Paraná. E por ter feito minha jornada lá ser muito proveitosa do ponto de vista médico e humano. A ele, todo meu respeito por ser um exemplo incansável de Luta na manutenção da boa qualidade do serviço de Pediatria.

Ao Dr. Marcos Furuta pela atenção e disponibilidade que teve comigo ao me ensinar ecocardiografia.

Ao Prof. Dr. José Eduardo Carrero e Dr.^a Adriana Koliski, por cederem espaço na UTI pediátrica para a realização dos exames de Dopplerecardiografia dos pacientes estudados.

À querida Dr.^a Maria Mônica Machado Ulsenheimer, que com seu carinho e assistencialismo ajudou-me a realizar as atividades que tínhamos no Hospital nesse período de mestrado.

À Dr.^a Beatriz E. Bagatin V. Bermudez, por seu carinho no auxílio da coleta dos pacientes.

Ao Residente Christopher Gallotti Viera, por ajudar-me com seus conhecimentos endocrinológicos sem os quais este trabalho não estaria completo.

Ao Dr. Tony Tannous Tahan e Dr.^a Luciana da Costa Santos Prado, por trazerem parentes e amigos que contribuíram com o número da amostra.

Ao Departamento de Pediatria, pela possibilidade da realização do mestrado.

Ao Departamento de Cirurgia Cardio Torácica, por ter acreditado em meu trabalho.

Aos Secretários e Funcionários da UEP, SAM 2, UTI Pediátrica, SAME, Dopplerecocardiografia e Ambulatório de Adolecência, que colaboraram de maneira direta ou indireta para a execução desta dissertação.

E, a todas as crianças, pais e responsáveis que contribuíram para que mais dados sobre este assunto pudessem ser estudados e divulgados. Sem eles nada disso teria sido concretizado. Muito Obrigada.

A vida para ser bela, deve estar cercada de verdade, de bondade e de liberdade. Essas são as coisas pelas quais vale a pena morrer.

Rubem Alves.

RESUMO

Introdução: Diabetes mellitus (DM) e sistema cardiovascular em conjunto têm sido foco de vários estudos em virtude das complicações cardíacas que aumentam o risco de mortalidade dos pacientes. Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doença coronariana (DC) são as alterações cardiovasculares mais frequentes no decurso do DM, que podem causar disfunção miocárdica. Entretanto, entidades como a miocardiopatia diabética (MD) podem causar alterações funcionais cardíacas sem HAS e DC. Sua patogênese permanece desconhecida, porém, alterações bioquímicas, espasmos microvasculares e neuropatia diabética autonômica têm sido sugeridos como causadores da MD. Estudos em crianças diabéticas tipo 1 têm demonstrado que a disfunção cardíaca incide de forma precoce, e a correlação entre as alterações miocárdicas e idade, sexo, tempo de duração da doença e perfil lipídico ainda é controversa.

Objetivos: Este estudo teve como objetivo principal avaliar o padrão de função cardíaca diastólica em crianças e adolescentes portadores de diabetes tipo 1, de ambos os sexos, e detectar sinais precoces de MD; e, como objetivo secundário, verificar se existe correlação ou influência da idade, sexo, tempo de doença com os parâmetros de função diastólica do VE.

Pacientes e Métodos: O estudo foi transversal em uma população composta por crianças e adolescentes normais e portadores de diabetes mellitus tipo 1; com a mesma faixa etária, em acompanhamento na Unidade de Endocrinologia Pediátrica. Foram excluídos pacientes com doenças concomitantes e em uso de outros tratamentos a não ser insulina, dieta e exercício. Foram avaliados em ambos os grupos: idade, sexo, dados antropométricos, índice de massa corpórea (IMC), Dopplerecografiografia e eletrocardiograma. Exclusivamente no grupo dos portadores de diabetes tipo 1: tempo de duração da doença, dosagem de hemoglobina glicada A1c (Hb A1c), microalbuminúria e perfil lipídico.

Resultados: Observaram-se alteração das ondas A e E mitral, relação E/A, tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e tempo de desaceleração da onda E (TDE) em população de portadores de diabetes tipo 1 com controle irregular da doença e sem hipertensão arterial sistêmica. Meninas diabéticas tiveram maior número de alterações diastólicas que meninos. A faixa entre 13 e 17 anos nas diabéticas teve o maior número de parâmetros diastólicos alterados. Pacientes com tempo de doença >5 anos tiveram maior número de alterações diastólicas. As variáveis TRIV e TDE se correlacionaram positivamente com o IMC ($p=0.028$). Idade e tempo de doença foram fatores preditivos para a onda A mitral ($p=0.004$ e 0.033 , respectivamente). Encontrou-se presença de diminuição das ondas A mitral e "a" reversa pulmonar (Ar) em portadores de diabetes tipo 1.

Conclusões: Alterações de parâmetros diastólicos foram detectadas na população de crianças e adolescentes portadores de diabetes tipo 1 deste estudo, com maior prevalência em meninas púberes. Tempo de doença e idade dos pacientes influenciaram nas alterações dos parâmetros diastólicos.

Palavras-chave: Miocardiopatia diabética. Função diastólica. Diabetes tipo 1. Crianças.

ABSTRACT

Introduction: The duo Diabetes mellitus (DM) and the cardiovascular system has been the focus of several studies due to cardiac complications and increased death risk. Systemic arterial hypertension (SAH) and coronary heart disease (CHD) are the most frequent cardiovascular complications in the course of DM, and it may lead to myocardial dysfunction. However, conditions such as diabetic cardiomyopathy (DCM) may present functional cardiac alterations in patients without SAH or CHD. Its pathogenesis is still unknown, although biochemical alterations, microvascular spasms and diabetic autonomic neuropathy have been suggested as possible causative factors of DCM. Studies in children diabetes with type-1 have shown that DCM can occur, but the relationship between cardiac dysfunction and age, sex, duration of the disease and lipids levels is still controversial. **Aims:** to study the diastolic pattern of children and adolescents with type-1 diabetes in both genders to detect early signs of DCM; and, secondarily, to evaluate the correlation or influence of the above mentioned variables on parameters of diastolic function. **Patients and Methods:** The study was transversal carried out in healthy children and adolescents and with carriers of DM type 1 of the same age on regular attendance at the Pediatric Endocrinology Unit of the Department of Pediatrics. Patients without other diseases and solely treated with insulin, diet and physical exercise, were included. The following data were obtained of both groups: age, sex, anthropometric measurements, body mass index (BMI), echocardiography and electrocardiograms; and of diabetic group: duration of disease, glycated hemoglobin, lipid profile and urinary micro albumin value. **Results:** Alterations of mitral A and E waves, E/A ratio, isovolumic relaxation time (IVRT) and mitral E wave deceleration time (EWDT) were observed in a diabetic population with poor metabolic control and without systemic arterial hypertension. Diabetic girls had more diastolic changes in comparison to boys. In the 13-17 years old range, diabetics girls had the major number of diastolic parameters changed. IVRT and EWDT showed positive correlation with BMI ($p=0.028$) Chronological age and disease duration were predictor factors for A wave ($p=0.004$ and 0.033 , respectively). Lower A and atrial reversal waves (Ar) were found. **Conclusions:** Alterations of diastolic parameters were observed in the diabetic children and adolescents of this study, with greater prevalence among pubertal girls. Disease duration and chronological age influenced in the disturbances of diastolic function.

Keyword: Diabetic Cardiomyopathy. Diastolic Function. Type - 1 Diabetes. Children.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1	- PATOGÊNESE DA MD	22
FIGURA 2	- AÇÃO DA HIPERGLICEMIA E ALTERAÇÕES DOS SUBSTRATOS NO MIOCÁRDIO DIABÉTICO	24
FIGURA 3	- ALTERAÇÃO DO METABOLISMO DOS AGL E MIOCARDIOPATIA DIABÉTICA	26
GRÁFICO 1	- RELAÇÃO ENTRE SINTOMATOLOGIA CLÍNICA E ESTÁGIOS DA MD	33
FIGURA 4	- DOPPLER MITRAL DEMONSTRA O FLUXO PRECOCE E TARDIO (E e A) PARA O VE E O TEMPO DESACELERAÇÃO DA ONDA E MITRAL (TDE).....	36
FIGURA 5	- DOPPLER DE VEIAS PULMONARES – ONDAS SISTÓLICA (S), DIASTÓLICA (D), E A SETA DEMONSTRA A ONDA "A" REVERSA.....	37
FIGURA 6	- DOPPLER TECIDUAL DO ANEL MITRAL. ONDAS SISTÓLICA (s), e' MITRAL E a' MITRAL	38
FIGURA 7	- PARÂMETROS PARA AVALIAÇÃO DIASTÓLICA E PADRÕES DE ENCHIMENTO VENTRICULAR ESQUERDO EM INDIVÍDUOS ADULTOS	38
GRÁFICO 2	- HIPOTÉTICA EVOLUÇÃO DOS DANOS MIOCÁRDIOS NA MD E AS TÉCNICAS DOPPLERECOCARDIOGRÁFICAS PARA A IDENTIFICAÇÃO DAS ALTERAÇÕES FUNCIONAIS	40
FIGURA 8	- DOPPLERECOCARDIOGRAFIA DA VALVA MITRAL	47
FIGURA 9	- TEMPO DE RELAXAMENTO ISOVOLUMÉTRICO E CÁLCULO DO ÍNDICE DE TEI	48
FIGURA 10	- DOPPLERECOCARDIOGRAFIA DA VEIA PULMONAR DIREITA.....	49
FIGURA 11	- ELETROCARDIOGRAMA DEMONSTRANDO ONDAS P, T E O COMPLEXO QRS. POR MEIO DO INTERVALO QT PODE SER MENSURADO O QTc.....	50
GRÁFICO 3	- ESTÁGIO PUBERAL DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1	55
GRÁFICO 4	- TEMPO DE DIABETES DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1	55
GRÁFICO 5	- CONTROLE DE PACIENTES PORTADORES DE DM1 - NÍVEL DE HEMOGLOBINA GLICADA.....	56

GRÁFICO 6	- DISTRIBUIÇÃO CUMULATIVA DA VARIÁVEL ONDA E MITRAL	58
GRÁFICO 7	- DISTRIBUIÇÃO CUMULATIVA DA VARIÁVEL ONDA A MITRAL	58
GRÁFICO 8	- DISTRIBUIÇÃO CUMULATIVA DA RELAÇÃO E/A MITRAL	59
GRÁFICO 9	- DISTRIBUIÇÃO CUMULATIVA DA VARIÁVEL TRIV	59
GRÁFICO 10	- DISTRIBUIÇÃO CUMULATIVA DA VARIÁVEL TDE	60

LISTA DE QUADRO E TABELAS

QUADRO 1	- ESTÁGIOS DA MIOCARDIOPATIA DIABÉTICA EM PACIENTES ADULTOS	32
TABELA 1	- VARIÁVEIS: IDADE, PESO, ALTURA, IMC E SC DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES.....	53
TABELA 2	- DISTRIBUIÇÃO CONFORME O SEXO DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES.....	54
TABELA 3	- VARIÁVEIS FREQUÊNCIA CARDÍACA E PRESSÕES SISTÓLICA E DIASTÓLICA DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES	54
TABELA 4	- MEDIANAS, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS, MÉDIA \pm 1 DP dos VALORES DE HEMOGLOBINA GLICADA A 1 c, COLESTEROL TOTAL, LDL, HDL e TRIGLICÉRIDES DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1	56
TABELA 5	- INTERVALO QTc NA POPULAÇÃO ESTUDADA DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES.....	57
TABELA 6	- FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NA POPULAÇÃO TOTAL DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES.....	57
TABELA 7	- ÍNDICE DE TEI E DOPPLER DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES.....	60
TABELA 8	- FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NA FAIXA ETÁRIA DE 2 A 8 ANOS AMBOS OS SEXOS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES.....	61
TABELA 9	- FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NA FAIXA ETÁRIA DE 9 A 12 ANOS AMBOS OS SEXOS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES	61
TABELA 10	- FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NA FAIXA ETÁRIA DE 13 A 17 ANOS AMBOS OS SEXOS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES	62
TABELA 11	- FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NO SEXO MASCULINO DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES.....	62
TABELA 12	- FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NO SEXO FEMININO DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES.....	63
TABELA 13	- FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NO SEXO FEMININO NA FAIXA ETÁRIA DE 2 A 8 ANOS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES.....	64

TABELA 14 - FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NO SEXO FEMININO NA FAIXA ETÁRIA DE 9 A 12 ANOS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES	64
TABELA 15 - FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NO SEXO FEMININO NA FAIXA ETÁRIA DE 13 a 17 ANOS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES	65
TABELA 16 - FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE EM PORTADORES DE DIABETES TIPO 1 COM TEMPO DE DOENÇA < 5 ANOS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES.....	65
TABELA 17 - FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NOS PORTADORES DE DIABETES TIPO 1 COM TEMPO DE >5 ANOS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES	66
TABELA 18 - CORRELAÇÃO DE PEARSON ENTRE VARIÁVEIS DIASTÓLICAS E IMC E VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1.....	67
TABELA 19 - VARIÁVEL RESPOSTA – ONDA E MITRAL DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1	68
TABELA 20 - VARIÁVEL RESPOSTA – ONDA A MITRAL DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1	68
TABELA 21 - VARIÁVEL RESPOSTA – TDE DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1.....	68
TABELA 22 - VARIÁVEL RESPOSTA – TRIV DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1.....	68

LISTA DE SIGLAS

ADA	- American Diabetes Association
AG	- Ácido Graxo
AGEs	- Advanced glycosylation end products
AGL	- Ácidos Graxos Livres
Apo A	- Apolipoproteína A
Ar	- Onda A reversa da veia pulmonar
Ar	- Atrial reversal wave
BP	- Blood Pressure
CD	- Compact Disc
C-HED	- C - Hidroxiefedrina
CIA	- Comunicação Interatrial
CHD	- Coronary Heart Disease
CT	- Colesterol Total
DC	- Doença Coronariana
DM	- Diabetes Mellitus
DP	- Desvio Padrão
DT	- Doppler tecidual
ECG	- Eletrocardiografia
ECIM	- Espessamento das camadas íntima-média
EWDT	- E Wave Deceleration Time
FC	- Frequência Cardíaca
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	- Hemoglobina Glicada A1c
HC-UFPR	- Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná
HDL	- Lipoproteína de Alta Densidade
I-MIBG	- I - Metaiodobenzilguanidina
IC	- Insuficiência Cardíaca
IECA	- Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
IMC	- Índice de Massa Corpórea
IVRT	- Isovolumic Relaxation Time
ITV	- Integral Tempo Velocidade

kg	- Quilograma
LDL	- Lipoproteína de Baixa Densidade
MD	- Miocardiopatia diabética
NAD	- Neuropatia Autonômica Diabética
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PA	- Pressão Arterial
PARP 1	- Poli (ADP - Ribose) Polimerase 1
PCA	- Persistência do Canal Arterial
PD	- Piruvato desidrogenase
PET	- Tomografia com Emissão de Positrons
PPAR-Alfa	- Receptor Alfa Ativado do Proliferador de Peroxissoma
PVD	- Onda Diastólica da Veia Pulmonar
PVS	- Onda Sistólica da Veia Pulmonar
QTc	- Intervalo QT Corrigido
RI	- Resistência à insulina
ROS	- Reactive Oxygen Species
SAH	- Systemic Arterial Hypertension
SC	- Superfície Corpórea
TCI	- Tempo de Contração Isovolumétrica
TDE	- Tempo de Desaceleração da Onda E
TE	- Tempo de Ejeção
Índice de TEI	- Índice de Performance do Miocárdio
TG	- Triglicerídes
TRIV	- Tempo de Relaxamento Isovolumétrico
UEP	- Unidade de Endocrinologia Pediátrica
VD	- Ventrículo Direito
VE	- Ventrículo Esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVOS	20
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
2.2	OBJETIVOS GERAIS	20
3	REVISÃO DE LITERATURA	21
3.1	MIOCARDIOPATIA DIABÉTICA.....	21
3.1.1	Epidemiologia	21
3.1.2	Etiopatogenia	22
3.1.2.1	Distúrbios metabólicos	23
3.1.2.1.1	Alterações do suprimento e utilização de substratos	23
3.1.2.1.2	Hiperglicemia	23
3.1.2.1.3	Metabolismo dos Ácidos Graxos Livres (AGL) no DM	25
3.1.2.1.4	Anormalidades na regulação da homeostase do Cálcio	26
3.1.2.2	Fibrose miocárdica	27
3.1.2.3	Doença de pequenos vasos.....	28
3.1.2.4	Neuropatia autonômica diabética (NAD)	29
3.1.2.5	Resistência à insulina (RI)	30
3.2	CORRELAÇÃO ENTRE DISTÚRBO METABÓLICO E DISFUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO.....	31
3.3	CORRELAÇÃO ENTRE MUDANÇAS ESTRUTURAIS E DISFUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO.....	31
3.4	ESTÁGIOS DA MIOCARDIOPATIA DIABÉTICA.....	32
3.5	EVIDÊNCIAS DA MD NA DOPPLERECOCARDIOGRAFIA	33
3.5.1	Disfunção diastólica do VE.....	33
3.5.2	Disfunção sistólica do VE	38
3.5.3	Dopplerecardiografia e dano miocárdio em adultos portadores de diabetes	39
3.6	ESTUDOS DOPPLERECARDIOGRÁFICOS EM CRIANÇAS DIABÉTICAS.....	41
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	44
4.1	POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA	44
4.1.1	Crítérios de inclusão	44
4.1.2	Crítérios de exclusão	44
4.2	POPULAÇÃO DE ESTUDO	45

4.3	METODOLOGIA	45
4.3.1	Características do estudo.....	45
4.3.2	Obtenção dos dados.....	46
4.3.2.1	Estudo Dopplerecardiográfico	46
4.3.2.2	Estudo eletrocardiográfico – dados prospectivos.....	49
4.3.2.3	Dados antropométricos e estágio puberal – dados prospectivos	50
4.3.2.4	Pressão arterial e frequência cardíaca – dados prospectivos	51
4.3.2.5	Parâmetros bioquímicos – dados retrospectivos.....	51
4.3.3	Análise estatística.....	52
5	RESULTADOS	53
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS	53
5.1.1	Comparação dos grupos caso e controle considerando-se todos os portadores de diabetes tipo 1 e as variáveis: idade, peso, altura, IMC e superfície corpórea	53
5.1.2	Sexo	53
5.1.3	Variáveis: frequência cardíaca, pressão sistólica, pressão diastólica.....	54
5.2	CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DOS PORTADORES DE DIABETES TIPO 1.....	54
5.2.1	Estádio puberal.....	54
5.2.2	Tempo de duração do diabetes.....	55
5.2.3	Hemoglobina glicada	56
5.2.4	Hemoglobina glicada A1c, Colesterol total e frações e triglicérides dos pacientes.....	56
5.3	ELETROCARDIOGRAMA	57
5.4	DOPPLERECARDIOGRAFIA NA POPULAÇÃO ESTUDADA	57
5.4.1	Função diastólica do VE nos grupos: portadores de diabetes tipo 1 e controle	57
5.4.2	Índice de Performance Miocárdica (TEI) e tempo de ejeção nos portadores de diabetes tipo 1 e controles.....	60
5.4.3	Função diastólica do VE por faixas etárias	61
5.4.4	Função diastólica do VE em relação ao sexo.....	62
5.4.5	Função diastólica do VE no sexo feminino, segundo faixas etárias	64
5.4.6	Função diastólica do VE em relação ao tempo de doença	65
5.5	CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DIASTÓLICAS COM DIFERENÇA SIGNIFICATIVA ENTRE OS GRUPOS COM O IMC E HBA1c.....	67

5.6	MODELOS DE REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA PARA AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA CONJUNTA DAS VARIÁVEIS IDADE, TEMPO DE DOENÇA, IMC, HBA1c, SOBRE AS VARIÁVEIS DIASTÓLICAS QUE APRESENTARAM DIFERENÇA SIGNIFICATIVA ENTRE OS GRUPOS, COM AJUSTE PARA IDADE E TEMPO DE DOENÇA	67
6	DISCUSSÃO	69
6.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS	69
6.2	DOPPLERECOCARDIOGRAFIA DA POPULAÇÃO ESTUDADA	73
6.3	COMENTÁRIOS E PERSPECTIVAS.....	77
7	CONCLUSÕES	78
	REFERÊNCIAS	79
	APÊNDICE 1 - DADOS DE PESO, ALTURA E IMC DOS PACIENTES	95
	ANEXO 1 - TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ	97
	ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	98
	ANEXO 3 - TABELA DE FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CRIANÇAS DIVIDIDA POR FAIXA ETÁRIA	104
	ANEXO 4 - TABELA DE PERCENTIS DE PRESSÃO ARTERIAL EM MENINOS	105
	ANEXO 5 - TABELA DE PERCENTIS DE PRESSÃO ARTERIAL EM MENINAS	107

1 INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é uma desordem metabólica de múltiplas etiologias, caracterizada por hiperglicemia crônica e distúrbios do metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas. É resultante de defeitos da secreção ou ação da insulina ou combinação de ambos (DEFRONZO, 2004). A doença pode ser classificada em quatro tipos: a) Tipo 1, também denominada infanto-juvenil ou insulino dependente; b) Tipo 2; c) outros tipos específicos; e d) diabetes gestacional (WHO, 1999; ADA, 2009).

Atualmente, a crescente prevalência da doença (DM 1 e 2) é demonstrada por dados da Organização Mundial de Saúde, que estima que a taxa de 2,8%, em 2000, aumente para 4,4% em 2030. Isso representa que cerca de 366 milhões de pessoas no mundo serão portadoras de DM (WILD *et al.*, 2004). No Brasil, em nove capitais, entre 1986 e 1988, na faixa etária de 30-69 anos, observou-se uma prevalência de 7,6% (MALERBI; FRANCO, 1992). Em relação à população pediátrica, nos Estados Unidos o diabetes do tipo 1 é a forma mais comum, com prevalência de aproximadamente dois casos em 1.000 adolescentes, de acordo com o 3.º Exame Nacional Geral de Saúde e Nutrição (KRISHNAN; SHORT, 2009).

A correlação entre DM e anormalidades cardiovasculares é significativa, pois hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença coronariana (DC) e insuficiência cardíaca (IC) são responsáveis por 75% das mortes entre os portadores de diabetes (KANDEL; HJORTLAND; CASTELLI, 1974). Por essa razão, houve um crescente número de estudos desse contexto, e em função disso, aliado à melhora das técnicas diagnósticas, foi descrita uma nova entidade, que é a miocardiopatia diabética (MD). Essa nova entidade tem sido responsabilizada por danos no miocárdio na ausência de HAS e DC e é reconhecida como doença específica, que acomete 30% dos pacientes com diabetes do tipo 1 (CODINACH-HUIX; FREIXA-PAMIAS, 2002).

A MD foi descrita pela primeira vez por Rubler *et al.*, em 1972, após necrópsia de quatro pacientes portadores de diabetes mellitus que tiveram insuficiência cardíaca na ausência de DC, valvopatia, doença cardíaca congênita, hipertensão arterial ou alcoolismo. A patogênese dessa miocardiopatia é ainda desconhecida; porém, acredita-se que distúrbios metabólicos como hiperlipidemia, hiperglicemia e hiperinsulinismo na fase inicial do diabetes tipo 2 (OKOSHI *et al.*, 2007) microangiopatia, fibrose

miocárdica e neuropatia diabética podem participar dos mecanismos patogênicos da MD (CODINACH-HUIX; FREIXA-PAMIAS, 2002).

Anormalidades diastólicas do ventrículo esquerdo foram detectadas em portadores de diabetes mellitus assintomáticos, por meio de técnicas invasivas como o cateterismo cardíaco (REGAN *et al.*, 1977; D'ELIA *et al.*, 1979). Posteriormente, estudos não invasivos mostraram disfunção diastólica por vários métodos: intervalos de tempo anormais no fonocardiograma (SHAPIRO; HOWAT; CALTER, 1981); enchimento anormal do ventrículo esquerdo (VE) por Dopplerecografiografia padrão (SHAPIRO, 1982); cintilografia miocárdica por radionuclídeos (KAHN *et al.*, 1986) e Dopplerecografiografia colorido (ZARICH *et al.*, 1988). Shapiro, em 1982, foi o primeiro a descrever a correlação entre microangiopatia e alterações Dopplerecografiográficas em portadores de diabetes mellitus.

Em 1986, Huikuri *et al.* reportaram que a disfunção sistólica também podia ser demonstrada quando pacientes adultos portadores de diabetes tipo 1 fossem submetidos ao teste de esforço. Raev, em 1994, também observou anormalidades da função cardíaca nesse grupo de pacientes, primeiramente anormalidades do tipo diastólica, presentes em geral após oito anos de duração da doença, e a seguir, do tipo sistólica, depois de quase duas décadas de doença.

Hausdorf, Rieger e Koepp, em 1988, estudaram 36 crianças com diabetes tipo 1 e relataram disfunção diastólica do VE, avaliada pelo modo M; a presença e o grau da disfunção cardíaca tinham correlação significativa com o tempo de doença e controle metabólico. Em 1990, Riggs e Transue estudaram 20 portadores de diabetes tipo 1 normotensos, sem sinais de cardiopatia, na faixa etária entre 10 e 15 anos, e encontraram alterações de velocidade da onda E mitral e relação E/A, porém não observaram correlação dessas alterações com o tempo de doença e controle metabólico medido pelo nível da hemoglobina glicada A1c (HbA1c).

Fraser *et al.*, em 1995, compararam variáveis Dopplerecografiográficas de pacientes adultos portadores de diabetes tipo 1 com as de indivíduos normais e encontraram aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) naqueles pacientes com frequência cardíaca de repouso elevada. Esse achado foi mais prevalente nos pacientes com pior controle do diabetes.

A maioria dos trabalhos tem sido concordante em descrever a presença de alterações Doppler do fluxo mitral em portadores de diabetes tipo 1, tanto em adultos como em crianças (ALBANNA *et al.*, 1998; SCHANNWELL *et al.*, 2002; COSSON;

KEVORKIAN, 2003). Entretanto, persistem como conflitantes quais são os fatores preditores dessas anormalidades e quando tratar a disfunção diastólica de pacientes da faixa pediátrica.

Em 2004, Suys *et al.* estudaram crianças e adolescentes portadores de diabetes tipo 1 e mostraram que disfunção diastólica do VE é mais prevalente em meninas adolescentes. Em 2007, os primeiros estudos com Doppler tecidual e avaliação do ventrículo direito (VD) constataram que a disfunção cardíaca não é exclusiva do VE; ela pode ser encontrada nas câmaras direitas. Além dessas alterações, anormalidades sistólicas podem ser reconhecidas pelo Doppler tecidual na região do anel mitral (KARAMITSOS *et al.*, 2007).

Em virtude do número limitado de estudos nacionais versando sobre disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em crianças e adolescentes portadores de diabetes tipo 1 e, com o objetivo de testar a hipótese que a função diastólica do VE de crianças e adolescentes portadores de diabetes tipo 1 pode estar alterada em relação à crianças normais, foi concebido o presente estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliação da função diastólica do VE de crianças e adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1;
- b) Avaliação da função diastólica do VE de crianças e adolescentes normais;
- c) Comparar os valores de função diastólica do VE entre os dois grupos.

2.2 OBJETIVOS GERAIS

- a) Caracterização da população estudada (idade, dados antropométricos, pressão arterial, estágio puberal, tempo de duração de doença nos pacientes, dados laboratoriais dos diabéticos e eletrocardiografia).
- b) Comparar os achados da função diastólica miocárdica dos pacientes com os dos indivíduos controles de acordo com: faixa etária e sexo.
- c) Avaliar se o tempo de doença interfere na função diastólica do VE dos portadores de diabetes tipo 1.
- d) Correlacionar os achados de função diastólica do VE dos pacientes portadores de diabetes tipo 1 com as variáveis IMC e HbA1c.
- e) Avaliar a possibilidade de caracterização de fator (es) preditivo(s) para desenvolvimento de disfunção diastólica de ventrículo esquerdo.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 MIOCARDIOPATIA DIABÉTICA

3.1.1 Epidemiologia

Com a crescente prevalência do diabetes mellitus, é importante mencionar os estudos epidemiológicos que associam insuficiência cardíaca (IC) com esta doença. Há 30 anos, no estudo denominado Framingham, demonstrou-se que a prevalência da IC é 2,4 vezes maior nos portadores de diabetes mellitus adultos do sexo masculino em relação à população não diabética e que as mulheres diabéticas têm risco cinco vezes maior para desenvolver IC (KANNEL; HJORTLAND; CASTELLI, 1974). Em estudos recentes em pacientes com insuficiência cardíaca, a prevalência de portadores de diabetes mellitus foi duas vezes maior do que a população não diabética (NICHOLS *et al.*, 2001). Dados de ensaios clínicos sobre inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) no tratamento da IC, como SOLVD (Studies of left ventricular dysfunction) (SHINDLER *et al.*, 1996), ATLAS (Assessment Trial of Lisinopril and Survival) (RYDEN *et al.*, 2000) e V-HeFT (Vasodilatador-Heart Failure Trial II) (COHN *et al.*, 1991), revelaram uma prevalência de 26, 19 e 20%, respectivamente, de portadores de diabetes mellitus entre os cardiopatas.

Embora os portadores de diabetes mellitus tenham mais risco para dislipidemia, HAS e DC, estes fatores não justificam, por completo, o aumento das complicações cardíacas nesta população. Há mais de três décadas, quando Rubler e colaboradores descreveram IC em pacientes portadores de diabetes adultos tipo 1 e 2 com coronárias normais e sem HAS, uma nova entidade, a miocardiopatia diabética, começou a ser descrita como também causadora de IC nos portadores de diabetes mellitus.

A prevalência da MD ainda é desconhecida devido seu aspecto subclínico; entretanto, alguns estudos estimam que a doença acometa até 30% dos pacientes portadores de diabetes tipo 1 (OKOSHI *et al.*, 2007) enquanto nos portadores de diabetes tipo 2, a prevalência de disfunção diastólica do VE é superior a 30% (DI

BONITO *et al.*, 1996). Contudo, essa prevalência alcança 40 a 60% nos portadores de diabetes tipo 1 e 2 sem doenças coronariana macrovascular (REDFIELD *et al.*, 2003; DI BONITO *et al.*, 2005) quando além das técnicas Dopplerecardiográficas convencionais, o Doppler tecidual é utilizado.

3.1.2 Etiopatogenia

Embora a MD tenha etiologia multifatorial, a hiperglicemia constante, *per se*, é fator desencadeador de distúrbios metabólicos que em conjunto com outros fatores levam a alterações estruturais e funcionais do miocárdio (ANEJA *et al.*, 2008). Dentre os mecanismos desencadeadores da MD, incluem-se: distúrbios metabólicos, fibrose miocárdica, doença de pequenos vasos, disfunção autonômica e resistência à insulina (FANG; PRINS; MARWICK, 2004). Na Figura 1 são mostrados os fatores desencadeadores da MD em pacientes adultos portadores de DM 1 ou 2, segundo Gil-Ortega e Kaski, em 2006.

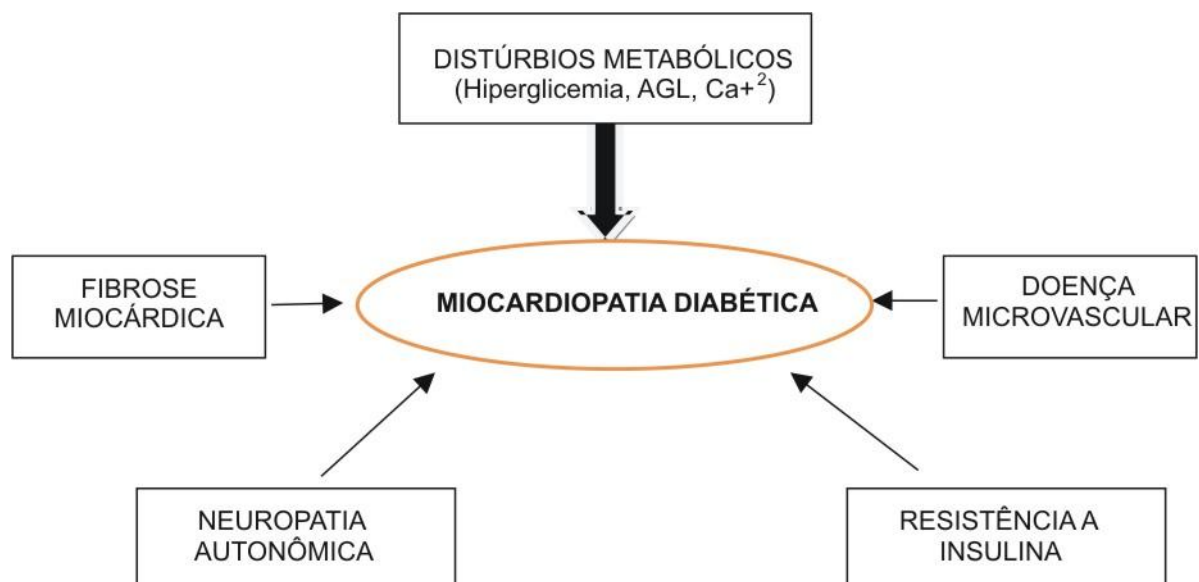


FIGURA 1 - PATOGÊNESE DA MD

FONTE: Gil-Ortega e Kaski (2006)

NOTA: AGL = Ácidos graxos livres, Ca⁺² = íon cálcio.

3.1.2.1 Distúrbios metabólicos

3.1.2.1.1 Alterações do suprimento e utilização de substratos

Em corações normais a glicose é o principal substrato responsável pela geração de energia celular. Vários são os mecanismos que levam à alteração de substrato no DM e, entre eles, estão o aumento de ácidos graxos livres e a baixa utilização da glicose pelos miócitos portadores de diabetes mellitus. Este último item, responsável pela manutenção da hiperglicemia, ocorre devido aos seguintes mecanismos: a) deficiência dos transportadores de glicose (GLUT 1 e 4) no sarcolema impedindo a entrada da glicose na célula; e b) aumento de piruvatoquinase desidrogenase 4 (PDK 4) que inibe a oxidação da glicose (Figura 2) (FANG; PRINS; MARWICK, 2004).

3.1.2.1.2 Hiperglicemia

A hiperglicemia no DM é, comprovadamente, um indutor de dano celular. Altos níveis glicêmicos produzem excesso de radicais livres (ROS- Reactive Oxygen species), ativação da poli (ADP - ribose) polimerase 1 (PARP 1) e produtos finais de glicação avançada (AGEs – Advanced Glycosylation End Products). Essas alterações bioquímicas agem sobre o miócito, ocasionando miocardiopatia diabética (Figura 2) (OKOSHI *et al.*, 2007).

Os radicais livres agem por glicotoxicidade direta na célula ocasionando a apoptose e danos do DNA do miócito. Além da apoptose, a produção de radicais livres altera o processo de remodelação cardíaca (BOUDINA; ABEL, 2007).

O estresse oxidativo causado pela hiperglicemia ativa a PARP 1; sua ativação regula várias reações celulares como reparo de DNA, expressão gênica e sobrevivência celular. A ativação aumentada da PARP 1 pode desencadear processos bioquímicos (inibição da enzima desidrogenase gliceraldeído fosfato) e causar dano celular por aumento dos AGEs, aumento de hexosamina e ativação da proteína quinase C (DI MUZIO *et al.*, 2006).

Os AGES, por sua ligação irreversível às estruturas celulares, produzem fibrose intersticial, diminuição da entrada de cálcio no miócito e, por consequência, alteração da contratilidade miocárdica (BIDASEE *et al.*, 2003). A figura 2 descreve a sequência de alterações metabólicas decorrentes da hiperglicemia e de outras alterações metabólicas no diabetes mellitus que promovem miocardiopatia diabética.

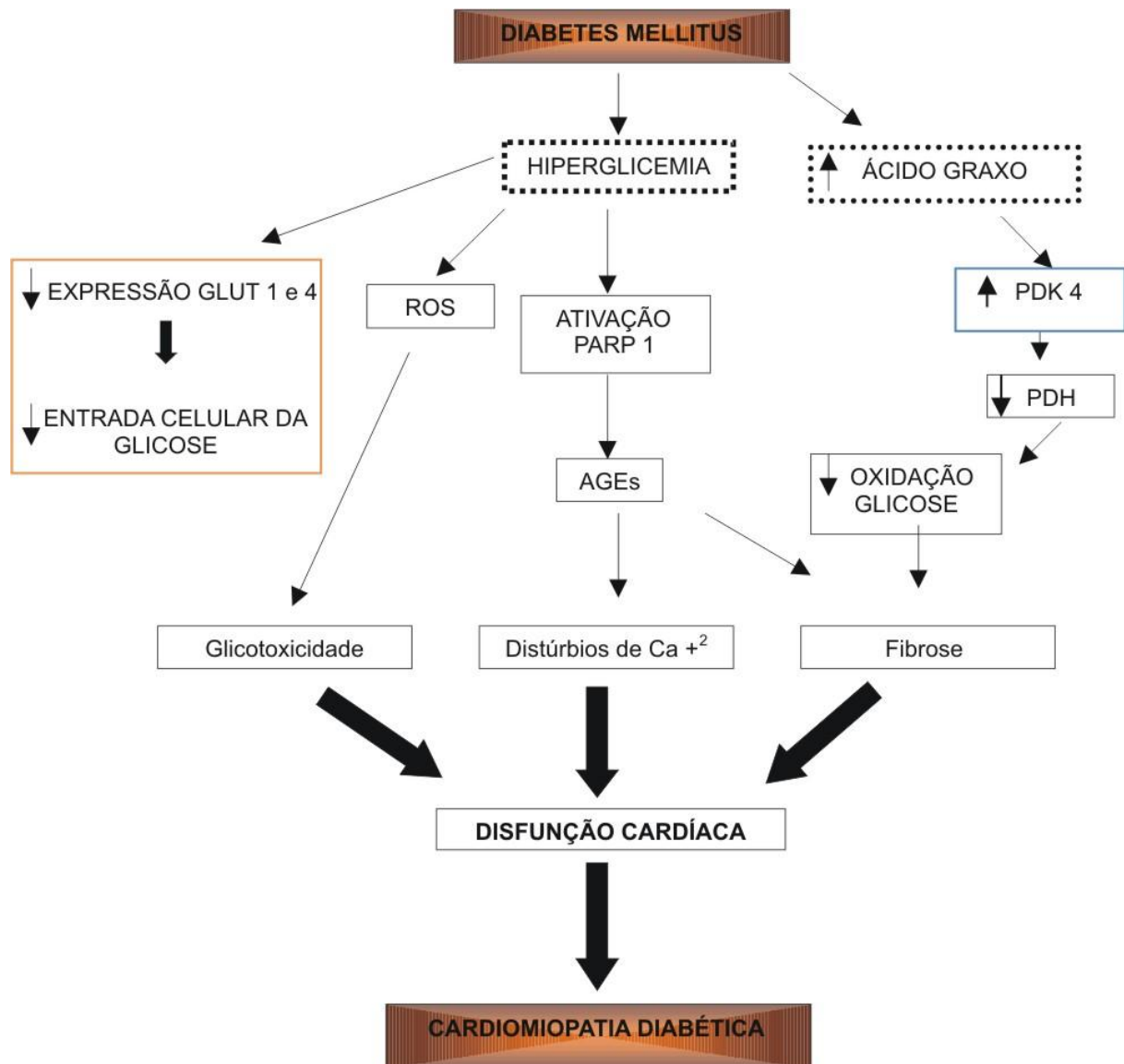


FIGURA 2 - AÇÃO DA HIPERGLICEMIA E ALTERAÇÕES DOS SUBSTRATOS NO MIOCÁRDIO DIABÉTICO

FONTE: Baseado no modelo de Boudina e Abel (2007)

NOTA: Caixa de texto laranja = fatores que mantêm a hiperglicemia. Caixa de texto em azul = resultado da alteração do substrato no DM. GLUT 1 e 4 = Transportadores de glicose, ROS= Reactive Oxygen Species, PARP 1 = Poli (ADP – Ribose) Polimerase 1, PDK4 = Piruvato Desidrogenase Quinase 4, PDH = Piruvato Desidrogenase, AGEs = Advanced Glycosylation End Products, Ca⁺²= Íon cálcio.

3.1.2.1.3 Metabolismo dos Ácidos Graxos Livres (AGL) no DM

Os AGL são os substratos preferenciais para a geração de energia (70% do ATP) no miocárdio dos pacientes portadores de diabetes mellitus (OKOSHI *et al.*, 2007). No DM os níveis de AGL estão elevados devido à lipólise e hidrólise dos estoques miocárdicos de triglicérides (TG). Os AGL participam da patogênese da MD ou por lipotoxicidade direta (McGAVOCK *et al.*, 2006) ou pelo aumento da oxidação dos AGL ou pelo aumento do receptor alfa ativado do proliferador peroxissomal (PPAR-alfa) (Figura 3).

No DM, o aumento de AGL e TG plasmáticos facilita a entrada dos mesmos no miócito. O AGL intracelular sofre oxidação, porém seu acúmulo excessivo ultrapassa a taxa de oxidação normal. O acúmulo do AGL e metabólitos intermediários (ex.: ceramida) ocasiona apoptose celular e alteração da função cardíaca (ZHOU *et al.*, 2000).

Em condições normais, o ATP gerado pelo processo de glicólise é utilizado por enzimas como SERCA - 2a (responsável pelo transporte do Ca^{+2} intracelular) e NA^+/K^+ ATPase, que estão próximas do retículo endoplasmático. No DM, o aumento da oxidação dos AGL inibe a oxidação da glicose (Figura 3) e, por conseguinte, pode alterar o funcionamento destas enzimas levando a um prejuízo no transporte de cálcio para o intracelular, afetando o miocárdio (DING; RODRIGUES, 2006).

Estudos têm demonstrado que o aumento dos ácidos graxos e triglicérides plasmáticos no diabetes aumentam a expressão e ação do PPAR-alfa (FINCK *et al.*, 2002). Esses receptores atuam: 1) aumentando o influxo de ácidos graxos para o intracelular, 2) aumentando a expressão da piruvato quinase desidrogenase 4, 3) ativando as enzimas malonyl CoA descarboxilase e acetil coenzima carboxilase; e 4) aumentando diretamente a oxidação dos ácidos graxos. As reações da ativação da PPAR-alfa são detalhadas na figura 3. Estudos clínicos, *in vivo*, em longo prazo em portadores de diabetes tipo 1 adultos demonstram que muitas das alterações metabólicas acima descritas e da disfunção cardíaca são revertidas com o uso da insulina (LOPASCHUK *et al.*, 1993).

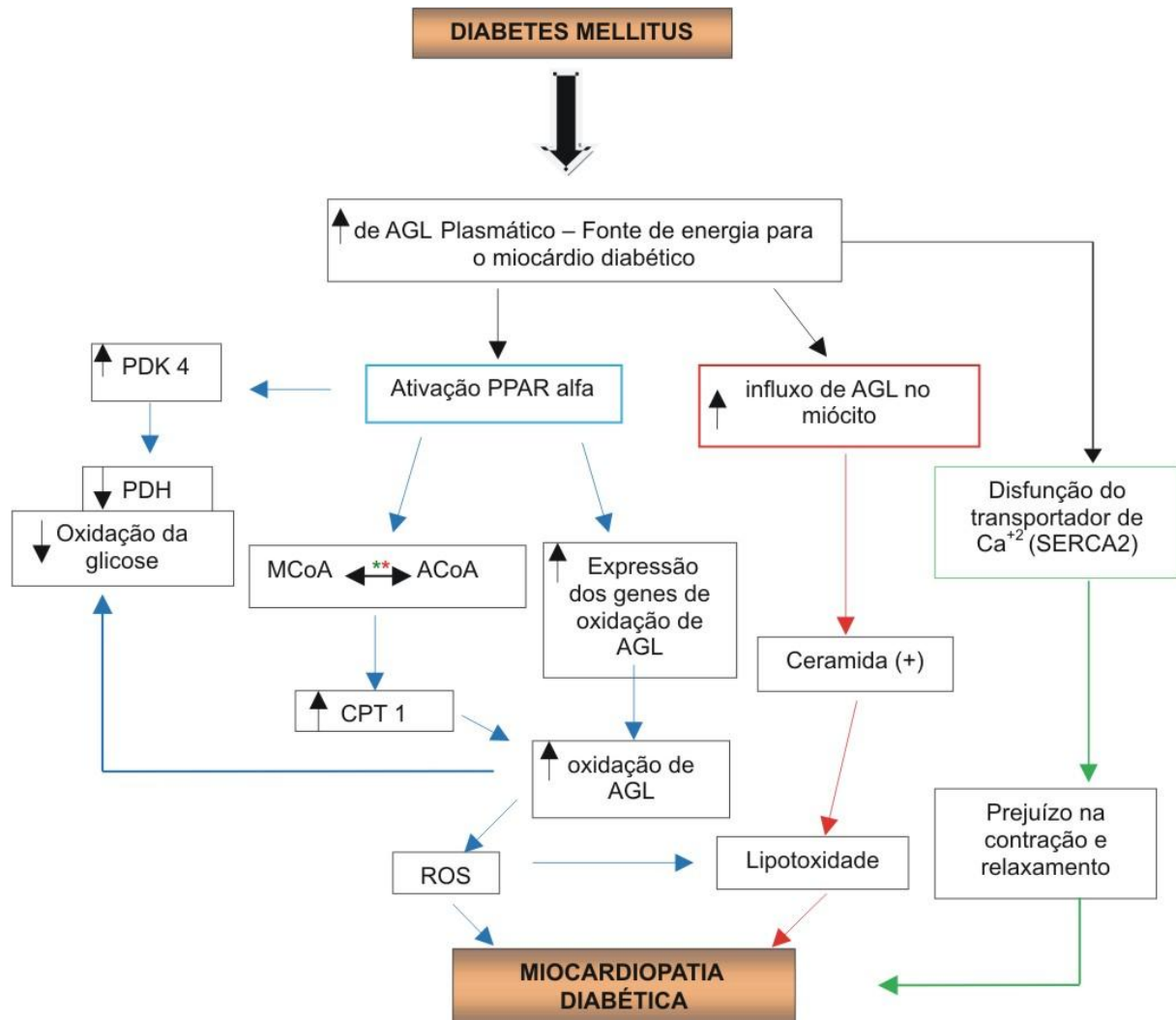


FIGURA 3 - ALTERAÇÃO DO METABOLISMO DOS AGL E MIOCARDIOPATIA DIABÉTICA

FONTE: Baseado no modelo de Boudina e Abel (2007)

NOTA: AGL= ácido graxo livre, PDH = Piruvato desidrogenase, PDK4 = Piruvato desidrogenase quinase. PPAR alfa = Receptor alfa ativado do proliferador perixissomal, AGL= Ácido Graxo Livre, PDH= Piruvato Desidrogenase, MCoA = Malonil coenzima A, ACoA = Acetil coenzima A, Ca⁺² = Íon Cálcio, SERCA 2a = Enzima transportadora do cálcio intracelular, CPT1 = carnitina palmitoil transferase, ROS = Reactive Oxygen Species, *MCD = malonil coenzima A descarboxilase, *ACC = acetil coenzima A carboxilase.

3.1.2.1.4 Anormalidades na regulação da homeostase do Cálcio

O cálcio intracelular é o íon mais importante para a contratilidade cardíaca. No miócito, este íon alcança as proteínas contráteis e acopla-se à troponina C. O acoplamento com a troponina C possibilita que o cálcio desencadeie o deslizamento entre os filamentos finos e grossos da unidade contrátil (BOUDINA; ABEL, 2007). O retorno do cálcio a níveis diastólicos se faz por meio de enzimas como SERCA-2a, bomba Na⁺/Ca²⁺ e Ca²⁺/ATPase (ENDOH, 2006). Nos miócitos de pacientes portadores

de diabetes mellitus ocorre redução da expressão dessas enzimas, das bombas de cálcio e diminuição do influxo do cálcio intracelular resultando na disfunção da célula miocárdica (ZHAO *et al.*, 2006).

3.1.2.2 Fibrose miocárdica

A fibrose miocárdica inicia-se a partir da morte dos miócitos que pode ser por apoptose e necrose. A primeira não gera significativa deposição de material extracelular enquanto a necrose produz acúmulo de colágeno e gera cicatriz. O acúmulo do colágeno também deve-se em parte à glicosilação dos resíduos de lisina que dificulta a degradação desse material. Mudanças anatômicas e fisiológicas no miocárdio, decorrentes do acúmulo do colágeno, são demonstradas em estudos com modelos animais (GIACOMELLI; WIENER, 1979; REGAN *et al.*, 1981).

A morte celular cardíaca e, por conseguinte, a fibrose cardíaca são causadas pela hiperglicemia e hiperinsulinemia. A hiperglicemia produz estresse oxidativo o qual gera expressão gênica anormal e ativa vias metabólicas alternativas, ocasionando a morte celular. Outro fator indutor de fibrose e, por consequência, da disfunção miocárdica, é o fator de crescimento tumoral beta 1 produzido pelos fibroblastos no diabetes mellitus descompensado (MIZUSHIGE *et al.*, 2000).

A hiperglicemia também leva à glicosilação e à fosforilação do citocromo P53. Esses processos bioquímicos aumentam a produção da angiotensina II e o dano oxidativo do miocárdio e, conseqüentemente, apoptose celular e necrose cardíaca. É importante salientar que o aumento da angiotensina II ocorre também por falta do feed back negativo do IGF-I (Fator de crescimento insulina – similar), sobre aquele hormônio (FIORDALISO *et al.*, 2001).

A importância da necrose e fibrose miocárdica com a função cardíaca é descrita por meio da forte correlação existente entre os produtos finais de glicação e dados Dopplerecardiográficos de função diastólica do VE que traduzem enrijecimento (fibrose) da parede cardíaca (TRIV e diâmetro do ventrículo esquerdo) (BERG *et al.*, 1999).

3.1.2.3 Doença de pequenos vasos

As alterações dos pequenos vasos que ocorrem no DM atingem arteríolas, vênulas e capilares por meio da arterioesclerose hialina. Fibrose periarterial e proliferação subendotelial focal promovem espessamento da membrana e da arteríola, microaneurismas capilares e redução da densidade capilar. Essas alterações podem levar à lesão miocárdica e ocasionar a MD.

A associação entre lesões de pequenos vasos e miocardiopatia foi demonstrada em estudos em animais (hamster e ratos) com miocardiopatia congestiva. A mesma associação foi descrita em autópsia de pacientes portadores de diabetes mellitus que apresentavam proliferação endotelial, subendotelial e fibrose dos vasos coronarianos (HAMBY; ZONERAICH; SHERMAN, 1974). Esses achados foram corroborados por estudos de Blumenthal, Alex e Goldenberg, 1960, e Fischer, Barner e Leskiw, 1979, que evidenciaram alterações na microvasculatura em pacientes portadores de diabetes mellitus.

Apesar das evidências acima, alguns autores acreditam que as alterações da microvasculatura não são suficientes para causar MD. Em 1986, Sunni *et al.* reportaram as alterações microvasculares em miocárdio de indivíduos portadores de diabetes mellitus e não diabéticos. Contudo, esse estudo teve uma limitação, pois incluía pacientes infartados. Em um estudo similar com portadores de diabetes mellitus assintomáticos e pacientes não diabéticos foram encontradas hialinização e proliferação arteriolar, porém esses achados não foram diferentes entre os grupos, ou seja, a disfunção miocárdica nos portadores de diabetes mellitus não estaria correlacionada com as mudanças arteriulares (SUTHERLAND *et al.*, 1989).

Nas alterações de pequenos vasos são observados distúrbios funcionais como redução da reserva do fluxo coronariano e prejuízo na vasodilatação coronariana. Esses distúrbios foram descritos em portadores de diabetes mellitus e pacientes com miocardiopatia dilatada (TREASURE *et al.*, 1990; NITENBERG *et al.*, 1993), sustentando a hipótese de haver correlação entre doença microvascular e MD. De acordo com esses autores, a MD seria o resultado de repetidos microinfartos seguidos de perda celular, fibrose focal e hipertrofia reacional.

A disfunção endotelial na MD também é devida à atenuação da atividade e à diminuição da meia vida do óxido nítrico que ocorrem por aumento do estresse oxidativo

e dos produtos finais da glicosilação. Adicionalmente, a síntese de vasoconstritores e a hiperexpressão da proteína quinase C colaboram para o aumento da produção de radicais livres e a diminuição da disponibilidade do óxido nítrico (TESFAMARIAM; BROWN; COHEN, 1991; KOYA; KING, 1998).

Apesar das evidências de correlação entre MD e doenças de pequenos vasos, Strauer *et al.*, em 1997, mostraram que pacientes portadores de diabetes mellitus e pacientes não diabéticos com função sistólica normal e diastólica prejudicada não apresentavam diferenças significativas no tocante ao consumo miocárdico de oxigênio. Entretanto, Pitkanen *et al.*, em 1998, avaliando jovens com diabetes tipo 1, sem ou com mínimas alterações microvasculares, demonstraram diminuição de 29% do fluxo sanguíneo miocárdico e aumento significativo da resistência coronariana total durante hiperemia e, conseqüentemente, prejuízo no fluxo de reserva coronariana.

3.1.2.4 Neuropatia autonômica diabética (NAD)

A NAD é uma entidade que também pode ter participação na patogênese da MD. Estudos sobre os métodos diagnósticos da NAD vão desde a aferição do intervalo QTc a teste autonômicos e a variabilidade de frequência cardíaca.

Na NAD ocorre denervação do sistema nervoso autonômico de áreas do miocárdio, proporcionando alteração do fluxo sanguíneo nas áreas afetadas e disfunção cardíaca. Essa alteração pode ser evidenciada pela cintilografia do miocárdio com ¹³¹I- metaiodobenzilguanidina (I - MIBG). Em pacientes com DM e NAD, a entrada de I-MIBG é reduzida, indicando disfunção autonômica (MIYANAGA *et al.*, 1995).

A porção distal do ventrículo esquerdo é a região mais frequentemente afetada na NAD. Estudos de imagem com PET (Positron Emission Tomography) e ¹¹C-HED (hidroxiefedrina) mostram que nos corações de portadores de diabetes mellitus há denervação distal e hiperinervação proximal. O fluxo sanguíneo miocárdico também é desigual na NAD; observa-se menor reserva vasodilatadora na região com inervação simpática. Na relação inervação simpática e fluxo sanguíneo miocárdico, estudos mostram que em pacientes com NAD grave há uma diminuição de aproximadamente 43% do fluxo sanguíneo miocárdico em regiões inervadas proximais, enquanto nas

regiões denervadas distais o fluxo é semelhante aos de indivíduos normais (STEVENS *et al.*, 1998).

Estudos em animais demonstram que nos primeiros estágios da NAD os níveis de norepinefrina e seus receptores e a atividade da adenil-ciclase estão aumentados; subsequentemente retornam ao normal e, em longo prazo, diminuem (UEKITA; TOBISE; ONODERA, 1997). Além disso, de acordo com Bisognano *et al.*, em 2000, na MD ocorre hiperexpressão dos receptores beta 1 adrenérgicos a qual leva a hipertrofia, fibrose intersticial, diminuição da contratilidade cardíaca e apoptose celular.

Estudos clínicos evidenciaram prevalência de NAD em 56% de pacientes adultos com DM 1. Não houve disfunção sistólica, porém 12% deles apresentaram alteração da função diastólica do VE (RAJAN; GOKHALE, 2002). Scognamiglio *et al.* (1998) constataram que há alteração da função sistólica durante o exercício nas fases iniciais da MD, mas esse achado pode estar mascarado pelo aumento dos níveis de catecolaminas que ocorre nas fases iniciais da NAD.

Na população pediátrica, estudos com avaliação da sensibilidade dos baroreceptores, variabilidade da frequência cardíaca e reflexos cardiorrespiratórios indicam a presença não incomum de disfunção autonômica em pacientes jovens com diabetes mellitus tipo 1 (BOYSEN *et al.*, 2007).

3.1.2.5 Resistência à insulina (RI)

A RI, uma das características do diabetes mellitus tipo 2, é um estado em que há a diminuição da ação da insulina e, como consequência, alteração do metabolismo dos carboidratos e lipídeos. Frequentemente, a RI está associada à hipertensão arterial, dislipidemia, doença coronariana e diabetes mellitus (HONG *et al.*, 2002; BONORA *et al.*, 2002; EIRO *et al.*, 2003). Mudanças da regulação do sistema nervoso simpático ou disfunção parassimpática parecem aumentar a resistência a insulina. O fator de necrose tumoral α (TNF- α) é outro elemento importante na patogênese da RI (FERNANDEZ-REAL *et al.*, 2002).

Embora a RI esteja intimamente relacionada ao DM 2 e alterações coronarianas isquêmicas, não é incomum encontrar pacientes bem controlados, com RI e sem doença coronariana. A RI tem sido relacionada à disfunção diastólica do VE precoce em

pacientes hipertensos, independente da magnitude da hipertensão, do peso corporal e da hipertrofia do ventrículo esquerdo (GALDERISI *et al.*, 1997). Kreutzenberg *et al.*, em 2000, mostraram a relação entre RI, hipertrofia ventricular esquerda e aumento da massa cardíaca. Esses achados foram corroborados por Rutter *et al.*, em 2003, que analisaram 2.623 pacientes do Estudo Framingham e demonstraram associação entre baixa sensibilidade à insulina e aumento da massa cardíaca, principalmente em mulheres obesas. Embora a RI esteja ligada a alterações funcionais e estruturais cardíacas a mesma não deve ser considerada como fator determinante isolado.

3.2 CORRELAÇÃO ENTRE DISTÚRPIO METABÓLICO E DISFUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO

Correlação entre distúrbios metabólicos e disfunção de VE é bem demonstrada em estudos clínicos. A hiperglicemia persistente pode estar associada a alterações funcionais e estruturais do coração. Cerrutti *et al.*, em 1994, num estudo com cinquenta crianças diabéticas sem sintomas cardiovasculares, encontraram atraso do tempo de enchimento do ventrículo esquerdo nos pacientes com maior tempo de doença e pior controle glicêmico.

Outros estudos mostram que a hiperglicemia persistente está associada com baixos níveis de IGF-I. Em modelos experimentais, evidenciou-se que este fator de crescimento evitou a apoptose do miócito e melhorou a função miocárdica (GARAY-SEVILLA *et al.*, 2000). De acordo com Astorri *et al.*, em 1997, pacientes portadores de diabetes tipo 1 ou 2 mal controlados (níveis de HbA1c elevados) apresentam disfunção cardíaca, correlação negativa entre HbA1c e onda A mitral, e correlação positiva entre ITV (integral tempo velocidade) e idade, duração do diabetes e HbA1C (ASTORRI *et al.*, 1997).

3.3 CORRELAÇÃO ENTRE MUDANÇAS ESTRUTURAIS E DISFUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO

No diabetes mellitus existem fortes evidências de associação entre mudanças estruturais e disfunção de ventrículo esquerdo. Estudos em modelos animais mostram que a disfunção miocárdica foi presente após um ano da doença e associou-se com o aumento do tecido intersticial (REGAN *et al.*, 1981). Outros ensaios experimentais em ratos portadores de diabetes mellitus descreveram a ocorrência do aumento do TDE (tempo de desaceleração da onda E) e diminuição da onda E mitral; esses achados Dopplerecardiográficos foram relacionados à fibrose do ventrículo esquerdo e ao aumento da relação colágeno/ parede ventricular esquerda (MIZUSHIGE *et al.*, 2000).

Correlação entre disfunção miocárdica e alteração estrutural também é relatada em estudos em pacientes portadores de diabetes mellitus. Assim, Das, Das e Chandrasekar, em 1987, observaram em biópsia de endocárdio alterações estruturais caracterizadas por acúmulo de glicoproteína no interstício e um grau leve de fibrose.

As alterações miocárdicas mais prevalentes são a lesão do miócito e a deposição de colágeno no interstício. Embora o acúmulo do colágeno seja o principal fator de lesão miocárdica, esta é somente observada nos estágios intermediários e tardios da doença. Por outro lado, a contribuição da lesão do miócito nas mudanças estruturais e funcionais do miocárdio é pequena e ocorre nos estágios iniciais da MD.

3.4 ESTÁGIOS DA MIOCARDIOPATIA DIABÉTICA

As alterações estruturais, funcionais e Dopplerecardiográficas na MD no paciente diabético adulto (DM tipo 1 e 2) podem ser divididas em três estágios, como exposto no Quadro 1. A relação entre sintomatologia clínica e estágios da doença está representada no Gráfico 1.

QUADRO 1 - ESTÁGIOS DA MIOCARDIOPATIA DIABÉTICA EM PACIENTES ADULTOS

ESTÁGIOS	CARACTERÍSTICAS	ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS	ALTERAÇÕES FUNCIONAIS	ALTERAÇÕES DOPPLERECARDIOGRÁFICAS
Inicial	Maior prevalência de distúrbios metabólicos do que fibrose	Tamanho, espessura de parede e massa de VE normais	Disfunção diastólica do VE inicial; fração de ejeção normal	E/A < 1
Intermediário	Fibrose moderada e aumento de átrio esquerdo	Aumento discreto de tamanho, espessura de parede e de massa de VE	Disfunção diastólica do VE moderada	E/A < 1 ou pseudonormal
Tardio	Fibrose acentuada e aumento da pressão de átrio esquerdo	Aumento importante de tamanho, espessura de parede e massa de VE	Disfunção diastólica do VE importante e fração de ejeção anormal	E/A < 1 ou E/A > 1,5

FONTE: Modelo de Fang, Prins e Marwick (2004) e modificado neste trabalho

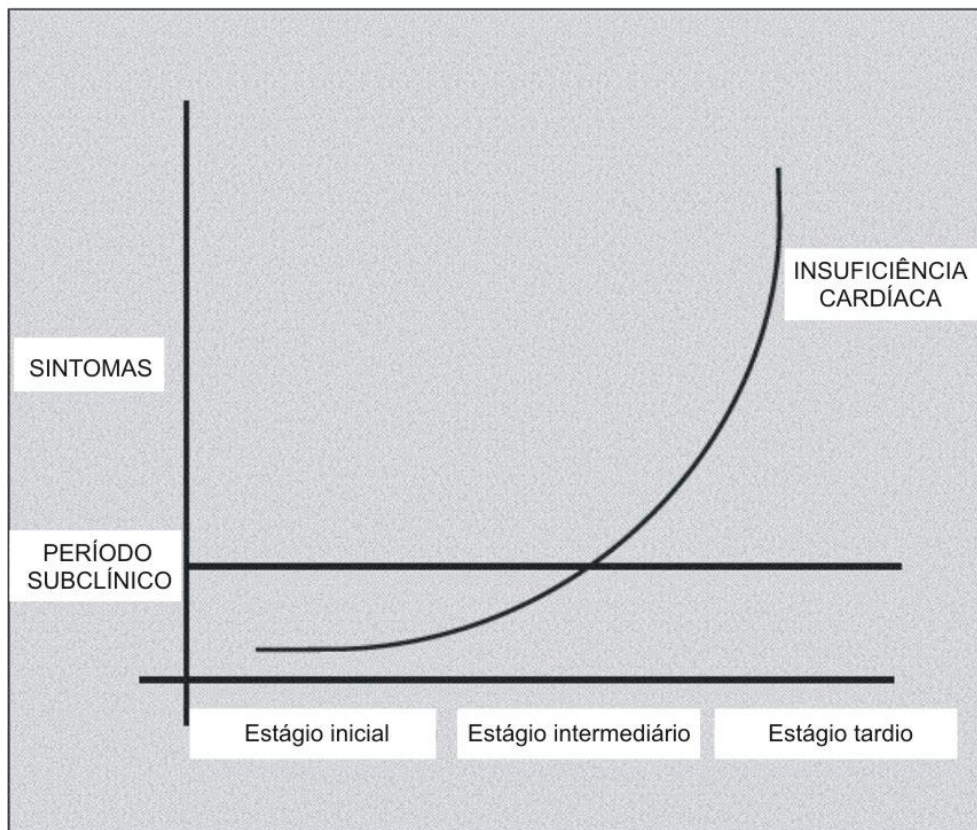


GRÁFICO 1 - RELAÇÃO ENTRE SINTOMATOLOGIA CLÍNICA E ESTÁGIOS DA MD

FONTE: Gil-Ortega e Kaski (2006)

NOTA: Nota-se que a partir do estágio intermediário a MD apresenta-se com sintomas clínicos.

3.5 EVIDÊNCIAS DA MD NA DOPPLERECOCARDIOGRAFIA

3.5.1 Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

Os padrões Dopplerecardiográficos convencionais utilizados para a avaliação da função diastólica do VE são relacionados ao fluxo mitral (ondas E e A), tempo de desaceleração da onda E, tempo de relaxamento isovolumétrico e fluxo das veias pulmonares (Figuras 4 e 5).

Para entender esses parâmetros, as fases hemodinâmicas da diástole devem ser lembradas. Após a ejeção do volume do ventrículo esquerdo para a aorta, a pressão desta câmara cai abaixo da pressão daquela artéria e gera o fechamento da valva aórtica. Neste momento, as valvas aórtica e mitral permanecem fechadas até que a pressão do átrio esquerdo supere a do ventrículo. Dessa forma, o volume do

VE se mantém constante enquanto a pressão ventricular cai, por esse motivo o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), o qual representa a primeira fase da diástole. No Dopplerecardiograma, a duração desse período pode ser aferida e utilizada na avaliação da função diastólica do VE (CHOONG,1994).

A fase seguinte é a de enchimento rápido. Nesse período a pressão do VE é inferior à do átrio esquerdo, e por mecanismo de sucção a valva mitral se abre e há passagem passiva do sangue da cavidade atrial para a ventricular. Essa fase é muito rápida em corações normais e termina com a equalização das pressões entre átrio e ventrículo. A fase de enchimento rápido corresponde no Dopplerecardiograma à onda E mitral, e o tempo entre o pico de volume de sangue no VE e a equalização das pressões é o tempo de desaceleração da onda E (TDE) (CHOONG, 1994).

A terceira fase é a chamada diástese. Este termo é aplicado à fase em que as pressões atrial e ventricular são semelhantes e quase nenhum enchimento ventricular ocorre. Esse período pode ser abolido em frequências cardíacas elevadas.

A fase de enchimento tardio é a última e corresponde à contração atrial, a qual ejeta o restante de sangue do átrio esquerdo para o VE. No Dopplerecardiograma, a onda A mitral traduz essa fase.

Como descrito acima, os parâmetros obtidos no Doppler convencional da valva mitral e o TRIV são traduções da diástole ventricular. Esses parâmetros são influenciados pelo relaxamento ventricular, pela pressão e função atrial, pelo gradiente de pressão AE-VE inicial e tardio e pela complacência ventricular (BARROS, 2001).

O estudo do fluxo das veias pulmonares, também utilizado na avaliação da diástole, permite uma compreensão da influência entre as pressões atriais e as pressões ventriculares na dinâmica do fluxo das veias pulmonares. Durante a sístole ventricular, ocorre o enchimento atrial que está relacionado ao relaxamento e à fase inicial da complacência atrial, assim como o débito do VD. Esse período é traduzido no Dopplerecardiograma como a onda S das veias pulmonares.

A fase diastólica do fluxo pulmonar (onda D) corresponde àquele momento no qual a valva mitral se abre e as veias pulmonares, átrio e ventrículo formam um conduto único. No final da diástole ocorre a contração atrial que gera um fluxo reverso de sangue do AE para a veia pulmonar, esse fluxo corresponde à onda "a" reversa da veia pulmonar. A amplitude e duração desta onda correlacionam-se com a pressão final do VE.

O Doppler tecidual é um dos métodos novos para avaliação da função diastólica. Ele mede a velocidade da expansão e contração do miocárdio e por essa razão sofre menos influência das alterações de carga (volume).

Ao se avaliar o miocárdio com MD na fase subclínica, a disfunção cardíaca é a diastólica do VE. Inicialmente, a disfunção diastólica é discreta devido a alteração do relaxamento ventricular. No Doppler convencional, esta fase se expressa por uma redução do influxo da diástole inicial (onda E mitral) e aumento da contribuição atrial no enchimento do ventrículo esquerdo (onda A mitral). Neste período, se as pressões de enchimento ventricular não estiverem elevadas, o padrão venoso pulmonar ao Doppler é normal (OTTO, 2009).

Com a piora da disfunção, a complacência ventricular diminui, o que resulta em tempos menores de relaxamento isovolumétrico e desaceleração da onda E mitral. As pressões atrial esquerda e diastólica final de VE se elevam e geram pequeno gradiente entre átrio esquerdo e VE. E, a velocidade da onda E mitral se eleva e retorna a relação E/A parecida com a normal, caracterizando o padrão pseudonormal. Este padrão é diferenciado do enchimento ventricular normal por meio do Doppler tecidual, o qual expressa uma onda e' reduzida e uma relação E/e' de 9 a 14. Nas veias pulmonares, a velocidade diastólica é menor que a sistólica, nesta fase.

Com a progressiva redução da complacência ventricular e a elevação das pressões de enchimento ventricular, o TRIV e o TDE diminuem e, a velocidade da onda E mitral aumenta. As velocidades teciduais diminuem e, a relação E/e' aumenta superior a 15. O padrão pulmonar é dominado pelo fluxo diastólico com o reverso atrial bem proeminente.

Como descrito acima, o Doppler tecidual do anel mitral (Figura 6) contribui na aferição da função diastólica do VE, independente da pré-carga (SOHN *et al.*, 1997), apresenta ótima resolução temporal e correlação positiva com anormalidade cardíaca, além de avaliar os efeitos terapêuticos. A combinação dos três métodos (fluxo mitral, veias pulmonares e Doppler tecidual), permite maior acurácia no diagnóstico e na classificação das fases da disfunção diastólica do VE (Figura 7).

Os parâmetros de função diastólica em portadores de diabetes mellitus geralmente se alteram em função da piora do relaxamento e redução da complacência miocárdica. Esses achados são demonstrados em pacientes com diabetes tipo 2 assintomáticos do ponto de vista cardíaco (POIRIER *et al.*, 2001). Estudos em portadores de diabetes tipo 1 e 2 com função sistólica normal mostram redução da

onda E mitral, aumento de velocidade da onda A e aumento dos tempos de desaceleração da onda E e de relaxamento isovolumétrico (STRAUER *et al.*, 1997; SCHANNWELL *et al.*, 2002).

As alterações dos padrões de enchimento ventricular são mais prevalentes no DM tipo 2 do que no DM tipo 1, principalmente em relação à redução da onda E mitral (ASTORRI *et al.*, 1997). Segundo Schaible *et al.*, em 1983, os portadores de diabetes mellitus tipo 1 são menos afetados em função dos efeitos diretos da insulina sobre os miócitos. Essa melhora da performance miocárdica também é demonstrada em modelos animais. Entretanto, quando comparados os parâmetros sistólicos de portadores de diabetes mellitus tipo 1 com portadores de diabetes mellitus tipo 2, Posner *et al.*, em 1983, não mostraram diferença significativa.

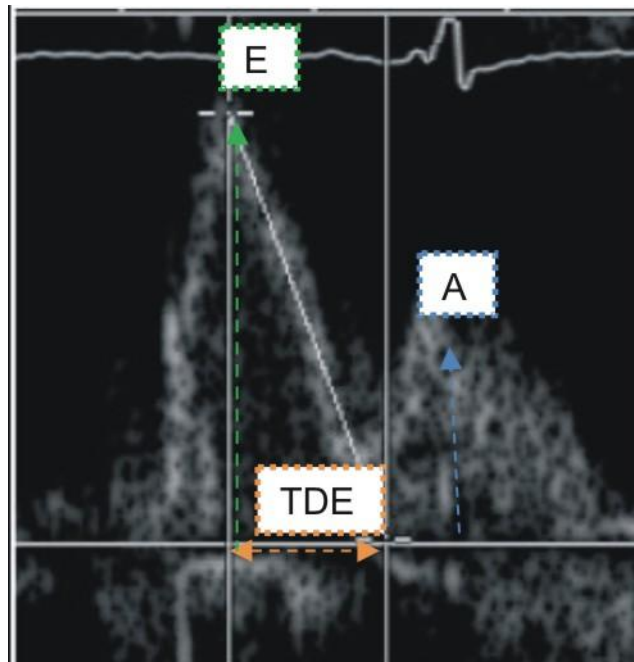


FIGURA 4 - DOPPLER MITRAL DEMONSTRA O FLUXO PRECOCE E TARDIO (E e A) PARA O VE E O TEMPO DESACELERAÇÃO DA ONDA E MITRAL (TDE)

FONTE: Fang, Prins e Marwick (2004)

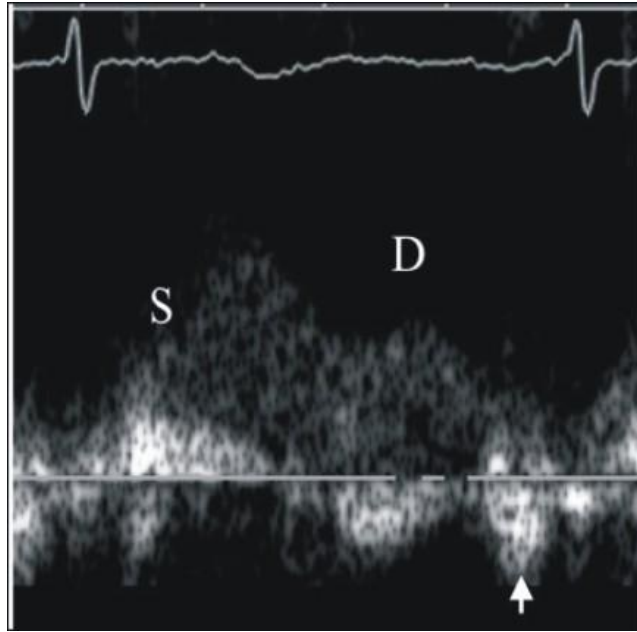


FIGURA 5 - DOPPLER DE VEIAS PULMONARES – ONDAS SISTÓLICA (S), DIASTÓLICA (D), E A SETA DEMONSTRA A ONDA "A" REVERSA

FONTE: Fang, Prins e Marwick (2004)

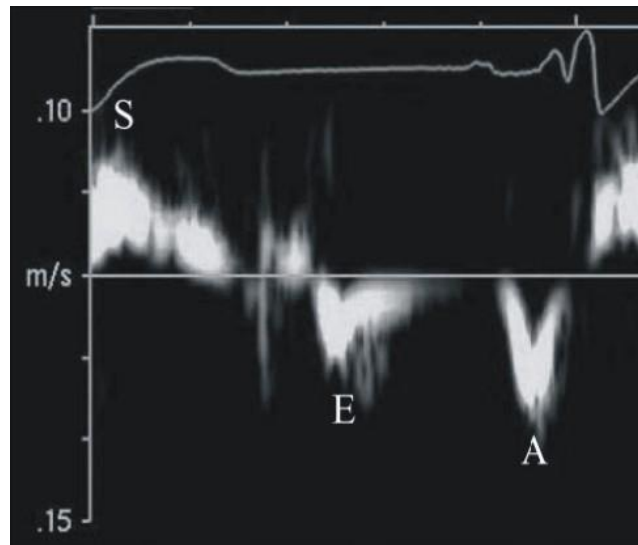


FIGURA 6 - DOPPLER TECIDUAL DO ANEL MITRAL. ONDAS SISTÓLICA (s), e' MITRAL E a' MITRAL
 FONTE: Fang, Prins e Marwick (2004)

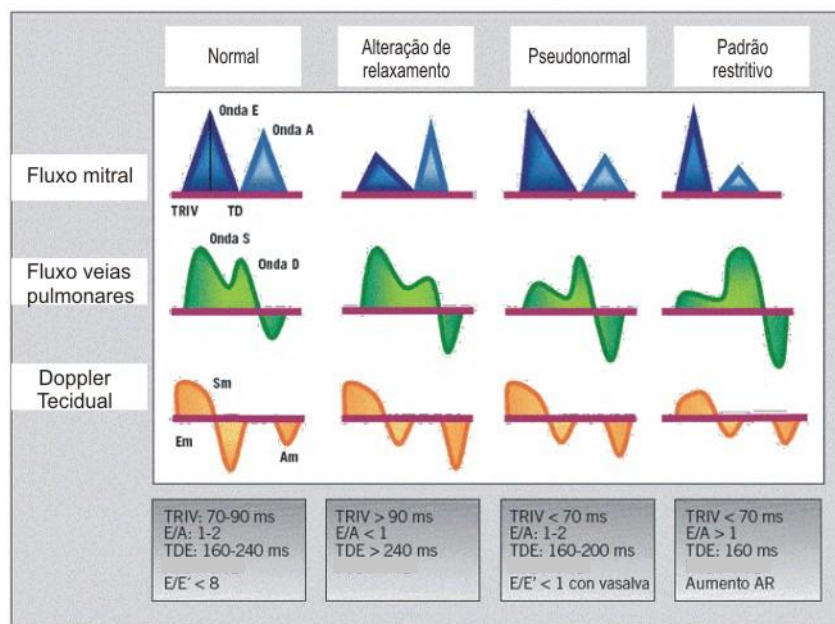


FIGURA 7 - PARÂMETROS PARA AVALIAÇÃO DIASTÓLICA E PADRÕES DE ENCHIMENTO VENTRICULAR ESQUERDO EM INDIVÍDUOS ADULTOS
 FONTE: Gil-Ortega e Kaski (2006)

3.5.2 Disfunção sistólica

A função sistólica também pode apresentar alterações no curso do DM. Um dos métodos utilizado para aferição é o encurtamento percentual e a fração de ejeção

do ventrículo esquerdo pelo modo-M. Em modelos animais, Hayashi *et al.*, em 2001, constataram redução do encurtamento percentual em ratos portadores de diabetes mellitus quando comparados a ratos normais. Coughlin *et al.*, em 1994, relataram maior ocorrência de diabetes em pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática.

Em 1982, Friedman *et al.*, estudando crianças diabéticas com média de duração de doença de 4,5 anos, documentaram aumento do volume sistólico final e diminuição da fração de ejeção, do encurtamento percentual e da velocidade circunferencial do encurtamento da fibra miocárdica, por meio de estudos Dopplerecardiográficos.

Outros estudos identificaram disfunção sistólica apenas quando os pacientes eram submetidos a teste de esforço ou Dopplerecardiografia com dobutamina, concluindo que o débito cardíaco e os parâmetros de função sistólica poderiam ser subnormais neste grupo (VERED *et al.*, 1984). Outras avaliações Dopplerecardiográficas após o esforço em portadores de diabetes mellitus tipo 1, na faixa etária pediátrica e adulta, demonstraram que, apesar de volume sistólico diminuído, o débito era normal devido ao aumento da frequência cardíaca (CARLSTROM; KARLEFORS, 1970).

A presença de disfunção sistólica nos primeiros anos do DM é ainda controversa, ao passo que a disfunção diastólica é mais facilmente detectada pela Dopplerecardiografia. A controvérsia da existência da disfunção sistólica precoce no DM está provavelmente relacionada ao fato de que as técnicas atuais existentes são mais acuradas para determinar disfunção diastólica do que sistólica. Contudo, com a introdução das técnicas de *strain*, *strain rate* e Doppler tecidual, anormalidades precoces da função sistólica também poderão ser detectadas (FANG *et al.*, 2003).

3.5.3 Dopplerecardiografia e dano miocárdio em adultos portadores de diabetes mellitus tipo 1

Em portadores de diabetes mellitus tipo 1, a Dopplerecardiografia pode auxiliar na demonstração dos estágios subclínicos e sintomáticos do comprometimento cardíaco. O gráfico 2 ilustra hipoteticamente o diagnóstico das fases da MD e o método utilizado para avaliação.

Na história natural do diabetes mellitus, danos metabólicos, como hiperglicemia, aumento do estresse oxidativo, podem levar a alterações precoces da ecogenicidade miocárdica detectado pela caracterização tecidual (DI BELLO *et al.*, 1995). Com a progressão da doença no miocárdio, a presença de disfunção diastólica e sistólica subclínica pode ser avaliada pela mensuração dos índices sistólicos e diastólicos globais do Doppler tecidual (PICANO, 2003).

Subsequente, com o desenvolvimento de microangiopatia, a utilização do Doppler na artéria descendente anterior demonstra fluxo de reserva coronariano reduzido mesmo sem alterações de mobilidades de parede cardíaca. Prosseguindo esta fase, respostas isquêmicas obtidas por meio do ecocardiograma com estresse farmacológico denotam uma reserva inotrópica limitada (PICANO, 2003).

Por fim, em um último estágio da MD (fase sintomática), o reconhecimento das alterações são realizadas por meio da ecocardiograma bidimensional, na visualização da discinesia ao repouso.

Embora a sistematização seja útil para a população adulta, ainda permanecem lacunas entre pacientes com sintomas de isquemia ao esforço e ecocardiograma com estresse normal (PICANO *et al.*, 2001).

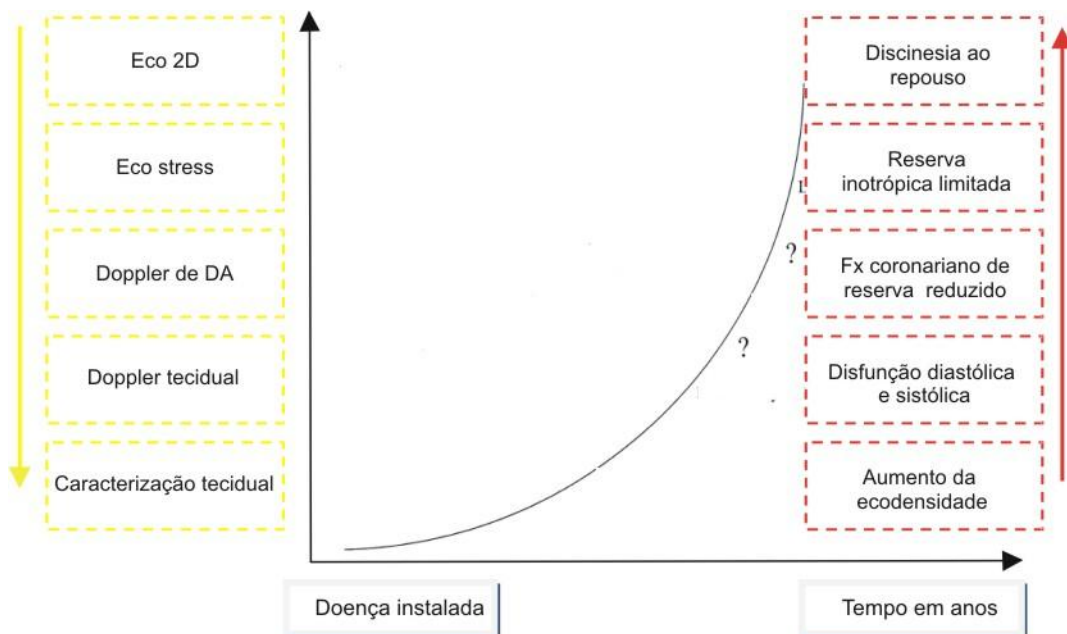


GRÁFICO 2 - HIPOTÉTICA EVOLUÇÃO DOS DANOS MIOCÁRDIOS NA MD E AS TÉCNICAS DOPPLERECARDIOGRÁFICAS PARA A IDENTIFICAÇÃO DAS ALTERAÇÕES FUNCIONAIS

FONTE: Picano (2003)

NOTA: Eco 2D = Dopplerecardiografia bidimensional. Eco stress = Dopplerecardiografia sob stress. DA = descendente anterior. Fx = fluxo. Seta amarela = Progressão da técnica Dopplerecardiográfica. Seta vermelha = Progressão do dano miocárdico.

3.6 ESTUDOS DOPPLERECOCARDIOGRÁFICOS EM CRIANÇAS DIABÉTICAS

Ao mencionar estudos Dopplerecociardiográficos em crianças, algumas considerações devem ser expostas. A aferição da função diastólica na faixa etária pediátrica é obtida por meio da avaliação dos fluxos das valvas atrioventriculares e seus sistemas venosos. Nessa faixa etária, ocorrem limitações na avaliação de função cardíaca devido à pequena casuística dos estudos, dificuldade do autocontrole do paciente durante a realização do exame e variabilidade de idade, peso e frequência cardíaca (HOROWITZ, 2002).

Em relação ao Doppler do sistema venoso, nas crianças, o Doppler das veias pulmonares (ondas Ar e D) sofre influência da respiração. Durante a inspiração, há uma pressão intratorácica negativa, reproduzindo a onda D com maior velocidade e a onda Ar com menor amplitude (LOPES *et al.*, 2010). Outra diferença entre adultos e jovens é o padrão da onda S pulmonar; nestes últimos ela é menor do que a onda D (HOROWITZ, 2002).

Na pediatria, os parâmetros das ondas A, E mitral e TDE, utilizados na aferição da função diastólica do VE, podem estar prejudicados pela fusão destas ondas quando os pacientes apresentam frequências cardíacas elevadas. Dessa forma, quando a velocidade da onda E na intersecção E-A for maior que a metade da velocidade da onda E, este batimento é considerado fusionado e tanto o TDE quanto a duração da onda A não devem ser medidos (HOROWITZ, 2002; LOPES *et al.*, 2010).

O uso do Doppler tecidual e o índice de Performance miocárdica também são descritos como formas possíveis de aferição da função cardíaca na pediatria; entretanto, não são relatadas diferenças significativas entre adultos e crianças na técnica de obtenção do dados e nos resultados encontrados.

Com a ciência das diferenças e limitações da Dopplerecociardiografia na população pediátrica, o estudo da função cardíaca em crianças e adolescentes tem sua importância, uma vez que mais estudos geram uniformidade dos parâmetros ecocardiográficos e produzem conhecimento do real auxílio dessas técnicas no diagnóstico precoce de cardiopatias.

A miocardiopatia diabética, doença bem conhecida na Dopplerecociardiografia em adultos, vem sendo investigada em crianças e adolescentes com diabetes mellitus

tipo 1 e 2. Em, 1990, Riggs e Transue estudaram 20 portadores de diabetes mellitus tipo 1 e 16 controles, com idade entre 10 a 15 anos. Os autores demonstraram que o pico de velocidade da onda E mitral foi estatisticamente menor nos portadores de diabetes tipo 1 e os parâmetros da onda A mitral foram normais. Não encontraram correlação entre parâmetros diastólicos e tempo de doença ou controle do diabetes mellitus.

Em contrapartida, em 1991, Gotzsche *et al.* avaliaram 23 portadores de diabetes mellitus tipo 1 com média de idade de $11,7 \pm 2,5$ e 14 controles. Nesse estudo, não foram encontradas alterações no fluxo mitral entre os grupos. Apenas o encurtamento percentual foi maior nos portadores de diabetes mellitus tipo 1. Três anos mais tarde, Raev estudou portadores jovens assintomáticos de diabetes tipo 1. Neste grupo foi encontrado TRIV aumentado e E/A reduzida, o quais foram considerados pelo autor como indício de disfunção diastólica do VE na presença de função sistólica preservada.

Em 1994, Cerrutti *et al.* fizeram um estudo caso controle com 50 crianças com DM tipo 1 com média de idade de 13 anos. Os autores mensuraram a função sistólica por meio do modo M e a diastólica através do fluxo mitral. Somente o PTH, indicador da fase diastólica precoce, estava alterado (aumentado nos portadores de diabetes tipo 1). Não houve relação dos parâmetros diastólicos com o tempo e controle de doença.

Em, 1994, Salazar *et al.* ao estudarem 31 portadores de diabetes tipo 1 com idade entre 4 e 20 anos e 23 controles, não encontraram alterações no fluxo mitral, TDE e TRIV. Nessa população não houve correlação entre duração de doença e os parâmetros de função diastólica.

Outro estudo caso controle com duração de sete anos realizado por Gotzsche *et al.*, em 1996, observaram 17 crianças diabéticas tipo 1 sem HAS ou nefropatia. Os autores relataram que os portadores de diabetes tipo 1 tiveram aumento do tamanho e volume de VE. Inicialmente houve redução sistólica do estresse de parede e aumento de encurtamento percentual que foi normalizada durante os sete anos do estudo. Os portadores de diabetes tipo 1 apresentaram sinais de NAD e enrijecimento aórtico. O enchimento do VE alterado e o aumento da velocidade durante contração atrial foram correlacionados com redução do volume de ejeção. Essas mudanças sugeriram restrição de VE ou desbalanceamento do sistema simpático/parassimpático.

Em 2002, Gunczler *et al.* estudaram 20 pacientes com média de idade entre 11,9 +/- 3,6 anos e controles com 12,1 +/- 3,4 anos. As lipoproteínas (LDL e Apo A) foram aumentadas nos portadores de diabetes tipo 1. Não houve correlação entre ApoA, lipídeos e HbA1c. E os parâmetros espessura de septo, parede posterior, massa ventricular, fração de ejeção e fluxo de veias pulmonares foram similares entre portadores de diabetes tipo 1 e controles.

Em 2004, Suys *et al.* avaliaram 80 portadores de diabetes tipo 1, com idade entre 4 e 20 anos, e 52 controles pareados por sexo e idade. Em sua casuísta, as meninas diabéticas apresentaram maior tamanho de parede posterior de VE, maior IMC que os controles e os autores concluíram que elas pareciam ter mais disfunção diastólica do VE do que os meninos. Os parâmetros de função diastólica do VE no Doppler convencional e tecidual e TRIV foram alterados nos portadores de diabetes tipo 1. Esses parâmetros tiveram fraca influência com o tempo de doença e HbA1c.

Em 2006, Adal *et al.*, ao estudarem 35 pacientes portadores de diabetes tipo 1 com idade entre 3,6 e 20,7 anos e 24 controles entre 3,6 e 17,5 anos, encontraram função diastólica do VE prejudicada nos portadores de diabetes tipo 1 com mais de cinco anos de doença (onda A mitral e TRIV maiores nos portadores de diabetes tipo 1, relação E/A menor nos portadores de diabetes tipo 1). Importante correlação entre LDL e TRIV e entre espessura de parede e ácidos graxos livres.

E por fim, Vazeou *et al.*, em 2008, estudaram 42 portadores de diabetes tipo 1 com média de idade de $18,45 \pm 3,76$ anos e 43 controles com média de idade de $18,27 \pm 3,36$ anos. Onze dos portadores de diabetes tipo 1 tinham microalbuminúria e (ou) retinopatia. O diâmetro diastólico e o sistólico finais, onda E e relação E/A, foram menores nos portadores de diabetes tipo 1. A onda A mitral foi maior nos portadores de diabetes tipo 1. E seis dos 11 portadores de diabetes tipo 1 com microalbuminúria tiveram correlação entre E/A e tempo de doença e HbA1c do último ano.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA

Oitenta portadores de diabetes tipo 1 atendidos na UEP e oitenta e sete pacientes não diabéticos atendidos nos ambulatórios de Cardiologia Pediátrica e de Adolescência, do Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, no período compreendido entre julho de 2007 a julho de 2008.

4.1.1 Critérios de inclusão

No grupo estudo foram incluídos portadores de diabetes tipo 1, com idade de 2 a 17 anos, independente do tempo de doença, em acompanhamento regular na UEP, com avaliações disponíveis de: estatura, peso, pressão arterial, frequência cardíaca, Hb glicada, perfil lipídico, função tireoidiana e microalbuminúria (na época da coleta dos dados aferida em pacientes com > 5 anos de doença). O grupo controle foi constituído por pacientes encaminhados para avaliação cardiológica pré-operatória, para avaliação de sopro funcional e para exame clínico para liberação para atividades esportivas. A exclusão do diabetes mellitus em indivíduos saudáveis foi realizada apenas critérios clínicos (ausência de polifagia, polidipsia, poliúria e emagrecimento), sendo uma limitação do estudo.

4.1.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão: presença de hipertensão arterial sistêmica, uso de medicações (exceto insulina no grupo estudo), arritmias, taquicardia sinusal, cardiopatias congênitas ou afecções da valva mitral, episódios de cetoacidose que

tenham ocorridos até dois meses antes da Dopplerecardiografia, nefropatia (microalbuminúria positiva) ou outras comorbidades.

4.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Treze pacientes do grupo estudo foram excluídos por apresentarem: comunicação interatrial (CIA) (2), hipotireoidismo (4), doença celíaca (5) e uso de outras medicações (2) além da insulina. No grupo controle, três pacientes foram excluídos por CIA, Síndrome de Wolf Parkison White e Persistência do Canal Arterial (PCA) pequeno, respectivamente. As populações finais deste estudo foram, portanto, 67 portadores de diabetes tipo 1 e 84 controles.

4.3 METODOLOGIA

4.3.1 Características do estudo

Estudo controlado, transversal. Os valores de hemoglobina glicada A1c, lipídeos e microalbuminúria foram coligidos dos prontuários dos pacientes.

Este estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Anexo 1). Os pais e (ou) responsáveis foram informados sobre os objetivos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 2). Todos os pacientes e os controles foram informados do motivo da realização dos exames de Dopplerecardiografia.

4.3.2 Obtenção dos dados

Dados antropométricos, PA, FC, tempo de doença e exames de ECG e Dopplerecardiografia foram obtidos no dia da realização da Dopplerecardiografia.

Dados demográficos, laboratoriais e graus de atividade física foram obtidos da revisão dos prontuários dos pacientes.

4.3.2.1 Estudo Dopplerecardiográfico

Função miocárdica diastólica foi obtida de todos pacientes e controles por meio de um completo exame Dopplerecardiográfico acoplado com ECG (eletrocardiografia), com o aparelho de ultrassom Philips Envisor (Philips Medical Systems; Bothell, Washington, USA) equipado com transdutor multifrequencial (2 a 4 MHz) e adaptação para Doppler tecidual. Os planos Dopplerecardiográficos utilizados foram os preconizados pelo Comitê da Sociedade Americana de Dopplerecardiografia (SAHN *et al.*, 1978; HENRY *et al.*, 1980). Os filtros do Doppler convencional e tecidual foram de 200 e 28, respectivamente, e ganhos de 1,9. Para os valores de Doppler, foi utilizada a média das ondas de três ciclos cardíacos. A velocidade das ondas de Doppler foi gravada em velocidade de 100 cm/s e realizados por um único operador, em um único momento. Todos os exames Dopplerecardiográficos foram armazenados em *Compact Disc* (CD).

A função diastólica do VE foi avaliada pelas seguintes medidas: velocidades das ondas E e A (m/s) do fluxo mitral, relação E/A, tempo de desaceleração da onda E (TDE) (Figura 8), tempo de relaxamento isovolumétrico, fluxos pulmonares sistólico e diastólico, duração da onda "a" reversa da veia pulmonar (Ar) e Doppler tecidual.

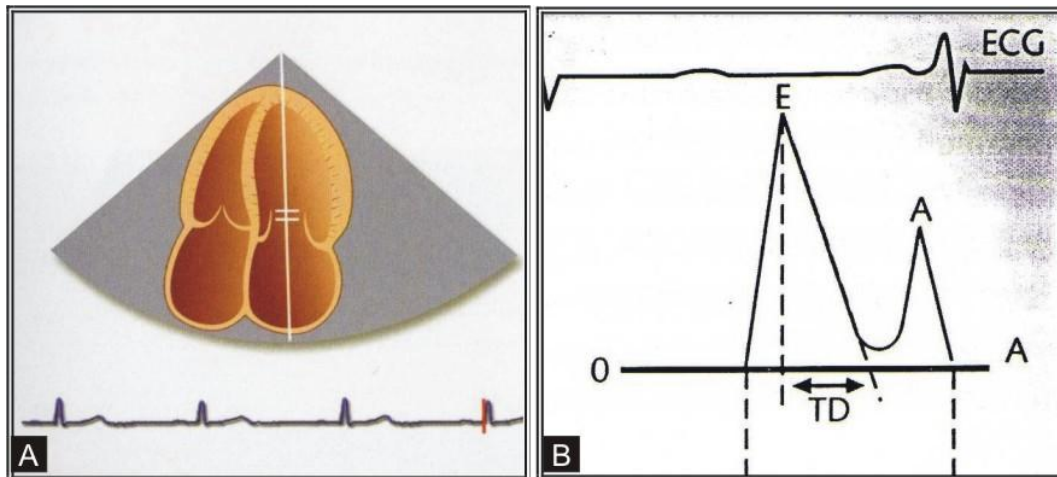


FIGURA 8 - DOPPLERECARDIOGRAFIA DA VALVA MITRAL

FONTE: Mathias Jr. (2007) e Horowitz (2002)

NOTA: A - Plano Dopplerecardiográfico 4 câmaras com amostra de Doppler na posição da abertura dos folhetos.
B - Doppler pulsátil resultante de A, visualização das ondas E, A mitral e TD (TDE).

Para obtenção das ondas E e A foi utilizado o Doppler pulsátil na posição da abertura dos folhetos (2mm acima do plano do anel). O TDE foi medido pelo período entre o pico da onda E e o ponto onde a curva intersepta a linha de base.

O tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) foi medido pelo Doppler pulsátil na projeção de cinco câmaras e definido como o período entre o término do fluxo da via de saída do VE e começo da onda E do fluxo mitral (Figura 9). Os fluxos sistólico e diastólico das veias pulmonares foram obtidos na projeção apical de quatro câmaras e a amostra foi colocada 0,5 a 1cm da projeção da veia pulmonar direita (Figura 10). O Doppler tecidual foi obtido no anel mitral (porção medial) na projeção quatro câmaras e foram mensurados o pico sistólico miocárdico (s), enchimento diastólico precoce (e'), enchimento diastólico tardio (a') e a relação e'/a' .

Os parâmetros de função diastólica foram comparados entre os dois grupos segundo a faixa etária (O'Leary, 1999).

Em ambos os grupos ainda foi determinado o índice de performance miocárdica (índice de TEI), calculado pela fórmula $a-b/b$, sendo "a" o intervalo entre as fases diastólicas e "b" o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (Figura 9).

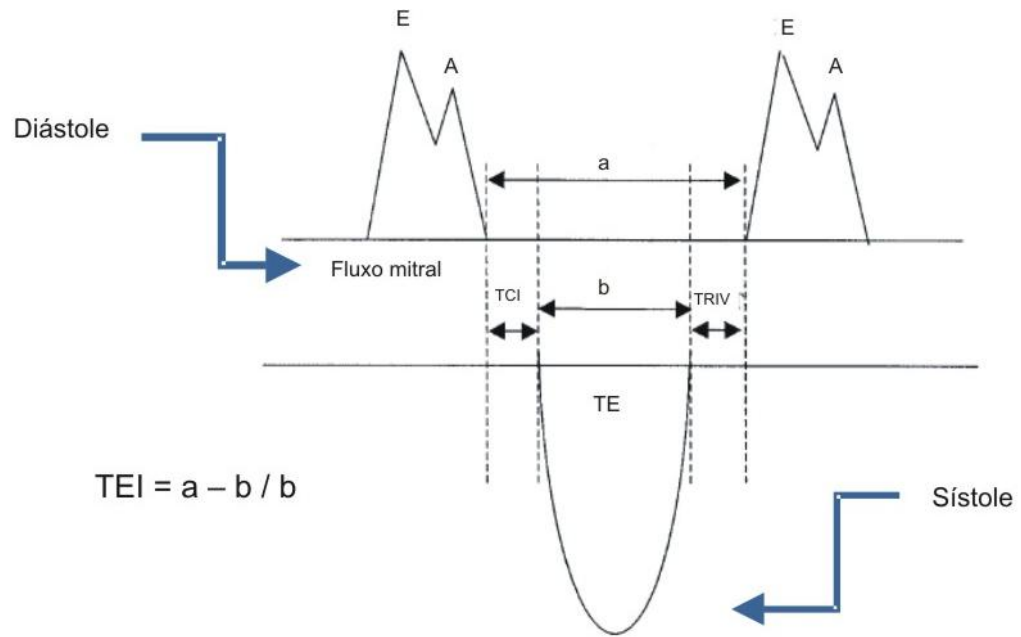


FIGURA 9 - TEMPO DE RELAXAMENTO ISOVOLUMÉTRICO E CÁLCULO DO ÍNDICE DE TEI

FONTE: Suys *et al.* (2004) modificado pelo autor (2009)

NOTA: TE = Tempo de ejeção. TCI = Tempo de contração isovolumétrico. TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico. TEI = Índice de Performance do Miocárdio.

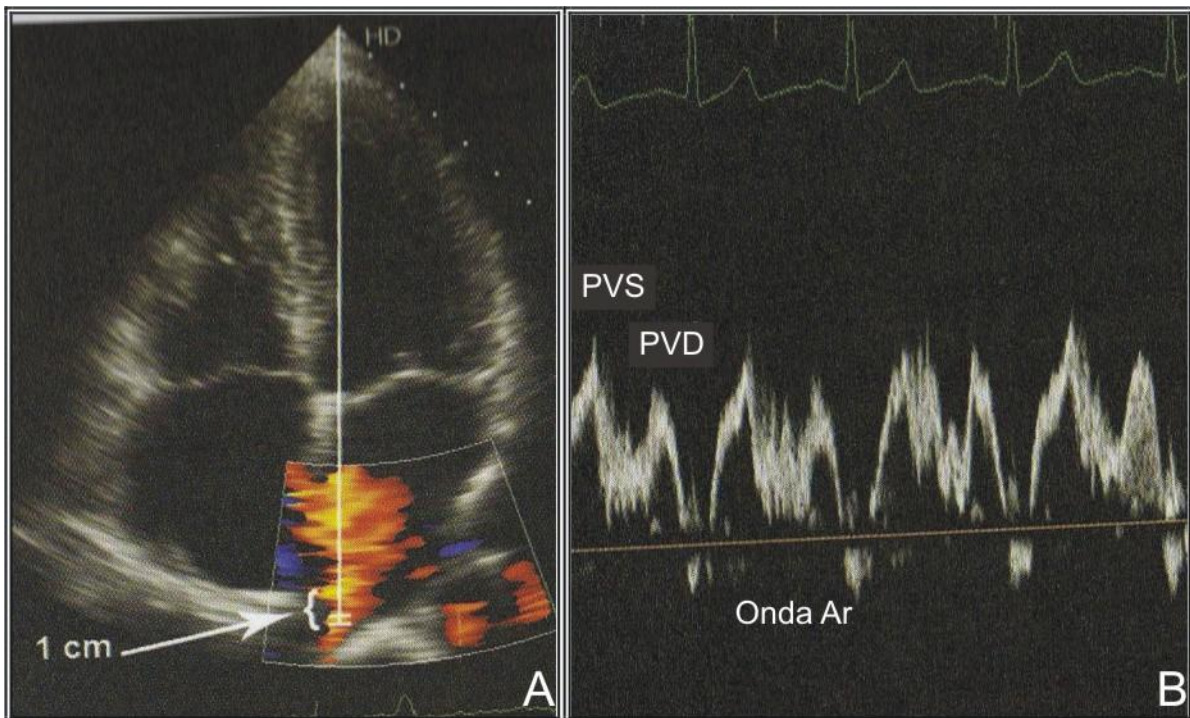


FIGURA 10 - DOPPLERECARDIOGRAFIA DA VEIA PULMONAR DIREITA

FONTE: Mathias Jr. (2007)

NOTA: A - Plano Dopplerecardiográfico 4 câmaras com amostra de Doppler na posição das veias pulmonares. B - Doppler pulsátil resultante de A, visualização das ondas PVS (onda sistólica da veia pulmonar), PVD (onda diastólica da veia pulmonar) e Ar (onda A reversa).

4.3.2.2 Estudo eletrocardiográfico – dados prospectivos

Os dados de eletrocardiografia foram obtidos por meio do eletrocardiograma TEB, versão 219, ECG TC 219, com computador da IBM-TEB. Foram calculados os valores (média \pm DP e mediana) do intervalo Qt corrigido (Qtc) (Figura 11) de ambos os grupos. A fórmula utilizada para medida do Qtc foi: $Qtc = Qt / \sqrt{R-R}$ anterior na derivação D2 (BAZETT, 1920).

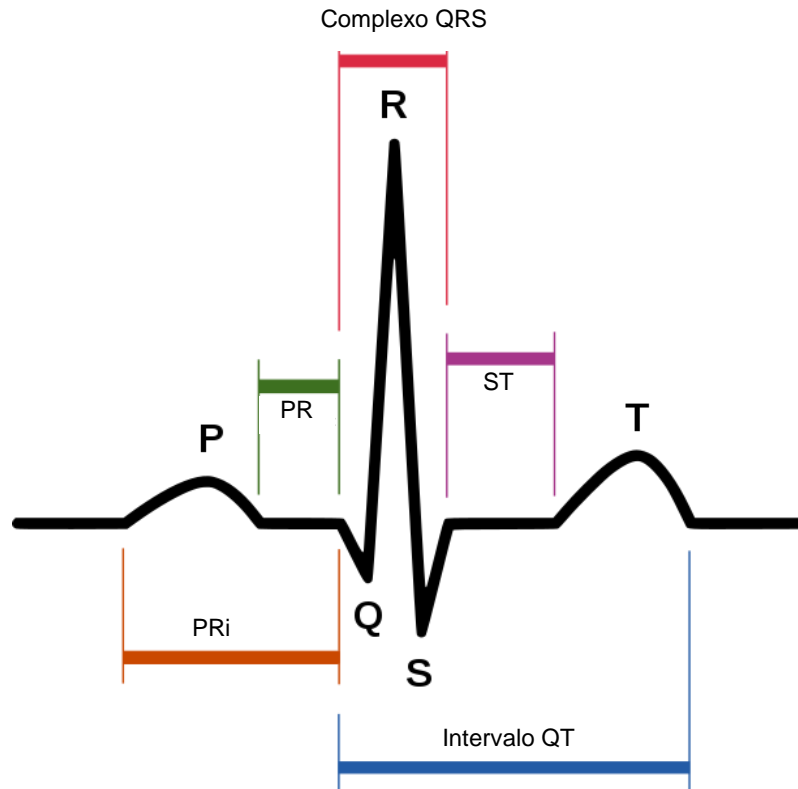


FIGURA 11 - ELETROCARDIOGRAMA DEMONSTRANDO ONDAS P, T E O COMPLEXO QRS. POR MEIO DO INTERVALO QT PODE SER MENSURADO O QTc

FONTE: Wikipedia (2009)

NOTA: PR = Segmento PR. ST = Segmento ST. Pri = Intervalo Pr.

4.3.2.3 Dados antropométricos e estágio puberal – dados prospectivos

Para a medida do peso corporal, utilizou-se balança da marca Filizola® (São Paulo, SP). Para a obtenção da estatura, utilizou-se estadiômetro fixo em parede (Stadiometer Mode S100, Ayrtton Corporation®, Prior Lake, Minesota). Esses parâmetros foram obtidos no dia do exame de Dopplerecocardiografia. A superfície corpórea (SC) e o índice de massa corpórea (IMC) foram calculados pelas fórmulas: $0,0001 \times 71,84 \times (\text{altura})^{0,725}$ e $\text{peso}/(\text{altura})^2$ para SC e IMC, respectivamente. Os valores de peso (Kg), altura (cm) e IMC (percentis e score – Z) encontram-se no Apêndice 6 (OGDEN *et al.*, 2002). O estágio puberal foi avaliado de acordo com Tanner (TANNER¹, 1962, citado por MARSHALL; TANNER, 1970).

¹ TANNER, J. M. **Growth and adolescence**. 2nded. Blackwell: Oxford, 1962.

4.3.2.4 Pressão arterial e frequência cardíaca – dados prospectivos

A pressão arterial considerada foi a média de três aferições obtidas com o paciente tranquilo, após cinco a dez minutos de repouso, em posição sentada e com o braço direito estendido na altura do coração. Os valores de pressão arterial foram comparados com os valores de referência estabelecidos por Rosner *et al.*, em 1993, segundo faixa etária, percentil de estatura e sexo. O diagnóstico de HAS foi considerado quando os valores pressóricos fossem acima do percentil 95 (SALGADO; CARVALHES, 2003).

A frequência cardíaca foi avaliada para exclusão de taquicardia. A taquicardia foi considerada presente quando seus valores estivessem acima dos valores de referência (OLIVEIRA, 2002).

4.3.2.5 Parâmetros bioquímicos – dados retrospectivos

a) Hemoglobina Glicada

Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) foi medida por método HPLC (Cromatografia líquida de alta eficiência), Kit comercial (BioRad) e aparelho BioRad D10 (BIO-RAD, Hercules, Califórnia, USA). A média dos valores das três últimas determinações foi considerada para cálculo estatístico. Os valores preconizados como adequados para crianças e adolescentes diabéticos são: lactentes e pré-escolares (0 a 6 anos) 7,5 a 8,5%, 6 a 12 anos <8% e adolescentes e adultos jovens <7,5% (FONSECA *et al.*, 2007).

b) Lipídeos

Colesterol total, HDL colesterol e triglicérides foram medidos por Kit comercial (Abbott) pelo aparelho Architect c 8000 (ABBOTT, Missinauga, Ontário, Ca). O LDL foi calculado pela Fórmula de Friedwald: $\text{Colesterol LDL} = \text{Colesterol Total} - (\text{colesterol HDL} + \text{Triglicerídeos}/5)$. A média dos valores das três últimas determinações foi considerada para cálculo estatístico. Embora pela ADA, o valor de LDL desejável nas crianças diabéticas seja menor de 100mg/dl, os valores de

referência considerados neste estudo foram os da Academia Americana de Pediatria para crianças > de dois anos: Colesterol total <200 mg/dl, LDL <130mg/dl, HDL >35mg/dl e triglicérides <150mg/dl (DANIELS; GREER, 2008).

c) Microalbuminúria

A dosagem da microalbuminúria foi realizada em urina de 24 horas, utilizando-se kit comercial da marca Abbott e o aparelho Architect ci 8200 – Abbott (ABBOTT, Missinauga, Ontário, Ca). Na rotina da UEP, no período do estudo, ela era realizada apenas em pacientes com tempo de doença maior que cinco anos e na adolescência (LARSEN *et al.*, 2008). A microalbuminúria foi definida como a excreção entre 25 a 200mg/minutos; portanto, acima dos valores normais, mas abaixo do limite de detecção dos métodos tradicionais de pesquisa de albuminúria, como as fitas reagentes. Foram considerados microalbuminúria positiva, valores >20 mg em 24 horas (LARSEN *et al.*, 2008).

4.3.3 Análise estatística

Trata-se de um controlado, transversal na coleta de dados de Dopplerecardiografia, eletrocardiografia, pressão arterial, frequência cardíaca e dados antropométricos. Os dados obtidos neste estudo foram registrados pelo pesquisador e inseridos em planilha eletrônica (Microsoft Excel®). conferidos e calculados pelo programa Statística®.

As variáveis quantitativas foram representadas em médias \pm DP e medianas. Para a comparação dos grupos em relação às variáveis quantitativas contínuas considerou-se o teste t de Student para amostras independentes. Para avaliação da associação entre variáveis quantitativas, estimou-se o coeficiente de correlação linear de Pearson. Para identificação de preditores importantes para variáveis da função diastólica do VE, ajustaram-se modelos de regressão linear múltipla. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

5.1.1 Comparação dos grupos caso e controle considerando-se todos os portadores de diabetes tipo 1 e as variáveis: idade, peso, altura, IMC e superfície corpórea

Esta amostra foi constituída de 67 portadores de diabetes tipo 1 e 84 controles. Na Tabela 1 são apresentadas estatísticas descritivas para cada grupo, bem como os valores de p dos testes estatísticos. A idade variou entre 3 e 17 anos no grupo caso e 2 e 17 anos no grupo controle. As variáveis peso, IMC e SC foram significativamente diferentes entre os grupos.

TABELA 1 - VARIÁVEIS: IDADE, PESO, ALTURA, IMC E SC DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES

VARIÁVEIS	GRUPO	n	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Idade (anos)	Caso	67	10,34	10	3	17	3,69	0,183
	Controle	84	9,46	9	2	17	4,24	
Peso (Kg)	Caso	67	38,90	35	13,9	80,3	16,62	⁽¹⁾ 0,040
	Controle	84	33,33	29	11,7	97	16,31	
Altura (cm)	Caso	67	141,61	143	92,4	172	20,86	0,127
	Controle	84	135,99	134,5	86	187	23,54	
IMC	Caso	67	18,41	17,14	12,23	27,5	3,59	⁽¹⁾ 0,006
	Controle	84	16,87	16,58	7,1	27,73	3,15	
SC	Caso	67	1,23	1,19	0,585	1,92	0,34	⁽¹⁾ 0,053
	Controle	84	1,11	1,0405	0,539	2,22	0,36	
Massa VED (gramas)	Caso	67	62,01	57,3	22,6	115	23,66	0,728
	Controle	84	63,53	55,5	25,9	153	28,60	

(1) Diferença significativa.

5.1.2 Sexo

Quarenta e um pacientes (61,19%) no grupo caso e 44 indivíduos (52,38%) do grupo controle eram do sexo feminino (Tabela 2).

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO CONFORME O SEXO DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES

SEXO	GRUPO			
	Caso		Controle	
	N.	%	N.	%
1. Feminino	41	61,19	44	52,38
2. Masculino	26	38,81	40	47,62
TOTAL	67	100,00	84	100,00

5.1.3 Variáveis: frequência cardíaca, pressão sistólica, pressão diastólica

A Tabela 3 mostra a distribuição da frequência cardíaca e pressões arteriais. No grupo estudo a frequência cardíaca variou entre 60 e 116bpm enquanto no grupo controle variou entre 51 e 122bpm. Os valores de pressão arterial sistólica e diastólica foram normais em ambos os grupos. Nenhuma das variáveis acima referidas apresentaram diferença significativa entre os grupos.

TABELA 3 - VARIÁVEIS FREQUÊNCIA CARDÍACA E PRESSÕES SISTÓLICA E DIASTÓLICA DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	n	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
FC (BPM)	Caso	67	80,01	76	60	116	12,59	0,720
	Controle	84	80,85	76,5	51	122	15,23	
Pressão sistólica	Caso	67	96,94	100	70	120	12,12	0,315
	Controle	84	95,04	100	60	125	11,06	
Pressão diastólica	Caso	67	59,75	60	40	78	8,79	0,085
	Controle	84	57,26	60	40	80	8,69	

5.2 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DOS PORTADORES DE DIABETES TIPO 1

5.2.1 Estádio puberal

Em quatro pacientes não constava o dado de maturação sexual por ocasião do exame de Dopplerecardiografia. Sessenta e três pacientes constituíram essa amostra. O Gráfico 3 ilustra que 22 (35%) pacientes eram pré-púberes e 41 (65%) eram púberes.

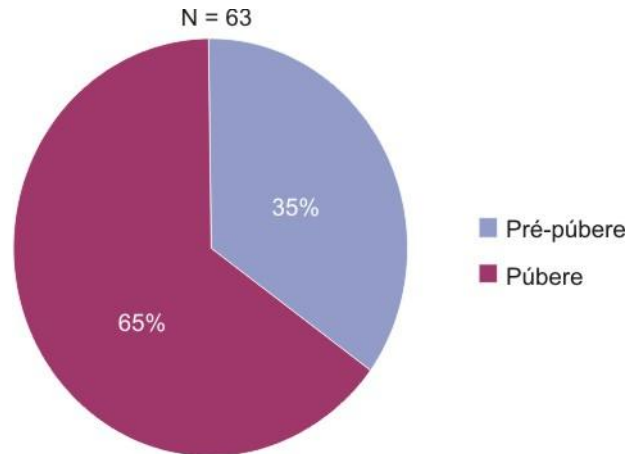


GRÁFICO 3 - ESTÁGIO PUBERAL DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1

5.2.2 Tempo de duração do diabetes

O Gráfico 4 ilustra a distribuição dos pacientes de acordo com o tempo de doença em < ou >5 anos.

Cinquenta e dois (78%) pacientes tinham tempo de doença <5 anos.

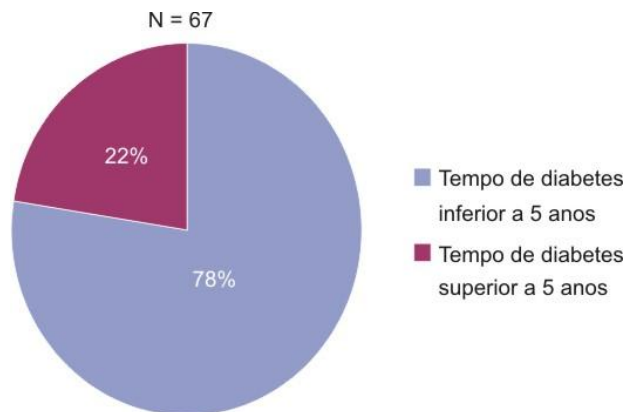


GRÁFICO 4 - TEMPO DE DIABETES DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1

5.2.3 Hemoglobina glicada

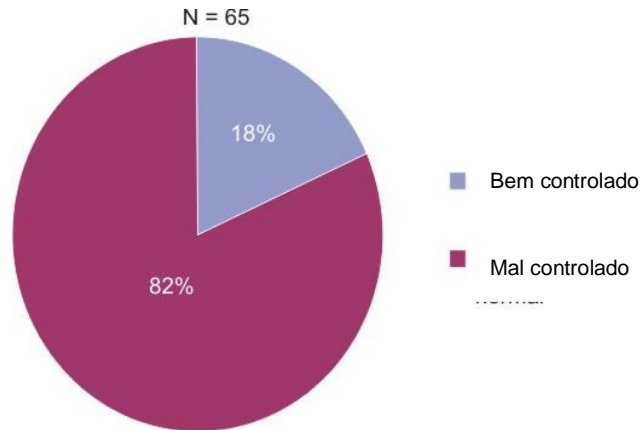


GRÁFICO 5 - CONTROLE DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 – NÍVEL DE HEMOGLOBINA GLICADA

Cinquenta três (82%) pacientes apresentaram valores de hemoglobina glicada A1c acima dos valores de referência, enquanto 12 (18%) apresentaram mal controlados (Gráfico 5).

5.2.4 Hemoglobina glicada A1c, Colesterol total e frações e triglicérides dos pacientes

A Tabela 4 mostra os valores de hemoglobina glicada A1c, colesterol total e frações e triglicérides dos pacientes.

TABELA 4 - MEDIANAS, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS, MÉDIA \pm 1 DP dos VALORES DE HEMOGLOBINA GLICADA A 1 c, COLESTEROL TOTAL, LDL, HDL e TRIGLICÉRIDES DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1

VARIÁVEL	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO
HB glic	65	9,53	9,4	5,6	16,65	2,01
Colesterol	48	166,72	162	62	282	41,05
HDL	49	53,35	51	30	83	12,37
LDL	47	100,00	97	50	193	31,90
TG	47	71,62	64	40	168	29,61

A mediana dos valores de hemoglobina glicada A1c era superior aos valores de referência, enquanto as medianas de colesterol total, frações e triglicérides eram normais.

5.3 ELETROCARDIOGRAMA

A Tabela 5 mostra medianas, valores mínimos e máximos, média \pm 1 DP do intervalo QT corrigido do dois grupos. Não houve diferença entre os grupos e o intervalo QTc está dentro da normalidade comparado com a literatura (QTc=0,440). Em cinco pacientes e quatro indivíduos controles não foi possível realizar o ECG. Não houve diferença significativa do intervalo QTc entre os grupos.

TABELA 5 - INTERVALO QTc NA POPULAÇÃO ESTUDADA DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
ECG QTC	Caso	62	0,38	0,37	0,32	0,44	0,02	0,885
	Controle	82	0,38	0,38	0,31	0,44	0,03	

5.4 DOPPLERECOCARDIOGRAFIA NA POPULAÇÃO ESTUDADA

5.4.1 Função diastólica do VE nos grupos: portadores de diabetes tipo 1 e controle

TABELA 6 - FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NA POPULAÇÃO TOTAL DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
E (m/s)	Caso	67	1,02	1,01	0,727	1,58	0,18	<0,001
	Controle	84	1,13	1,14	0,761	1,44	0,15	
A (m/s)	Caso	67	0,61	0,59	0,428	1	0,12	0,037
	Controle	84	0,66	0,634	0,433	1,127	0,13	
E/A	Caso	67	1,68	1,62	1,14	2,5	0,30	0,108
	Controle	84	1,76	1,76	1,21	2,5	0,31	
TDE (ms)	Caso	67	210,23	207	99	316	40,23	0,003
	Controle	84	190,03	186,7	103,3	299	42,09	
TRIV (ms)	Caso	67	63,32	63,3	44,6	87,6	9,19	0,015
	Controle	84	59,98	59,5	44,6	81	7,45	
e' (m/s)	Caso	67	0,14	0,139	0,088	0,191	0,02	0,182
	Controle	84	0,14	0,1415	0,103	0,209	0,02	
a' (m/s)	Caso	67	0,08	0,074	0,051	0,118	0,01	0,349
	Controle	84	0,08	0,074	0,054	0,137	0,01	
e'/a'	Caso	67	1,82	1,77	1	2,72	0,36	0,099
	Controle	84	1,92	1,9	1,14	3,1	0,35	
s (m/s)	Caso	67	0,08	0,082	0,06	0,113	0,01	0,135
	Controle	84	0,08	0,078	0,063	0,138	0,01	
Veia Pulmonar S (m/s)	Caso	56	0,54	0,527	0,414	0,751	0,08	0,669
	Controle	84	0,55	0,5435	0,281	0,777	0,09	
Veia Pulmonar D (m/s)	Caso	56	0,64	0,6125	0,454	0,969	0,10	0,221
	Controle	84	0,689	0,681	0,474	0,97	0,103	
Ar Veia Pulmonar (cm/s)	Caso	56	19,64	19,1	11,7	29,26	3,85	0,064
	Controle	84	20,78	20,8	14,5	34,4	3,32	
Veia Pulmonar A duração (ms)	Caso	56	101,50	101	65	213,5	21,83	0,628
	Controle	84	99,88	101	49,6	130,3	14,76	

A Tabela 6 apresenta medianas, valores mínimos e máximos, média \pm 1 DP da função diastólica dos pacientes e controles da população total estudada. Por não ter havido diferença significativa entre as idades dos dois grupos ($p=0,183$), foi possível utilizar o teste t de Student para a comparação dos valores de função diastólica do VE entre os grupos. Os valores de E, A mitral, TDE abertura e TRIV foram significativamente diferentes. Na avaliação das veias pulmonares não foi incluída a totalidade dos pacientes por dificuldade técnica inicial.

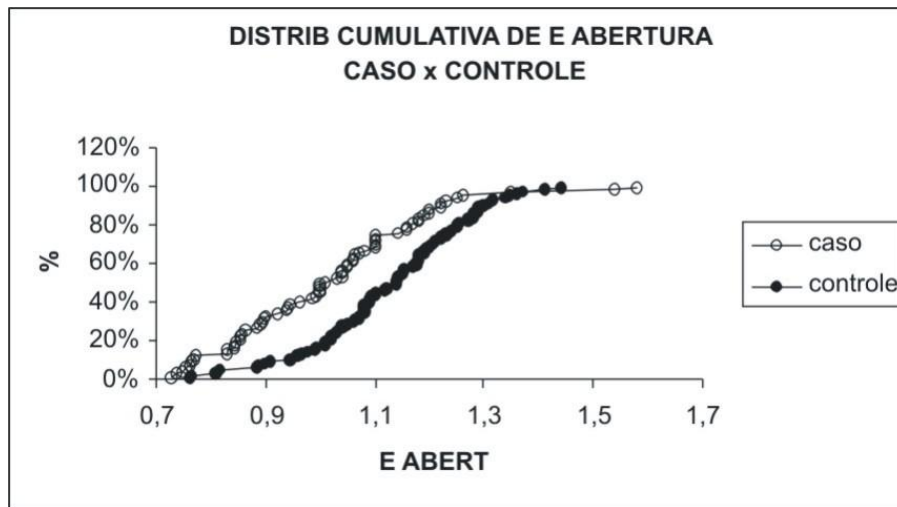


GRÁFICO 6 - DISTRIBUIÇÃO CUMULATIVA DA VARIÁVEL ONDA E MITRAL

O Gráfico 6 mostra os valores da onda E mitral e sua distribuição em porcentagem em todos os pacientes e controles estudados. A mediana dos portadores de diabetes tipo 1 é 1.01 enquanto nos controles é 1.14.

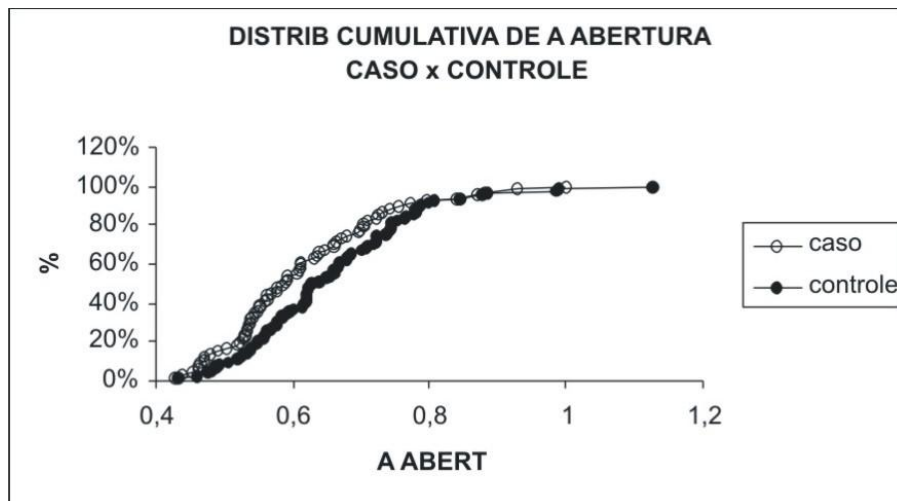


GRÁFICO 7 - DISTRIBUIÇÃO CUMULATIVA DA VARIÁVEL ONDA A MITRAL

O Gráfico 7 demonstra a distribuição cumulativa dos valores da onda A mitral na população total. Nota-se que os valores da onda A são menores nos portadores de diabetes tipo 1 em relação aos controles.

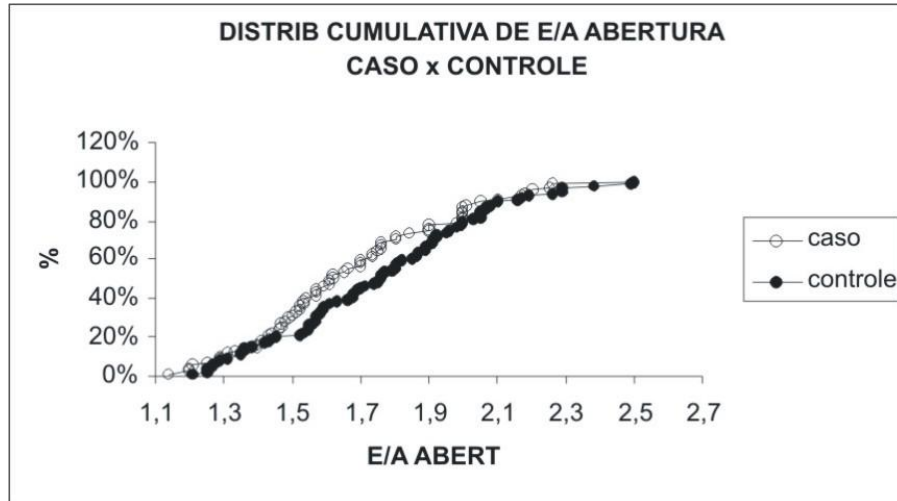


GRÁFICO 8 - DISTRIBUIÇÃO CUMULATIVA DA RELAÇÃO E/A MITRAL

O gráfico 8 ilustra a relação E/A da população total. Não houve diferença estatística entre pacientes e controles, entretanto, notam-se valores menores nos portadores de diabetes tipo 1.

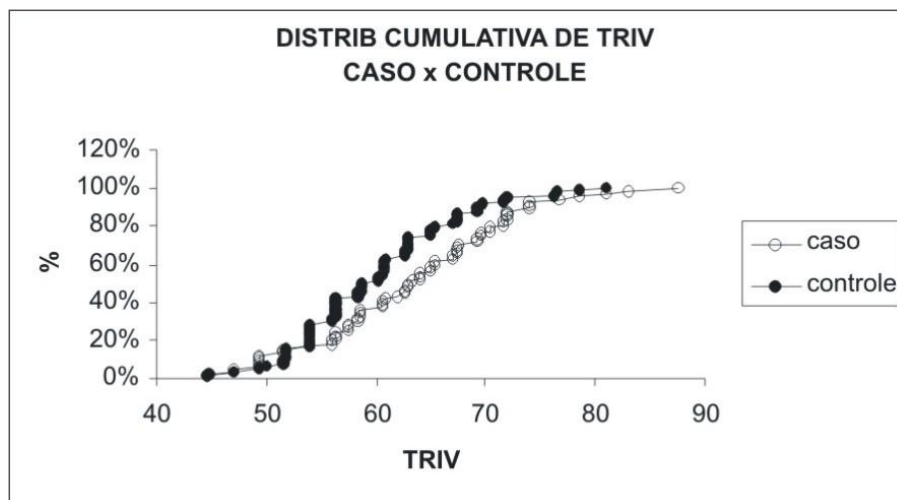


GRÁFICO 9 - DISTRIBUIÇÃO CUMULATIVA DA VARIÁVEL TRIV

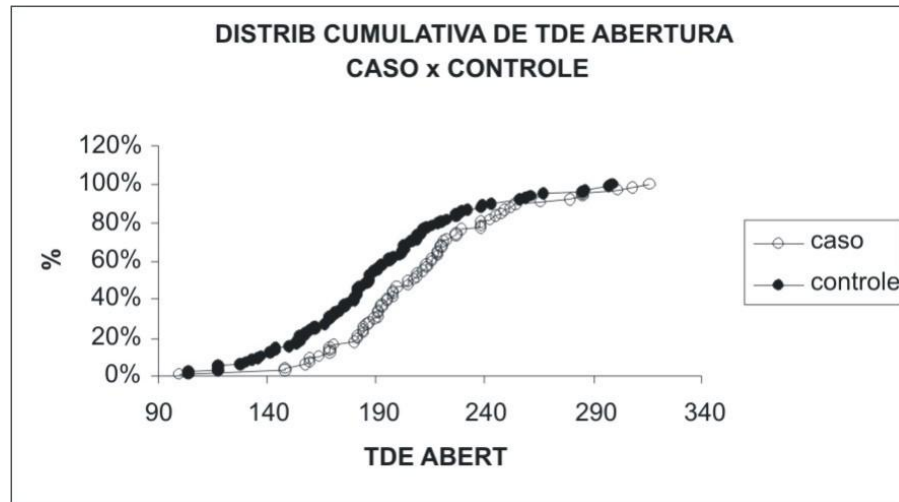


GRÁFICO 10 - DISTRIBUIÇÃO CUMULATIVA DA VARIÁVEL TDE

Os gráficos 9 e 10 ilustram a distribuição cumulativa das variáveis TRIV e TDE da população total. A diferença significativa encontrada entre pacientes e controles demonstrou que essas variáveis tiveram valor maior nos portadores de diabetes tipo 1.

5.4.2 Índice de Performance Miocárdica (TEI) e tempo de ejeção nos portadores de diabetes tipo 1 e controles

TABELA 7 - ÍNDICE DE TEI E DOPPLER DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
a (ms)	Caso	67	359,40	357	299	441	31,45	0,928
	Controle	84	358,94	355,3	292,3	428,5	31,08	
b - tempo ejeção (ms)	Caso	67	286,42	288	216	366,6	27,38	0,602
	Controle	84	284,19	285,7	229	339,3	24,95	
TEI	Caso	67	0,26	0,24	0,09	0,51	0,10	0,840
	Controle	84	0,26	0,27	0,06	0,52	0,09	

A Tabela 7 mostra medianas, valores mínimos e máximos, média \pm 1 DP do índice de TEI, do tempo entre as fases diastólicas (a) e do tempo de ejeção (b) aferidos nos dois grupos.

5.4.3 Função diastólica do VE por faixas etárias

TABELA 8 - FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NA FAIXA ETÁRIA DE 2 A 8 ANOS AMBOS OS SEXOS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
E (m/s)	Caso	22	1,12	1,09	0,83	1,58	0,20	0,223
	Controle	37	1,18	1,18	0,98	1,37	0,11	
A (m/s)	Caso	22	0,68	0,68	0,44	1,00	0,16	0,662
	Controle	37	0,69	0,68	0,56	0,89	0,09	
E/A	Caso	22	1,66	1,68	1,29	2,26	0,24	0,415
	Controle	37	1,71	1,71	1,27	2,29	0,24	
TDE (ms)	Caso	22	192,08	193,30	148,30	245,00	24,95	0,016
	Controle	37	171,77	179,70	103,30	229,70	33,19	
TRIV (ms)	Caso	22	58,09	57,90	44,60	67,30	6,84	0,509
	Controle	37	56,91	56,30	44,60	71,60	6,45	
e' (m/s)	Caso	22	0,14	0,14	0,11	0,19	0,02	0,789
	Controle	37	0,14	0,14	0,10	0,21	0,02	
a' (m/s)	Caso	22	0,08	0,07	0,05	0,11	0,01	0,896
	Controle	37	0,08	0,07	0,05	0,12	0,01	
e'/a'	Caso	22	1,85	1,83	1,00	2,33	0,29	0,960
	Controle	37	1,84	1,83	1,17	2,90	0,31	
s (m/s)	Caso	22	0,08	0,08	0,06	0,10	0,01	0,163
	Controle	37	0,08	0,08	0,06	0,10	0,01	
Veia Pulmonar S (m/s)	Caso	19	0,57	0,58	0,41	0,75	0,09	0,629
	Controle	37	0,56	0,55	0,40	0,73	0,07	
Veia Pulmonar D (m/s)	Caso	19	0,66	0,65	0,52	0,97	0,11	0,093
	Controle	37	0,71	0,71	0,47	0,97	0,11	
Ar Veia Pulmonar (cm/s)	Caso	19	20,19	19,60	14,40	29,26	3,85	0,483
	Controle	37	20,97	20,40	14,50	34,40	3,92	
Veia Pulmonar A duração (ms)	Caso	19	95,07	96,30	67,50	119,30	14,16	0,681
	Controle	37	96,92	99,00	49,60	130,30	16,62	

Na faixa etária de 2 a 8 anos, a única variável significativamente diferente entre pacientes e controles foi o TDE.

TABELA 9 - FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NA FAIXA ETÁRIA DE 9 A 12 ANOS AMBOS OS SEXOS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
E (m/s)	Caso	23	0,97	0,94	0,75	1,22	0,16	<0,001
	Controle	24	1,15	1,14	0,91	1,44	0,15	
A (m/s)	Caso	23	0,62	0,61	0,53	0,75	0,08	0,118
	Controle	24	0,68	0,62	0,46	1,13	0,15	
E/A	Caso	23	1,56	1,53	1,14	2,20	0,29	0,050
	Controle	24	1,75	1,75	1,25	2,50	0,36	
TDE (ms)	Caso	23	207,15	204,60	159,60	279,00	31,80	0,166
	Controle	24	192,96	195,89	103,30	261,00	36,96	
TRIV (ms)	Caso	23	64,33	63,30	49,30	81,00	9,10	0,535
	Controle	24	62,83	61,65	51,60	78,60	7,21	
e' (m/s)	Caso	23	0,13	0,13	0,09	0,16	0,02	0,026
	Controle	24	0,15	0,14	0,12	0,20	0,02	
a' (m/s)	Caso	23	0,08	0,08	0,06	0,12	0,01	0,373
	Controle	24	0,07	0,07	0,05	0,09	0,01	
e'/a'	Caso	23	1,74	1,68	1,17	2,58	0,37	0,024
	Controle	24	1,98	1,96	1,43	3,10	0,33	
s (m/s)	Caso	23	0,08	0,08	0,06	0,11	0,01	0,565
	Controle	24	0,08	0,08	0,07	0,10	0,01	
Veia Pulmonar S (m/s)	Caso	17	0,53	0,50	0,41	0,73	0,10	0,274
	Controle	24	0,56	0,56	0,40	0,78	0,09	
Veia Pulmonar D (m/s)	Caso	17	0,65	0,63	0,54	0,83	0,09	0,301
	Controle	24	0,683	0,69	0,50	0,94	0,101	
Ar Veia Pulmonar (cm/s)	Caso	17	19,81	20,10	11,70	26,10	3,62	0,738
	Controle	24	20,16	20,05	15,80	25,70	3,01	
Veia Pulmonar A duração (ms)	Caso	17	103,95	104,50	65,00	213,50	32,90	0,867
	Controle	24	102,52	103,30	78,60	130,30	13,08	

Na faixa etária de 9 a 12 anos, as variáveis E, e' e as relações E/A e e'/a' foram significativamente diferente entre os grupos.

TABELA 10 - FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NA FAIXA ETÁRIA DE 13 A 17 ANOS AMBOS OS SEXOS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
E (m/s)	Caso	22	0,96	0,98	0,73	1,22	0,14	0,154
	Controle	23	1,03	1,07	0,76	1,28	0,15	
A (m/s)	Caso	22	0,54	0,53	0,43	0,68	0,07	0,265
	Controle	23	0,57	0,54	0,43	0,99	0,12	
E/A	Caso	22	1,81	1,80	1,21	2,50	0,32	0,869
	Controle	23	1,83	1,89	1,21	2,49	0,34	
TDE (ms)	Caso	22	231,60	227,00	99,00	316,00	50,69	0,299
	Controle	23	216,37	209,00	153,00	299,00	46,45	
TRIV (ms)	Caso	22	67,50	68,40	47,00	87,60	9,16	0,032
	Controle	23	61,95	60,70	51,70	81,00	7,62	
e' (m/s)	Caso	22	0,14	0,14	0,11	0,17	0,02	0,470
	Controle	23	0,15	0,15	0,11	0,19	0,02	
a' (m/s)	Caso	22	0,08	0,07	0,06	0,12	0,02	0,553
	Controle	23	0,08	0,07	0,06	0,14	0,02	
e'/a'	Caso	22	1,88	1,92	1,09	2,72	0,40	0,459
	Controle	23	1,97	2,03	1,14	2,66	0,41	
s (m/s)	Caso	22	0,09	0,08	0,07	0,11	0,01	0,855
	Controle	23	0,08	0,09	0,07	0,14	0,02	
Veia Pulmonar S (m/s)	Caso	20	0,52	0,52	0,42	0,65	0,06	0,649
	Controle	23	0,50	0,50	0,28	0,69	0,12	
Veia Pulmonar D (m/s)	Caso	20	0,62	0,60	0,45	0,85	0,10	0,201
	Controle	23	0,66	0,64	0,49	0,92	0,10	
Ar Veia Pulmonar (cm/s)	Caso	20	18,98	17,37	11,83	28,90	4,14	0,052
	Controle	23	21,14	21,05	16,50	25,80	2,52	
Veia Pulmonar A duração (ms)	Caso	20	105,53	105,60	74,00	135,00	14,63	0,390
	Controle	23	101,89	103,30	76,30	126,00	12,80	

Na faixa etária de 13 a 17 anos, as variáveis TRIV e "a" reversa da veia pulmonar foram significativamente diferentes entre os grupos.

5.4.4 Função diastólica do VE em relação ao sexo

TABELA 11 - FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NO SEXO MASCULINO DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
E (m/s)	Caso	26	1,04	1,045	0,749	1,58	0,20	0,067
	Controle	40	1,13	1,1415	0,764	1,44	0,16	
A (m/s)	Caso	26	0,61	0,596	0,428	1	0,14	0,121
	Controle	40	0,66	0,6445	0,482	0,886	0,10	
E/A	Caso	26	1,71	1,64	1,2	2,5	0,29	0,681
	Controle	40	1,74	1,72	1,21	2,5	0,32	
TDE (ms)	Caso	26	206,81	195,05	99	316	48,31	0,078
	Controle	40	187,14	187,85	117	299	40,35	
TRIV (ms)	Caso	26	61,16	59,6	44,6	87,6	10,12	0,746
	Controle	40	61,88	60,3	51,6	81	7,90	
e' (m/s)	Caso	26	0,14	0,1435	0,114	0,191	0,02	0,863
	Controle	40	0,14	0,1415	0,111	0,201	0,02	
a' (m/s)	Caso	26	0,08	0,078	0,064	0,118	0,02	0,247
	Controle	40	0,08	0,074	0,054	0,137	0,02	

continua

TABELA 11 - FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NO SEXO MASCULINO DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	conclusão
								VALOR DE p
e'/a'	Caso	26	1,83	1,785	1	2,72	0,38	0,486
	Controle	40	1,90	1,875	1,14	3,1	0,42	
s (m/s)	Caso	26	0,09	0,0845	0,069	0,113	0,01	0,071
	Controle	40	0,08	0,0775	0,063	0,138	0,01	
Veia Pulmonar S (m/s)	Caso	20	0,54	0,5265	0,418	0,751	0,08	0,980
	Controle	40	0,54	0,53	0,281	0,777	0,11	
Veia Pulmonar D (m/s)	Caso	20	0,67	0,6425	0,555	0,849	0,10	0,480
	Controle	40	0,69	0,6825	0,474	0,971	0,11	
Ar Veia Pulmonar (cm/s)	Caso	20	20,91	20,815	14,4	29,26	4,13	0,495
	Controle	40	20,24	19,55	14,9	26,5	3,17	
Veia Pulmonar A duração (ms)	Caso	20	101,65	107,8	74	128,3	15,81	0,652
	Controle	40	99,87	101	67	130,3	13,42	

As variáveis de função diastólica não apresentaram diferença significativa entre pacientes e controles do sexo masculino.

TABELA 12 - FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NO SEXO FEMININO DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	conclusão
								VALOR DE p
E (m/s)	Caso fem	41	1,00	1	0,727	1,35	0,17	<0,001
	Controle fem	44	1,13	1,15	0,761	1,41	0,13	
A (m/s)	Caso fem	41	0,61	0,59	0,463	0,93	0,11	0,164
	Controle fem	44	0,65	0,623	0,433	1,127	0,15	
E/A	Caso fem	41	1,65	1,57	1,14	2,26	0,31	0,083
	Controle fem	44	1,77	1,78	1,25	2,49	0,30	
TDE (ms)	Caso fem	41	212,40	209,3	148,3	301,6	34,62	0,025
	Controle fem	44	192,66	185,3	103,3	297	43,91	
TRIV (ms)	Caso fem	41	64,69	65	47	81	8,39	<0,001
	Controle fem	44	58,25	58,7	44,6	69,7	6,63	
e'(m/s)	Caso fem	41	0,14	0,136	0,088	0,168	0,02	0,070
	Controle fem	44	0,14	0,141	0,103	0,209	0,02	
a' (m/s)	Caso fem	41	0,08	0,073	0,051	0,118	0,01	0,737
	Controle fem	44	0,07	0,074	0,054	0,119	0,01	
e'/a'	Caso fem	41	1,81	1,75	1,14	2,58	0,34	0,093
	Controle fem	44	1,93	1,905	1,45	2,66	0,27	
s (m/s)	Caso fem	41	0,08	0,08	0,06	0,107	0,01	0,677
	Controle fem	44	0,08	0,0795	0,063	0,103	0,01	
Veia Pulmonar S (m/s)	Caso fem	36	0,54	0,527	0,414	0,732	0,09	0,459
	Controle fem	44	0,55	0,547	0,39	0,732	0,08	
Veia Pulmonar D (m/s)	Caso fem	36	0,63	0,611	0,454	0,969	0,10	0,250
	Controle fem	44	0,689	0,663	0,485	0,94	0,106	
Ar Veia Pulmonar (cm/s)	Caso fem	36	18,94	18,63	11,7	26,1	3,56	0,004
	Controle fem	44	21,28	21	14,5	34,4	3,40	
Veia Pulmonar A duração (ms)	Caso fem	36	101,42	99,8	65	213,5	24,76	0,750
	Controle fem	44	99,88	102,15	49,6	130,3	16,03	

As variáveis de função diastólica do VE, onda E mitral, TDE, TRIV e "a" reversa da veia pulmonar apresentaram diferença significativa entre pacientes e controles do sexo feminino.

5.4.5 Função diastólica do VE no sexo feminino, segundo faixas etárias

TABELA 13 - FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NO SEXO FEMININO NA FAIXA ETÁRIA DE 2 A 8 ANOS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
E (m/s)	Caso	9	1,11	1,10	0,83	1,35	0,16	0,175
	Controle	16	1,18	1,22	1,01	1,37	0,11	
A (m/s)	Caso	9	0,69	0,70	0,46	0,93	0,17	0,917
	Controle	16	0,70	0,69	0,60	0,84	0,07	
E/A	Caso	9	1,63	1,43	1,29	2,26	0,33	0,554
	Controle	16	1,70	1,70	1,43	2,08	0,19	
TDE (ms)	Caso	9	197,08	200,00	148,30	245,00	28,82	0,163
	Controle	16	176,76	177,65	103,30	229,70	36,24	
TRIV (ms)	Caso	9	60,08	62,6	47	67,3	7,27	0,063
	Controle	16	54,35	52,85	44,6	69,3	6,89	
e' (m/s)	Caso	9	0,14	0,13	0,12	0,17	0,02	0,713
	Controle	16	0,14	0,14	0,10	0,21	0,03	
a' (m/s)	Caso	9	0,07	0,07	0,05	0,08	0,01	0,488
	Controle	16	0,08	0,07	0,05	0,12	0,02	
e'/a'	Caso	9	1,93	1,90	1,64	2,33	0,22	0,516
	Controle	16	1,87	1,90	1,46	2,21	0,21	
s (m/s)	Caso	9	0,08	0,08	0,06	0,10	0,01	0,622
	Controle	16	0,08	0,07	0,06	0,10	0,01	
Veia Pulmonar S (m/s)	Caso	9	0,59	0,62	0,41	0,67	0,08	0,527
	Controle	16	0,57	0,55	0,43	0,73	0,07	
Veia Pulmonar D (m/s)	Caso	9	0,70	0,67	0,52	0,97	0,13	0,520
	Controle	16	0,72	0,73	0,57	0,89	0,09	
Ar Veia Pulmonar (cm/s)	Caso	9	20,18	19,60	15,60	25,20	3,74	0,445
	Controle	16	21,59	20,95	14,50	34,40	4,66	
Veia Pulmonar A duração (ms)	Caso	9	91,53	96,30	67,50	105,60	12,36	0,524
	Controle	16	96,23	96,65	49,60	121,70	19,61	

A tabela 13 evidencia que na faixa etária entre 2 e 8 anos, em meninas, não houve nenhuma variável diastólica significativamente diferente entre os grupos.

TABELA 14 - FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NO SEXO FEMININO NA FAIXA ETÁRIA DE 9 A 12 ANOS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	VALOR DE P
E (m/s)	Caso	20	0,98	0,95	0,76	1,22	0,17	0,020
	Controle	11	1,12	1,12	0,91	1,41	0,14	
A (m/s)	Caso	20	0,62	0,60	0,53	0,75	0,08	0,161
	Controle	11	0,71	0,66	0,46	1,13	0,20	
E/A	Caso	20	1,58	1,53	1,14	2,20	0,29	0,574
	Controle	11	1,64	1,63	1,25	2,16	0,33	
TDE (ms)	Caso	20	208,67	206,95	159,60	279,00	31,08	0,148
	Controle	11	187,87	186,70	103,30	258,60	46,75	
TRIV (ms)	Caso	20	64,59	63,65	49,30	81,00	9,55	0,361
	Controle	11	61,65	62,60	51,60	69,70	5,75	
e' (m/s)	Caso	20	0,13	0,13	0,09	0,16	0,02	0,163
	Controle	11	0,14	0,14	0,12	0,17	0,02	
a' (m/s)	Caso	20	0,08	0,07	0,06	0,12	0,02	0,839
	Controle	11	0,08	0,08	0,07	0,09	0,01	
e'/a'	Caso	20	1,76	1,69	1,17	2,58	0,38	0,276
	Controle	11	1,87	1,82	1,60	2,28	0,21	
s (m/s)	Caso	20	0,08	0,08	0,06	0,11	0,01	0,797
	Controle	11	0,08	0,08	0,07	0,10	0,01	
Veia Pulmonar S (m/s)	Caso	15	0,52	0,49	0,41	0,73	0,10	0,664
	Controle	11	0,54	0,55	0,42	0,64	0,08	
Veia Pulmonar D (m/s)	Caso	15	0,62	0,60	0,54	0,79	0,07	0,325
	Controle	11	0,668	0,649	0,548	0,94	0,115	
Ar Veia Pulmonar (cm/s)	Caso	15	19,63	20,10	11,70	26,10	3,67	0,506
	Controle	11	20,52	20,80	17,00	25,70	2,72	
Veia Pulmonar A duração (ms)	Caso	15	102,52	94,50	65,00	213,50	34,81	0,780
	Controle	11	105,35	105,70	80,70	130,30	14,40	

Na faixa etária entre 9 e 12 anos, em meninas, a variável de função diastólica onda E mitral apresentou diferença significativa entre pacientes e controles.

TABELA 15 - FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NO SEXO FEMININO NA FAIXA ETÁRIA DE 13 a 17 ANOS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
E (m/s)	Caso	12	0,95	0,98	0,73	1,18	0,14	0,027
	Controle	17	1,08	1,10	0,76	1,28	0,14	
A (m/s)	Caso	12	0,54	0,53	0,46	0,68	0,07	0,440
	Controle	17	0,57	0,54	0,43	0,99	0,13	
E/A	Caso	12	1,80	1,92	1,21	2,18	0,30	0,287
	Controle	17	1,92	1,92	1,29	2,49	0,31	
TDE (ms)	Caso	12	230,12	222,65	168,70	301,60	39,07	0,235
	Controle	17	210,72	202,30	153,00	297,00	44,38	
TRIV (ms)	Caso	12	68,31	68,40	58,60	76,70	5,32	<0,001
	Controle	17	59,72	60,70	51,70	67,30	5,25	
e' (m/s)	Caso	12	0,14	0,14	0,11	0,16	0,01	0,249
	Controle	17	0,15	0,15	0,11	0,17	0,02	
a' (m/s)	Caso	12	0,08	0,07	0,06	0,10	0,01	0,402
	Controle	17	0,07	0,07	0,06	0,09	0,01	
e'/a'	Caso	12	1,82	1,82	1,14	2,36	0,35	0,153
	Controle	17	2,01	2,07	1,45	2,66	0,34	
s (m/s)	Caso	12	0,08	0,08	0,07	0,10	0,01	0,821
	Controle	17	0,08	0,08	0,07	0,10	0,01	
Veia Pulmonar S (m/s)	Caso	12	0,53	0,53	0,45	0,61	0,05	0,397
	Controle	17	0,55	0,54	0,39	0,69	0,09	
Veia Pulmonar D (m/s)	Caso	12	0,57	0,56	0,45	0,74	0,08	0,019
	Controle	17	0,67	0,65	0,49	0,92	0,11	
Ar Veia Pulmonar (cm/s)	Caso	12	17,16	17,08	11,83	23,30	2,77	<0,001
	Controle	17	21,47	21,30	16,50	25,80	2,37	
Veia Pulmonar A duração (ms)	Caso	12	107,45	103,30	87,50	135,00	13,26	0,131
	Controle	17	99,79	101,00	76,30	119,00	12,92	

Na faixa entre 13 e 17 anos, em meninas, as variáveis de função diastólica, onda E mitral, TRIV, onda D veia pulmonar e "a" reversa da veia pulmonar apresentaram diferença significativa entre pacientes e controles.

5.4.6 Função diastólica do VE em relação ao tempo de doença

TABELA 16 - FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE EM PORTADORES DE DIABETES TIPO 1 COM TEMPO DE DOENÇA < 5 ANOS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
E (m/s)	Caso ≤ 5 anos de dça	52	1,03	1,04	0,727	1,58	0,19	0,002
	Controle	84	1,13	1,14	0,761	1,44	0,15	
A (m/s)	Caso ≤ 5 anos de dça	52	0,62	0,5915	0,428	1	0,13	0,104
	Controle	84	0,66	0,634	0,433	1,127	0,13	
E/A	Caso ≤ 5 anos de dça	52	1,69	1,6565	1,14	2,5	0,32	0,205
	Controle	84	1,76	1,76	1,21	2,5	0,31	
TDE (ms)	Caso ≤ 5 anos de dça	52	211,09	205,8	148,3	316	37,72	0,004
	Controle	84	190,03	186,7	103,3	299	42,09	
TRIV (ms)	Caso ≤ 5 anos de dça	52	62,73	62,8	44,6	87,6	9,69	0,083
	Controle	84	59,98	59,5	44,6	81	7,45	

continua

TABELA 16 - FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE EM PORTADORES DE DIABETES TIPO 1 COM TEMPO DE DOENÇA < 5 ANOS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	conclusão	
								VALOR DE p	
e'(m/s)	Caso ≤ 5 anos de dça	52	0,14	0,139	0,112	0,191	0,02	0,369	
	Controle	84	0,14	0,1415	0,103	0,209	0,02		
a' (m/s)	Caso ≤ 5 anos de dça	52	0,08	0,074	0,051	0,118	0,01	0,346	
	Controle	84	0,08	0,074	0,054	0,137	0,01		
e'/a'	Caso ≤ 5 anos de dça	52	1,84	1,785	1	2,72	0,35	0,211	
	Controle	84	1,92	1,9	1,14	3,1	0,35		
s (m/s)	Caso ≤ 5 anos de dça	52	0,08	0,0835	0,06	0,109	0,01	0,137	
	Controle	84	0,08	0,078	0,063	0,138	0,01		
Veia Pulmonar S (m/s)	Caso ≤ 5 anos de dça	44	0,53	0,5165	0,414	0,751	0,08	0,471	
	Controle	84	0,55	0,5435	0,281	0,777	0,09		
Veia Pulmonar D (m/s)	Caso ≤ 5 anos de dça	44	0,65	0,6125	0,454	0,969	0,10	0,230	
	Controle	84	0,689	0,681	0,474	0,97	0,103		
Ar Veia Pulmonar (cm/s)	Caso ≤ 5 anos de dça	44	19,85	19,8	11,83	29,26	3,68	0,146	
	Controle	84	20,78	20,8	14,5	34,4	3,32		
Veia Pulmonar A duração (ms)	Caso ≤ 5 anos de dça	44	100,67	102,75	65	135	15,47	0,778	
	Controle	84	99,88	101	49,6	130,3	14,76		

Nos portadores de diabetes tipo 1 com tempo de doença <5 anos, as variáveis de função diastólica, onda E mitral, TDE apresentaram diferença significativa entre pacientes e controles.

TABELA 17 - FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE NOS PORTADORES DE DIABETES TIPO 1 COM TEMPO DE >5 ANOS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1 E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
E (m/s)	Caso > 5 anos de dça	15	0,98	0,992	0,765	1,19	0,14	0,009
	Controle (>5a de idade)	67	1,12	1,14	0,761	1,44	0,16	
A (m/s)	Caso > 5 anos de dça	15	0,59	0,577	0,479	0,726	0,07	0,598
	Controle (>5a de idade)	67	0,64	0,619	0,433	1,127	0,13	
E/A	Caso > 5 anos de dça	15	1,64	1,61	1,253	2,05	0,22	0,039
	Controle (>5a de idade)	67	1,79	1,81	1,21	2,5	0,32	
TDE (ms)	Caso > 5 anos de dça	15	207,24	218	99	301,6	49,32	0,963
	Controle (>5a de idade)	67	197,39	191,3	103,3	299	41,24	
TRIV (ms)	Caso > 5 anos de dça	15	65,35	67,3	49,3	74	7,11	0,113
	Controle (>5a de idade)	67	61,24	60,7	47	81	7,13	
e' (m/s)	Caso > 5 anos de dça	15	0,13	0,143	0,088	0,17	0,02	0,041
	Controle (>5a de idade)	67	0,14	0,144	0,11	0,201	0,02	
a' (m/s)	Caso > 5 anos de dça	15	0,08	0,075	0,056	0,118	0,02	0,645
	Controle (>5a de idade)	67	0,07	0,074	0,054	0,137	0,01	
e'/a'	Caso > 5 anos de dça	15	1,76	1,7	1,09	2,3	0,37	0,039
	Controle (>5a de idade)	67	1,96	1,95	1,14	3,1	0,35	
s (m/s)	Caso > 5 anos de dça	15	0,08	0,08	0,061	0,113	0,01	0,895
	Controle (>5a de idade)	67	0,08	0,08	0,063	0,138	0,01	
Veia Pulmonar S (m/s)	Caso > 5 anos de dça	12	0,56	0,5525	0,435	0,732	0,08	0,255
	Controle (>5a de idade)	67	0,54	0,538	0,281	0,777	0,10	
Veia Pulmonar D (m/s)	Caso > 5 anos de dça	12	0,62	0,6185	0,474	0,8	0,09	0,684
	Controle (>5a de idade)	67	0,690	0,663	0,485	0,971	0,105	
Ar Veia Pulmonar (cm/s)	Caso > 5 anos de dça	12	18,90	17,615	11,7	28,9	4,52	0,066
	Controle (>5a de idade)	67	20,27	20,7	14,9	25,8	2,69	
Veia Pulmonar A duração (ms)	Caso > 5 anos de dça	12	104,54	101	67,5	213,5	37,87	0,658
	Controle (>5a de idade)	67	100,97	103,3	67	130,3	13,11	

Em função de ter havido diferença significativa entre as médias das idades dos pacientes com >5 anos de doença e controles (p=0,038), a comparação entre os grupos foi feita pela análise de covariância, incluindo a idade como covariável,

$p < 0,05$. Embora o n do grupo pacientes seja menor, a prevalência de variáveis diastólicas significativamente diferentes entre portadores de diabetes tipo 1 e controles foi maior, como visto pelos valores de p para ondas E mitral, e' e as relações E/A e e'/a' .

5.5 CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DIASTÓLICAS COM DIFERENÇA SIGNIFICATIVA ENTRE OS GRUPOS COM O IMC E HBA1C

Na Tabela 18 são mostradas os coeficientes de correlação linear de Pearson entre as variáveis de função diastólica do VE com diferença significativa entre os grupos e as variáveis IMC e HBA1c.

TABELA 18 - CORRELAÇÃO DE PEARSON ENTRE VARIÁVEIS DIASTÓLICAS E IMC E VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1

VARIÁVEL	IMC	HBA1C
E (m/s)	0,00 $p=0,984$	-0,23 $p=0,140$
A (m/s)	-0,21 $p=0,175$	-0,06 $p=0,682$
TDE (ms)	0,33 $p=0,028$	0,09 $p=0,576$
TRIV (ms)	0,33 $p=0,028$	0,25 $p=0,096$

Como se pode observar, as ondas E e A da valva mitral apresentam correlação positiva com o IMC, isto é, valores altos de IMC estão associados a maiores velocidades de ondas E e A.

5.6 MODELOS DE REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA PARA AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA CONJUNTA DAS VARIÁVEIS IDADE, TEMPO DE DOENÇA, IMC, HBA1C, SOBRE AS VARIÁVEIS DIASTÓLICAS QUE APRESENTARAM DIFERENÇA SIGNIFICATIVA ENTRE OS GRUPOS, COM AJUSTE PARA IDADE E TEMPO DE DOENÇA

Nas Tabelas 19, 20, 21 e 22 são apresentadas os valores de p para as variáveis onda E, onda A, TDE e TRIV, respectivamente.

TABELA 19 - VARIÁVEL RESPOSTA – ONDA E MITRAL DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1

VARIÁVEL	BETA	VALOR DE p
Idade (anos)	-0,373	0,068
Tempo de diab	0,109	0,507
IMC	0,438	0,078
HB glic	-0,104	0,493

Como se pode observar na tabela 19, não houve nenhum fator preditivo para onda E mitral.

TABELA 20 - VARIÁVEL RESPOSTA – ONDA A MITRAL DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1

VARIÁVEL	BETA	VALOR DE p
Idade (anos)	-0,577	0,004
Tempo de diab	0,346	0,033
IMC	0,075	0,746
HB glic	0,044	0,762

Como se pode observar na tabela 20, os valores de idade e tempo de doença foram os fatores capazes de influenciar os valores da onda A mitral. Em outras palavras, para cada aumento em um desvio padrão da idade ocorreu uma redução de 0,577 DP do valor da onda A mitral. Por outro lado, para cada aumento em um desvio padrão do tempo de doença, ocorreu aumento de 0,346 DP do valor da onda A mitral.

TABELA 21 - VARIÁVEL RESPOSTA – TDE DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1

VARIÁVEL	BETA	VALOR DE p
Idade (anos)	0,405	0,066
Tempo de diab	-0,258	0,151
IMC	0,139	0,596
HB glic	0,027	0,871

A tabela 21 mostra que no modelo (análise) de regressão múltipla nenhuma variável influenciou no valor de TDE da valva mitral.

TABELA 22 - VARIÁVEL RESPOSTA – TRIV DE PACIENTES PORTADORES DE DM 1

VARIÁVEL	BETA	VALOR DE p
Idade (anos)	0,266	0,234
Tempo de diab	-0,092	0,615
IMC	-0,054	0,841
HB glic	0,131	0,439

A tabela 22 mostra que no modelo de regressão múltipla nenhuma variável influenciou no valor de TRIV.

6 DISCUSSÃO

6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

O número crescente de casos de diabetes mellitus e o aumento da mortalidade dos pacientes por complicações cardiovasculares suscitam a necessidade de mais pesquisas neste campo.

A miocardiopatia diabética, entidade descrita pela primeira vez por Rubler et al., em 1972, produz, em adultos, alterações sistólicas e diastólicas no miocárdio, demonstradas pela Dopplerecardiografia (SALAZAR *et al.*, 1994, CERRUTTI *et al.*, 1994, SCHANNWELL *et al.*, 2002).

Como os sintomas das complicações cardíacas no diabetes mellitus são observadas em um estágio tardio da doença, surgem as perguntas: quando essa miocardiopatia começa?; a infância poderia ser o período inicial dessas modificações miocárdicas?; o controle glicêmico e o tempo de doença influenciariam no aparecimento das lesões cardíacas?

O estudo Framingham, em 1991, foi pioneiro em demonstrar por meio da Dopplerecardiografia a associação entre anormalidades do ventrículo esquerdo e DM. Além disso, Otto (2005) salienta a importância da Dopplerecardiografia no diagnóstico, prognóstico e tratamento das miocardiopatias.

Para Galderisi (2006) e Karamitsos *et. al* (2007), adultos com miocardiopatia diabética apresentam, na fase inicial da doença, relaxamento ventricular anormal enquanto a função sistólica mantém-se normal. O primeiro autor afirma, ainda, que pacientes com relação E/A mitral <0.6 ou >1.5 apresentam maior risco de morte.

Quanto à associação entre parâmetros diastólicos alterados e o controle metabólico (HbA1c), perfil lipídico e tempo de doença, estudos como o de Fraser (1995) e Astorri *et al.* (1997) demonstram, em adultos, que quanto maior o tempo de doença e descompensação metabólica maior o prejuízo da função diastólica do VE miocárdica. Entretanto, esses resultados permanecem sendo motivo de debate visto que não foram confirmados por outros autores (COSSON; KERVORKIAN, 2003).

Apesar de resultados conflitantes, estudos sobre função miocárdica em crianças diabéticas mostram que as alterações diastólicas ocorrem primeiro do que a

sistólica, e a melhora das técnicas Dopplerecardiográficas tem contribuído para a identificação dessas alterações (SUYS *et al.*, 2004; SALEM *et al.*, 2009).

Para identificar sinais precoces de miocardiopatia diabética pela Dopplerecardiografia, devem ser avaliados cuidadosamente fatores que possam interferir no resultado da função diastólica, tais como IMC, FC, PA, estágio puberal, tempo de doença, lipidograma e NAC, os quais são descritos abaixo.

O estudo Doppler convencional, um dos métodos utilizados para a avaliação da função diastólica do VE, possui suas limitações e uma delas é a dependência das velocidades mitral com a pré- e a pós-carga. A FC e o aumento da pressão diastólica final do VE influenciam os valores da pré e pós-carga (BARROS, 2001).

A combinação de valores elevados de IMC, hiperinsulinemia, níveis elevados de LDL e triglicérides está associada à hipertrofia ventricular (KINIK *et al.*, 2006) e consequentemente à disfunção diastólica.

De acordo com Elhadd *et al.* (1998), a puberdade normal é um período caracterizado por aumento da secreção do hormônio de crescimento e resistência à insulina. Nesta faixa etária, a ocorrência de mau controle do diabetes é maior. Concomitantemente, fatores inerentes dessa fase como negação da doença, conflito de interesse e conceitos, tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas, uso de drogas e erros alimentares contribuem também para o pobre controle glicêmico e dislipidemia. Esse conjunto de fatores aumenta a probabilidade de aparecimento das complicações diabéticas como retinopatia e microalbuminúria e, eventualmente, desenvolvimento de alterações miocárdicas (ELHADD *et al.*, 1998; ARSLANIAN; KALHAN, 1994).

A dislipidemia foi um dado analisado neste estudo pois, de acordo com Loh *et al.* (1996), as alterações lipídicas no diabético contribuem para o desenvolvimento de micro e macroangiopatia as quais podem alterar a função cardíaca.

Em crianças, conforme o consenso da American Diabetes Association (2009), a realização do lipidograma deve ser feita a partir dos dois anos de idade nos seguintes casos: a) história familiar para eventos cardiovasculares em indivíduos <55 anos de idade; b) familiar com colesterol total >240mg/dl ou c) história desconhecida para dislipidemia. Contudo, mesmo na ausência de história familiar para eventos cardiovasculares, devem-se avaliar os lipídios séricos a partir da puberdade (≥ 10 anos). Se o resultado do LDL for <100mg/dl, o perfil lipídico deve ser repetido a cada cinco anos.

Segundo Vergès (1999), para avaliar o risco da aterogênese, a análise dos lipídeos deve ser feita de forma quantitativa e qualitativa. A principal mudança quantitativa nos lipídeos é o aumento de triglicérides e LDL em conjunto com a diminuição do HDL; e as alterações qualitativas são as mudanças dos tamanhos das lipoproteínas, aumento de TG e LDL e aumento da suscetibilidade do LDL à oxidação.

Outro método para pesquisa de aterosclerose no diabetes é a mensuração do espessamento das camadas íntima-média (ECIM) da artéria carótida comum. Segundo Dalla Pozza *et al.* (2010), essa medida é um marcador de aterosclerose subclínica e está presente na infância. O autor também refere que o tempo de diabetes e hipertensão sistólica são fatores contribuintes para o aumento do espessamento da íntima-média em crianças.

Gunczler *et al.* (2002) estudaram o espessamento da íntima média em portadores de diabetes tipo 1 da faixa etária pediátrica com tempo de doença <5 anos. Esses autores demonstraram que apesar de os pacientes terem valores maiores de LDL e ApoA (marcador de trombogênese) do que os controles, não houve diferenças de massa, função cardíaca e do ECIM entre os grupos.

A proteína C reativa (PCR) também é considerada um marcador da resposta inflamatória associada ao processo aterosclerótico; sua correlação com o aumento da ECIM tem sido cada vez mais enfatizada (ARCANJO *et al.*, 2005).

Em síntese, embora a análise do lipidograma e de outros marcadores bioquímicos sejam importante para calcular os riscos de aterogênese, os mesmos não devem ser considerados isoladamente.

A maioria dos pacientes com polineuropatia diabética apresenta algum grau de disfunção do sistema nervoso autônomo. Embora qualquer sistema orgânico possa estar afetado (gastrointestinal, genitourinário etc.), na maioria dos pacientes a disfunção autonômica se inicia pelo sistema neurovascular cutâneo (microcirculação dos pés) e cardiovascular. A NAC é uma complicação frequente do DM e está associada à piora do prognóstico e qualidade de vida do paciente (ROLIM *et al.*, 2008). Ao se analisar a função diastólica nos portadores de diabetes tipo 1, a neuropatia autonômica cardiovascular foi avaliada porque ela pode participar da patogênese da MD (DEBONO; CACHIA, 2007).

Na faixa etária pediátrica a pesquisa da NAC é importante devido ao fato de que seu reconhecimento na fase subclínica permite sua reversibilidade e diminuição da morbi-mortalidade dos pacientes (DEBONO; CACHIA, 2007). Para o diagnóstico da NAC,

são aplicados testes de função autonômica como o de Ewing e o da variabilidade da frequência cardíaca por sistema computadorizado (BOYSEN *et al.*, 2007). Contudo, pode-se utilizar a mensuração do intervalo QT, que, de acordo com Silvieri *et al.* (1993) e Pappachan *et al.* (2008), é um método com razoável sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo. Entretanto, Sarah *et al.* (2007) referem que o prolongamento do QTc ocorre independente da NAC.

O presente estudo objetivou avaliar a função diastólica do VE em crianças e adolescentes com diabetes tipo 1 selecionados aleatoriamente no ambulatório de diabetes da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, sem HAS, sem IC e sem uso concomitante de outras medicações além da insulina.

Foram avaliadas 67 pacientes com idade cronológica de 3 a 17 anos. Um grupo constituído de 84 indivíduos cardiologicamente saudáveis, com idade cronológica de 2 a 17 anos, provenientes dos ambulatórios de Cardiologia Pediátrica e de Adolescência.

Como na infância a FC varia de acordo com a idade, o método utilizado para evitar a interferência das diferentes FC no cálculo da função diastólica foi o agrupamento por faixas etárias segundo os critérios de O'Leary (1999).

Os achados deste estudo mostram valor de IMC significativamente maior no grupo diabético ($p = 0,006$) e correlação positiva deste índice para o TDE e o TRIV ($p=0,028$) em ambos os sexos. Achados semelhantes de IMC foram descritos por Suys *et al.* (2004), com maior significância em pacientes do sexo feminino. Quanto ao peso e IMC da amostra estudada, houve diferença estatística entre os pacientes e controles. A falta de homogeneidade entre os grupos poderia gerar falsa disfunção diastólica nos portadores de diabetes tipo 1 (grupo com maior IMC). Entretanto, essa limitação não ocorreu, uma vez que não houve significância estatística dos valores das massas ventriculares entre os grupos.

Dos 67 portadores de diabetes tipo 1, 78% apresentavam tempo de doença <5 anos; 44 (65,6%) eram púberes. Em 53 de 65 pacientes (82%), a hemoglobina glicada A1c estava elevada (média $9,53 \pm 2,01$)

A prevalência aumentada de hemoglobina glicada A1c elevada pode ser explicada por vários fatores: baixo grau sociocultural; desestruturação do núcleo familiar; comportamento psicossocial inerente à adolescência; não aderência ao plano alimentar adequado e resistência à insulina decorrente do *milieu* hormonal da puberdade.

Dados atualizados de lipidograma foi possível em 70% dos portadores de diabetes tipo 1, dos quais 14,6% (7 pacientes) apresentavam valores alterados quando comparados com os parâmetros utilizados pela Academia Americana de Pediatria. O colesterol total (CT) estava elevado às custas de LDL em 5 (147,158, 166, 193 e 193) e em dois devido ao HDL (71 e 78). A média do CT encontrada de 166,71 (DP=41,05) não difere dos valores encontrados em portadores de diabetes tipo 1 do mesmo grupo etário, relatados por Loh *et al.* (1996), Vinereanu *et al.* (2003) e Dalla Pozza *et al.* (2010). Hipertrigliceridemia foi encontrada em dois pacientes dos cinco com LDL aumentado. Entretanto, a média dos valores de 47 pacientes deste estudo foi menor do que a média de 27 pacientes do grupo estudado por Dalla Pozza *et al.* (71 ± 29 vs $119 \pm 50,5$, respectivamente).

A média do HDL, observada em 49 (73%) pacientes, foi de $53,35 \pm 12,37$, com mediana de 51 (30-83). O paciente com o menor valor de HDL apresentava CT de 134.

Nenhum paciente fazia uso de estatinas e (ou) fibratos. Nesse contexto, é importante salientar que, de acordo com a Academia Americana de Pediatria, o uso de estatinas é recomendado para pacientes com idades acima de 10 anos.

A pesquisa da presença de NAC, no presente estudo, foi efetuada pela aferição do intervalo QTc em 62 dos 67 pacientes e 82 dos 84 controles. Como visto na tabela 7, não se encontrou diferença significativa entre os grupos. Esses dados são concordantes com outros da literatura (ALIMURUNG *et al.*, 1950).

6.2 DOPPLERECOCARDIOGRAFIA DA POPULAÇÃO ESTUDADA

O estudo da diástole ventricular é extremamente importante para se compreender as condições fisiopatológicas subjacentes das miocardiopatias. É nesta fase do ciclo cardíaco em que ocorrem os primeiros indicativos de insuficiência cardíaca, os quais precedem a disfunção sistólica, por isso o seu grande valor prognóstico e intervenção terapêutica (BARROS, 2001).

Do ponto de vista fisiológico, a diástole era entendida como o período compreendido entre a abertura da valva mitral, o enchimento ventricular e o início da contração ventricular; a seguir, baseado na prática clínica, a diástole passou a ser considerada como o período entre a segunda (fechamento da valva aórtica) e a primeira

(fechamento da valva mitral) bulhas. Atualmente, a diástole é considerada como a fase do ciclo cardíaco em que o coração está totalmente relaxado (CHOONG, 1994).

A mensuração da função diastólica do ventrículo esquerdo é realizada por meio do Doppler convencional da valva mitral e das veias pulmonares, pela mensuração do TRIV e pelo Doppler tecidual do anel mitral.

Vários estudos Dopplerecardiográficos têm demonstrado a presença de disfunção diastólica biventricular em portadores de diabetes tipo 1 adultos (KARAMITSOS *et al.*, 2007). Entretanto, em crianças com DM, os dados de função ventricular publicados são sujeitos a críticas devido a casuísticas pequenas, indivíduos em faixas etárias diferentes e à limitação da metodologia empregada (aferição do fluxo mitral em inspiração, expiração e apneia) (GALDERISI *et al.*, 1997).

Hausdorf, Rieger e Koepp (1988) avaliaram a função ventricular de 36 crianças diabéticas utilizando o modo M (unidimensional) da Dopplerecardiografia. Esses autores encontraram encurtamento percentual normal, porém tempo aumentado entre a dimensão máxima da cavidade ventricular e a abertura da valva mitral. Segundo esses autores, as alterações encontradas estariam relacionadas ao controle do diabetes.

Riggs e Transue (1990), utilizando o Doppler convencional, encontraram alterações da função diastólica do VE – menor velocidade do pico precoce da diástole de VE (onda E mitral) e relação E/A diminuída –, em crianças diabéticas tipo 1 na faixa entre 10 e 15 anos; a onda A mitral estava normal. Esses dados foram considerados como início de rigidez miocárdica.

Astorri *et al.* (1997) encontraram diminuição da onda E mitral e relação E/A, aumento significativo da velocidade da onda A mitral e do TRIV em portadores de diabetes tipo 1 e 2, adultos, alguns dos quais com microangiopatia. Essas alterações subclínicas foram consideradas como disfunção diastólica precoce do VE, as quais eram mais pronunciadas em portadores de diabetes tipo 2.

Schannwell *et al.* (2002) também reportaram as mesmas alterações encontradas por Astorri *et al.* (1997) em pacientes portadores de diabetes jovens do tipo 1, sem patologias cardíacas, HAS e complicações diabéticas. Além disso, constataram aumento do TDE, reforçando o conceito de que a disfunção diastólica precede a disfunção sistólica e sua detecção é importante para o prognóstico e cálculo do risco relativo de mortalidade destes pacientes.

Estudos mais recentes em crianças e adultos portadores de diabetes tipo 1 (SUYS *et al.*, 2004; KARAMITSOS *et al.*, 2007; SALEM *et al.*, 2009) têm utilizado Doppler

convencional e tecidual e a mensuração do índice de TEI para avaliação da função cardíaca. Esses autores confirmam os achados de alterações diastólicas do miocárdio precedendo as alterações sistólicas. Entretanto, Suys *et al.* (2004) vão mais adiante e descrevem aumento do índice TEI em meninas mas não em meninos portadores de diabetes tipo 1. No que tange ao Doppler tecidual (e' e E/e'), Suys *et al.* confirmam os achados diferentes em relação ao sexo, os quais não foram relatados por Karamitsos *et al.* e Salem *et al.*

Na população diabética deste estudo, os dados de onda E mitral diminuída, TDE e TRIV aumentados são similares aos encontrados pelos autores acima citados. Todavia, os valores de onda A mitral estavam diminuídos em 6% dos pacientes deste estudo, o que difere dos achados de outros autores que referem valores aumentados ou normais (VAZEOU *et al.*, 2008). Este achado poderia ser um viés da metodologia empregada, limitações do operador ou alterações de pré ou pós-carga. Os estudos acima inferem que os valores da onda A são maiores, porém Adal *et al.* (2006) não encontraram diferença significativa em pacientes com duração de doença <5 anos.

Quanto à relação E/A mitral, no presente estudo não foi encontrada diferença estatística entre portadores de diabetes tipo 1 e controles. Por outro lado, o TDE foi significativamente maior nos portadores de diabetes tipo 1, ou seja, tempo de enchimento ventricular esquerdo mais lento e, possivelmente, indicação de disfunção diastólica, como sugerido por Horowitz (2002).

O tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) aumentado é um indicativo de rigidez da parede miocárdica. Assim como no estudo ora apresentado, Tamuri *et al.* (1993) e Adal *et al.* (2006) encontraram dados semelhantes em portadores de diabetes tipo 1 adultos e crianças, respectivamente.

Os parâmetros de Doppler tecidual e veias pulmonares deste estudo não diferiram entre portadores de diabetes tipo 1 e controles, embora a velocidade da onda "a" reversa pulmonar apresentasse uma tendência estatística de diminuição ($p=0,064$) em 5% dos portadores de diabetes tipo 1. Neste contexto, Barros (2001) descreveu a importância da correspondência entre onda "a" reversa e contratilidade atrial e complacência ventricular.

Ao se analisar os parâmetros diastólicos por faixa etária neste estudo, o grupo entre 9 e 12 anos foi o que teve maior prevalência de alterações, e estas foram as ondas E e e' e as relações E/A e e'/a' .

Adal *et al.* (2006) avaliaram portadores de diabetes tipo 1 com média de idade de $12 \pm 4,2$ anos e encontraram alterações diastólicas de onda A mitral, relação E/A e TRIV. Contudo, Gotzsche *et al.* (1996), ao estudarem pacientes com média de idade semelhante à casuística deste estudo ($11,7 \pm 2,5$ anos), não observaram disfunção diastólica do VE; porém, ao reestudar essa população sete anos após, encontraram aumento da onda A.

Quanto à relação sexo e disfunção diastólica em diabetes, Suys *et al.* (2004) demonstraram que meninas diabéticas jovens apresentam maior número de alterações diastólicas (onda A mitral, e', E/A, TRIV e TEI) do que meninos. Além disso, encontraram score Z de IMC maior nas meninas. Entretanto, não aventaram qualquer explicação para aqueles achados. Sabe-se que, em adultos, quanto maior o score Z do IMC maior a probabilidade de disfunção diastólica do VE (SUYS *et al.*, 2004).

Salem *et al.* (2009) estudaram 40 portadores de diabetes tipo 1 com idades entre 12 e 18 anos e não observaram diferenças dos valores das ondas E, A, relação E/A, Doppler tecidual e índice TEI em relação ao sexo.

Neste estudo, exceto a onda E mitral que apresentou uma tendência de ser menor nos meninos portadores de diabetes tipo 1 ($p=0,067$), as demais variáveis não foram significativamente diferentes. Por outro lado, encontrou-se um maior número de variáveis significativamente diferentes nas meninas (onda E mitral, TDE, TRIV e onda "a" reversa pulmonar), semelhante aos achados de Suys *et al.* (2004). Contudo, o número de meninas estudadas foi o dobro do de meninos, o que poderia explicar em parte esses achados.

Quando analisados os parâmetros diastólicos nas diabéticas de acordo com as faixas etárias, o grupo mais afetado foi aquele entre 13 e 17 anos, ou seja, meninas púberes.

Outro dado evidenciado no presente estudo foi a presença de maior número de alterações diastólicas naqueles pacientes com tempo de doença >5 anos ($n=15$) quando comparados com o grupo com menor tempo de doença ($n=52$). A relação entre parâmetros diastólicos alterados com tempo de duração e (ou) controle do DM foi descrita por Adal *et al.* (2006), Cerrutti *et al.* (1994) e Lo, Leslie e Sutton (1995). Adal *et al.* (2006) mostraram que portadores de diabetes tipo 1 com tempo de doença >5 anos apresentaram um maior percentual de parâmetros de disfunção diastólica do VE do que aqueles com menor tempo de doença. Esses achados não foram confirmados por Riggs e Transue (1990).

No que se refere à relação entre IMC e parâmetros de função diastólica do VE, este estudo mostrou correlação positiva do IMC com o TDE e TRIV. Os pacientes tinham IMC maior do que os controles, o que poderia ter contribuído para valores maiores de TDE e TRIV nos portadores de diabetes tipo 1.

Para avaliar a existência de fatores preditores de disfunção diastólica do VE nas crianças diabéticas, foram analisados as ondas E, A mitral, TDE e TRIV com as variáveis IMC, HbA1c, idade e tempo de doença.

Os dados deste estudo, baseado nos valores da onda A mitral, sugerem que o tempo de doença é um fator capaz de influenciar a função diastólica do VE. Dados semelhantes foram relatados por Suys *et al.* (2004).

Esses dados devem ser vistos com cautela, uma vez que não houve pareamento por peso entre os grupos, não foram realizados outros exames (ex. Holter-24 horas) capazes de diagnosticar de forma precisa a presença de NAC, e não constituía objetivo deste estudo determinar fatores prognósticos de disfunção diastólica do VE.

Por fim, estudos prospectivos com pacientes e controles, pareados por peso, idade e sexo devem ser realizados, visto que a MD pode se iniciar precocemente, como observado nas crianças e nos adolescentes portadores de diabetes tipo 1 deste estudo.

6.3 COMENTÁRIOS E PERSPECTIVAS

1. A Dopplerecardiografia combinada com Holter–24 horas é uma importante ferramenta para diagnosticar alterações funcionais cardíacas incipientes em portadores de diabetes tipo 1 jovens;
2. De posse dessas informações, o diabetologista poderia otimizar o tratamento do diabetes e, por consequência, prevenir ou retardar as complicações cardiovasculares;
3. O cardiologista pediátrico deve ser solicitado para avaliar pacientes portadores de DM tipo1 com tempo de doença maior de 5 anos.
4. Os pacientes com alterações de função diastólica do VE deveriam ser acompanhados anualmente ou a intervalos de dois anos para verificar se as alterações são reversíveis e (ou) progressivas.

7 CONCLUSÕES

1. Os pacientes deste estudo apresentaram diferenças de parâmetros diastólicos do VE, com maior prevalência na faixa etária de 9 a 12 anos.
2. As diferenças de parâmetros diastólicos do VE foram mais prevalentes no sexo feminino e neste, na faixa etária entre 13 e 17 anos.
3. As alterações incipientes de parâmetros diastólicos do VE foram mais prevalentes nos pacientes com tempo de doença >5 anos.
4. Os valores de IMC apresentaram correlação positiva com os valores de TRIV e TDE.
5. O tempo de doença é um fator preditivo positivo para aumento de velocidade da onda A mitral.
6. As alterações incipientes dos parâmetros diastólicos podem sugerir disfunção diastólica.

REFERÊNCIAS

- ADAL, E.; KOYUNCU, G.; AYDIN, A.; CELEBI A.; KAVUNOGLU, G.; CAM, H. Asymptomatic cardiomyopathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: association of echocardiographic indicators with duration of diabetes mellitus and metabolic parameters. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v.19, n.5, p.713-26, May 2006.
- ALBANNA, I. I.; EICHELBERGER, S. M.; KHOURY, P. R.; WITT, S. A.; STANDIFORD, D. A.; DOLAN, L. M.; DANIELS, S. R.; KIMBALL, T. R. Diastolic dysfunction in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus as determined by automated border detection. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v.11, p.349-55, 1998.
- ALIMURUNG, M. M.; JOSEPH, L. G.; CRAIGE, E.; MASSELL, B. F. The Q-T Interval in Normal Infants and Children. **Circulation**, v.1, p.1329-1337, 1950.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes - 2009. **Diabetes Care**, v.32, p.s13-s 61, Supplement 1, 2009.
- ANEJA, A.; TANG, W. H. W.; BANSILAL, S; GARCIA, M. J.; FARKOUH, M. E. Diabetic Cardiomyopathy: Insights into Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and Therapeutic Options. **The American Journal of Medicine**, v.121, p.748-757, 2008.
- ARCANJO, C. L.; PICCIRILLO, L. J.; MACHADO, I. V.; ANDRADE JR., C. R. M.; CLEMENTE, E. L.; GOMES, M. B. Avaliação de dislipidemia e de índices antropométricos em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.49, n.6, dez. 2005.
- ARSLANIAN, S. A.; KALHAN, S. C. Correlation between fatty acid and glucose metabolism: potential explanation of insulin resistance of puberty. **Diabetes**, v.43, p.908-914, 1994.
- ASTORRI, E.; FIORINA, P.; CONTINI, G.A.; ALBERTINI, D.; MAGNATI, G.; ASTORRI, A.; LANFREDINI, M. Isolated and preclinical impairment of left ventricular filling in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients. **Clinical Cardiology**, v.20, n.6, p.536-540, 1997.
- BARROS, M. V. L. Avaliação da função diastólica. **Revista Brasileira de Ecocardiografiografia**, v.2, p.67-78, 2001.

BAZETT, H. C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. **Heart**, v.7, p.353-370, 1920.

BERG, T. J.; SNORGAARD, O.; FABER, J.; TORJESEN, P. A.; HILDEBRANDT, P.; MEHLSSEN, J.; HANSEN, K. F. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v.22, n.7, p.1186-1190, 1999.

BIDASEE, K. R.; NALLANI, K.; YU, Y.; COCKLIN, R. R.; ZHANG, Y.; WANG, M. Chronic diabetes increases advanced glycation end products on cardiac ryanodine receptors/calcium-release channels. **Diabetes**, v.52, p.1825-36, 2003.

BISOGNANO, J. D.; WEINBERGER, H. D.; BOHLMAYER, T. J.; PENDE, A.; RAYNOLDS, M. V.; SASTRAVAHA, A.; RODEN, R.; ASANO, K.; BLAXALL, B. C.; WU, S. C.; COMMUNAL, C.; SINGH, K.; COLUCCI, W.; BRISTOW, M. R.; PORT, D. J. Myocardial-directed overexpression of the human α_1 -adrenergic receptor in transgenic mice. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v.32, p.817-830, 2000.

BLUMENTHAL, H. T.; ALEX, M.; GOLDENBERG, S. A study of lesions of the intramural coronary branches in diabetes mellitus. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, v.70, p.27-42, 1960.

BONORA, E.; TARGHER, G.; ALBERICHE, M.; FORMENTINI, G.; CALCATERRA, F.; LOMBARDI, S.; MARINI, F.; POLI, M.; ZENARI, L.; RAFFAELLI, A.; PERBELLINI, S.; ZENERE, M. B.; SAGGIANI, F.; BONADONNA, R. C.; MUGGEO, M. Predictors of insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. **Diabetic Medicine**, v.19, p.535-542, 2002.

BOOTH, M. L.; OKELY, A. D.; CHEY, T.; BAUMAN, A. The reliability and validity of the physical activity questions in the WHO health behaviour in schoolchildren (HBSC) survey: a population study. **British Journal of Sports Medicine**, v.35, p.263-7, 2001.

BORCH-JOHNSEN, K.; KREINER, S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. **British Medical Journal**, v.294, p.1651-4, 1987.

BOUDINA, S.; ABEL, E. D. Diabetic Cardiomyopathy Revisited. **Circulation**, v.115, p.3213-3223, 2007.

BOYSEN, A.; LEWIN, M. A. G.; HECKER, W.; LEICHTER, H. E.; UHLEMANN, F. Autonomic function testing in children and adolescents with diabetes mellitus. **Pediatric Diabetes**, v.8, p.261-264, 2007.

CARLSTROM, S.; KARLEFORS, T. Haemodynamic studies on newly diagnosed diabetics before and after adequate insulin treatment. **British Heart Journal**, v.32, p.355-358, 1970.

CERRUTTI, F.; VIGO, A.; SACCHETTI, C.; BESSONE, A.; BARATTIA, G.; MORELLO, M.; CASALUCCI, D.; GASTALDI, L.; Evaluation of left ventricular diastolic function in insulin dependent diabetic children by M-mode and Doppler echocardiography. **Panminerva Medica**, v.36, p.109-114, 1994.

CHOONG, C. Y. Left Ventricle V: Diastolic Fuction – Its Principles and Evaluation. In: WEYMAN, A. (Ed.). **Principles and Practice of Echocardiography**. 2nd edition. United States of America: Lea Febiger, 1994. p.721-780.

CODINACH-HUIX, P.; FREIXA-PAMIAS, R. Diabetic cardiomyopathy: concept, heart function, and pathogenesis. **Anales de Medicina Interna**, v.19, p.313-20, 2002.

COHN, J. N.; JOHNSON, G.; ZIESCHE, S.; COBB, F.; FRANCIS, G.; TRISTANI, F.; SMITH, R.; DUNKMAN, W. B.; LOEB, H.; WONG, M. *et al.* A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. **New England Journal of Medicine**, v.325, p.303-10, 1991.

COSSON, S.; KEVORKIAN, J. P. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy? **Diabetes & Metabolism**, v.29, p.455-66, 2003.

COUGHLIN, S. S.; PEARLE, D. L.; BAUGHMAN, K. L.; WASSERMAN, A.; TEFFT, M. C. Diabetes mellitus and risk of idiopathic dilated cardiomyopathy. The Washington, DC Dilated Cardiomyopathy Study. **Annals of Epidemiology**, v.4, p.67-74, 1994.

D'ELIA, J. A.; WEINRAUCH, L. A.; HEALY, R. W.; LIBERTINO, J. A.; BRADLEY, R. F.; LELAND JR., O. S. Myocardial dysfunction without coronary artery disease in diabetic renal failure. **American Journal of Cardiology**, v.43, p.193-9,1979.

DANIELS, R. S.; GREER, R. F. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood, and the Committee on Nutrition. **Pediatrics**, v.122, n.1, p.198-208, 2008.

DALLA POZZA, R.; NETZA, H.; SCHWARZB, H.-P.; BECHTOLDB, S. Subclinical atherosclerosis in diabetic children: results of a longitudinal study. **Pediatric Diabetes**, v.11, n.2, p.129-33, 2010.

DAS, A. K.; DAS, J. P.; CHANDRASEKAR, S. Specific heart muscle disease in diabetes mellitus – a functional structural correlation. **International Journal of Cardiology**, v.17, p.299-302, 1987.

DE KREUTZENBERG, S. V.; AVOGARO, A.; TIENGO, A.; DEL PRATO, S. Left ventricular mass in type II diabetes mellitus. A study employing a simple ECG index: the Cornell voltaje. **Journal of Endocrinological Investigation**, v.23, p.139-44, 2000.

DEBONO, M.; CACHIA, E. The impact of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: Is it associated with Left Ventricular Dysfunction? **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v.132, p.1 -7, 2007.

DEFRONZO, R.A. **International Textbook of Diabetes Mellitus**. 3rd edition. Chichester, West Sussex, Hoboken, NJ: John Wiley, 2004.

Di BELLO, V.; TALARICO, L.; PICANO, E.; *et al.* Increased echodensity of myocardial wall in the diabetic heart: an ultrasound tissue characterization study. **Journal of the American College of Cardiology**, v.25, p.1408-15, 1995.

DI BONITO, P.; CUOMO, S.; MOIO, N.; SIBILIO, G.; SABATINI, D.; QUATTRIN, S.; CAPALDO, B. Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration. **Diabetic Medicine**, v.13, p.321-324, 1996.

DI BONITO, P.; MOIO, N.; CAVUTO, L.; COVINO, G.; MURENA, E.; SCILLA, C.; TURCO, S.; CAPALDO, B.; SIBILIO, G. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. **Diabetic Medicine**, v.22, p.1720-1725, 2005.

DI MUZIO, B. P.; OKOSHI, K.; CICOGNA, A. C.; NOVELLI, E. L. B.; DAL PAI SILVA, M.; OKOSHI, M. P. *et al.* Avaliação funcional (*in vivo* e *in vitro*) e histológica do ventrículo esquerdo e bioquímica de ratos com diabetes mellitus induzido por estreptozotocina. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.16, p.144, 2006.

DING, A.; RODRIGUES, B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v.291, p.H1 489-506, 2006.

EIRO, M.; KATOH, T.; SAKUMA, Y.; SAKURAI, K.; SUZUKI, H.; ASAHI, K.; WATANABE, K.; WATANABE, T. Insulin resistance highly associates with hypertension in IgA nephropathy. **Clinical Nephrology**, v.59, p.71-78, 2003.

ELHADD, T. A.; KHAN, F.; KIRK, G.; McLAREN, M.; NEWTON, R. W.; GREENE, S. A.; BELCH, J. J. F. Influence of Puberty on Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress in Young Patients with type 1. **Diabetes**, v.21, p.1990-1996, 1998.

ENDO, M. Signal transduction and Ca²⁺ signaling in intact myocardium. **Journal of pharmacological Sciences**, v.100, p.525-537, 2006.

FANG, Z. Y.; PRINS, J. B.; MARWICK, T. H. Diabetic Cardiomyopathy: Evidence, Mechanisms, and Therapeutic Implications. **Endocrine Reviews**, v.25, p.543-567, 2004.

FANG, Z. Y.; YUDA, S.; ANDERSON, V.; SHORT, L.; CASE, C.; MARWICK, T. H. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. **Journal of American College of Cardiology**, v.41, p.611-617, 2003.

FERNANDEZ-REAL, J. M.; LAINEZ, B.; VENDRELL, J.; RIGLA, M.; CASTRO, A.; PENARROJA, G.; BROCH, M.; PEREZ, A.; RICAHART, C.; ENGEK, P.; RICART, W. Shedding of TNF- α receptors, blood pressure, and insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. **American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism**, v.282, p.E952-E959, 2002.

FINCK, B. N.; LEHMAN, J. J.; LEONE, T. C.; WELCH, M. J.; BENNETT, M. J.; KOVACS, A.; HAN, X.; GROSS, R. W.; KOZAK, R.; LOPASCHUK, G. D.; KELLY, D. P. The cardiac phenotype induced by PPAR α overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. **The Journal of Clinical Investigation**, v.109, p.121-30, 2002.

FIORDALISO, F.; LERI, A.; CESSSELLI, D.; LIMANA, F.; SAFAI, B.; NADAL-GINARD, B.; ANVERSA, P.; KAJSTURA, J. Hyperglycemia activates p53 and p53-regulated genes leading to myocyte cell death. **Diabetes**, v.50, p.2363-2375, 2001.

FISCHER, V. W.; BARNER, H. B.; LESKIW, M. L. Capillary basal laminar thickness in diabetic human myocardium. **Diabetes**, v.28, p.713-719, 1979.

FONSECA, V.; BLONDE, L.; GERSTEIN, C. H.; HIRSC, I.; KAHN, S.; KORYTKOWSKI, T. M.; MAYER-DAVIS, E.; MEIGS, J.; SILVERSTEIN, H. J.; SPOLLETT, R. G.; WYLIE-ROSSETT, J. Standards of Medical Care in Diabetes - 2007. **Diabetes Care**, v.30, p.S4-S41, Supplement 1, 2007.

FRASER, G. E.; LUKE, R.; THOMPSON, S.; SMITH, H.; CARTER, S.; SHARPE, N. Comparison of Echocardiographic Variables Between Type I Diabetics and Normal Controls. **American Journal of Cardiology**, v.75, p.141-145, 1995.

FRIEDMAN, N. E.; LEVITSKY, L. L.; EDIDIN, D. V.; VITULLO, D. A.; LACINA, S. J.; CHIEMMONGKOLTIP, P. Echocardiographic evidence for impaired myocardial performance in children with type I diabetes mellitus. **American Journal of Medicine**, v.73, p.846-850, 1982.

GALDERISI, M. Diastolic Dysfunction and Diabetic Cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, v.48, p.1548-1551, 2006.

GALDERISI, M.; ANDERSON, K. M.; WILSON, P. W.; LEVY, D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). **American Journal of Cardiology**, v.68, p.85-9, 1991.

GALDERISI, M.; PAOLISSO, G.; TAGLIAMONTE, M. R.; ALFIERI, A.; PETROCELLI, A.; De DIVITIIS, M.; VARRICCHIO, M.; De DIVITIIS, O. Is insulin action a determinant of left ventricular relaxation in uncomplicated essential hypertension? **Journal of Hypertension**, v.15, p.745-750, 1997.

GARAY-SEVILLA, M. E.; NAVA, L. E.; MALACARA, J. M.; WROBEL, K.; PEREZ, U. Advanced glycosylation end products (AGEs), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Metabolism Research Review**, v.16, p.106-113, 2000.

GIACOMELLI, F.; WIENER, J. Primary myocardial disease in the diabetic mouse. An ultrastructural study. **Laboratory Investigation**, v.40, p.460-473, 1979.

GIL-ORTEGA, I.; KASKI, J. C. Miocardiopatía diabética. **Medicina Clínica**, v.127, p.584-94, 2006.

GOTZSCHE, O.; DARWISH, A.; GOTZSCHE, L.; HANSEN, L. P.; SORENSEN, K. E. Incipient cardiomyopathy in young insulin-dependent diabetic patients: a seven-year prospective Doppler echocardiographic study. **Diabetic Medicine**, v.13, n.9, p.834-40, 1996.

GOTZSCHE, O.; SORENSEN, K.; MCLINTYRE, B.; HENNINGSE, P. Reduced left ventricular afterload and increased contractility in children with insulin-dependent diabetes mellitus: an M-mode and Doppler-echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic and systolic function. **Pediatric Cardiology**, v.12, p.69-73, 1991.

GUERRA, V. C.; LEAL, S. M. B.; ANDRADE, J. L. Função ventricular sistólica esquerda nas cardiopatias congênitas. **Revista Brasileira de Ecocardiografia**, v.3, p.11-21, 2002.

GUNCZLER, P.; LANES, R.; LOPEZ, E.; ESAA, S.; VILLARROEL, O.; REVEL-CHION, R. Cardiac Mass and Function, Carotid Artery Intima – Media Thickness and Lipoprotein (a) Levels in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus of Short Duration. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v.15, p.181-186, 2002.

HAMBY, R. I.; ZONERAICH, S.; SHERMAN, L. Diabetic cardiomyopathy. **Journal of the American Association**, v.229, p.1749-1754, 1974.

HAUSDORF, G.; RIEGER, U.; KOEPP, P. Cardiomyopathy in childhood diabetes mellitus: incidence, time of onset, and relation to metabolic control. **International Journal of Cardiology** (Netherlands), v.19, p.225-36, 1988.

HAYASHI, K.; OKUMURA, K.; MATSUI, H.; MURASE, K.; KAMIYA, H.; SABURI, Y.; NUMAGUCHI, Y.; TOKI, Y.; HAYAKAWA, T. Involvement of 1,2- diacylglycerol in improvement of heart function by etomoxir in diabetic rats. **Life Science**, v.68, p.1515-1526, 2001.

HENRY, W. L.; DEMARIA, A.; GRAMIAK, R.; KING, D. L.; KISSLO, J. A.; POPP, R. L.; SAHN, D. J.; SCHILLER, N. B.; TAJIK, A.; TEICHHOLZ, L. E.; WEYMAN, A. E. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. **Circulation**, v.62, p.212-8, 1980.

HONG, T.; ZHAO, G.; GAO, W.; HUO, Y.; ZHU, G. Insulin sensitivity and the diffuseness of coronary artery disease in humans. **Chinese Medical Journal**, v.115, p.1886-1888, 2002.

HOROWITZ, E. S. K. Estudo Ecocardiográfico da Função Diastólica em Crianças. **Revista Brasileira de Ecocardiografia**, v.3, p.22-32, 2002.

HUIKURI, H. V.; AIRAKSINEN, J. K. E.; LJLIA, M.; TAKKUNUEN, J. T. Echocardiographic evaluation of left ventricular response to isometric exercise in young insulin-dependent diabetics. **Acta Diabetologica Latina**, v.23, p.193-200, 1986.

KAHN, J. K.; ZOLA, B.; JUNI, J. E.; VINIK, A. I. Radionuclide assessment of LV diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. **Journal of the American College of Cardiology**, v.7, p.1303-9, 1986.

KANNEL, W. B.; HJORTLAND, M.; CASTELLI, W. P. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. **American Journal of Cardiology**, v.34, p.29-34, 1974.

KARAMITSOS, T. D.; KARVOUNIS, H. I.; DALAMANGA, E. G.; PAPADOPOULOS, C. E.; DIDANGELLOS, T. P.; KARAMITSOS, D. T.; PARHARIDIS, G. E.; LOURIDAS, G. E. Early diastolic impairment of diabetic heart: The significance of right ventricle. **International Journal of Cardiology**, v.114, p.218-223, 2007.

KINIK, S. T.; VARAN, B.; YILDIRIM, S.; TOKEL, K. The effect of obesity on echocardiographic and metabolic parameters in childhood. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v.19, p.1007-1014, 2006.

KOYA, D.; KING, G. L. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. **Diabetes**, v.47, p.859-866, 1998.

KRISHNAN, S.; SHORT, K. R. Prevalence and significance of cardiometabolic risk factors in children with type 1 diabetes. **Journal of Cardiometabolic Syndrome**, v.4, p.50-6, (Winter) 2009.

LARSEN, R. P.; KRONENBERG, H. M.; MELMED, S.; POLONSKY, S. K. **Williams Textbook of Endocrinology**. 11th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2008.

LO, S. S. S.; LESLIE, R. D. G.; SUTTON, M. S. J. Effects of type 1 diabetes mellitus on cardiac function; a study of monozygotic twins. **British Heart Journal**, v.73, p.450-455, 1995.

LOH, K. C.; THAI, A. C.; LUI, K. F.; NG, W. I. High prevalence of dyslipidemia despite adequate glycemic control in patient with diabetes. **Annals of the Academy of Medicine, Singapore**, v.25, p.228-232, 1996.

LOPASCHUK, G. D.; LAKEY, J. R.; BARR, R.; WAMBOLT, R.; THOMSON, A. B.; CLANDINI, M. T.; RAJOTTE, R. V. Islet transplantation improves glucose oxidation and mechanical function in diabetic rat hearts. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v.71, p.896-903, 1993.

LOPEZ, L.; COLAN, S. D.; FROMMELT, P. C.; ENSING, G. J.; *et al.* Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v.23, p.465-95, 2010.

MALERBI, D. A.; FRANCO, L. J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. **Diabetes Care**, v.15, p.1509-16, 1992.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. **Archives of Diseases in Childhood**, v.45, p.13-23, 1970.

MATHIAS JR., W. Avaliação da função diastólica. In: _____. **Manual de ecocardiografia**. São Paulo: Manole, 2007. p.72-73.

McGAVOCK, J. M.; VICTOR, R. G.; UNGER, R. H.; SZCZEPANIAK, L. S. Adiposity of the heart, revisited. **Annals of Internal Medicine**, v.144, p.517-524, 2006.

MIYANAGA, H.; YONEYAMA, S.; KAMITANI, T.; KAWASAKI, S.; TAKAHASHI, T.; KUNISHIGE, H. Clinical usefulness of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in diabetic patients with cardiac sympathetic nerve dysfunction. **Japanese Circulation Journal**, v.59, p.599-607, 1995.

MIZUSHIGE, K.; YAO, L.; NOMA, T.; KIYOMOTO, H.; YU, Y.; HOSOMI, N.; OHMORI, K.; MATSUO, H. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulinresistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. **Circulation**, v.101, p.899-907, 2000.

NICHOLS, G. A.; HILLIER, T. A.; ERBEY, J. R.; BROWN, J. B. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. **Diabetes Care**, v.24, p.1614-9, 2001.

NITENBERG, A.; VALENSI, P.; SACHS, R.; DALI, M.; APTECAR, E.; ATTALI, J. R. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. **Diabetes**, v.42, p.1017-1025, 1993.

OGDEN, L. C.; KUCZMARSKI, J. R.; FLEGAL, M. K.; MEI, Z.; GUO, S.; RONG, W.; GRUMMER-STAWN, M. L.; CURTIN, R.; ROCHE, F. A.; JOHNSON, L. C. Centers for Disease Control and Prevention 2000 Growth Charts for the United States: Improvements to the 1977 National Center for Health Statistics Version. **Pediatrics**, v.109, n.1, p.45-60, 2002.

OKOSHI, K.; GUIMARÃES, J. F. C.; MUZIO, B. P.; FERNANDES, A. A. H.; OKOSHI, M. P. Miocardiopatia Diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.51, p.160-167, 2007.

O'LEARY, P. W. Pediatric diastology: use and limitation of Doppler echocardiography in the evaluation of ventricular diastolic function in children. **Progress in Pediatric Cardiology**, v.10, p.83-93, 1999.

OLIVEIRA, R. G. Referências de eletrocardiografia. In: _____. **Black Book**: manual de referências de pediatria medicamentos e rotinas médicas. 2.ed. Belo Horizonte: Editoração Dr. Reynaldo Gomes de Oliveira, 2002. p.198.

OTTO, C. M. Indicações clínicas e garantia de qualidade. In: _____. **Fundamentos de ecocardiografia clínica**. 3.ed. São Paulo: Elsevier, 2005. p.99-106.

OTTO, C. M. Indicações clínicas e garantia de qualidade. In: _____. **Fundamentos de ecocardiografia clínica**. 4.ed. São Paulo: Elsevier, 2009. p.155-179.

PAPPACHAN, J. M.; SEBASTIAN, J.; BINO, B. C., JAYAPRAKASH, K.; VIJAYAKUMAR, K.; SUJATHAN, P.; ADINEGARA, L. A. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. **Postgrad Med J**, v.84, p.205-210, 2008.

PARIKH, A.; SOCHETT, E.; McCRINDLE, B.; DIPCHAND, A.; DANEMAN, A.; DANEMAN, D. Carotid artery distensibility and cardiac function in adolescents with type 1 diabetes. **Journal of Pediatrics**, v.137, p.465-469, 2000.

PICANO, E.; PALINKAS, A.; AMYOT, R. Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. **Journal of Hypertension**, v.19, p.1177-83, 2001.

PICANO, E. Diabetic Cardiomyopathy: The Importance of Being Earliest. **Journal of the American College of Cardiology**, v.42, p.454- 457, 2003.

PITKANEN, O. P.; NUUTILA, P.; RAITAKARI, O. T.; RONNEMAA, T.; KOSKINEN, P. J.; IIDA, H.; LEHTIMAKI, T. J.; LAINE, H. K.; TAKALA, T.; VIKARI, J. S.; KNUUTI, J. Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. **Diabetes**, v.47, p.248-54, 1998.

POIRIER, P.; BOGATY, P.; GARNEAU, C.; MAROIS, L.; DUMESNIL, J. G. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. **Diabetes Care**, v.24, p.5-10, 2001.

POSNER, J.; ILYA, R.; WANDERMAN, K.; WEITZMAN, S. Systolic time intervals in diabetes. **Diabetologia**, v.24, p.249-252, 1983.

RAEV, D. C. Which LV function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. **Diabetes Care**, v.17, p.633-9, 1994.

RAGONESE, T. W.; FERAZZA, A.; PAOLINI, A.; REALE, F. Left ventricular diastolic filling in type I diabetes mellitus: a pulsed Doppler echocardiographic study. **The European Journal of Medicine**, v.1, p.69-74, 1992.

RAJAN, S. K.; GOKHALE, S. M. Cardiovascular function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus: a study using noninvasive methods. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.958, p.425-430, 2002.

REDFIELD, M. M.; JACOBSEN, S. J.; BURNETT JR., J. C.; MAHONEY, D. W.; BAILEY, K. R.; RODEHEFFER, R. J. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. **The Journal of American Medical Association**, v.289, p.194-202, 2003.

REGAN, T. J.; LYONS, M. M.; AHMED, S. S.; LEVINSON, G. E.; OLDEWURTEL, H. A.; AHMAD, M. R.; HAIDER, B. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. **Journal of Clinical Investigation**, v.60, p.884-99, 1977.

REGAN, T. J.; WU, C. F.; YEH, C. K.; OLDEWURTEL, H. A.; HAIDER, B. Myocardial composition and function in diabetes. The effects of chronic insulin use. **Circulation Research**, v.49, p.1268-1277, 1981.

RIGGS, T. W.; TRANSUE, D. Doppler Echocardiographic Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function in Adolescents with Diabetes Mellitus. **The American Journal of Cardiology**, v.65, p.699-902, 1990.

ROLIM, L. C. S. P.; SÁ, J. R.; CHACRA, A. R.; DIB, S. A. Neuropatia autonômica cardiovascular diabética: fatores de risco, impacto clínico e diagnóstico precoce. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.90, n.4, p.e24-e32, 2008.

ROSNER, B.; PRINEAS, J.; LOGGIE, J. M. H.; DANIELS, S. R. Blood pressure monograms for children and adolescents, by height, sex, and age, in the United States. **The Journal of Pediatrics**, v.123, n. 6, p.871-86, 1993.

RUBLER, S.; DLUGLASH, J.; YUCEOGLU, Y. Z.; KUMRAL, T.; BRANWOOD, A. W.; GRISHMAN, A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. **The American Journal of Cardiology**, v.30, p.595-602, 1972.

RUTTER, M. K.; PARISE, H.; BENJAMIN, E. J.; LEVY, D.; LARSON, M. G.; MEIGS, J. B.; NESTO, R. W.; WILSON, P. W.; VASAN, R. S. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. **Circulation**, v.107, p.448-54, 2003.

RYDEN, L.; ARMSTRONG, P. W.; CLELAND, J. G.; HOROWITZ, J. D.; MASSIE, B. M.; PACKER, M.; POOLE-WILSON, P. A. Efficacy and safety of high dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus result from the ATLAS trial. **European Heart Journal**, v.21, p.1967-78, 2000.

SAHN, D. J.; DE MARIA, A.; KISSLO, J.; WEYMAN, A. The Committee on M-mode Standardization of the The Committee on M mode American Society of Echocardiography: Recommendations regarding quantitation on M-mode echocardiography: result of a survey of echocardiographic measurements. **Circulation**, v.58, p.1072-83, 1978.

SALAZAR, J.; RIVAS, A.; RODRIGUEZ, M.; FELIPE, J.; GARCIA, M. D.; BONE, J. Left ventricular function determined by Doppler echocardiography in adolescents with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. **Acta Cardiologica**, v.49, p.435-9, 1994.

SALEM, M.; EL BEHERY, S.; ADLY, A.; KHALIL, D.; EL HADIDI, E. Early predictors of myocardial disease in children and adolescence with type 1 diabetes mellitus. **Pediatric Diabetes**, v.10, p.513-521, 2009.

SALGADO, C. M.; CARVALHES, J. T. A. Hipertensão Arterial na Infância. **Jornal de Pediatria**, v.79, p.S115-S124, Suplemento 1, 2003.

SCHAIBLE, T. F.; MALHOTRA, A.; BAUMAN, W. A.; SCHEUER, J. Left ventricular function after chronic insulin treatment in diabetic and normal rats. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v.15, p.445-458, 1983.

SCHANNWELL, C. M.; SCHNEPPENHEIN, M.; PERINGS, S.; PLEHN, G.; STRAUER, B. E. Left Ventricular Diastolic Dysfunction as an Early Manifestation of Diabetic Cardiomyopathy. **Cardiology**, v.98, p.33-39, 2002.

SCHWINGSHANDL, J.; WARD, C.; SILINK, M.; SHOLLER, G. Echocardiographic load-independent indices of contractility in children and adolescents with type I diabetes: effect of metabolic control and insulin on left ventricular performance. **Pediatric Cardiology**, v.16, p.1-5, 1995.

SCOGNAMIGLIO, R.; AVOGARO, A.; CASARA, D.; CREPALDI, C.; MARIM, M.; PALISI, M.; MINGARDI, R.; ERLE, G.; FASOLI, G.; DALLA, V.S. Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. **Journal of American College of Cardiology**, v.31, p.404-412, 1998.

SHAPIRO, L. M. Echocardiographic features of impaired ventricular function in diabetes mellitus. **British Heart Journal**, v.47, p.439-44, 1982.

SHAPIRO, L. M.; HOWAT, A. P.; CALTER, M. M. LV function in diabetes mellitus. I: Methodology, and prevalence and spectrum of abnormalities. **British Heart Journal**, v.45, p.122-8, 1981.

SHINDLER, D. M.; KOSTIS, J. B.; YUSUF, S.; QUINONES, M. A.; PITT, B.; STEWART, D.; PINKETT, T.; GHALI, J. K.; WILSON, A. C. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and registry. **The American Journal of Cardiology**, v.77, p.1017-20, 1996.

SILVA, C. E. S.; FERREIRA, L. D. C.; MONACO, C. G.; PEIXOTO, L. B.; LEAL, S. M. B.; CORDOVIL, A.; ORTIZ, J. O ecocardiograma na hipertensão pulmonar. In: _____. **O ecocardiograma no apoio a decisão clínica**. 3.ed. São Paulo: Revinter, 2000. p.207.

SILVIERI, R.; VEGLIO, M.; CHINAGLIA, A.; SCAGLIONE, P.; CAVALLO-PERIN, P. Prevalence of QT prolongation in a Type I diabetic population and its association with autonomic neuropathy. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes. **Diabetic Medicine**, v.10, p.920-4, 1993.

SOHN, D. W.; CHAI, I. H.; LEE, D. J.; KIM, H. C.; KIM, H. S.; OH, B. H.; LEE, M. M.; PARK, Y. B.; CHOI, Y. S.; SEO, J. D.; LEE, Y. W. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. **Journal of the American College of Cardiology**, v.30, p.474-480, 1997.

SPERLING, M. A. Diabetes Mellitus. In: _____. **Pediatric Endocrinology**. Philadelphia: Saunders, 2002. p.323-366.

STEVENS, M. J.; DAYANIKLI, F.; RAFFEL, D. M.; ALLMAN, K. C.; SANDFORD, T.; FELDMAN, E. L.; WIELAND, D. M.; CORBETT, J.; SCHWAIGER, M. Scintigraphic assessment of regionalized defects in myocardial sympathetic innervation and blood flow regulation in diabetic patients with autonomic neuropathy. **Journal of the American College Cardiology**, v.31, p.1575-1584, 1998.

STEVENS, M. J.; RAFFEL, D. M.; ALLMAN, K. C.; DAYANIKLI, F.; FICARO, E.; SANDFORD, T.; WIELAND, D. M.; PFEIFER, M. A.; SCHWAIGER, M. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced Cardiovascular risk. **Circulation**, v.98, p.961-968, 1998.

STRAUER, B. E.; MOTZ, W.; VOGT, M.; SCHWARTZKOPFF, B. Impaired coronary flow reserve in NIDDM: a possible role for diabetic cardiopathy in humans. **Diabetes**, v.46, p.S119-S124, Supplement 2, 1997.

SUNNI, S.; BISHOP, S. P.; KENT, S. P.; GEER, J. C. Diabetic cardiomyopathy. A morphological study of intramyocardial arteries. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, v.110, p.375-381, 1986.

SUTHERLAND, C. G.; FISHER, B. M.; FRIER, B. M.; DARGIE, H. J.; MORE, I. A.; LINDOP, G. B. Endomyocardial biopsy pathology in insulin-dependent diabetic patients with abnormal ventricular function. **Histopathology**, v.14, p.593-602, 1989.

SUYS, B. E.; KATIER, N.; ROOMAN, R. P. A.; MATTHYS, R.; BEECK, L. O.; CAJU, M. V. L.; WOLF, D. Female Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Have More Pronounced Early Echocardiographic Signs of Diabetic Cardiomyopathy. **Diabetes Care**, v.27, p.1947-1953, 2004.

TAMURI, N.; IWASAKA, T.; TAKAHASHI, N.; SUGIURA, T.; MORITA, Y.; SUMIMOTO, T.; NISKIUE, T.; INADA, M. Left ventricular diastolic filling properties in diabetic patients during isometric exercise. **Cardiology**, v.83, p.316-323, 1993.

TESFAMARIAM, B.; BROWN, M. L.; COHEN, R. A. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. **The Journal Clinical Investigation**, v.87, p.1643-1648, 1991.

TREASURE, C. B.; VITA, J. A.; COX, D. A.; FISH, R. D.; GORDON, J. B.; MUDGE, G. H.; COLUCCI, W. S.; SUTTON, M. G.; SELWYN, A. P.; ALEXANDER, R. W. Endothelium-dependent dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. **Circulation**, v.81, p.772-779, 1990.

UEKITA, K.; TOBISE, K.; ONODERA, S. Enhancement of the cardiac α -adrenergic system at an early diabetic state in spontaneously diabetic Chinese hamsters. **Japanese Circulation Journal**, v.61, p.64-73, 1997.

VAZEOU, A.; PAPADOPOULOU, A.; MIHA, M.; DRAKATOS, A.; GEORGACOPOULOS, D. Cardiovascular impairment in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes mellitus (T1DM). **European Journal of Pediatrics**, v.167, p.877-884, 2008.

VERED, A.; BATTLER, A.; SEGAL, P.; LIBERMAN, D.; YERUSHALMI, Y.; BEREZIN, M.; NEUFELD, H. N. Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy). **American Journal of Cardiology**, v.54, n.6, p.633-637, 1984.

VERGES, B. L. Dyslipidemia in diabetes mellitus. Review of the main lipoprotein abnormalities and their consequences on the development of atherogenesis. **Diabetes & Metabolism**, v.25, p.32-40, Supplement 3, 1999.

VINERIANU, D.; NICOLAIDES, E.; TWEDDEL, A. C.; MADLER, C. F.; HOLST, B.; BODEN, L. E.; CINTEZA, M.; REES, A. E.; FRASER, A. G. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin. **Clinical Science**, v.105, p.591-9, 2003.

WIKIPEDIA. Disponível em: <http://en.wikipedia.org/wiki/QT_interval>. Acesso em 02/09/2009. Acesso em: 18 out. 2009.

WILD, S.; ROGLIC, G.; GREEN, A.; SICREE, R.; KING, H. Global prevalence of diabetics: estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, v.27, p.1047-53, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication**: Part 1 - diagnosis and complication of diabetes em 1999. Geneva: Report in World Health Organization, n.2, p.1-59, 1999.

YUDIKIN, J. S.; FORREST, R. D.; JACKSON, C. A. Microalbuminuria as a predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. **Lancet**, v.2, p.530-3, 1988.

ZARICH, S. W.; ARBUCKLE, B. E.; COHEN, L. R.; ROBERTS, M.; NESTO, R. W. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography. **Journal of the American College of Cardiology**, v.12, p.114-20, 1988.

ZHAO, X. Y.; HU, S. J.; LI, J.; MOU, Y.; CHEN, B. P.; XIA, Q. Decreased cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase activity contributes to cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v.62, p.1- 8. 2006.

ZHOU, Y. T.; GRAYBURN, P.; KARIM, A.; SHIMABUKURO, M.; HIGA, M.; BAETENS, D.; ORCI, L.; UNGER, R. H. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.97, p.1784 -1789, 2000.

APÊNDICES

APÊNDICE 1
DADOS DE PESO, ALTURA E IMC DOS PACIENTES

NOME	DATA NASCIMENTO	SEXO F	PESO (kg)	ALTURA (cm)	IMC	PERCENTIL IMC	z score IMC
V B D	13/08/1997	F	30,4	138,5	15,96	25-50	-1 a 0
M C B	04/07/1997	F	27,6	130	16,33	25-50	0
E M G	29/08/1998	F	30	132,7	16,95	25-50	-1 a 0
I C C	03/08/1995	F	33	154,6	13,8	<3	-2
B A S	20/07/1997	F	35	142	17,35	50-75	0 a 1
J A P	05/04/1995	M	37	147,5	17,12	25-50	-1 a 0
V C K	08/04/1996	F	35	142	17,35	25-50	0
N K T	07/06/1991	M	68	170	23,52	75	0 a 1
L G P	20/08/1998	M	23,8	133,6	13,25	<3	-2
D C A	10/01/2004	M	13,9	92,4	16,28	50-75	0 a 1
D N	02/11/1996	F	33	150	14,66	10-25	-1 a -2
L L	12/12/1990	F	60	150	26,66	90	1 a 2
F L	07/10/1992	M	41,7	159	16,49	5	-1 a -2
V A P	23/10/2000	F	28,4	131,8	16,29	50-75	0 a 1
J G A	18/01/1994	F	53	167	19	50-75	0
J C S	03/07/1994	M	57,5	160	22,46	75-85	1 a 2
C A S	06/03/1992	M	57,7	168	20,44	50-75	0 a 1
A G F	25/08/1990	M	66,4	167,6	23,52	75-85	0 a 1
L G F	25/08/1990	M	64	165	23,5	75-85	0 a 1
H C P O	02/10/2007	M	47	162	17,9	25-50	-1 a 0
A C P	28/11/2000	F	22,2	116,6	16,21	50-75	0 a 1
J O L S B	21/06/2002	M	20,4	109,7	16,85	75	0 a 1
D H S	23/09/1999	M	25	125,7	15,74	50	-1 a 0
C E P	11/05/1998	F	21	131	12,23	<3	-2
B C S	08/08/1999	F	24,7	132	14,17	10-25	-1 a 0
A M	07/08/1996	F	52	153	22,21	90-95	1 a 2
J F R O	09/03/1995	F	45	162	17,14	25-50	-1 a 0
L F	28/01/1998	F	26,5	134,5	14,64	10-25	-1 a 0
B R L	11/07/1994	F	48	162	18,28	25-50	0
K L	26/05/1996	F	32	134,5	17,82	50-75	0 a 1
A H	18/10/1999	M	24,8	131,8	14,23	3	-1 a 0
K G	02/05/2004	F	15,5	96	16,81	75-85	1
A C C S	26/05/1996	F	57	158	22,83	90-95	1 a 2
L F B	16/03/1996	M	36,5	141	18,35	50-75	0 a 1
V M	24/03/2002	M	18,2	106,5	16,19	50-75	0 a 1
R D	28/07/1997	F	35,8	140	18,26	50-75	0 a 1
S G V	03/09/1993	F	66	159	26,1	90-95	1 a 2
L M S	25/12/2004	F	14,5	96,5	15,73	5	0 a 1
S O	25/03/1999	M	29,3	141	14,73	25	-1 a 0
B P R	14/07/1997	F	46,9	148	21,41	85-90	1 a 2
G P B	09/09/1999	M	29	131,7	16,64	50-75	0 a 1
M C C	09/01/1992	F	55	165	20,2	50	0
B F	03/01/1975	F	63	160	24,6	90-95	1 a 2
L M N	11/01/2001	M	18,5	106,2	16,46	75	0 a 1
J H	09/01/2001	F	23,4	119	16,25	50-75	0 a 1
T A B	22/10/1995	F	52,3	154	22,05	85-90	1 a 2
J B	29/10/1992	M	79,5	170	27,5	95-97	2 a 3
S S P	05/08/1992	F	46,7	155	19,43	25-50	-1 a 0
R F S	13/12/1997	F	36,7	153,1	15,65	25-50	-1 a 0
G S C	10/10/2000	M	26	132,5	14,92	25-50	-1 a 0
A S	02/01/2000	F	28,9	125,2	18,49	85	1 a 2
A L A R	28/12/2004	F	16	97	17	75-85	1 a 2
J C G	10/11/1992	F	51,8	148,9	23,36	75	0 a 1
L R C	08/07/1998	F	35,6	139,9	18,16	75-85	1 a 2
K F C S	21/10/1996	F	35	143,5	17,11	25-50	0
M N R	06/04/2000	F	23,7	122,5	15,92	50-75	-1 a 0
M C G	19/02/1994	F	43	155	17,89	25-50	-1 a 0
M M G M	14/01/2003	M	21,2	114,9	16,03	50-75	0 a 1
J K	18/09/2002	M	20,3	111,8	16,18	50-75	0 a 1
L R B	13/05/1996	M	42	152	18,17	50-75	0 a 1
J A F	25/01/1994	M	80,3	170,6	27,46	95-97	2 a 3
M E R	17/12/2003	F	54	155,6	22,47	75-85	0 a 1
T S M	12/09/1997	F	29	143	14,18	5-10	-1 a -2
G E G	10/06/1995	M	58	172	19,6	50-75	0 a 1
G E G	28/11/2000	M	26	124,5	16,9	50-75	0 a 1
N S J	02/12/1994	F	53,3	151	23,37	85-90	1 a 2
L B C	18/02/1995	F	54,5	171,7	18,48	25 - 50	-1 a 0

ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

 **HOSPITAL DE CLÍNICAS**
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CEP/HCUFPR

10 Anos

Curitiba, 04 de junho de 2007.

Ilmo (a) Sr. (a)
Claudia Duarte dos Santos
Nesta

Prezada Pesquisadora:

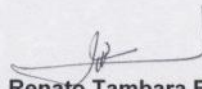
Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO CARDÍACA DE CRIANÇAS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 29 de maio de 2007. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0097.0.208.000-07
Registro CEP: 1435.100/2007-05

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 04 de dezembro de 2007.

Atenciosamente,



Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

ANEXO 2
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

21. TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto:

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO CARDÍACA DE CRIANÇAS COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1.

Investigadora: Claudia Duarte dos Santos.

Local da Pesquisa: Setor de Ecocardiografia, Unidade de Endocrinologia Pediátrica e Ambulatório de Cardiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Endereço e Telefone: Rua General Carneiro, 181 - 2º andar, anexo B, Fone 41-3360-1800.

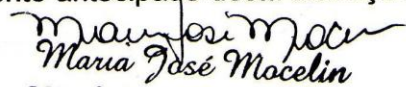
PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO

Você está sendo convidado a permitir que seu/sua filho (a) participe de uma pesquisa coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para seu/sua filho (a) participar do estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos no caso da participação. Você só deve permitir a participação se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

INTRODUÇÃO

Crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* têm diversas complicações. O diabetes pode causar doença no músculo cardíaco. A doença faz com que o coração se torne deficiente nas suas funções. O coração diabético doente pode ficar aumentado e precisar de medicação para ajudar no trabalho cardíaco. Para que haja o reconhecimento antecipado desta alteração


 Maria José Macielin
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
 EM SERES HUMANOS - HC/UFPR
 SECRETÁRIA - MAT. / HC 7462

causada pelo diabetes, se faz necessário fazer um exame chamado ecocardiografia. Este exame é externo e não emite nenhum tipo de radiação. O eletrocardiograma também será realizado. Este exame não é nocivo e não ocasiona nenhum tipo de efeito prejudicial. O eletrocardiograma ajudará no entendimento da causa da doença do coração.

PROPÓSITO DO ESTUDO

Para auxiliar os médicos a diagnosticar e tratar precocemente crianças e adolescentes que tenham doença cardíaca causada pelo diabetes *mellitus* tipo 1, se faz necessário saber mais sobre a doença. Uma forma de saber como esta doença se apresenta nas crianças é utilizando a ecocardiografia. Este exame mostrará se existe doença mesmo antes das manifestações dos sinais e sintomas. Por isso, estudos como este são realizados em todo o mundo para identificar a doença nas crianças e adultos diabéticos.

SELEÇÃO

Serão incluídas crianças e adolescentes saudáveis e, com diabetes *mellitus* do tipo 1. As crianças e adolescentes diabéticos devem estar em acompanhamento regular, com avaliações clínicas e laboratoriais regulares e sem outras doenças associadas.

Serão excluídas, crianças diabéticas que usam medicações que possam deprimir o coração ou aquelas que apresentem tipo de doença cardíaca.

PROCEDIMENTOS

A criança diabética que irá participar deste estudo receberá os mesmos cuidados básicos da criança diabética atendida na UEP. Os pacientes diabéticos tipo 1 passarão pela consulta regular da endocrinopediatria onde serão examinados e, aferidos: peso, altura e pressão arterial sistêmica. Serão realizados os exames sanguíneos e de urina conforme a rotina já realizada pelo serviço de endocrinopediatria. Os exames que avaliarão o coração serão: o eletrocardiograma e ecocardiograma. Exames estes sem risco para as crianças.

A criança saudável do estudo será consultada no ambulatório de cardiologia pediátrica e receberá os mesmos cuidados que são realizados para avaliação de sopro cardíaco, liberação para atividade física e risco cirúrgico. Isto é, a criança será examinada e serão medidos: peso, altura e pressão arterial sistêmica. As avaliações cardiológicas de crianças saudáveis também serão obtidas por meio de exames complementares como o eletrocardiograma e ecocardiograma. Estes exames são realizados de rotina nesses pacientes.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir que sua criança não participe do estudo. Uma vez que você decidiu pela participação, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido e nem perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS

O investigador será responsável pelo estudo e equipe que irão coletar informações sobre sua criança. Em todos estes registros um código substituirá o nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial e serão usados para avaliação do estudo. Membros das Autoridades de Saúde



ou do Comitê de Ética podem revisar os dados fornecidos. Os dados podem também ser utilizados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado, porém a identidade de sua criança não será revelada em qualquer circunstâncias. Você tem direito de acesso aos dados. Você também pode discutir esta questão mais adiante com seu médico.

CONTATO PARA PERGUNTAS

Se você ou seus parentes tiverem alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador responsável pelo estudo (Claudia Duarte dos Santos) ou seus orientadores Dr. Luis Lacerda Filho e Dr. Admar Moraes de Souza no Hospital de Clínicas, nos setores de ecocardiografia (segundo andar – anexo B) e ambulatório de cardiologia pediátrica (Hospital de Clínicas anexo B SAM 2) Fone: 41-3360-6133 ou 3360-7892. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-1896. O CEP é composto por um grupo de indivíduos com conhecimentos científicos e não científicos, que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para manter sua criança em segurança e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper a participação de meu/minha filho (a) a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi as informações apresentadas neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma copia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

NOME DO PACIENTE

ASSINATURA

DATA

NOME DO RESPONSÁVEL

ASSINATURA

DATA



ANEXO 3
TABELA DE FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CRIANÇAS DIVIDIDA POR FAIXA ETÁRIA

Idade	Fre- quência cardíaca
0-1m	100-180 (120)
1-3m	110-180 (120)
3-12m	100-180 (150)
1-3a	100-180 (130)
3-5a	60-150 (100)
5-9a	60-130 (100)
9-12a	50-110 (80)
12-16	50-100 (75)
>16a	50-90 (70)

FONTE: Oliveira (2002)

ANEXO 4

TABELA DE PERCENTIS DE PRESSÃO ARTERIAL EM MENINOS

Blood Pressure Levels for Boys by Age and Height Percentile

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50th	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50th	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50th	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50th	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50th	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90

Blood Pressure Levels for Boys by Age and Height Percentile (Continued)

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50th	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50th	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

BP, blood pressure

* The 90th percentile is 1.28 SD, 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 SD over the mean.

For research purposes, the standard deviations in Appendix Table B-1 allow one to compute BP Z-scores and percentiles for boys with height percentiles given in Table 3 (i.e., the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z-scores given by (5% = -1.645; 10% = -1.28; 25% = -0.68; 50% = 0; 75% = 0.68; 90% = 1.28%; 95% = 1.645) and then computed according to the methodology in steps 2-4 described in Appendix B. For children with height percentiles other than these, follow steps 1-4 as described in Appendix B.

FONTE: Rosner *et al.* (1993)

ANEXO 5
TABELA DE PERCENTIS DE PRESSÃO ARTERIAL EM MENINAS

Blood Pressure Levels for Girls by Age and Height Percentile

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88

Blood Pressure Levels for Girls by Age and Height Percentile (Continued)

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

BP, blood pressure

* The 90th percentile is 1.28 SD, 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 SD over the mean.

For research purposes, the standard deviations in Appendix Table B-1 allow one to compute BP Z-scores and percentiles for girls with height percentiles given in Table 4 (i.e., the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z-scores given by (5% = -1.645; 10% = -1.28; 25% = -0.68; 50% = 0; 75% = 0.68; 90% = 1.28%; 95% = 1.645) and then computed according to the methodology in steps 2-4 described in Appendix B. For children with height percentiles other than these, follow steps 1-4 as described in Appendix B.

FONTE: Rosner *et al.* (1993)