



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

DAIANNE FREIRES FERNANDES

**ESTRATIFICAÇÃO DA DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 BASEADO NOS  
PARÂMETROS DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E  
AGRUPAMENTO K-MEANS EM IDOSAS RESIDENTES EM MACAPÁ-AP**

Macapá/AP  
2022

DAIANNE FREIRES FERNANDES

**ESTRATIFICAÇÃO DA DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 BASEADO NOS  
PARÂMETROS DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E  
AGRUPAMENTO K-MEANS EM IDOSAS RESIDENTES EM MACAPÁ-AP**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amapá, na área de concentração Ensaio Biológicos, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Wollner Materko

Macapá/AP  
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) Biblioteca  
Central da Universidade Federal do Amapá  
Elaborada por Jamile da Conceição da Silva — CRB-2/1010

---

- S729e Fernandes, Daianne Freires.  
Estratificação da diabetes *mellitus* tipo 2 baseado no parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e agrupamento k-means em idosas residentes em Macapá-AP / Daianne Freires Fernandes. - 2022.  
1 recurso eletrônico. 64 folhas: ilustradas.
- Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) — Campus Marco Zero, Universidade Federal do Amapá, Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Macapá, 2022.  
Orientador: Professor Doutor Wollner Materko
- Modo de acesso: World Wide Web.  
Formato de arquivo: Portable Document Format (PDF).
- Inclui referências.
1. Coração — Doenças. 2. Frequência cardíaca. 3. Diabetes *mellitus*. 4. Diabetes em idosos. I. Materko, Wollner, orientador. II. Título.

Classificação Decimal de Dewey. 22 edição, 616.462

---

FERNANDES, Daianne Freires. **Estratificação da diabetes *mellitus* tipo 2 baseado no parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e agrupamento k-means em idosas residentes em Macapá-AP.** Orientador: Wollner Materko. 2022. 66 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) — Campus Marco Zero, Universidade Federal do Amapá, Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Macapá, 2022.

DAIANNE FREIRES FERNANDES

**ESTRATIFICAÇÃO DA DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 BASEADO NOS  
PARÂMETROS DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E  
AGRUPAMENTO K-MEANS EM IDOSAS RESIDENTES EM MACAPÁ-AP**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amapá, na área de concentração Ensaaios Biológicos, como requisito parcial para à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Wollner Materko

DATA DE APROVAÇÃO: 06/04/2022

*Wollner Materko*

---

Orientador: Prof. Dr. Wollner Materko

Universidade Federal do Amapá

*Demilto Yamaguchi da Pureza*

---

Examinador: Prof. Dr. Demilto Yamaguchi da Pureza

Universidade Federal do Amapá

*Werboston Douglas de Oliveira*

---

Examinador: Prof. Dr. Werbeston Douglas de Oliveira

Universidade Federal do Amapá

*Alisson Vieira Costa*

---

Examinador: Prof. Dr. Alisson Vieira Costa

Universidade Federal do Amapá

## RESUMO

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) analisa a condição autonômica cardíaca em condições saudáveis e patológicas como, por exemplo, na diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). A evolução da DM2 aumenta o risco de alterações autonômicas cardiovasculares. E a técnica *K-means* é fundamental em inovação na saúde diabetogênica. O objetivo deste estudo foi estratificar a DM2, baseado nos parâmetros da VFC por meio da técnica de agrupamento *K-means* em idosas residentes em Macapá, AP. Trata-se de um estudo descritivo, transversal, de abordagem quantitativa, com 74 voluntárias de um projeto de diabetes constituídas do gênero feminino. Elas realizaram uma avaliação antropométrica e aquisição dos sinais dos intervalos RR a partir de um cardiofrequencímetro Polar V800 para análise da VFC em *software Kubios* que extraiu os parâmetros clássicos no domínio do tempo e da frequência. Para determinar a normalidade da distribuição dos dados foi realizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*, e o poder do teste para estimar a potência amostral em *software G\*Power*. A descrição do perfil da amostra contemplou a medida de tendência central pela média, desvio padrão e intervalo de confiança 95%. Um *bootstrapping* baseado em população de 1000 amostras. As voluntárias apresentaram  $65,4 \pm 0,4$  anos,  $151,6 \pm 0,8$  cm,  $66,1 \pm 1,2$  kg e  $28,8 \pm 0,5$  kg/m<sup>2</sup>. A técnica de agrupamento *K-means* agrupou os intervalos RR com características similares a partir da distância do centro de cada *cluster*. Todos os procedimentos estatísticos foram em *software SPSS* e *Orange Data Mining*, com  $\alpha = 0,05$ . O biomarcador MRR ( $944,90 \pm 18,49$  ms) foi o parâmetro que melhor atendeu as características de homogeneidade, linearidade e normalidade dos dados, se sobressaindo em relação ao SDNN ( $60,9 \pm 7,0$  ms), RMSSD ( $69,7 \pm 9,4$  ms), pNN50 ( $31,0 \pm 2,6$  %), LF ( $0,08 \pm 0,003$  Hz), HF ( $0,23 \pm 0,007$  Hz) e, HF/LF ( $1,66 \pm 0,22$ ). O *K-means* estratificou o MRR em três *clusters* na análise autonômica cardiovascular em DM2, demonstrando uma tendência homogênea de diminuição na VFC.

**Palavras-chave:** Aprendizagem de máquina. Variabilidade da frequência cardíaca. Diabetes *mellitus* tipo 2.

## ABSTRACT

Heart rate variability (HRV) analyzes the cardiac autonomic condition under normal and pathological conditions, for example, in type 2 diabetes mellitus (T2DM). The evolution of T2DM increases the risk of cardiovascular autonomic changes. And the K-means technique is key in innovation in diabetogenic health. The objective of this study was to stratify the T2DM parameters, based on those of HRV using the K-means clustering technique in elderly people living in Macapá, AP. This is a descriptive, cross-sectional study, with an exclusive approach, with 74 women in a diabetes project. They are an anthropometric monitoring system and acquisition from anthropometric RR intervals a heart rate monitor for HRV analysis in Kubios software that extracted the classical parameters in the time and frequency domains. To determine the normality of the data distribution, the Kolmogorov-Smirnov test was performed, and the power of the test to estimate the sample power in the G\*Power software. The description of the sample profile included the measure of central tendency by the mean, standard deviation and 95% confidence interval. A population-based bootstrapping of 1000 samples. The volunteers had  $65.4 \pm 0.4$  years old,  $151.6 \pm 0.8$  cm,  $66.1 \pm 1.2$  kg and  $28.8 \pm 0.5$  km/m<sup>2</sup>. The K-means clustering technique grouped RR intervals with similar characteristics from the distance from the center of each cluster. All statistical procedures were performed using SPSS and Orange Data Mining software, with  $\alpha = 0.05$ . The MRR biomarker ( $944.90 \pm 18.49$  ms) was the parameter that best met the characteristics of homogeneity, linearity and normality of the data, standing out in relation to the SDNN ( $60.9 \pm 7.0$  ms), RMSSD ( $69.7 \pm 9.4$  ms), pNN50 ( $31.0 \pm 2.6$  %), LF ( $0.08 \pm 0.003$  Hz), HF ( $0.23 \pm 0.007$  Hz) and, HF/LF ( $1.66 \pm 0.22$ ). The K-analysis stratified the M-analysis RR into three cardiovascular autonomic clusters in T2DM, demonstrating a generation-generating increase in HRV.

**Keywords:** Machine learning. Heart rate variability. Type 2 diabetes mellitus.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 _ Anatomia do sistema de condução elétrica.....	24
FIGURA 2 _ Traçado do eletrocardiograma.....	25
FIGURA 3 _ Tacograma de intervalos RR.....	34
FIGURA 4 _ Fluxograma da amostragem das voluntárias com DM2.....	45
FIGURA 5 _ Análise de <i>clusters</i> sobre os valores de MRR das voluntárias com DM2.....	50

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 _ Parâmetros da VFC no domínio do tempo .....	31
QUADRO 2 _ Parâmetros da VFC no domínio da frequência.....	31

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 _ Análise descritiva das voluntárias com DM2.....	48
TABELA 2 _ <i>Bootstrap</i> da análise descritiva das voluntárias com DM2.....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKT	Proteína quinase B
DALY	Anos de vida ajustados por incapacidade
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DM1	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 1
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2
DRC	Doença Renal Crônica
ECG	Eletrocardiograma
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
mg	Miligrama
MRR	Média de todos os intervalos RR normais
NAC	Neuropatia Autônoma Cardíaca
OMS	Organização das Nações Unidas
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PI3K	Fosfatidil-inositol-3-quinase
pNN50	Percentual de intervalos RR dividido pelo número total de pares de intervalos RR adjacentes com diferença de duração superior a 50 milissegundos
RR	Duas ondas R graficamente expressas no exame de eletrocardiograma que representam duas despolarizações adjacentes nas paredes ventriculares do coração
rMSSD	Raiz quadrada da média das somas dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNP	Sistema Nervoso Parassimpático
SNS	Sistema Nervoso Simpático

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem.....	50
$\Sigma$	Somatória.....	43
$\leq$	Menor ou igual a.....	50
p	Probabilidade de Significância.....	53
$\bar{x}$	Média Aritmética.....	53
$\sigma$	Desvio Padrão.....	55

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	16
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA DIABETES <i>MELLITUS</i> .....	16
2.2 DIABETES <i>MELLITUS</i> .....	16
<b>2.2.1 Conceito da diabetes <i>mellitus</i></b> .....	16
<b>2.2.2 Classificação da diabetes <i>mellitus</i></b> .....	17
<b>2.2.3 Contextualização da diabetes <i>mellitus</i> tipo 2</b> .....	17
2.2.3.1 Etiologia e fisiopatologia da diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	17
2.2.3.2 Complicações da diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	18
2.2.3.3 Estágios da diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	19
2.2.3.3.1 Estágio um.....	20
2.2.3.3.2 Estágio dois.....	20
2.2.3.3.3 Estágio três.....	20
2.2.3.3.4 Estágio quatro.....	21
2.3 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO.....	22
2.4 SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	24
<b>2.4.1 Atividade Elétrica Cardíaca</b> .....	24
<b>2.4.2 Intervalos RR</b> .....	25
2.5 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	26
<b>2.5.1 Fundamentação</b> .....	26
<b>2.5.2 Ferramentas de Análises da Variabilidade da Frequência Cardíaca</b> .....	28
2.5.2.1 Eletrocardiograma.....	28
2.5.2.2 Conversores analógicos digitais.....	28
2.5.2.3 Cardiófrequencímetro.....	29
<b>2.5.3 Biomarcadores cardiovasculares em Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2</b> .....	29
<b>2.5.4 Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca</b> .....	30
2.5.4.1 Métodos lineares.....	30
2.5.4.1.1 Parâmetros da VFC no domínio do tempo .....	30
2.5.4.1.2 Parâmetros da VFC no domínio da frequência.....	31
2.5.4.2 Métodos não-lineares .....	32
<b>2.5.5 Análise da variabilidade da frequência cardíaca</b> .....	33
<b>2.5.6 Variabilidade da Frequência Cardíaca e Sistema Nervoso Autônomo</b> .....	36

<b>2.5.7 Variabilidade da Frequência Cardíaca e Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2.....</b>	<b>37</b>
<b>2.5.8 Diabetes <i>Mellitus</i> e alterações autonômicas.....</b>	<b>38</b>
2.5.8.1 Diabetes <i>Mellitus</i> e hipertensão.....	38
2.5.8.2 Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2 e Nefropatia Diabética.....	39
2.5.8.3 Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 e Neuropatia Autônoma Cardíaca.....	39
<b>2.6 APRENDIZADO DE MÁQUINA.....</b>	<b>40</b>
<b>2.6.1 Análise de Agrupamento.....</b>	<b>40</b>
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>44</b>
3.1 CASUÍSTICA.....	44
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	45
3.3 PROCEDIMENTOS PARA A COLETA DE DADOS.....	45
3.4 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	46
3.5 AQUISIÇÃO DO SINAL DO INTERVALO RR.....	46
3.6 ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	47
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	47
<b>4 RESULTADO.....</b>	<b>48</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>51</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>53</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>54</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A diabetes é uma patologia classificada em diabetes gestacional, diabetes tipo 1 (DM1), e diabetes tipo 2 (DM2) (AMERICAN, 2017; SOCIEDADE, 2019). Existe uma elevada incidência de diabetes no mundo, principalmente, da diabetes tipo 2 que se apresenta em maior quantidade em relação as demais classificações, essa realidade também se reflete no Brasil, na Região Norte e, especificamente, no estado do Amapá (AMERICAN, 2017; SOCIEDADE, 2019). Estimativas apresentam que a incidência da DM2 está em constante crescimento, epidêmica em indivíduos idosos, menos ativos e obesos, e 90 % das pessoas que têm diabetes são do tipo 2 (MINISTÉRIO, 2018), pois há 463 milhões de pessoas com a patologia no mundo (INTERNATIONAL, 2019).

A medida que a DM2 evolui, podem surgir complicações como, as alterações autonômicas cardiovasculares que precedem a neuropatia autonômica cardíaca com a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (SOCIEDADE, 2017; CARDOSO *et al.*, 2020). A VFC é definida como uma ferramenta prognóstica da condição autonômica, portanto analisar a atividade autonômica na DM2 é importante para prevenir complicações cardíacas, e também para investigar as flutuações autonômicas, viabilizando uma maior compreensão cardiovascular preventiva e de assistência em saúde. Além disso, outras comorbidades como, as patologias cardiovasculares e neuropatia autonômica podem causar sérios danos ao coração, e evoluir para casos de mortalidade cardiovascular (MATERKO; FERNANDES; PENA, 2020; CARDOSO *et al.*, 2020).

A ferramenta VFC é um método não-invasivo (ARROYO-CARMONA *et al.*, 2016) que tem se evidenciado com uma relevante utilidade clínica para avaliação da integridade da função neurocárdica. Desempenha um papel fundamental de identificar a regulação simpática e parassimpática no diagnóstico de doenças cardíacas, assim como do sistema nervoso autonômico. Alterações autonômicas são preditivas de patologias cardiovasculares e de morte súbita (FORTE; MORELLI; CASAGRANDE, 2021).

O exame de eletrocardiograma (ECG) é o método padrão-ouro para avaliar a VFC, entretanto, devido ao seu alto custo financeiro e complexidade de utilização, outras possibilidades de ferramentas têm se apresentado mais viáveis e acessíveis, por exemplo, os cardiófrequencímetros, os quais evidenciam alta confiabilidade na verificação da VFC, são acessíveis e práticos de utilização em ambiente não clínico (OLIVEIRA *et al.*, 2017; TSITOGLOU; KOUTEDAKIS; DINAS, 2018; MEGDA *et al.*, 2020; CASTRO *et al.*, 2021).

Estudos nacionais (SILVA *et al.*, 2017; BASSI *et al.*, 2018) e internacionais (ARROYO-CARMONA *et al.*, 2016; BENICHO *et al.*, 2018), avaliaram o grau de homeostasia no sistema nervoso autonômico utilizando os parâmetros da VFC, no domínio do tempo e da frequência. A VFC é um mecanismo de significativa contribuição para uma análise promissora de avaliação autonômica em situações normais, e também em condições patológicas como, por exemplo, em pessoas com DM2 (BENICHO *et al.*, 2018; CARDOSO *et al.*, 2020). Pois, a DM2 tende a manifestar baixos índices em parâmetros da VFC (CARDOSO *et al.*, 2020) e aumenta a probabilidade de eventos de mortalidade cardíaca em decorrência de alterações autonômicas em pessoas com DM2, principalmente em estágios avançados da doença (CASTRO *et al.*, 2021).

No intuito de atingir hábitos mais saudáveis e melhoria na qualidade de vida, a área da saúde tem apresentado constantes progressos que estão intimamente relacionados aos avanços tecnológicos em saúde pública. Essa realidade possibilita facilidade e acesso à saúde com investigação precisa e hábil, bem como medidas profiláticas inteligentes e de boa acurácia. Na área da saúde a assertividade é requisito fundamental, automatizar recursos implica em progresso, inovação e aperfeiçoamento no campo da saúde (GUIMARÃES *et al.*, 2018; TOKODI *et al.*, 2020).

E com a finalidade de aprimorar o atendimento em saúde diabetogênica através de um recurso computacional de aprendizagem de máquina, selecionou-se a técnica de agrupamento *K-means*. A qual tem o importante propósito de inovar no âmbito da saúde pública, com um mecanismo moderno com capacidade de estratificar a DM2 e colaborar na tomada de decisão dos profissionais da saúde, propiciando um atendimento prático, eficiente e direcionado a pessoa com diabetes.

A análise da técnica de agrupamento *K-means* faz parte do aprendizado de máquina com o objetivo de classificar variáveis relacionadas à saúde, no intuito de criar e prever condutas prognósticas em saúde (MATERKO *et al.*, 2018b). Portanto, a técnica de agrupamento *K-means* é baseada em recurso computacional cujo propósito é separar e organizar objetos em grupos, nas características que esses próprios objetos possuem, buscando similaridades na variabilidade dos dados, para um conjunto de dados não classificados, além de descobrir possíveis grupos ou *clusters* (KAUFMAN, 2018; SINAGA; YANG, 2020).

Deste modo, o problema da pesquisa do referente estudo concentra-se no seguinte questionamento: É possível estratificar a DM2 através da VFC utilizando o *K-means* ? Sim, é possível, pois a VFC apresenta os recursos necessários por meio dos seus parâmetros para

que essa análise seja realizada utilizando a técnica *K-means*. É de grande relevância investigar o risco autonômico cardíaco, e a técnica *K-means* pode oferecer ao profissional da saúde uma compreensão específica e direcionada das condições autonômicas cardiovasculares de um determinado grupo de idosas com DM2, tornando-se esta a hipótese desse presente estudo.

Após uma investigação nas bases de dados como, Google Acadêmico, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) e, *Web of Science* e *National Library of Medicine* (PubMed/Medline) no período de janeiro de 2020 a dezembro de 2021, percebeu-se uma carência de evidências utilizando recursos de inovação tecnológica, inteligência artificial e aprendizagem de máquina no campo da saúde que contemplassem a função autonômica cardiovascular na DM2. Além disso, essa linha de investigação constitui o grupo de pesquisa intitulado em “Laboratório de Fisiologia do Exercício e Avaliação do Desempenho”.

O grupo de pesquisa supracitado tem promovido a perspectiva de atenção à saúde diabetogênica baseado nos parâmetros da VFC e aprendizagem de máquina (MATERKO; FERNANDES; PENA, 2020; MATERKO *et al.*, 2020; MATERKO *et al.*, 2022, no prelo). Em vista disso, esse referente estudo propicia inovação tecnológica, modernização e aperfeiçoamento no atendimento de referência à saúde, a fim de colaborar para uma avaliação direcionada, conferindo ao profissional de saúde uma percepção diferenciada das disposições dos parâmetros da VFC por meio dos sinais cardíacos em um grupo de idosas com DM2. Portanto, o objetivo desse presente estudo foi estratificar a DM2, baseado nos parâmetros da VFC por meio da técnica de agrupamento *K-means* em idosas residentes em Macapá, AP.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA DA DIABETES *MELLITUS*

A incidência de DM2 aumenta em proporções epidêmicas em indivíduos idosos, menos ativos e obesos (MINISTÉRIO, 2018). Em todo o planeta há uma previsão de crescimento de 578 milhões até ano de 2030, e para 2045 a previsão cresce para 700 milhões de pessoas com a diabetes (INTERNATIONAL, 2019).

O Brasil ocupa a quarta posição dentre os países com o maior número de pessoas com diabetes, possui estimativas de aproximadamente 30 milhões somente no ano de 2017, realidade que leva à mortalidade prematura (COSTA *et al.*, 2017), pois é comum para o indivíduo com diabetes apresentar quadros de comorbidades associadas às doenças cardiovasculares além de, neuropatologia autonômica cardiovascular, cegueira, doença renal crônica e amputação (POP-BUSUI *et al.*, 2017).

O maior crescimento da diabetes *mellitus* tipo 2 ocorre em países de baixa renda (KAISER; ZHANG; VAN DER PLUIJM., 2018). E na Região Norte, somente no estado do Amapá existe uma prevalência de aproximadamente 62,7% de pessoas com a DM2 (JESUS *et al.*, 2017; SOCIEDADE, 2019)

### 2.2 DIABETES *MELLITUS*

#### 2.2.1 Conceito da diabetes *mellitus*

A diabetes *mellitus* é uma doença caracterizada por desordem metabólica que pode ser decorrente de defeito na secreção e/ou ação biológica da insulina, ou também até mesmo em ambas as situações, sendo determinada fundamentalmente pela hiperglicemia (ABBASI, 1981). Portanto, a diabetes *mellitus* é uma doença que envolve as células betas, das ilhotas pancreáticas de Langerhans, as quais tendem a apresentar um mecanismo de diminuição ou ausência total na produção de insulina (SOCIEDADE, 2017).

### **2.2.2 Classificação da diabetes *mellitus***

A diabetes *mellitus* é classificada por meio do seu processo patogênico, mas é identificada essencialmente em três subtipos, em diabetes *mellitus* gestacional, a qual corresponde a presença de intolerância aos carboidratos associada à disfunção metabólica, que tende a ser diagnosticada geralmente durante o primeiro trimestre gestacional (AMERICAN, 2017).

Em diabetes *mellitus* tipo 1, manifestada geralmente na adolescência, sua etiologia é idiopática. Apresenta destruição das células pancreáticas, o pâncreas produz pouca ou nenhuma insulina (AMERICAN, 2017). E por fim, existe a diabetes *mellitus* tipo 2, a qual é a patologia central avaliada neste presente trabalho e é apresentada a seguir.

### **2.2.3 Contextualização da Diabetes *mellitus* tipo 2**

A diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é ocasionada devido a diminuição ou ausência do receptor da insulina pelas células betas, das ilhotas pancreáticas de Langerhans. A partir disso começam a surgir danos às células do pâncreas, realidade que contribui para o desenvolvimento da DM2. O pâncreas pode não ser mais capaz de produzir insulina o suficiente. Contudo, na condição do corpo não usar a insulina eficientemente, em consequência disso a glicose se acumula na corrente sanguínea provocando uma grande necessidade de energia nas células do organismo (OGUNTIBEJU, 2019).

#### **2.2.3.1 Etiologia e fisiopatologia da diabetes *mellitus* tipo 2**

A DM2 é uma doença que envolve primariamente uma alteração na ação do hormônio insulina, a chamada de resistência insulínica, circunstância essa caracterizada por um defeito que antecede a doença. A resistência insulínica é um mecanismo inerente da DM2 que contribui para o aumento da glicose, danos no metabolismo dos lipídios, crescimento dos marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e em aterosclerose (HALIM; HALIM, 2019).

Os efeitos do hormônio insulina são disparados quando ele se liga ao seu receptor específico denominado de Receptor da Insulina (IR), presente na membrana celular de praticamente todas as células do organismo (AMERICAN, 2022). Quando esta ligação ocorre, o IR se auto fosforila e se torna capaz de ativar outros elementos celulares, a isso é denominado efeito em cascata, levando assim a fosforilação do substrato do receptor de insulina (IRS-1), uma vez fosforilado ele recruta a fosfatidil-inositol- 3-quinase (PI3K), posteriormente, recruta a proteína quinase B (AKT) e glicogênio sintase quinase 3. Esses

eventos levam à translocação do transportador de glicose para a membrana na síntese de glicogênio, síntese de proteína, transcrição gênica e diferenciação celular (AMERICAN, 2022).

Atualmente uma nova proteína foi classificada como mediadora da sinalização da insulina por potencializar seus efeitos, essa nova proteína é a Rho-kinase que atua no músculo esquelético, no fígado, no tecido adiposo e também no hipotálamo, contribuindo com até 50% na ação da insulina (SHARMA, 2019). A Rock é capaz de se ligar ao substrato do receptor de insulina 1 gerando um aumento da fosforilação da proteína Akt, de forma a aumentar a transdução do sinal da insulina (MUÑOZ *et al.*, 2018).

### 2.2.3.2 Complicações da diabetes *mellitus* tipo 2

Devido à evolução da DM2 distúrbios tendem a surgir, entre eles existe a síndrome metabólica. A evolução da DM2 afeta os vasos sanguíneos de vários tecidos, ocasionando graves complicações como: infarto agudo de miocárdio, acidente vascular encefálico, aterosclerose, doença renal, catarata, cegueira, isquemia, gangrena dos membros, retinopatia e, principalmente, a neuropatia autonômica cardiovascular, posto que esta última pode se tornar agravante para a condição autonômica cardíaca (CARDOSO *et al.*, 2020).

A resistência insulínica leva ao acúmulo dos corpos cetônicos; que são substâncias ácidas que desfavorecem as reações químicas celulares (INTERNATIONAL, 2019). Consequentemente, essa circunstância solicita ainda mais demanda do sistema cardíaco, com isso evidencia-se uma diminuição na variabilidade da frequência cardíaca (CARDOSO *et al.*, 2020).

A evolução do quadro de DM2 é composta pelo surgimento de complicações crônicas e, geralmente elas são classificadas como microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia), mas também em macrovasculares (doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e vascular periférica). Diante disso, todas essas condições micro e macrovasculares causam diversos índices de morbidade, cegueira, perda de função, diminuição na qualidade de vida e, amputação de membros. Além dessas complicações, é possível evidenciar altas estimativas de mortalidade cardiovascular e renal (MINISTÉRIO, 2006; FATIMAH, 2015; HERNÁNDEZ, 2019).

Pesquisas apontam que a cada quatro mortes por DM2, três são em decorrência de doenças cardiovasculares. Dessa forma, a diabetes *mellitus* destaca-se como um dos principais fatores de risco para coronariopatias, Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), doença aterosclerótica, doença vascular periférica, isquemia silenciosa, macroangiopatia diabética

(BALAKUMAR, MAUNG-U, JAGADEESH, 2016; CETIN *et al.*, 2017; SANTULLI, 2019) e neuropatia autonômica (FLOYD *et al.*, 2018).

Os indivíduos em alto risco, que apresentam tolerância à glicose diminuída, podem prevenir ou ao menos tentar retardar o surgimento da DM2. As complexidades da DM2 podem ser revertidas, primariamente com adequadas medidas preventiva e de diagnóstico, especialmente, para que um quadro de DM2 já estabelecido não evolua para sérias complicações autonômicas cardiovasculares (HERNÁNDEZ, 2019).

O autocuidado também se evidencia como fator fundamental, associado a uma alimentação apropriada e demais precauções para o equilíbrio e combate da DM2. Outras atribuições são essenciais, como a orientação acerca da patologia, práticas de atividade física, observações acerca de alterações na pele e mudanças no estilo de vida (HERNÁNDEZ, 2019).

#### 2.2.3.3 Estágios da diabetes *mellitus* tipo 2

Existe um modelo de tratamento de multimorbidade para doenças crônicas baseadas em disglucemia, com o propósito de criar quatro estágios distintos ao longo do espectro da DM2. A DM2 é subdividida nos seguintes estágios: estágio 1 que contempla a resistência à insulina; estágio 2 em pré-diabetes; estágio 3 em diabetes tipo 2 e o estágio 4 em diabetes tipo 2 com complicações vasculares (MECHANICK *et al.*, 2018; FREITAS, 2021). O modelo de tratamento tem um cunho preventivo e almeja intervir inicialmente nos primeiros sinais de resistência à insulina (MECHANICK *et al.*, 2018; SOCIEDADE, 2021).

Essa especificação através do modelo de tratamento que classifica a DM2 é relevante para compreender e projetar estratégias de redução de impactos potenciais de DM2 e de eventos cardiovasculares (SOCIEDADE, 2021). Pois, esse modelo não se fixa apenas nos níveis glicêmicos, mas se fundamenta nas complicações cardiovasculares. O custo-efetividade ou benefício clínico em prognosticar, diagnosticar e gerenciar o estado de pré-diabetes pode ser sanado considerando a problemática em si, não de forma isolada, mas sim como um estágio intermediário no percurso de uma doença crônica progressiva, fator esse que propicia o manejo e condutas de prevenção simultâneas na DM2 (FREITAS, 2021).

Por ser um modelo de classificação da DM2 ainda bastante novo, percebe-se uma ausência de estudos que possam até então ter desenvolvido algum tipo de biomarcador de acompanhamento autonômico cardiovascular, a fim de examinar o próprio percurso do estágio 3 de forma a preceder ao estágio 4 em pacientes com DM2 (MECHANICK *et al.*, 2018; FREITAS, 2021).

#### 2.2.3.3.1 *Estágio 1*

Corresponde ao estágio em que há a presença de resistência à insulina, ou seja, de risco molecular, esse estágio pode iniciar desde o período do nascimento associado a risco genômico devido a alterações das células das ilhotas pancreáticas de Langerhans. Nesse caso uma triagem molecular direcionada se tornaria o diferencial no âmbito do prognóstico e da prevenção (JIN *et al.*, 2017; MECHANICK *et al.*, 2018).

Existem alguns marcadores iniciais que contemplam esse estágio 1, entre eles, o histórico familiar de DM2; exposição uterina devido a mães que desenvolveram a diabetes gestacional; hiperinsulinemia; obesidade abdominal, essas são algumas das circunstâncias que envolvem um ambiente diabetogênico e obesogênico generalizado. Cuidados preventivos e atenuantes nesse estágio podem distinguir o risco de complicações posteriores (MECHANICK *et al.*, 2018; FREITAS, 2021; SOCIEDADE, 2021).

#### 2.2.3.3.2 *Estágio 2*

O estágio de pré-diabetes é caracterizado também por apresentar risco cardiometabólico bioquímico; aumento da glicose; indicadores de risco cardíaco como aterosclerose acelerada. É um estágio considerado como um predisposto, no entanto pode eventualmente satisfazer os critérios para um estado de doença verdadeira. A prevenção secundária como estilo de vida mais farmacoterapia é indicado nesse estágio dois, para diminuir a evolução para doença cardiovascular (MECHANICK *et al.*, 2018; SOCIEDADE, 2021; FREITAS, 2021).

Desse modo, segrega-se em subtipos com base em pontos de corte de glicemia de jejum ou marcador de hemoglobina A1C (por exemplo, 110 mg/dL e 6,0% (42 mmol/mol):

- Estágio 2a: pré-diabetes de baixo risco (por exemplo, glicemia <110 mg/dL e/ou A1C < 6, 0% (42 mmol / mol) recomenda-se intervenção intensiva no estilo de vida;
- Estágio 2b: pré-diabetes de alto risco (por exemplo, glicemia  $\geq$ 110 mg/dL e/ou A1C  $\geq$  6, 0%) sugere-se hábitos de estilo de vida, controle da pressão arterial e lipídeos, associado a farmacoterapia (MECHANICK *et al.*, 2018).

#### 2.2.3.3.3 *Estágio 3*

Este estágio configura a própria DM2 já instalada. No estágio 3 a glicose sanguínea apresenta altos valores de marcadores bioquímicos e elevado risco de complicações diabetogênicas e cardiovasculares, as estratégias de prevenção secundária devem ser levadas

em consideração nesse referido estágio, o qual é bastante crítico (MECHANICK *et al.*, 2018; SOCIEDADE, 2021).

Mudanças estruturadas em estilo de vida, medicação com ênfase em cuidados de rotinacentrados em desordens diabetogênicas e cardiovasculares, recomendações de nutrição e atividade física com base na clínica da DM2 são essenciais para ajudar a reverter o quadro de risco para o estágio 4 (MECHANICK *et al.*, 2018; MATERKO; FERNANDES; PENA, 2020; MATERKO *et al.*, 2020; CARDOSO *et al.*, 2020; FREITAS, 2021; SOCIEDADE, 2021;).

Em indivíduos com DM2 e complicações não vasculares, faz-se necessário estratégias de prevenção terciária para coibir morbidades. Também é relevante inserir planos assistenciais preventivos de cunho populacional para reduzir o risco de futuras complicações provenientes no agravamento do estágio 3 para o estágio 4 (MECHANICK *et al.*, 2018; FREITAS, 2021).

#### 2.2.3.3.4 Estágio 4

Representa a presença de complicações vasculares na DM2. Entre essas complicações adentram-se as microvasculares na DM2 (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e/ou eventos de doença macrovascular na DM2 (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, amputação e úlcera isquêmica do pé), refletindo um quadro de estágio final da DM2. Essas complicações exigem prevenção terciária afim de melhorar a evolução da doença (MECHANICK *et al.*, 2018; FREITAS, 2021). Uma vez diagnosticadas as complicações, abordagens de tratamento para evitar riscos de mortalidade devem ser realizadas:

- Estágio 4a: complicações leves;
- Estágio 4b: complicações moderadas;
- Estágio 4c: complicações graves.

Independente do estágio, cada um deles é passível de prevenção quaternária, em que a supermedicalização e a iatrogênese são minimizadas, prevenindo a progressão da doença, morbidade e mortalidade (MECHANICK *et al.*, 2018; FREITAS, 2021; SOCIEDADE, 2021).

É essencial compreender os quatro estágios da DM2, nota-se que as pessoas com DM2, somente, buscam tratamento quando se encontram no estágio 3 ou 4 do modelo de tratamento, essa situação poderia ser revertida com uma antecipação no diagnóstico primariamente no estágio 1, e assim reduzir a progressão da DM2, além da sintomatologia e inclusive custos financeiros ao sistema único de saúde (MECHANICK *et al.*, 2018; FREITAS, 2021).

Os estágios da DM2 avançam gradativamente e a pré-diabetes, por exemplo, representa elevado risco para hipertensão arterial sistêmica (36,6%), doenças cardíacas em 10 anos de (5,7%) (SOCIEDADE, 2021). Por isso, quando os pacientes desconhecem o diagnóstico de pré-diabetes, estratégias de prevenção primária e secundária não são implementadas, conseqüentemente, o quadro evolui para DM2 e doenças cardiovasculares. Logo, surge a necessidade do manejo intensivo e direcionado aos agravantes autonômicos e cardíacos nos estágios iniciais da DM2 (MECHANICK *et al.*, 2018; FREITAS, 2021).

Esse atual posicionamento concentra-se em estratégias de redução de risco abrangentes e precoces com foco na mudança estruturada do estilo de vida e terapia de perda de peso para mitigar a progressão da doença e o impacto potencial da disglícemia no risco de doença cardiovascular (MECHANICK *et al.*, 2018; FREITAS, 2021). Portanto, uma avaliação com medidas eficientes, associado à identificação da patologia em estágio precoce associado a estratégias de intervenções eficientes, são medidas fundamentais.

### 2.3 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Em 1920 um cientista chamado Walter Cannon dividiu o sistema nervoso autônomo (SNA) em sistema nervoso simpático (SNS) e sistema nervoso parassimpático (SNP), indicando que ambos os sistemas se antagonizavam para manter a homeostasia funcional no organismo. O SNS é definido como o sistema de (luta ou fuga), no qual é ativado durante fortes emoções como, medo, raiva e dor (BARMAN; GEBBER, 2000; WEHRWEIN; ORER; BARMAN, 2016) e em situações de repouso no caso de relaxamento da bexiga urinária (BARMAN; GEBBER, 2000; ARAUJO; LAUKKANEN, 2019).

O SNP é conhecido como o sistema de (descanso e restauração) pois conserva a energia e promove a digestão. As funções de produção lacrimal, contração papilar e ereção dos órgãos sexuais são exemplos de atividade do SNP (WEHRWEIN; ORER; BARMAN, 2016; ARAUJO; LAUKKANEN, 2019).

O SNA possui funções antagônicas que podem trabalhar de maneira sinérgica para controlar as funções do organismo (WEHRWEIN; ORER; BARMAN, 2016; TEIXEIRA, 2021). Alguns órgãos efetores são inervados pelo SNS e SNP, como é o caso do coração, estômago e bexiga, nas quais essas duas divisões têm função antagonista. Diferentemente dos órgãos sexuais; pois as duas divisões funcionam sinergicamente para controlar a função. Vasos sanguíneos e o tecido adiposo são inervados, somente, pelo SNS, e o músculo ciliar é inervado, especificamente, pelo SNP (WEHRWEIN; ORER; BARMAN, 2016).

O SNA tem a função de conduzir informação do sistema nervoso central (SNC) para o

resto do corpo, além disso, o SNA é responsável pelo controle de todos os órgãos e tecidos inervados, com exceção do músculo esquelético (ARAUJO; LAUKKANEN, 2019). Nesse aspecto, o SNA tem influência na função de quase todos os órgãos do corpo, através da inervação do músculo liso: vasos sanguíneos, trato gastrointestinal, bexiga e esfíncter. E inerva também o músculo cardíaco, glândulas endócrinas e exócrinas (OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018; ARAUJO; LAUKKANEN, 2019; TEIXEIRA, 2021).

Para atender todas as demandas do organismo, sejam elas metabólicas ou termorreguladoras, automaticamente, o SNA realiza um aumento ou uma diminuição do fluxo sanguíneo e do débito cardíaco, ligando-se com a rede respiratória central (ARAUJO; LAUKKANEN, 2019). A função final do SNA é manter a integridade fisiológica de todas as células, tecidos e órgãos, ou seja, preservar a homeostase ainda que o organismo sofra alterações internas e externas (WEHRWEIN; ORER; BARMAN, 2016).

O SNA controla uma parte do sistema cardíaco, com o auxílio de nervos aferentes e eferentes, através de terminações simpáticas em torno do miocárdio e através das terminações parassimpáticas do nódulo sinusal (S-A), miocárdio atrial e nódulo atrioventricular (A-V). O SNA apresenta atuação de barorreceptores, quimioceptores, receptores atriais, receptores ventriculares, modificações do sistema respiratório, sistema vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema termorregulador (ARAUJO; LAUKKANEN, 2019).

O nervo vago estimulado libera o hormônio acetilcolina que tem como principal função reduzir o ritmo do nódulo S-A e diminuir a transmissão do impulso cardíaco para os ventrículos (LINDNER, 2020). A estimulação do sistema parassimpático diminui pela metade a frequência cardíaca, enquanto que a estimulação vagal intensa pode interromper a condução de transmissão do impulso cardíaco dos átrios para os ventrículos (ARAUJO; LAUKKANEN, 2019).

A estimulação simpática causa efeito antagônico, intensifica a velocidade da condução e a excitabilidade em todas as áreas do coração, além de aumentar a frequência cardíaca e a força de contração até três vezes mais (OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018; TEIXEIRA, 2021). O hormônio liberado pelos nervos simpáticos, após estimulação é a norepinefrina, que tem efeito sobre o aumento da frequência cardíaca e diminui o tempo de contração entre os átrios e os ventrículos (FERREIRA *et al.*, 2020; TEIXEIRA, 2021).

Na desregulação do sistema devido a motivos de estresse idiopático, envelhecimento ou problemas agudos ou crônicos, podem ocasionar doenças cardiovasculares, hipertensão, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, que pode inclusive acarretar em consequências fatais (ARAUJO; LAUKKANEN, 2019).

## 2.4 SISTEMA CARDIOVASCULAR

### 2.4.1 Atividade Elétrica Cardíaca

No coração as fibras especializadas apresentam quatro elementos: o nó sinusal, caracterizado por uma estrutura fusiforme localizada entre a veia cava superior e a aurícula direita; o feixe intermodal com suas três vias preferenciais internodais (feixes internodais anterior que origina o feixe de Bachmann, o qual transmite o estímulo até o átrio esquerdo, médio e posterior). Além do nó atrioventricular que está localizado na base do septo interatrial no vértice do triângulo de Koch; feixe de His que é a continuação do nó atrioventricular a qual entra no corpo fibroso central e têm dois ramos; por último há as fibras de Purkinje que são células especializadas em transmitir o impulso rapidamente e causar a despolarização dos ventrículos (GUYTON, 1991; HALL, 2015).

O miocárdio apresenta um potencial de repouso da membrana em (-85 a -95 mV) e - (90 a -100 mV) nas fibras condutoras especializadas. Desse modo, surge o impulso elétrico que se origina no nó sinusal e se propaga para os átrios causando a sístole atrial, tende a percorrer os feixes intermodais, o impulso atinge o nó atrioventricular, ocorre um atraso na condução, depois segue para o feixe de His e através dos seus dois ramos é conduzido por todo o miocárdio pelas fibras de Purkinje, como é possível observar na (Figura 1) (GUYTON, 1991; FRIEDMANN, 2011).

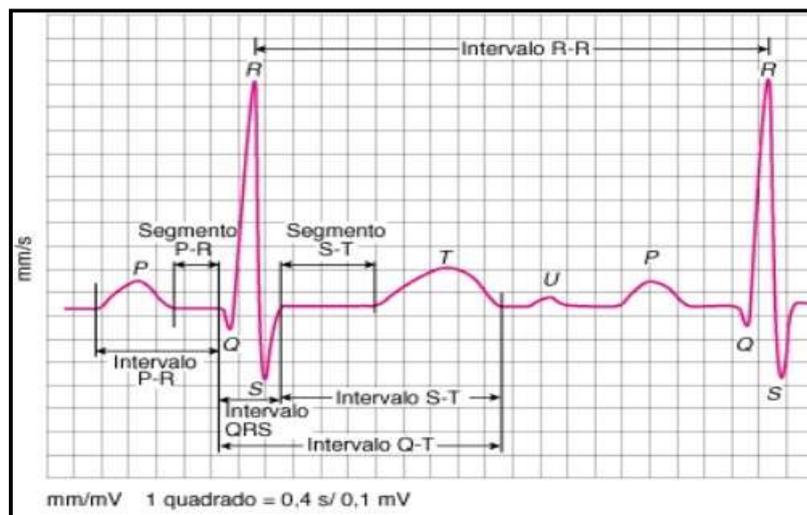
Figura 1 \_ Anatomia do sistema de condução elétrica.



Fonte: GUYTON; HALL, 2021.

Vale ressaltar que os batimentos do coração dependem da atividade elétrica proveniente do nódulo sinusal (regulação intrínseca), sem interferências nervosas, e da conexão entre o coração e o sistema nervoso simpático e parassimpático (regulação extrínseca). Além disso, durante o ciclo cardíaco, determinados eventos são identificados no eletrocardiograma, entre eles existem as ondas P, Q, R, S, T e eventualmente a onda U, as quais também podem ser analisadas na figura 2 (FRIEDMANN, 2011).

Figura 2 \_ Traçado do eletrocardiograma.



Fonte: HALL, 2015.

#### 2.4.2 Intervalos RR

O intervalo RR é a distância entre duas ondas R sucessivas, representando a duração de (um único ciclo cardíaco) incluindo nele uma onda R. Contudo, em ritmo sinusal é necessário constar no intervalo RR (duas ondas R consecutivas). Esse intervalo é medido desde o início de uma onda R até o início da próxima onda R (GOLDBERGER, 2006; SOCIEDADE, 2016). É recomendado intervalos RR sinusais (normais) abrangendo valores entre (15 a 25 mm) ou (0,6 a 1 seg.), com durações entre (600 a 1000 ms) (TASK FORCE, 1996; MOFFA, SANCHES, 2001; SOCIEDADE, 2016).

O intervalo RR é multifuncional, tem capacidade de verificar a FC, entretanto, esta funcionalidade é independente da variabilidade da frequência cardíaca. Porém, esses valores do intervalo RR não representam os atletas de alto rendimento, os quais desenvolvem durações de intervalos RR sinusais diferenciados, com a particularidade de desenvolver uma diminuição na FC, através de um efeito chamado de bradicardia (diminuição normal do ciclo cardíaco < 600 ms) (TASK FORCE, 1996; MOFFA, SANCHES, 2001; SOCIEDADE, 2016).

Os intervalos RR geralmente são regulares durante o repouso, mas podem se transformar em irregulares devido a fatores como, alterações patológicas, respiratórias, metabólicas, cardiovasculares e ansiedade (LANTIERI; BERTOLETTI, 2007; OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018; FORTE; MORELLI; CASAGRANDE, 2021). Em situações patológicas, podem ocorrer extrassístoles ventriculares, devido a algum batimento que tenha surgido precocemente no ventrículo. Pois, o não aparecimento de mudanças nos intervalos RR caracteriza-se como extrassístole ventricular interpolada, entretanto, em ritmo sinusal, em circunstância que apresente flutuação do intervalo RR entre os batimentos deve se considerar como um quadro de arritmia sinusal (SURAWICZ; KNILANS, 2008).

## 2.5 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

### 2.5.1 Fundamentação

Em 1965 Hon e Lee conseguiram monitorar o sofrimento fetal por intermédio da utilização de um importante mecanismo chamado de variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Através da VFC foi possível analisar fetos, antes que entrassem em uma etapa de sofrimento fetal, a partir disso notou-se que algo estava acontecendo, eram as alterações nos intervalos entre batimentos cardíacos (TASK FORCE, 1996; OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018).

Essa realidade precedia inclusive qualquer mudança observável na própria frequência cardíaca. A VFC é caracterizada por analisar os intervalos entre batimentos consecutivos (intervalos R-R) medidos em milissegundos (ms), e não a frequência cardíaca propriamente dita. Posteriormente, em 1980 comprovou-se um processo de diminuição da VFC antecedendo a mortalidade por infarto agudo do miocárdio (IAM), desse modo, a VFC tornou-se uma ferramenta preditora de mortalidade em IAM (TASK FORCE, 1996; OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018).

Trata-se de uma medida avaliativa das funções internas do organismo, sejam elas em condições normais ou anormais. Pode ser utilizada para avaliar a modulação do SNA em situações fisiológicas como, em situações de vigília, sono, diferentes posições do corpo, treinamento físico e em casos de doença como na diabetes *melitus* tipo 2 (SILVA *et al.*, 2017; BASSI *et al.*, 2018; OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018).

Um limiar de diminuição da VFC determina o evento de morte em IAM, notoriamente a frequência cardíaca pode aumentar em IAM, mas não obrigatoriamente a

VFC, posto que, a frequência cardíaca e a VFC não são, necessariamente, diretamente proporcionais, isso vai depender do quadro autonômico do paciente. Logo, uma baixa VFC com poucas flutuações entre intervalos RR pode indicar evento de morte em IAM (TASK FORCE, 1996).

A variabilidade dos batimentos a batimentos (ou arritmia sinusal normal) é considerada a primeira medida quantitativa da pressão sanguínea que é correlacionada com o ciclo respiratório, níveis da pressão sanguínea e intervalos entre os batimentos. Variações do intervalo RR presentes durante as condições de repouso representam um ajuste fino dos mecanismos de controle de batimento a batimento, concomitantemente a isso as atividades simpáticas eferentes e vagais direcionadas ao nó sinusal são descargas eferentes sincronizadas com cada ciclo cardíaco, determinados fatores como as doenças, pressão arterial ou a respiração, podem causar oscilação e gerar flutuações rítmicas nas descargas neurais que se manifestam como oscilações de curto e longo prazo no período cardíaco (BASSI *et al.*, 2018; OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018; CASTRO *et al.*, 2021).

A VFC mede as flutuações (oscilações) nas entradas autonômicas para o coração, e não o nível médio de entradas autonômicas. Conseqüentemente, tanto uma retirada autonômica quanto um alto estímulo simpático causam uma diminuição na VFC (TASK FORCE, 1996; BASSI *et al.*, 2018; OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018; CASTRO *et al.*, 2021).

O sistema nervoso autônomo (SNA) regula os processos fisiológicos do organismo humano nas condições saudáveis ou patológicas, com o objetivo de manutenção da homeostasia orgânica. Posto isso, a VFC tem emergido como uma medida simples e não-invasiva de analisar os impulsos autonômicos do SNA, representando um dos mais promissores marcadores quantitativo autonômico (ARAÚJO *et al.*, 2019; CASTRO *et al.*, 2021).

Estudos em atletas demonstram modificações no funcionamento do sistema cardiovascular e em mecanismos de ajustes autonômicos cardíacos, apontando para um aumento na VFC. Entretanto, uma diminuição na VFC representa um coração mal condicionado, pois quanto maior é a VFC mais bem condicionado é o coração e em atletas de alto desempenho a frequência cardíaca se encontrará diminuída pelo efeito da bradicardia (TASK FORCE, 1996; OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018).

Essa perspectiva é comprovada em estudos com utilização de medicação bloqueadora que indica que o treino induz uma bradicardia sinusal (diminuição normal do ciclo cardíaco < 600 ms), devido a um desequilíbrio nos ramos do sistema nervoso, com o aumento da

atividade no ramo parassimpático e diminuição na atividade no ramo simpática (TASK FORCE, 1996; OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018).

Nota-se que no primeiro momento antecedendo o treino em repouso uma predominância da atividade parassimpática tende a ser gradualmente inibida até atingir o nível sub-máximo e inibida completamente ao nível máximo do treino. Além disso, no primeiro momento do treino o aumento da frequência cardíaca (taquicardia) depende de uma atividade simpática, e no decorrer do exercício um possível aumento da frequência cardíaca acaba por se tornar uma circunstância pouco provável, a menos que ocorra repentinamente um impulso decorrente de uma atividade simpática, nessa ocasião a frequência cardíaca tornaria a aumentar. Com isso a taquicardia do exercício é vago-dependente nos primeiros instantes e simpático-dependentes nos períodos mais tardios (TASK FORCE, 1996; OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018).

Em indivíduos saudáveis a VFC apresenta amplos limites devido à adaptação autônoma do sistema nervoso em reagir a modificações decorrentes das ações simpáticas e parassimpáticas do organismo. Para análise da VFC deve-se considerar fundamentalmente a *Task Force* (1996), a qual estabeleceu os parâmetros da VFC associada à Sociedade (2016) que determina a duração sinusal (normal) dos intervalos RR (600 a 1000ms). Essa observação é realizada, pois não se trata apenas de um aumento contínuo e invariável na VFC que determina um mecanismo de boa condição autonômica, para tanto se deve prezar pelas diretrizes que regem a VFC (TASK FORCE, 1996; SOCIEDADE, 2016).

## **2.5.2 Ferramentas de Análises da Variabilidade da Frequência Cardíaca**

### **2.5.2.1 Eletrocardiograma**

Para análise da VFC é necessário detectar os intervalos entre ondas R. A VFC pode ser captada através do exame de eletrocardiograma (ECG) que é o padrão ouro para avaliar a VFC, logo o ECG é utilizado para representar graficamente a atividade elétrica do coração (LOPES *et al.*, 2021).

### **2.5.2.2 Conversores analógicos digitais**

As ondas R também podem ser verificadas por conversores analógicos digitais, que são dispositivos eletrônicos correspondentes a um nível de intensidade de corrente elétrica representado por um determinado sinal, desse modo o Powerlab é considerado como o padrão-ouro, com alta fidelidade para mensurar ECG, com isso os sinais são transferidos para

um computador (BASSI *et al.*, 2018; CASTRO *et al.*, 2021).

### 2.5.2.3 Cardiófrecuencímetro

O cardiófrecuencímetro consiste em um monitor cardíaco capaz de medir os batimentos cardíacos por minuto (BASSI *et al.*, 2018; CASTRO *et al.*, 2021). Pois, as ferramentas ECG e conversores analógicos digitais, são instrumentos de alto custo financeiro, apresentam pouca mobilidade de uso, além de serem pouco viáveis em análises externas ao ambiente laboratorial (OLIVEIRA *et al.*, 2017; TSITOGLOU; KOUTEDAKIS; DINAS, 2018; MEGDA *et al.*, 2020).

Em virtude disso, surgem os cardiófrecuencímetros com a importante função de resolver essa adversidade, devido serem financeiramente mais acessíveis, usuais, fáceis de utilização e práticos. Entre eles há o cardiófrecuencímetro da marca “Polar V800” (Polar, Finlândia) que possui boa acurácia e alta confiabilidade entre os resultados dos intervalos RR para o cálculo dos parâmetros da VFC quando comparado ao padrão-ouro, que nesse caso é o exame de ECG (TSITOGLOU; KOUTEDAKIS; DINAS, 2018; MEGDA *et al.*, 2020; CASTRO *et al.*, 2021).

Os cardiófrecuencímetros são disponíveis nas modalidades de monitor cardíaco de pulso. E também em monitor cardíaco com cinta, a qual é acompanhada de eletrodos, os quais devem ser colocados no tórax para captar os impulsos elétricos cardíacos por um campo eletromagnético até ao monitor cardíaco. Em seguida os sinais são repassados para um computador com um *software* que realiza a filtragem dos sinais ectópicos. As unidades de tempo são fixadas em 1 milissegundo (ms), e os intervalos RR correspondem a uma frequência de 1000 hertz (Hz) (TSITOGLOU; KOUTEDAKIS; DINAS, 2018; CASTRO *et al.*, 2021).

### 2.5.3 Biomarcadores cardiovasculares em Diabetes Mellitus Tipo

A albuminúria (perda da proteína albumina na urina) é um relevante biomarcador cardíaco, pois o SNA tende a agravar a resposta do balanço simpático-vagal, demonstrando uma correlação positiva entre a disfunção do SNA com a hiperglicemia da DM2 associada a albuminúria, por exemplo, em pacientes com hipertensão (YOO *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2016). A albuminúria possui capacidade de avaliar e prever risco de morte cardíaca. Além disso, esse biomarcador pode ser acompanhado de outros biomarcadores plasmáticos como, proteínas chamadas de miocinas, entre elas existe: IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  (KDOQI, 2014; MOTTLL *et al.*, 2018; LESSEY; STAVROPOULOS; PAPADEMETRIOU, 2019).

Em contrapartida, a albuminúria associada a disautonomia (transtorno provocado por alterações do SNA) tem uma importante influência em pessoas com DM2 e hipertensão, posto que possibilitam o desenvolvimento de coronariopatias. A presença de albuminúria torna-se uma complicação para alterações cardíacas em pessoas com DM2, eventualmente, a albuminúria acompanha disfunções diastólicas e sistólicas subclínica (CETIN *et al.*, 2017).

#### **2.5.4 Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca**

A avaliação da VFC pode ser realizada através de determinados parâmetros, caracterizados no domínio do tempo e da frequência (análises com métodos lineares), nestas são necessários 256 intervalos RR. E também podem ser caracterizados no domínio do caos (análises com métodos não lineares), necessitando de aproximadamente 1.000 intervalos RR. Essas análises podem ser de curta duração, de 5 a 30 minutos ou de longa duração, por 24 horas, e podem ser feitas no repouso ou durante uma possível atividade física (BASSI *et al.*, 2018).

##### 2.5.4.1 Métodos lineares

Os métodos lineares podem ser analisados segundo o domínio da frequência ou domínio do tempo, obtidos por meio de análises geométricas e estatísticas (média, desvio padrão, histogramas ou mapas) e expressos em milissegundos (ms). Eles podem mensurar cada batimento sinusal (intervalo RR normal) durante um determinado período de tempo, em seguida é calculado os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos (CASTRO *et al.*, 2021).

##### 2.5.4.1.1 Parâmetros da VFC no domínio do tempo

Os parâmetros no domínio do tempo são determinados pelos intervalos RR, em qualquer ponto no tempo, eles derivam de métodos estatísticos com medidas de tendência central e de dispersão dos intervalos RR sucessivos em intervalos temporais (CASTRO *et al.*, 2021) esses índices de medição da VFC no domínio do tempo podem ser derivados de cálculos aritméticos, estatísticos ou geométricos. Para a análise desses índices devem-se utilizar apenas os intervalos RR sinusais (normais), os quais estão representados no Quadro 1.

Quadro 1\_ Parâmetros da VFC no domínio do tempo.

PARÂMETROS	DESCRIÇÃO	ATUAÇÃO NO SNA
<b>SDNN</b>	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais.	Respostas simpáticas e também parassimpáticas da VFC, que foram adquiridas através de registros de longa duração. Não identificam alterações por causa do aumento do tônus simpático e retirada vagal.
<b>MRR</b>	Média de todos os intervalos RR normais.	
<b>rMSSD</b>	Raiz quadrada das diferenças quadradas médias de intervalos RR sucessivos.	Respostas parassimpáticas, avaliadas em coletas de curta duração a partir da análise de intervalos RR adjacentes.
<b>pNN50</b>	Percentual de intervalos RR normais que diferem mais que 50 ms do seu Adjacente.	

Fonte: Adaptado de Task Force, 1996.

#### 2.5.4.1.2 Parâmetros da VFC no domínio da frequência

Os parâmetros no domínio da frequência possuem um processo de decomposição de elementos ainda no domínio do tempo para bandas de frequência de 4 Hz, através disso se obtém os sinais constantes dos intervalos RR. Os principais parâmetros de oscilação da análise da VFC no domínio da frequência podem ser observados no (Quadro 2) (CASTRO *et al.*, 2021).

Quadro 2 \_ Parâmetros da VFC no domínio da frequência.

PARÂMETROS	ATUAÇÃO NO SNA
Alta frequência (HF): entre 0,15 a 0,4 Hz.	Correspondente ao padrão respiratório e indica a ação do nervo vago sobre o coração.
Baixa frequência (LF): entre 0,04 e 0,15 Hz.	Indica a ação simultânea dos componentes parassimpático e simpático sobre o coração, mas com predomínio do componente simpático.
LF/HF	Refere-se ao balanço simpático-vagal sobre o coração, representa as variações relativas e absolutas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA.

Fonte: Adaptado de Castro *et al.*, 2021.

Duas ondas “R” graficamente expressas no exame de eletrocardiograma representam duas despolarizações adjacentes nas paredes ventriculares do coração, ou seja, um (intervalo RR), para identificar os sinais cardíacos utiliza-se então uma ferramenta chamada de tacograma, a qual registra uma plotagem (desenho) representando um gráfico dos intervalos RR no eixo “y” e o tempo dos intervalos RR no eixo “x” (OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018).

#### 2.5.4.2 Métodos não-lineares

O que não pode ser explicado adequadamente através dos métodos lineares utiliza-seos métodos não lineares, entretanto, algumas medidas não lineares são mais eficientes para a predição de eventos adversos futuros em uma diversidade de grupos de pacientes. Assim, utiliza-se a teoria do Caos, um domínio não linear que serve para descrever comportamentos que são determinísticos, porém sensíveis às condições iniciais e que raramente se repetem (BASSI *et al.*, 2018). As teorias não-lineares são utilizadas para explicar, interpretar e fazer previsão sobre os fenômenos biológicos, além de serem um método útil para realizar diagnóstico clínico de morbimortalidade e investigação de doenças cardiovasculares razão de que o endotélio (SAMPAIO *et al.*, 2018).

Na análise da VFC os métodos não-lineares mais usados são: a função de correlação, o expoente de *Hurst*, flutuações depuradas de tendências, expoente de Lyapunov, 1.000 intervalos RR, dimensão fractal, entropia de *Kolmogorov*. E por fim a *plot* de Poincaré no domínio do tempo, na qual compõe os métodos geométricos, sendo o índice triangular e o gráfico de RR Poincaré representado pelos parâmetros: longo (SD2), curto (SD1) e prazo e razão SD1/SD2 (SAMPAIO *et al.*, 2018).

As principais aplicações clínicas que podem ser avaliadas através da análise da VFC correspondem a doença diabetes *mellitus* (SILVA *et al.*, 2017; BASSI *et al.*, 2018). E também a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (MARTINEZ; OKOSHI, 2018), as miocardiopatias, o infarto agudo do miocárdio (ARAÚJO *et al.*, 2019), as arritmias complexas (BASSI *et al.*, 2018), o acidente vascular encefálico (BELLI *et al.*, 2021), a doença pulmonar obstrutiva crônica, entre outras patologias (BRINQUES *et al.*, 2020; CASTRO *et al.*, 2021).

No entanto, algumas condições podem inviabilizar a avaliação da VFC, limitando o uso dessa ferramenta em situações específicas, como na presença de marcapassos cardíacos, arritmias e transplantes cardíacos. Ocasionalmente intervalos RR inadequados que podem alterar os resultados da análise da VFC, conseqüentemente o impulso tende a não ser conduzido aos

ventrículos de forma satisfatória (BASSI *et al.*, 2018; CASTRO *et al.*, 2021).

### 2.5.5 Análise da variabilidade da frequência cardíaca

Para realizar a análise da VFC é necessário inicialmente adquirir a aquisição dos sinais de intervalo RR através das ferramentas de obtenção da VFC que podem ser o ECG; os conversores analógicos; ou também os cardiofrequencímetros, dos quais esse último é o recurso utilizado nesse presente estudo. Utiliza-se um monitor de marca “Polar V800” que realiza a aquisição dos sinais RR, nessa captura dos sinais RR é natural que surjam alguns sinais ectópicos de intervalos RR, eles que são os sinais posicionados em local anormal (GILES; DRAPER; NEIL, 2016).

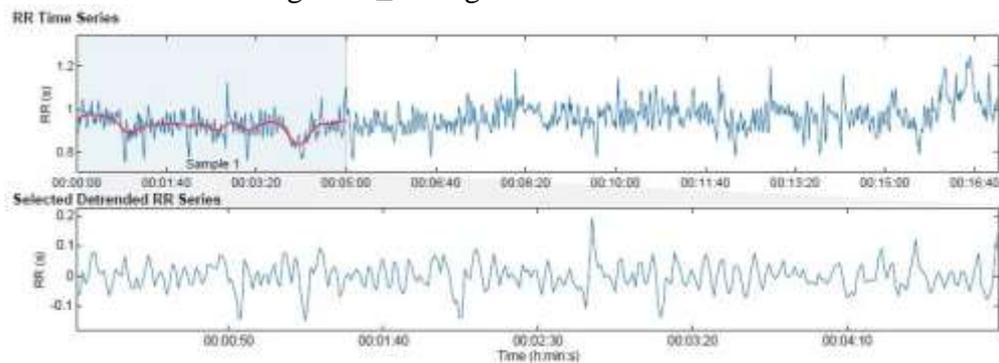
Para isso é essencial a utilização de algum tipo de *software* que possa realizar um processo de filtragem e corrigir os sinais ectópicos, diminuindo os ruídos, restaurando distorções e selecionando frequências. Para o cardiofrequencímetro “Polar V800” é indicado o *software* chamado “Polar FlowSync software” que processa automaticamente as filtrações dos sinais RR (GILES; DRAPER; NEIL, 2016).

Em seguida para a análise da VFC, estudos atuais (GILES; DRAPER; NEIL, 2016; PINO-ORTEGA *et al.*, 2021) tem recomendado a utilização de um outro *software*, denominado de “*software Kubios HRV Standard*” que é e cientificamente validado, mostrando 97,0% de precisão na detecção de batimentos ectópicos, e 99,9% de precisão na identificação de batimentos normais.

Esse *software* avalia a velocidade dos intervalos RR (ciclo cardíaco) que podem variar entre alta e baixa VFC, em por meio dos parâmetros do domínio do tempo (SDNN, MRR, rMSSD, pNN50) e da frequência (HF, LF, LF/HF) é possível realizar análises autonômicas.

Além disso, monitora detalhadamente as mudanças autonômicas e avalia alterações que podem afetar a saúde do paciente. Ele registra os sinais de tacogramas (Figura 3) através de uma plotagem (desenho) com os intervalos RR em um tempo de corte que pode ser estipulado com uma duração de 5 minutos (GILES; DRAPER; NEIL, 2016; PINO-ORTEGA *et al.*, 2021).

Figura 3 \_ Tacograma de intervalos RR.



Fonte: A autora, 2022.

O “*software Kubios HRV Standard*” é capaz de aferir os intervalos RR e verificar os parâmetros clássicos do domínio do tempo (SDNN, MRR, rMSSD, pNN50) e da frequência (HF, LF, LF/HF) de acordo com o que recomenda a Força Tarefa da Sociedade (TASK FORCE, 1996; PINO-ORTEGA *et al.*, 2021).

Ainda no registro de tacograma o “*software Kubios HRV Standard*” delinea o recorte da duração na aquisição dos intervalos RR, cujo tempo pode ser alterado conforme estabelece o avaliador. Nesse exemplo, o tacograma de 5 minutos de duração dos intervalos RR, deve conter aproximadamente uma média de (600 a 1000 ms de intervalos RR subjacentes sinusais) para que esse tacograma seja considerado sinusal (normal) (SOCIEDADE, 2016).

Primeiramente é preciso estabelecer o tempo no “*software Kubios HRV Standard*”, em seguida avaliar se os padrões da VFC contemplam resultados com níveis de (normalidade, alta ou de baixa VFC), padrões estes correspondentes a média, ao desvio padrão, a dispersão e dentre outros (TASK FORCE, 1996; PINO-ORTEGA *et al.*, 2021).

O tacograma apresenta a plotagem da VFC pelo “*software Kubios HRV Standard*” que oferece previamente estimativas confiáveis, por intermédio de níveis de distribuições estatísticas gráficas e de forma direcionada de cada segmento amostral da VFC para que desse modo o avaliador possa analisar essencialmente os parâmetros da VFC com suas referentes flutuações, mas tendo também como base o ciclo cardíaco sinusal de um único intervalo RR, o qual deve ter duração entre 600 a 1000 ms (SOCIEDADE, 2016), porém o que vai definir se a VFC vai ser alta ou baixa, será a condição cardíaca individual de cada pessoa. E assim de forma efetiva avaliar os níveis dos parâmetros que permeiam VFC (TASK FORCE, 1996; OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018).

Entretanto, é importante ressaltar que essa importante ferramenta de avaliação a qual é a VFC, é dissociada da frequência cardíaca. Pois, a frequência cardíaca fundamenta a VFC,

porém a VFC é um instrumento independente da frequência cardíaca, posto que a VFC sozinha é capaz de preceder alterações observáveis na própria frequência cardíaca, além de ser preditora de mortalidade cardíaca e de funções internas normais ou patológicas do organismo (TASK FORCE, 1996; BASSI *et al.*, 2018; OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018).

A VFC tem a principal funcionalidade de avaliação autonômica, considerando sua variância. Contudo, para se encontrar os níveis dos parâmetros sinusais durante o repouso em atividade simpática e parassimpática do coração, com duração sinusal de um único intervalo RR, ou seja, 600 a 1000 ms (SOCIEDADE, 2016).

No que concerne aos parâmetros da VFC o “*software Kubios HRV Standard*”, ele analisa e apresenta os determinados valores referentes a cada parâmetro, desenvolvendo uma análise autonômica cardiovascular, através de interpretações de dado autonômico parassimpático e simpático do coração (TASK FORCE, 1996; PINO-ORTEGA *et al.*, 2021).

No “*software Kubios HRV Standard*” os níveis autonômicos da VFC no domínio da frequência (HF, LF, LF/HF) é analisado pelas bandas de frequências de 4 Hz. A análise espectral é realizada utilizando o Método do Periodograma *Welch* (segmentos de 256 pontos com 128 pontos de sobreposição utilizando a janela *Hanning*), para obter os índices espectrais: LF - baixa frequência (0,04-0,15Hz), HF - alta frequência (0,15-0,40Hz) e relação LF/HF. As interpretações autonômicas simpática e parassimpática no domínio do tempo (SDNN, MRR, rMSSD, pNN50) é avaliado através de uma medição de uma distribuição em um nível especificado que é convertido na medida de VFC inserida por uma forma matematicamente definida em valores com determinados níveis de intervalos (TASK FORCE, 1996; PINO-ORTEGA *et al.*, 2021).

A condição cardíaca pode ser influenciada conforme a resposta autonômica cardíaca. Pois, a frequência cardíaca modifica-se de acordo com o *feedback* simpático e parassimpático. Quando a atividade vagal em seus valores parassimpáticos nos tacogramas da VFC apresenta níveis baixos (< VFC) com conseqüente (elevação da frequência cardíaca), os estudos apontam para uma maior probabilidade dos valores simpáticos nos tacogramas da VFC caracterizando-se com estimativas elevadas, e uma inadequada condição autonômica cardíaca, logo, como um indivíduo não saudável que pode estar com alguma doença cardíaca (FORTE; MORELLI; CASAGRANDE, 2021), hipertensão (NETO; MONTEIRO; PALMA, 2021) ou até mesmo uma diabetes (SILVA; RODRIGUES; MELO, 2019) pode estar causando um desequilíbrio autonômico cardíaco (TASK FORCE, 1996).

Quando os níveis de atividade vagal em seus valores parassimpáticos representados nos tacogramas da VFC, em níveis altos de VFC, as literaturas referem uma maior

probabilidade dos valores simpáticos nos tacogramas da VFC apresentarem-se com estimativas diminuídas, determinando uma adequada condição autonômica cardíaca, com um coração que trabalha com eficiência, em outras palavras, um indivíduo saudável (TASK FORCE, 1996; GILES; DRAPER; NEIL, 2016; PINO-ORTEGA *et al.*, 2021).

### **2.5.6 Variabilidade da Frequência Cardíaca e Sistema Nervoso Autônomo**

As mudanças nos padrões da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimento na saúde do ser humano. Uma alta VFC é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes. Enquanto que uma baixa variabilidade é frequentemente associada a um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, implicando em presença de um mau funcionamento fisiológico no indivíduo (GAMELIN; BERTHOIN; BOSQUET, 2006; BASSI *et al.*, 2018; CASTRO *et al.*, 2021).

A VFC é um importante marcador que reflete a atividade do SNA sobre o nódulo sinusal, e também devido ao fato de ser uma ferramenta clínica de avaliação e identificação de comprometimentos na saúde, logo torna-se de grande relevância compreender os parâmetros da VFC. Pois, o coração não é invariavelmente inalterável, ao contrário, ele pode apresentar alterações na frequência cardíaca (FC), compreende-se a essas alterações como sendo parte das características da VFC, as quais podem ser saudáveis ou patológicas como a DM2, exprimindo uma capacidade do coração em corresponder às causalidades fisiológicas e do ambiente (SILVA *et al.*, 2017; OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018).

O controle neural possui relação com a FC e atividade barorreceptora por meio de uma relação de estímulo e inibição do SNA com suas vias simpáticas e parassimpáticas. Haja vista que, um aumento na FC é consequência de uma maior ação da via simpática e de menor atividade parassimpática, ou seja, inibição vagal. Enquanto que, a redução na FC, depende basicamente do predomínio da atividade vagal (OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018; CASTRO *et al.*, 2021).

Muitas das atividades cotidianas que as pessoas se submetem, compete ao SNA promover as alterações no coração, mas consequentemente de acordo com as suas necessidades metabólicas. São as atividades do SNA simpático e parassimpático, que determinam a VFC, ela que constitui um método relativamente fácil para avaliar o nível de normalidade e anormalidade autonômica cardíaca (PLETSCH *et al.*, 2018; BASSI *et al.*, 2018; CASTRO *et al.*, 2021).

Esse método é validado por experimentos fisiológicos em que o SNS e SNP são

estimulados. Associar os índices tradicionais no domínio do tempo e da frequência possibilita confirmar o uso da VFC para investigar a regulação autonômica cardíaca (CASTRO *et al.*, 2021). A VFC consegue inferir a atuação da modulação do SNA sob condições fisiológicas como, treinamento físico, em posições corporais diversificadas, e também sob condições patológicas como em doenças cardiovasculares e infarto agudo do miocárdio (BASSI *et al.*, 2018; OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018).

### 2.5.7 Variabilidade da Frequência Cardíaca e Diabetes Mellitus Tipo 2

A análise da VFC em pessoas com diabetes apresenta uma redução na atividade do sistema nervoso parassimpático e aumento na atividade do sistema nervoso simpático, de forma preservada ou também com prejuízo, em ambas as atividades, o que sugere redução na frequência cardíaca (SILVA *et al.*, 2017; BASSI *et al.*, 2018; BENICHOU *et al.*, 2018).

Estudos apontam um reduzido controle da frequência cardíaca no SNA, devido a uma menor atividade vagal cardíaca em razão de uma atividade simpática inalterada ou de forma elevada (MOURA-TONELLO *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2017). A DM2 resulta em uma baixa VFC (BASSI *et al.*, 2018; CARDOSO *et al.*, 2020), constituindo um fator de prognóstico independente para morte cardíaca súbita e de internações hospitalares (BRINQUES *et al.*, 2020). Estudos anteriores mostraram relação entre o estágio da DM2 e o grau de desequilíbrio do SNA, propondo que a resposta do SNA piora à medida que progride a DM2 (CHEN *et al.*, 2016).

O parâmetro HF da VFC apresenta-se reduzido em indivíduos com diabetes, observa-se correlações negativas entre as potências dos parâmetros LF e HF e um aumento da relação de potência LF/HF durante a hiperglicemia, em pessoas com diabetes. Percebe-se também que o uso da VFC como biomarcador precoce contribui para avaliar as complicações da DM2 a partir do diagnóstico de um quadro de hiperglicemia, mas vale ressaltar que não foi avaliado o prognóstico de mortalidade cardíaca (BASSI *et al.*, 2018).

A VFC analisada pelo gráfico de RR Poincaré responsável por quantificar o parâmetro longo (SD2), curto (SD1) e, prazo e razão SD1/SD2 na análise de risco cardíaco na DM2 apresentaram uma redução na variabilidade no intervalo RR, associado a arritmias supraventriculares. Já em arritmias ventriculares elas tendem a ter relação com o intervalo QTc longo, que causa aumento de comorbidades e de morte súbita. As arritmias estão correlacionadas às alterações das correntes de potássio e mudanças na corrente total da membrana, associando-se com alterações na VFC (ARROYO-CARMONA *et al.*, 2016).

O primeiro dano da diabetes ocorre na eletrofisiologia cardíaca, antecedendo até

mesmo as neuropatias e nefropatias. As alterações eletrofisiológicas demonstram serem independentes de processos vasculares, infecciosos e distúrbios eletrolíticos, desse modo são propostos os seguintes parâmetros (SD1 e SD2) da VFC como biomarcadores iniciais para avaliar o progresso da diabetes em seus diferentes estágios de avanço no organismo da pessoa doente (ARROYO-CARMONA *et al.*, 2016; BASSI *et al.*, 2018).

### 2.5.8 Diabetes *Mellitus* e alterações autonômicas

Existe uma relação entre a intolerância à glicose da DM2 e o SNA (ZAIDI *et al.*, 2018; SILVA; RODRIGUES; MELO, 2019), nesse aspecto ocorre uma perda da função autônoma que desencadeia efeitos negativos na capacidade do corpo de processar e armazenar a glicose (CARDOSO *et al.*, 2020). Portanto, alterações na regulação parassimpática podem aumentar o risco de hiperglicemia crônica; também conhecida como resistência à insulina, precursora para diabetes (ZAIDI *et al.*, 2018). A hiperglicemia de longa duração é responsável por perturbações metabólicas crônicas, aumento da ativação da via do poliol e aumento da produção de metabólitos prejudiciais levando a danos neuronais (TEIXEIRA, 2021).

O impacto da DM2 na condução elétrica do coração contribui para um risco aumentado de comorbidades e eventos cardíacos adversos (NETO; MONTEIRO; PALMA, 2021; FORTE; MORELLI; CASAGRANDE, 2021), além de taquicardia (ZIEGLER *et al.*, 2018), complicações autonômicas cardiovasculares (OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018; FORTE; MORELLI; CASAGRANDE, 2021), infarto agudo do miocárdio (MORAES, 2018), insuficiência cardíaca (GOMES, 2019) e risco de morte súbita (FARAH, 2020; FORTE; MORELLI; CASAGRANDE, 2021).

Alterações cardiovasculares tem se tornado cada vez mais aparentes em pessoas com DM2, caracterizando uma condição autonômica cardíaca não saudável (ZIEGLER *et al.*, 2018; FORTE; MORELLI; CASAGRANDE, 2021). Estudos apontam correlações entre o aumento dos níveis de glicose no sangue, flutuação de glicose e hipoglicemia em relação ao aceleração das batidas cardíacas (AGARWAL; SINGH, 2017; ZIEGLER *et al.*, 2018).

#### 2.5.8.1 Diabetes *Mellitus* e hipertensão

Estudos sugerem que, há uma relação causal entre DM2 e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), em que a DM2 pode contribuir para o surgimento da HAS, devido a fatores relacionados ao sistema renina-angiotensina-aldosterona que é ativado pela ocorrência de hiperglicemia prolongada. O sódio na musculatura lisa vascular favorece a excitação do SNC

e eleva a pressão arterial por intermédio do aumento de condições como: débito cardíaco, alterações no sistema autônomo (PINHO *et al.*, 2015; RUOSPO *et al.*, 2017; PORTO *et al.*, 2018; NETO; MONTEIRO; PALMA, 2021); contingente de volume sanguíneo cardíaco (SILVA *et al.*, 2016) favorecendo o desenvolvimento da HAS que pode inclusive evoluir para outras comorbidades e alterações cardíacas (PINHO *et al.*, 2015; RUOSPO *et al.*, 2017).

#### 2.5.8.2 Diabetes *Mellitus* Tipo 2 e Nefropatia Diabética

Pacientes com DM2 podem desenvolver uma condição chamada de nefropatia diabética. Estima-se que, 31% dos brasileiros diagnosticados a mais de dez anos com DM2 podem desenvolver a nefropatia diabética. A nefropatia diabética se desenvolve quando a hiperglicemia da DM2 de longa duração desenvolve lesões glomerulares e, conseqüentemente, danos nos rins. Contudo, a nefropatia diabética manifesta-se com albuminúria (KDOQI, 2014), a qual é considerada como um preditor de mortalidade cardíaca, em razão de que o endotélio vascular sofre influências de permeabilidade da própria albumina (LESSEY; STAVROPOULOS; PAPADEMETRIOU, 2019).

Após um período de cinco anos de nefropatia diabética, ela tende a ocasionar um aumento da excreção urinária associado a eliminação da proteína albumina. Indivíduos com quadros de propensão a nefropatia diabética podem evoluir para proteinúria (proteína na urina) clínica, que pode vir acompanhada de HAS. Após uma média de cinco a dez anos, desenvolve-se uma queda da função renal que progride para insuficiência renal terminal no paciente com DM2 e comorbidades, com isso possivelmente repercutir em mortalidade cardíaca (MINISTÉRIO, 2006; HERNÁNDEZ, 2019).

#### 2.5.8.3 Diabetes *mellitus* tipo 2 e Neuropatia Autônoma Cardíaca

A Neuropatia Autônoma Cardíaca (NAC) resulta em danos às fibras nervosas autonômicas que inervam o coração e aos vasos sanguíneos. Ela é uma complicação grave da diabetes, além de ser um prognóstico tardio na evolução da DM2, está associada a alta mortalidade cardiovascular (SCHMID; NEUMANN; BRUGNARA, 2020; SILVA *et al.*, 2021). Com o avanço da NAC, as fibras nervosas parassimpáticas que inervam o coração são afetadas antes das fibras nervosas simpáticas, isso ocasiona uma redução da VFC. E por isso, a NAC é associada a DM2, ela causa alterações nos níveis de glicose sanguínea ocasionando complicações na dinâmica do SNA (SILVA *et al.*, 2021) e diminuição da VFC (WANG *et al.*, 2020).

Indivíduos com DM2 e NAC apresentam diminuição da VFC em atividades

simpáticas e parassimpáticas; isso se deve aos efeitos deletérios do metabolismo de glicose alterada. A triagem para NAC tem sido recomendada no diagnóstico de DM2, especialmente em pacientes com histórico de controle glicêmico deficiente e complicações macro/microvasculares, além aumento de risco cardíaco (WANG *et al.*, 2020).

Um tratamento adequado e antecipado é essencial para reverter alterações autonômicas cardiovasculares em decorrência de NAC na DM2 (SCHMID; NEUMANN; BRUGNARA, 2020). A avaliação da VFC tem sido utilizada como padrão-ouro para medir a NAC. Logo, faz-se necessário a detecção precoce da NAC em pessoas com DM2, por intermédio de testes de reflexos cardiovasculares e também de sistemas computadorizados, como é o caso da análise por VFC (ARROYO-CARMONA *et al.*, 2016).

## 2.6 APRENDIZADO DE MÁQUINA

O aprendizado de máquina pertence ao campo da inteligência artificial, a qual constitui a área da ciência da computação que tem o propósito de empregar máquinas que efetuem funções de aprendizagem, envolvendo automação mecânica e englobando algoritmos e processos cognitivos com capacidade de aprendizagem de forma autônoma (KAUFMAN, 2018). No campo da inteligência artificial está a aprendizagem de máquina que é um subcampo da engenharia que evoluiu do estudo do reconhecimento de padrões do aprendizado computacional, é capaz de automatizar o desenvolvimento de modelos analíticos (GUIMARÃES *et al.*, 2018; KAUFMAN, 2018; TOKODI *et al.*, 2020).

No âmbito da saúde a aprendizagem de máquina é uma área bastante promissora, evidenciada como uma medida moderna, inovadora, financeiramente acessível, eficiente e de precisão, que atinge uma diversidade de grupos socioeconômicos, étnicos, educacionais e culturais. Estudos que utilizam o aprendizado de máquina são essenciais para classificar e estratificar artifícios que envolvam a saúde no intuito de criar e prever uma categorização desses referidos elementos (GUIMARÃES *et al.*, 2018; TOKODI *et al.*, 2020).

### 2.6.1 Análise de Agrupamento

A análise de agrupamento foi desenvolvida na década de 1930 e formulada por Tryon em 1939. Ela envolve critérios de obtenção, padronização da matriz de dados; cálculo da matriz de distância de similaridade; utilização de métodos de agrupamentos e a decisão de número de grupos (PASSOS; VILELA, 2018; SINAGA; YANG, 2020).

Compõe a área do aprendizado de máquina, um conjunto de procedimentos que tem a finalidade de reunir objetos em grupos de características homogêneas, contribuindo para um

esquema formal de classificação. É aplicada nas mais diversas áreas, a análise de agrupamento é estruturada em dois principais métodos o hierárquico e o não-hierárquico (SINAGA; YANG, 2020).

No método hierárquico o algoritmo tem a funcionalidade de fornecer mais de um único tipo de partição de dados, dessa forma reproduz diversos agrupamentos possíveis, na circunstância de que um *cluster* pode ser mesclado a outro *cluster* em um determinado estágio do algoritmo. Além disso, no método hierárquico não existe a exigência de um número inicial de *clusters*, logo são inflexíveis e não é possível trocar elementos do grupo (VASCONCELOS *et al.*, 2007; SINAGA; YANG, 2020).

Enquanto que no método não-hierárquico, o qual é evidenciado nesse presente trabalho, exige a necessidade de definir uma partição inicial dos dados, essa praticidade viabiliza a troca dos elementos do grupo durante a execução do algoritmo (SINAGA; YANG, 2020). É um recurso computacional, cujo propósito é separar e organizar objetos em grupos, baseando-se nas características que estes objetos possuem de forma que faça sentido para um determinado conjunto de dados não classificados ou rotulados. Com isso, descobrir as classes dos elementos (grupos ou *clusters*) bem como o número de grupos existentes a partir das suas características e assim construir uma família de subconjuntos (GUIMARÃES *et al.*, 2018; MAMAT *et al.*, 2018; KAUFMAN, 2018).

Em outras palavras, uma partição dos dados, portanto a exemplo disso há o algoritmo *Fuzzy C-Means* e o *K-means*. O *Fuzzy C-Means* é responsável por agrupar objetos que possam pertencer a mais de um *cluster*. No entanto, o *K-means* agrupa objetos que têm características semelhantes, a partir da distância do centro de cada *cluster*, chamado de centróide, porém, um único objeto não pode pertencer a dois *clusters* diferentes, inclusive o *K-means* é utilizado nesse referente trabalho (KAUFMAN, 2018; SINAGA; YANG, 2020).

No *K-means* o critério de agrupamento ou objeto (E), tem função de minimizar as somas euclidianas dos desvios quadrados dos objetos da média do agrupamento, que é definido com a seguinte fórmula:

$$E = \sum_{i=1}^k \sum_{x \in C_i} |x - m_i|^2 \quad (1)$$

Em que o  $x$  é o ponto no espaço que representa o objeto dado e  $(m_i)$  é a média do *cluster* ( $c_i$ ). É atribuído a cada objeto o seu centro mais próximo, formando um novo conjunto de *clusters* (grupos). Todos os centros dos novos *clusters* (grupos) são calculados tomando as

médias de todos os objetos em cada *cluster*, a partir disso o processo é repetido até que a função critério (E) não mude (VASCONCELOS *et al.*, 2007; SINAGA; YANG, 2020).

O número de *K-clusters* (K) é o parâmetro mais importante no agrupamento de K-Means. Contudo, caso não haja como saber o valor ótimo de (K), nessa circunstância é possível valer-se do método de *silhouette* para encontrar o valor ótimo/melhor de (K) para dados com dimensões mais altas (GUO; MA; LI, 2018; AKBAR; LIU; LATIF, 2020).

O método *silhouette* é importante para interpretar e validar a consistência dentro dos *clusters* (grupos) de dados, estabelecendo os coeficientes de *silhouette* de cada ponto, os quais medem o quanto um ponto é semelhante ao seu próprio *cluster* (grupo) em comparação aos outros *clusters* (grupos), concedendo uma síntese gráfica representativa do valor da *silhouette* que é uma medida de classificação em relação a outros *clusters*. Ou seja, do quão semelhante um objeto é ao seu próprio *cluster* em comparação a outros *clusters*. Quando é semelhante configura-se em uma coesão na separação entre *clusters* (GUO; MA; LI, 2018; AKBAR; LIU; LATIF, 2020).

O valor da *silhouette* varia em medida de intervalo entre (1, -1), pois um valor alto significa que o objeto está bem combinado com o seu próprio *cluster* (grupo) e mal combinado aos *clusters* adjacentes, conferindo assim uma forma de avaliar parâmetros como o número de *clusters* visualmente. Na condição em que a maioria dos objetos tenha um valor alto de *silhouette*, a configuração dos *clusters* é caracterizada como apropriada. Se muitos pontos tiverem um valor de *silhouette* baixo ou negativo a estrutura dos *clusters* pode ter nessa condição, muitos ou poucos grupos (GUO; MA; LI, 2018; MAMAT *et al.*, 2018).

Desse modo, um (coeficiente de *silhouette* = +1) indica que a amostra está longe dos *clusters* adjacentes. Em contrapartida, um (coeficiente *silhouette* = 0) demonstra que a amostra está no limite ou muito perto do limite de decisão entre dois *clusters* adjacentes. Já um (coeficiente de *silhouette* = < 0) condiz que essas amostras podem ter sido erroneamente atribuídas ao *cluster* ou podem também ser apenas *outliers*. Após o cálculo do coeficiente de *silhouette* de cada ponto no conjunto de dados, eles devem ser plotados (desenhar) para obter uma representação visual do quão bem o conjunto de dados está agrupado em *K-clusters* (WANG *et al.*, 2017; AKBAR; LIU; LATIF, 2020).

No âmbito da saúde o algoritmo de agrupamento não-hierárquico, é uma importante ferramenta de aprendizagem de máquina que procura obter subgrupos com riscos em relação a determinados agravos para possíveis prevenções (KAUFMAN, 2018; SINAGA; YANG, 2020). É utilizado para estratificar dados, propiciar modernização e aperfeiçoamento no atendimento de referência à saúde (LAUDANI, 2013).

Possui habilidades eficientes e ágeis, visto que a área da saúde precisa estar constantemente se ampliando e progredindo a benefício da assistência à saúde (VALLI, 2002; LAUDANI, 2013). Pesquisas que utilizam o algoritmo de agrupamento não-hierárquico no âmbito da saúde demonstram boa confiabilidade desse recurso de aprendizagem de máquina (VALLI, 2002; LAUDANI, 2013; SINAGA; YANG, 2020). Quando associado a prática clínica, possibilitando facilidade, acesso e melhora na assistência à saúde (VASCONCELOS *et al.*, 2007; LAUDANI, 2013; SINAGA; YANG, 2020).

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo utilizou o banco de dados do trabalho do Cardoso *et al.* (2020) e a descrição reproduz parcialmente a sua redação, tais como, coleta de dados, medições antropométricas e procedimentos experimentais.

As voluntárias desse presente estudo realizaram uma avaliação antropométrica para a análise descritiva da amostra, os procedimentos experimentais foram conduzidos com utilização da VFC a partir da aquisição do sinal de intervalo RR durante 5 minutos em repouso. Após o consentimento verbal e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi então iniciada a conduta, conforme aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (CAAE 89612818.2.0000.0003, nº do parecer: 2925819) de acordo com a Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

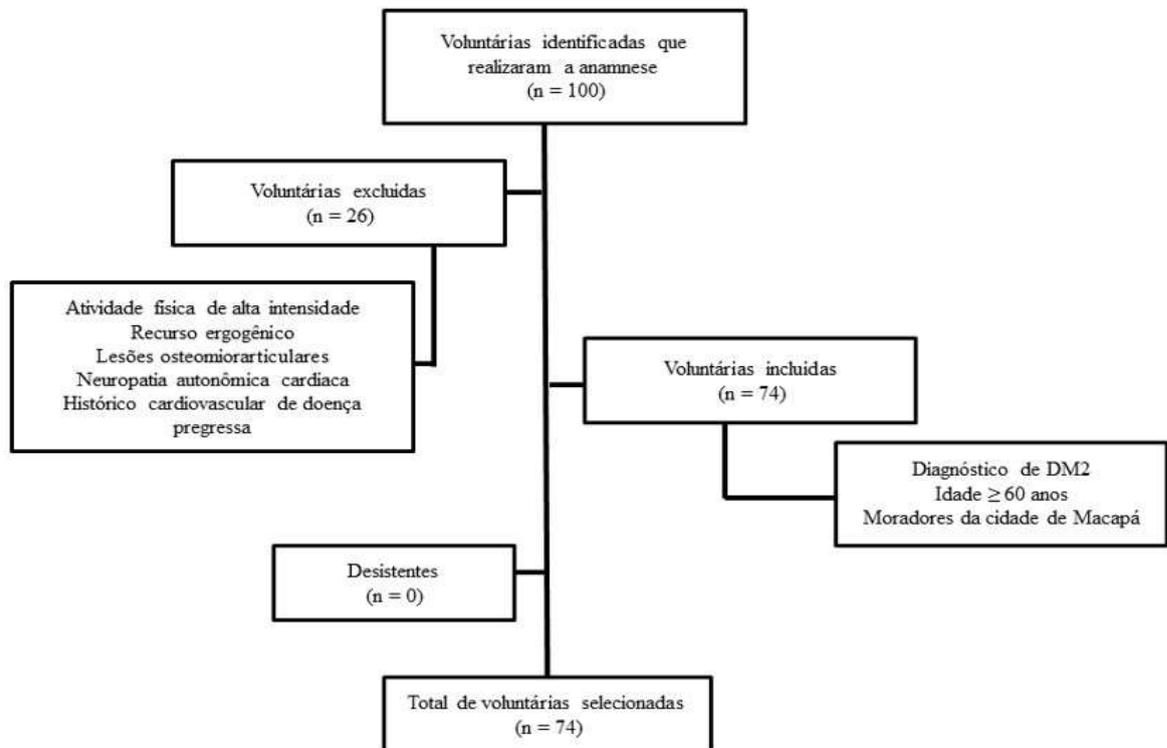
A metodologia foi descrita na seguinte sequência: (1) casuística; (2) critérios de inclusão e exclusão; (3) procedimentos para coleta de dados; (4) as voluntárias fizeram uma avaliação antropométrica para a análise descritiva da amostra; (5) os procedimentos experimentais foram avaliados pela análise dos parâmetros da VFC em repouso com o objetivo de estratificar as voluntárias idosas com DM2; e (6) análise estatística dos dados.

### 2.1 CASUÍSTICA

É um estudo descritivo, transversal de abordagem quantitativa, com idosas de um projeto denominado “Projeto do Programa de Promoção da Saúde de Pessoas com diabetes *mellitus*” (AMAP/UNIFAP) que contém 100 participantes idosas. O programa é direcionado apenas a pessoas com diabetes; proporciona cursos livres para indivíduos com idade  $\geq 60$  anos oferecendo condições para utilizar a criatividade, estimular a participação da pessoa idosa em atividades de crescimento intelectual e de resgate cultural local e regional. E nele as idosas são constituídas unicamente do sexo feminino, na cidade de Macapá-AP, situada no noroeste da Região Norte do Brasil, denominada também como Região Amazônica.

Esse trabalho constituiu uma amostra criteriosa não-probabilística, em que foram identificadas 100 voluntárias idosas com DM2 participantes do Programa AMAP, após uma anamnese, 26 idosas foram excluídas e, somente um total de 74 voluntárias foram selecionadas por atenderem aos critérios de inclusão e exclusão do estudo, as quais constituíram um único grupo de idosas com DM2, não houve desistência das voluntárias durante o presente estudo. Abaixo é descrito um fluxograma (Figura 4) com o processo de identificação e seleção das voluntárias.

Figura 4 \_ Fluxograma da amostragem das voluntárias com DM2.



Fonte: A autora, 2022.

## 2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram considerados como critérios de inclusão as participantes diagnosticadas com DM2; com idade  $\geq 60$  anos; moradores da cidade de Macapá. Foram excluídas as voluntárias praticantes de atividade física de alta intensidade; que tenham usado qualquer recurso ergogênico; que apresentassem lesões osteomiorarticulares prévias de alta gravidade, doença arterial coronariana, hipertensão arterial sistêmica, neuropatia autonômica cardíaca, nefropatia diabética, doença de Parkinson, demência de Alzheimer e participantes com doença cardiopulmonar ou metabólica (HASKELL *et al.*, 2007).

## 2.3 PROCEDIMENTOS PARA A COLETA DE DADOS

Todas as voluntárias foram previamente instruídas a não realizarem exercícios extenuantes nas 48 horas precedentes ao teste, não consumirem bebida alcoólica ou composto cafeinado e se manterem bem hidratadas ao longo dos procedimentos (SOCIEDADE, 2016). Antes do início dos testes cada voluntária realizou uma anamnese respondendo sobre a utilização de medicações, histórico cardiovascular de doença pregressa, como microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia), macrovasculares (doença arterial

coronariana, doença cerebrovascular, vascular periférica, infarto agudo do miocárdio, angina e hipertensão arterial), fatores genéticos (síndromes arrítmicas, miocardiopatias, arteriopatias), utilização de marcapasso, hábito tabagista ou etilista. Se possuírem contraindicações médicas para o teste do estudo e, por fim se elas apresentavam sintomas como (fortes fraquezas musculares) que pudessem ser agravados a pequenos esforços de mudanças de decúbito.

#### 2.4 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Foi realizada a coleta da medida de massa corporal com o paciente vestindo roupas leves, descalço e posicionado ao centro da balança, na aferição utilizou-se uma balança de modelo HBF514C (Omron, Brasil) com capacidade máxima de 150 Kg e variação de 0,1 Kg para massa corporal. A estatura, através de um estadiômetro portátil (Sanny, Brasil) com uma variação de 0,2 cm. Foi calculado o índice de massa corporal (IMC) pela razão entre a massa corporal (em quilogramas) e a estatura do indivíduo ao quadrado (em metros) (GARROW; WEBSTER, 1985).

#### 2.5 AQUISIÇÃO DO SINAL DO INTERVALO RR

A aquisição do sinal do intervalo RR foi realizada por dois avaliadores previamente treinados entre 8h às 10h. As idosas receberam orientações sobre a realização do procedimento, além disso, todas as voluntárias foram instruídas a ficarem em silêncio, acomodadas tranquilamente em posição supina, por 5 minutos no repouso, com respiração espontânea, e foram instruídas a não dormir durante a coleta, conforme preconiza a Diretriz de Cardiologia (SOCIEDADE, 2016).

Para a realização da aquisição do sinal RR foi usado um monitor de frequência cardíaca, “Polar V800” (Polar, Finlândia). Um transmissor elétrico com frequência de amostragem de 1000 Hz grava os intervalos RR durante o período temporal de 5 minutos, seu posicionamento é no processo xifóide do esterno. Os tacogramas dos intervalos RR são transferidos por um dispositivo de interface de *bluetooth* para um *software* chamado de “Polar FlowSync software” (Polar, Finlândia) que corrige automaticamente os sinais com base no filtro de média móvel, esse é um processo de filtragem para os sinais ectópicos, os quais são representados por intervalos RR posicionados em local anormal. Todos os registros de dados da amostra apresentaram menos de 2% de erro, e foram salvos em arquivos “txt”.

## 2.6 ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Posteriormente ao processo de filtragem dos sinais, ocorreu a análise da VFC que inicialmente é aferida pelo “*software Kubios HRV Standard*” para obter os parâmetros clássicos do domínio do tempo: (a) pNN50 - a percentagem de vezes em que a alteração nos intervalos consecutivos do seio normal (RR) excedeu 50 ms; (b) SDNN - o desvio padrão (SD) de todos os intervalos RR; (c) RMSSD - o quadrado médio raiz do SD entre intervalos RR adjacentes; e (d) MRR - a média dos intervalos RR. A análise espectral foi então realizada utilizando o Método de Periodograma *Welch* (segmentos de 256 pontos com 128 pontos de sobreposição utilizando a janela *Hanning*), para obter os índices espectrais: LF - baixa frequência (0,04 - 0,15 Hz), HF - alta frequência (0,15 - 0,40 Hz) e relação LF/HF. Todos os parâmetros foram calculados como recomendado pela Força Tarefa da Sociedade (TASK FORCE, 1996).

## 2.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise exploratória por meio da descrição dos dados como a média, o desvio padrão e o intervalo de confiança de 95% em torno da média das características físicas, antropométricas e dos parâmetros da VFC das voluntárias com DM2. Para determinar a normalidade da distribuição dos dados foi verificada pelo teste *de Kolmogorov-Smirnov*. Além disso, foi aplicada a técnica de *bootstrap* com objetivo de estimar estatísticas dos parâmetros VFC, das características físicas e antropométricas das voluntárias com DM2 sobre uma população com base em 1000 amostras definidas em termos de viés e no intervalo de confiança (BRUCE; BRUCE, 2019). E para determinar o poder estatístico da amostra *post hoc* (1- nível de erro beta) determinou o tamanho do efeito; estas análises foram realizadas em *software G\*Power* versão 3.1.9.7 (*Universidade Kiel, Alemanha*).

Em seguida implementou-se a aprendizagem de máquina a partir da técnica de análise de agrupamento *K-means*, definindo a partição inicial dos dados com o objetivo de separar e organizar objetos em *clusters*, encontrando inicialmente o coeficiente de *silhouette* (MAMAT *et al.*, 2018; AKBAR; LIU; LATIF, 2020), o qual pode variar entre 1 a -1, em que um valor alto caracteriza um objeto bem combinado ao seu próprio *cluster* e pouco combinado aos *clusters* adjacentes (SINAGA; YANG, 2020). Os procedimentos estatísticos foram realizados no *software SPSS* versão 26.0 (IBM SPSS Statistics, EUA) e em *Software Orange Data Mining* versão 3.29.3 (*University of Ljubljana, Slovenia*) com nível de significância  $\alpha = 0,05$ .

### 3 RESULTADOS

As características antropométricas, físicas e os parâmetros VFC das voluntárias com DM2 são apresentadas na (tabela 1). A potência real da amostra (1 - nível de erro beta) foi estimada em 0,99. Baixos valores de desvio padrão confirmaram a homogeneidade da amostra e reiterados pelo teste de normalidade por uma distribuição gaussiana para as seguintes variáveis: altura, massa corporal, IMC, MRR, e LF. No entanto, as variáveis idade, SDNN, RMSSD, pNN50, HF, LF/HF resultaram em um comportamento fora do padrão de normalidade da distribuição de dados, mostrando uma distribuição heterogênea, confirmada pelo valor p do teste de normalidade.

Tabela 1 \_ Análise descritiva das voluntárias com DM2.

Variáveis	Média ± DP	IC95%	Valor p
Idade (anos)	65,4 ± 0,4	64,6 – 66,2	0,02
Estatura (cm)	151,6 ± 0,8	150,0 – 153,3	0,20*
Massa corporal (kg)	66,1 ± 1,2	63,7 – 68,5	0,20*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,8 ± 0,5	27,7 – 30,0	0,20*
MRR (ms)	944,9 ± 18,4	907,7 – 981,4	0,20*
SDNN (ms)	60,9 ± 7,0	47,0 – 74,9	0,00
RMSSD (ms)	69,7 ± 9,4	50,9 – 88,4	0,00
pNN50 (%)	31,0 ± 2,6	25,6 – 36,3	0,00
LF (Hz)	0,08 ± 0,003	0,07 – 0,09	0,20*
HF (Hz)	0,23 ± 0,007	0,22 – 0,25	0,01
LF/HF (Hz)	1,66 ± 0,22	1,22 – 2,09	0,00

DP é o desvio padrão. IC95% é o intervalo de confiança de 95% em torno da média. O teste de normalidade *Kolmogorov-Smirnov* considera  $p \geq 0,05$ . \*distribuição Gaussiana.

Fonte: A autora, 2022.

O *bootstrap* foi utilizado para estimar as estatísticas das características antropométricas, físicas e dos parâmetros VFC sobre uma população baseada em 1000 amostras definidas com baixo viés e intervalos de confiança dentro da média amostral para participantes com DM2, como consta na (tabela 2).

Tabela 2 *Bootstrap* da análise descritiva das voluntárias com DM2.

<b>Variáveis</b>	<b>Média ± EP</b>	<b>Viés</b>	<b>IC95%</b>
Idade (anos)	65,4 ± 3,4	-0,0007	64,6 – 66,3
Estatura (cm)	151,6 ± 7,1	0,0008	150,0 – 153,2
Massa corporal (kg)	66,1 ± 10,47	0,04	63,9 – 68,7
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,8 ± 5,0	0,01	27,8 – 30,0
MRR (ms)	944,5 ± 159,1	0,69	908,3 – 980,4
SDNN (ms)	60,9 ± 60,2	0,1	50,1 – 76,1
RMSSD (ms)	69,7 ± 81,0	0,17	55,1 – 90,5
pNN50 (%)	31,01 ± 23,0	0,09	26,0 – 36,2
LF (Hz)	0,08 ± 0,02	0,0001	0,08 – 0,09
HF (Hz)	0,23 ± 0,06	0,0002	0,22 – 0,25
LF/HF (Hz)	1,66 ± 1,8	-0,009	1,24 – 2,09

Valores são expressos em média, EP é o erro padrão, viés e o intervalo de confiança de 95%.

Fonte: A autora, 2022.



## 4 DISCUSSÃO

Este presente estudo contempla a aprendizagem de máquina pela técnica *K-means* método de agrupamento que organizou os dados em um número específico de agrupamentos, minimizando a variabilidade intra-grupo e maximizando a intergrupos (MAMAT *et al.*, 2018; AKBAR; LIU; LATIF, 2020; SINAGA; YANG, 2020). O objetivo do estudo foi estratificar a DM2, baseado nos parâmetros da VFC por meio da técnica de agrupamento *K-means* em idosas residentes em Macapá, AP. Ressalta-se que esse estudo é original e, até o presente momento, não foi encontrado estudo similar a esta proposta de trabalho.

Em concordância com o resultado do presente estudo, a DM2 pode acarretar em desordens autonômicas cardíacas, indicando uma redução na VFC (JIN *et al.*, 2017; MECHANICK *et al.*, 2018; FORTE; MORELLI; CASAGRANDE, 2021). Essa circunstância antecede informações clínicas com auxílio dos intervalos RR sobre o risco de complicações autonômicas de pessoas com DM2, condição esta que pode preceder episódios de taquicardia precursora de infarto agudo do miocárdio (IAM) (SOCIEDADE, 2016; MECHANICK *et al.*, 2018; CARDOSO *et al.*, 2020; PINO-ORTEGA *et al.*, 2021), complicações autonômicas cardiovasculares (OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018; FORTE; MORELLI; CASAGRANDE, 2021), disfunções autonômicas em cardiopatia chagásica crônica (PEDROSA, 2021), doença valvar (OLIVEIRA *et al.*, 2021), hipertensão arterial sistêmica (BASSI *et al.*, 2018; NETO; MONTEIRO; PALMA, 2021), infarto agudo do miocárdio (MORAES, 2018), insuficiência cardíaca (GOMES, 2019), diabetes (SILVA *et al.*, 2017; BENICHOU *et al.*, 2018; BASSI *et al.*, 2018; OLIVEIRA; SILVA; MONTES, 2018; SILVA; RODRIGUES; MELO, 2019) e, inclusive podem preceder a ocorrência de morte, devido a distúrbios cardíacos (FARAH, 2020; FORTE; MORELLI; CASAGRANDE, 2021).

O estudo de Materko *et al.* (2022, no prelo) foi precursor ao presente estudo, no qual possui o objetivo de descrever o impacto do DM2 nos parâmetros da VFC no domínio do tempo em idosas DM2 pela Análise de Componentes Principais. Por conseguinte, a DM2 foi associada ao parâmetro MRR que mostrou maiores contribuições para a segunda componente principal com um coeficiente de ponderação de 0,98, considerado como o mais elevado de todos os parâmetros da VFC. Vale ressaltar que recentemente foi desenvolvido um modelo logístico de Materko *et al.* (2020) em que os autores sugerem um valor de ponto de corte de 817 ms da MRR, no repouso, para as possíveis complicações cardiovasculares na análise autonômica cardíaca em pacientes com DM2.

A análise autonômica baseada no parâmetro MRR propicia atenção abrangente no

reconhecimento e manejo da DM2 mediante aos impactos manifestados na doença, como danos autonômicos ao coração, complicações vasculares e neuropatia autonômica cardiovascular diabética (FALUDI *et al.*, 2017; SOUSA; OLIVEIRA, 2018; AGUIAR; DUARTE; CARVALHO, 2019; FORTE; MORELLI; CASAGRANDE, 2021), em que o MRR é caracterizado como principal biomarcador autonômico cardíaco.

Estudar e controlar o desequilíbrio autonômico na DM2 é um componente necessário para um plano de tratamento eficaz (JIN *et al.*, 2017; MECHANICK *et al.*, 2018) e personalizado para pacientes diabetogênicos, além da finalidade de atenuar e/ou evitar agravos (SOUSA; OLIVEIRA, 2018; AGUIAR; DUARTE; CARVALHO, 2019) em anuência com o presente estudo, o qual tem o intuito de estratificar o grau da DM2, baseado na VFC. Nesse sentido, estimular hábitos ativos e saudáveis em pessoas com DM2 é fundamental para a eficiência cardíaca (AGUIAR; DUARTE; CARVALHO, 2019; FORTE; MORELLI; CASAGRANDE, 2021), aumento do tônus vagal, diminuição do tônus simpático e efeito de bradicardia sinusal (BASSI *et al.*, 2018; CARDOSO *et al.*, 2020).

O estudo de Materko *et al.* (2021) investigou o índice da taxa de desaceleração cardíaca, definido como a média dos valores positivos ou desequilíbrio simpático-vagal na DM2, com intuito de estratificar utilizando o algoritmo de Máquina de Suporte de Vetores, em idosas com DM2, em comparação a idosas saudáveis. Nesse sentido, também foi possível estratificar a aptidão aeróbica baseada na variabilidade da frequência cardíaca durante o repouso por Análise de Componentes Principais e Agrupamento de *K-means* (MATERKO *et al.*, 2018b). E também foi desenvolvido um modelo de predição da capacidade aeróbica, baseado nos parâmetros da VFC em repouso (MATERKO *et al.*, 2018c). O uso da inteligência artificial por meio da aprendizagem de máquina é de extrema importância no alinhamento da tecnologia e saúde (MATERKO; NEVES; SANTOS, 2007; MATERKO *et al.*, 2017; MATERKO *et al.*, 2018a).

Destaca-se como limitação desse estudo que a amostra é constituída unicamente pelo gênero feminino, não abrange a faixa etária infantil, adolescentes ou adultos jovens. Em vista disso, sugerem-se mais trabalhos que também contemplem o gênero masculino e outras faixas etárias. O biomarcador MRR da VFC associado à técnica *K-means* é promissor na investigação autonômica em DM2, ele possibilita o planejamento preventivo na DM2 sobre o bem-estar físico, mental e social (FALUDI *et al.*, 2017; MASSA; DUARTE; CHIAVEGATTO FILHO, 2019).

## 5 CONCLUSÃO

A variabilidade da frequência cardíaca se insere como uma promissora ferramenta avaliativa, ágil, portátil, de baixo custo e boa precisão na investigação da condição autonômica cardíaca, associada às técnicas de inteligência artificial, especificamente, a análise de agrupamento que permitiu estratificar a DM2 por meio da técnica de *K-means*. O biomarcador MRR foi o que melhor estratificou as idosas com DM2 em relação à atividade autonômica cardiovascular.

A evolução da diabetes *mellitus* tipo 2 pode causar graves transtornos autonômicos cardiovasculares e complicações vasculares como, por exemplo, neuropatias, nefropatias, cardiopatias e até mesmo morte súbita. A variabilidade da frequência cardíaca tem a capacidade de analisar precocemente a função autonômica cardíaca, prognosticando e prevenindo o avanço de alterações autônomas no coração e também disfunções patológicas cardiovasculares. Associado a isso, a análise de agrupamento *K-means* tem o propósito de tornar a análise autonômica cardíaca mais direcionada com uma representação estratificada e inerente do biomarcador MRR da variabilidade da frequência cardíaca, especificamente, na diabetes *mellitus* tipo 2, inovando no âmbito tecnológico e agregando ainda mais valor ao campo da saúde pública.

## REFERÊNCIAS

- ABBASI, A. A. Diabetes: diagnostic and therapeutic significance of taste impairment. **Geriatrics**, v. 36, n. 12, p. 73-78, 1981. Disponível em: <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=PASCAL82X0153587>. Acesso em: 20 jun 2022.
- AGARWAL, G.; SINGH, S. K. Arrhythmias in type 2 diabetes *mellitus*. **Indian journal of endocrinology and metabolism**, v. 21, n. 5, p. 715, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5628542/>. Acesso em: 20 jun 2022.
- AGUIAR, C.; DUARTE, R.; CARVALHO, D. Nova abordagem para o tratamento da diabetes: da glicemia à doença cardiovascular. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 38, n. 1, p. 53-63, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255118300994>. Acesso em: 20 jun 2022.
- AKBAR, Z.; LIU, J.; LATIF, Z. Discovering Knowledge by Comparing Silhouettes Using K-Means *Clustering* for Customer Segmentation. **International Journal of Knowledge Management (IJKM)**, v. 16, n. 3, p. 70-88, 2020. Disponível em: <https://www.igi-global.com/article/discovering-knowledge-by-comparing-silhouettes-using-k-means-clustering-for-customer-segmentation/258941>. Acesso em: 20 jun 2022.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION *et al.* Classification and diagnosis of diabetes. **Diabetes care**, v. 40, n. Supplement 1, p. S11-S24, 2017. Disponível em: [https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/40/Supplement\\_1/S11/36898](https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/40/Supplement_1/S11/36898). Acesso em: 20 jun 2022.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes\_2022. **Diabetes Care**, v. 45, n. Supplement\_1, p. S1-S2, 2022. Disponível em: [https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement\\_1/S4/138912/Summary-of-Revisions-Standards-of-Medical-Care-in](https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S4/138912/Summary-of-Revisions-Standards-of-Medical-Care-in). Acesso em: 20 jun 2022.
- ARAÚJO, C. G.; LAUKKANEN, J. A. Músculo Cardíaco e Músculo Esquelético Conectados pelo Sistema Nervoso Autônomo. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, n. 6, p. 747-748, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/QchPzn8SycgHCsGcCQGtRNS/?lang=pt>. Acesso em: 20 jun 2022.
- ARROYO-CARMONA, R. E. *et al.* Heart rate variability as early biomarker for the evaluation of diabetes *mellitus* progress. **Journal of diabetes research**, v. 2016, n. 1-9, 2016. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2016/8483537/>. Acesso em: 20 jun 2022.
- BALAKUMAR, P.; MAUNG-U, K.; JAGADEESH, G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes *mellitus*. **Pharmacological research**, v. 113, p. 600-609, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661816307824>. Acesso em: 20 jun 2022.

BARMAN, S. M.; GEBBER, G. L. “Rapid” rhythmic discharges of sympathetic nerves: sources, mechanisms of generation, and physiological relevance. **Journal of Biological Rhythms**, v. 15, n. 5, p. 365-379, 2000. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/074873000129001468>. Acesso em: 20 jun 2022.

BASSI, D. *et al.* Efeitos da coexistência de diabetes tipo 2 e hipertensão sobre a variabilidade da frequência cardíaca e capacidade cardiorrespiratória. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n.1, p. 64-72, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/bLqSgvZbBRsWndG83VFsHjN/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 20 jun 2022.

BELLI, T. R. *et al.* Efeitos dos programas de reabilitação na variabilidade da frequência cardíaca após acidente vascular cerebral: uma revisão sistemática. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 79, p. 724-731, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/9S8F8dbqy5YfjZZFw5tb48R/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 20 jun 2022.

BENICHOU, T. *et al.* Heart rate variability in type 2 diabetes *mellitus*: A systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 13, n. 4, p. e0195166, 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0195166>. Acesso em: 20 jun 2022.

BRINQUES, C. *et al.* Resposta fractal da variabilidade da frequência cardíaca no teste do degrau de 6 minutos em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. **Revista Jovens Pesquisadores**, v. 10, n. 2, p. 3-12, 2020. Disponível em: <https://online.unisc.br/acadnet/anais/index.php/semic/article/view/19691>. Acesso em: 20 jun 2022.

BRUCE, A.; BRUCE, P. **Estatística prática para cientistas de dados**. Rio de Janeiro: Alta Books, 2019. 320 p. Disponível em: [https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=b0mvDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Estat%C3%ADstica+pr%C3%A1tica+para+cientistas+de+dados&ots=xtjWlqjm9V&sig=IBQRZRmaBuHTIOv3WXUx0r\\_MtwI#v=onepage&q=Estat%C3%ADstica%20pr%C3%A1tica%20para%20cientistas%20de%20dados&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=b0mvDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Estat%C3%ADstica+pr%C3%A1tica+para+cientistas+de+dados&ots=xtjWlqjm9V&sig=IBQRZRmaBuHTIOv3WXUx0r_MtwI#v=onepage&q=Estat%C3%ADstica%20pr%C3%A1tica%20para%20cientistas%20de%20dados&f=false). Acesso em: 11 nov 2021.

CARDOSO, T. S. *et al.* Efeitos crônico da prática do exercício físico na variabilidade da frequência cardíaca em idosas com diabetes *mellitus*. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 28, n. 2, p. 100-106, 2020. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Wollner-Materko/publication/350119438\\_EFEITOS\\_CRONICO\\_DA\\_PRATICA\\_DO\\_EXERCICIO\\_FISICO\\_NA\\_VARIABILIDADE\\_DA\\_FREQUENCIA\\_CARDIACA\\_EM\\_IDOSAS\\_COM\\_DIABETES\\_MELLITUS\\_TIPO\\_2/links/606c50cf299bf13f5d5e3da8/EFEITOS-CRONICO-DA-PRATICA-DO-EXERCICIO-FISICO-NA-VARIABILIDADE-DA-FREQUENCIA-CARDIACA-EM-IDOSAS-COM-DIABETES-MELLITUS-TIPO-2.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Wollner-Materko/publication/350119438_EFEITOS_CRONICO_DA_PRATICA_DO_EXERCICIO_FISICO_NA_VARIABILIDADE_DA_FREQUENCIA_CARDIACA_EM_IDOSAS_COM_DIABETES_MELLITUS_TIPO_2/links/606c50cf299bf13f5d5e3da8/EFEITOS-CRONICO-DA-PRATICA-DO-EXERCICIO-FISICO-NA-VARIABILIDADE-DA-FREQUENCIA-CARDIACA-EM-IDOSAS-COM-DIABETES-MELLITUS-TIPO-2.pdf). Acesso em: 20 jun 2022.

CASTRO, P. *et al.* Utilização de cardiofrequencímetros para mensuração da Variabilidade da Frequência Cardíaca no repouso: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. e575101120026-e575101120026, 2021. Disponível em:

<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/20026>. Acesso em: 20 jun 2022.

CETIN, S. *et al.* Relationship between a fragmented QRS and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes *mellitus*. **Endocrinologia, diabetes y nutricion**, v. 64, n. 9, p. 464-470, 2017. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2530016417301908>. Acesso em: 20 jun 2022.

CHEN, S. C. *et al.* Heart rate variability change before and after hemodialysis is associated with overall and cardiovascular mortality in hemodialysis. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 1-7, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep20597>. Acesso em: 20 jun 2022.

COSTA, A. F. *et al.* Carga do diabetes *mellitus* tipo 2 no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 3, p. e00197915, 2017. Disponível em:

<https://www.scielosp.org/article/csp/2017.v33n2/e00197915>. Acesso em: 20 jun 2022.

FALUDI, A. A. *et al.* Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, n. 6, p. 1-31, 2017. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/abc/a/5xqCZwHbRMsS38QDSpFzgGw/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 20 jun 2022.

FATIMAH, R. N. Diabetes *mellitus* tipo 2. **Journal Majority**, v. 40, n. 5, p. 93-101, 2015.

Disponível em: <https://joke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/615/619>. Acesso em: 20 jun 2022.

FARAH, B. Q. Variabilidade da Frequência Cardíaca como Indicador de Risco

Cardiovascular em Jovens. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 1, p. 59-60, 2020.

Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/bphZ7NFc5rkbncbdfwh3fzL/?lang=pt>. Acesso em: 20 jun 2022.

FERREIRA, A. P. *et al.* Análise do sistema nervoso autônomo de indivíduos jovens com diabetes *mellitus* tipo 1. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 11, p. e3651-e3651,

2020. Disponível em: <https://18.231.186.255/index.php/saude/article/view/3651>. Acesso em: 20 jun 2022.

FLOYD, J. S. *et al.* Large-scale pharmacogenomic study of sulfonyleureas and the QT, JT and QRS intervals: CHARGE Pharmacogenomics Working Group. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 18, n. 1, p. 127-135, 2018. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/tpj201690>. Acesso em: 20 jun 2022.

FORTE, G.; MORELLI, M.o; CASAGRANDE, M. Heart Rate Variability and Decision-

Making: Autonomic Responses in Making Decisions. **Brain Sciences**, v. 11, n. 2, p. 243-253, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3425/11/2/243>. Acesso em: 20 jun 2022.

FREITAS, G. B. L. **Endocrinologia e Imunologia**. v. 1, Irati: Pasteur, 2021. 546 p.

Disponível em: <https://editorapasteur.com.br/wp-content/uploads/2021/07/EBOOK-ENDOCRINOLOGIA-E-IMUNOLOGIA-vaxs0w.pdf>. Acesso em: 10 out 2021.

FRIEDMANN, A. A. **Diagnóstico diferencial no eletrocardiograma**. 2 ed. São Paulo: Manole, 2011. 302 p.

GAMELIN, F. X.; BERTHOIN, S.; BOSQUET, L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R interval sat rest. **MedScicine Sports Exercise**, v. 38, n. 5, p. 887-93, 2006. Disponível em: <https://lilloa.univ-lille.fr/handle/20.500.12210/16687>. Acesso em: 20 jun 2022.

GARROW, J.; WEBSTER, J. Quetelet index ( $W/H^2$ ) as a measure of fatness. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 9, n. 2, p. 147-153, 1985. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/4030199>. Acesso em: 20 jun 2022.

GILES, D.; DRAPER, N.; NEIL, W. Validity of the Polar V800 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. **European journal of applied physiology**, v. 116, n. 3, p. 563-571, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00421-015-3303-9>. Acesso em: 20 jun 2022.

GOLDBERGER, A. **Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach**. 7 ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006. 289 p.

GOMES, B. F. **Avaliação do risco de morte através da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca**. 2019. 74 p. Tese (Doutorado)\_ Engenharia Biomédica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: [http://www.peb.ufrj.br/teses/Tese0323\\_2019\\_06\\_26.pdf](http://www.peb.ufrj.br/teses/Tese0323_2019_06_26.pdf). Acesso em: 20 jun 2022.

GUIMARÃES, J. M. M. *et al.* Paradigmas e trajetórias tecnológicas em saúde: desafios da inovação no cuidado da diabetes. **Saúde em Debate**, v. 42, p. 218-232, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/dZsJwKHSFzgKTCCdLMLFkGs/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 20 jun 2022.

GUO, H.; MA, J.; LI, Z. Active Semi-supervised K-Means *Clustering* Based on Silhouette Coefficient. *In: International Conference on Intelligent and Interactive Systems and Applications*. Springer, Cham, p. 202-209, 2018. Disponível em: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-02804-6\\_27](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-02804-6_27). Acesso em: 20 jun 2022.

GUYTON, A. C. **Basic neuroscience: anatomy and physiology**. Philadelphia: Saunders, 1991. 400 p.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 14 ed. São Paulo: Guanabara Koogan. 2021. 1120 p.

HALIM, M.; HALIM, A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes *mellitus* (type 2 diabetes). **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 2, p. 1165-1172, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S187140211930013X>. Acesso em: 20 jun 2022.

HALL, J. E. **Guyton and Hall textbook of medical physiology**. 13 ed. Amsterdã: Elsevier HealthSciences, 2015. 1264 p.

HASKELL, W. L. *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Circulation**, v. 116, n. 9, p. 1081, 2007. Disponível em:

[https://scholarcommons.sc.edu/sph\\_physical\\_activity\\_public\\_health\\_facpub/119/?utmsour](https://scholarcommons.sc.edu/sph_physical_activity_public_health_facpub/119/?utmsour). Acesso em: 20 jun 2022.

HERNÁNDEZ, H. C. La depresión mayor en la diabetes: mecanismos fisiopatológicos y su impacto sobre las conductas de autocuidado em las personas que viven com diabetes.

**Entretextos**, v. 32, n.11, p. 5316, 2019. Disponível em:

<https://revistasacademicas.iberoleon.mx/index.php/entretextos/article/view/132>. Acesso em: 20 jun 2022.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 9 ed. North America: SuviKaruranga, 2019. 176 p. Disponível em: [https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133351\\_IDFATLAS9e-final-web.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf). Acesso em: 10 apr 2021.

JESUS, T. M. R. S. *et al.* Tratamento Medicamentoso e as Dificuldades para sua Adesão de Diabéticos em um Serviço de Saúde na Amazônia Brasileira. *In: Congresso Internacional de Enfermagem, Universidade Tiradentes*, p. 1-3, 2017. Disponível em:

<file:///C:/Users/Daianne/Downloads/5509-22084-1-PB.pdf>. Acesso em: 20 jun 2022.

JIN, B. *et al.* Defining and characterizing the critical transition state prior to the type 2 diabetes disease. **PLoS One**, v. 12, p. e0180937, 2017. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0180937>. Acesso em: 20 jun 2022.

KAISER, A. B.; ZHANG, N.; VAN DER PLUIJM, W. Global prevalence of type 2 diabetes over the next ten years (2018-2028). **American Diabetes Association**, v. 67, n. 1, 2018. 94 p. Disponível em: [https://diabetesjournals.org/diabetes/article/67/Supplement\\_1/202-LB/55092](https://diabetesjournals.org/diabetes/article/67/Supplement_1/202-LB/55092). Acesso em: 20 jun 2022.

KAUFMAN, D. **A inteligência artificial irá suplantará a inteligência humana?**. São Paulo: Estação das letras e cores, 2018. Disponível em: [https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=Fh-](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=Fh-WDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT5&dq=A+intelig%C3%Aancia+artificial+ir%C3%A1+suplantar+a+intelig%C3%Aancia+humana%3F.&ots=ovSOJkA844&sig=iFnQ7h71CTSoX1pheAxq0OC9s_0#v=onepage&q=A%20intelig%C3%Aancia%20artificial%20ir%C3%A1%20suplantar%20a%20intelig%C3%Aancia%20humana%3F.&f=false)

[WDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT5&dq=A+intelig%C3%Aancia+artificial+ir%C3%A1+suplantar+a+intelig%C3%Aancia+humana%3F.&ots=ovSOJkA844&sig=iFnQ7h71CTSoX1pheAxq0OC9s\\_0#v=onepage&q=A%20intelig%C3%Aancia%20artificial%20ir%C3%A1%20suplantar%20a%20intelig%C3%Aancia%20humana%3F.&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=Fh-WDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT5&dq=A+intelig%C3%Aancia+artificial+ir%C3%A1+suplantar+a+intelig%C3%Aancia+humana%3F.&ots=ovSOJkA844&sig=iFnQ7h71CTSoX1pheAxq0OC9s_0#v=onepage&q=A%20intelig%C3%Aancia%20artificial%20ir%C3%A1%20suplantar%20a%20intelig%C3%Aancia%20humana%3F.&f=false). Acesso em: 20 jun 2022.

KIDNEY DISEASE OUTCOME QUALITY INITIATIVE. K/DOQI clinical KHALEDIFAR, A. *et al.* Association of corrected QT and QT dispersion with echocardiographic and laboratory findings in uremic patients under chronic hemodialysis.

**Journal of cardiovascular echography**, v. 24, n. 3, p. 78-90, 2014. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5353447/>. Acesso em: 20 jun 2022.

LANTIERI, L. C.; BERTOLETTI, J. C. **Interpretação Eletrocardiográfica Adulta e Pediátrica**. Porto Alegre: Artmed, 2007. 95 p. Disponível em:

[https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=XvryX9-](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=XvryX9-GiIC&oi=fnd&pg=PA10&dq=Interpreta%C3%A7%C3%A3o+Eletrocardiogr%C3%A1fica)

[\\_GiIC&oi=fnd&pg=PA10&dq=Interpreta%C3%A7%C3%A3o+Eletrocardiogr%C3%A1fica](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=XvryX9-GiIC&oi=fnd&pg=PA10&dq=Interpreta%C3%A7%C3%A3o+Eletrocardiogr%C3%A1fica)

+Adulta+e+Pedi%C3%A1trica.&ots=71fDvGm1j8&sig=q\_ieldUPq8vfnlliOar0wiItJVE#v=onepage&q=Interpreta%C3%A7%C3%A3o%20Eletrocardiogr%C3%A1fica%20Adulta%20e%20Pedi%C3%A1trica.&f=false. Acesso em: 20 jun 2022.

LAUDANI, L. *et al.* Association between physical activity levels and physiological factors underlying mobility in young, middle-aged and older individuals living in a city district. **PLoS One**, v. 8, n. 9, p. e74227, 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0074227>. Acesso em: 20 jun 2022.

LESSEY, G.; STAVROPOULOS, K.; PAPADEMETRIOU, V. Mild to moderate chronic kidney disease and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes *mellitus*. **Vascular health and risk management**, v. 15, p. 365-373, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709811/>. Acesso em: 20 jun 2022.

LINDNER, G. *et al.* Acute hyperkalemia in the emergency department: a summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes conference. **European Journal of Emergency Medicine**, v. 27, n. 5, p. 329-337, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7448835/>. Acesso em: 20 jun 2022.

LOPES, M. P. C. *et al.* Reconhecimento de estresse via eletrocardiograma utilizando dimensionalidade reduzida e aprendizagem de máquina. **Journal of Health Informatics**, v. 12, 2021. Disponível em: <http://www.jhi-sbis.saude.ws/ojs-jhi/index.php/jhi-sbis/article/view/848>. Acesso em: 20 jun 2022.

MAMAT, A. R. *et al.* Silhouette index for determining optimal k-means *clustering* on images in different color models. **International Journal of Engineering and Technology**, v. 7, n. 2.14, p. 105-109, 2018. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Abd-Mamat/publication/325117330\\_Silhouette\\_index\\_for\\_determining\\_optimal\\_k-means\\_clustering\\_on\\_images\\_in\\_different\\_color\\_models/links/5b1df16b0f7e9b68b42c07ad/Silhouette-index-for-determining-optimal-k-means-clustering-on-images-in-different-color-models.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Abd-Mamat/publication/325117330_Silhouette_index_for_determining_optimal_k-means_clustering_on_images_in_different_color_models/links/5b1df16b0f7e9b68b42c07ad/Silhouette-index-for-determining-optimal-k-means-clustering-on-images-in-different-color-models.pdf). Acesso em: 20 jun 2022.

MASSA, K. H. C.; DUARTE, Y. A. O.; CHIAVEGATTO FILHO, A. D. P. Análise da prevalência de doenças cardiovasculares e fatores associados em idosos, 2000-2010. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 105-114, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/9mjfHq4BdxPZgdPLNq9x5Rw/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 20 jun 2022.

MATERKO, W.; NEVES, C. E. B.; SANTOS, E. L. Modelo de predição de uma repetição máxima (1RM) baseado nas características antropométricas de homens e mulheres. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, p. 27-32, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/nVf4smc7FW3hJpNDvVTTwDx/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 20 jun 2022.

MATERKO, W. *et al.* Accuracy of the WHO's body mass index cut-off points to measure gender-and age-specific obesity in middle-aged adults living in the city of Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Public Health Research**, v. 6, n. 2, p. 108-112, 2017. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.4081/jphr.2017.904>. Acesso em: 20 jun 2022.

MATERKO, W. Stratification of the level of aerobic fitness based on heart rate variability parameters in adult males at rest. **Motricidade**, v. 14, n. 1, p. 51-57, 2018a. Disponível em: <https://revistas.rcaap.pt/motricidade/article/view/12074>. Acesso em: 20 jun 2022.

MATERKO, W. Stratification Fitness Aerobic Based on Heart Rate Variability during Rest by Principal Component Analysis and K-means Clustering. **Journal of Exercise Physiology Online**, v. 21, n. 1, p. 91-101, 2018b. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Wollner-Materko/publication/323257661\\_Stratification\\_fitness\\_aerobic\\_based\\_on\\_heart\\_rate\\_variability\\_during\\_rest\\_by\\_principal\\_component\\_analysis\\_and\\_K-means\\_clustering/links/5d03f699458515b055d29a13/Stratification-fitness-aerobic-based-on-heart-rate-variability-during-rest-by-principal-component-analysis-and-K-means-clustering.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Wollner-Materko/publication/323257661_Stratification_fitness_aerobic_based_on_heart_rate_variability_during_rest_by_principal_component_analysis_and_K-means_clustering/links/5d03f699458515b055d29a13/Stratification-fitness-aerobic-based-on-heart-rate-variability-during-rest-by-principal-component-analysis-and-K-means-clustering.pdf). Acesso em: 20 jun 2022.

MATERKO, W. *et al.* Maximum Oxygen Uptake Prediction Model Based on Heart Rate Variability Parameters for Young Healthy Adult Males at Rest. **Open Access Biostatistics & Bioinformatics**, v. 2, n. 2, p. 1-7, 2018c. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Wollner-Materko/publication/333868724\\_Maximum\\_Oxygen\\_Uptake\\_Prediction\\_Model\\_Based\\_on\\_Heart\\_Rate\\_Variability\\_Parameters\\_for\\_Young\\_Healthy\\_Adult\\_Males\\_at\\_Rest/links/5d0a183e458515ea1a70c07d/Maximum-Oxygen-Uptake-Prediction-Model-Based-on-Heart-Rate-Variability-Parameters-for-Young-Healthy-Adult-Males-at-Rest.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Wollner-Materko/publication/333868724_Maximum_Oxygen_Uptake_Prediction_Model_Based_on_Heart_Rate_Variability_Parameters_for_Young_Healthy_Adult_Males_at_Rest/links/5d0a183e458515ea1a70c07d/Maximum-Oxygen-Uptake-Prediction-Model-Based-on-Heart-Rate-Variability-Parameters-for-Young-Healthy-Adult-Males-at-Rest.pdf). Acesso em: 20 jun 2022.

MATERKO, W.; FERNANDES, F. F.; PENA, F. P. S. Stratification of the Type 2 Diabetes *Mellitus* Based on Heart Rate Variability Parameters in Elderly Women at Rest. **Journal of Biomedical Engineering and Medical Imaging**, v. 7, n.3, p. 1-8, 2020. Disponível em: <https://journals.scholarpublishing.org/index.php/JBEMi/article/view/8369>. Acesso em: 20 jun 2022.

MATERKO, W. *et al.* Deceleration capacity index for type 2 diabetes *mellitus* classification using support vector machines in elderly women. **International Journal of Development Research**, v.11, n. 4, p. 45963-45966, 2021. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Wollner-Materko/publication/351351076\\_DECELERATION\\_CAPACITY\\_INDEX\\_FOR\\_TYPE\\_2\\_DIABETES\\_MELLITUS\\_CLASSIFICATION\\_USING\\_SUPPORT\\_VECTOR\\_MACHINES\\_IN\\_ELDERLY\\_WOMEN/links/6092d8c592851c490fbbac8a/DECELERATION-CAPACITY-INDEX-FOR-TYPE-2-DIABETES-MELLITUS-CLASSIFICATION-USING-SUPPORT-VECTOR-MACHINES-IN-ELDERLY-WOMEN.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Wollner-Materko/publication/351351076_DECELERATION_CAPACITY_INDEX_FOR_TYPE_2_DIABETES_MELLITUS_CLASSIFICATION_USING_SUPPORT_VECTOR_MACHINES_IN_ELDERLY_WOMEN/links/6092d8c592851c490fbbac8a/DECELERATION-CAPACITY-INDEX-FOR-TYPE-2-DIABETES-MELLITUS-CLASSIFICATION-USING-SUPPORT-VECTOR-MACHINES-IN-ELDERLY-WOMEN.pdf). Acesso em: 20 jun 2022.

MATERKO, W. *et al.* Evaluation on heart rate variability parameters in elderly with type 2 diabetes *mellitus* using principal component analysis. **Gazzetta Medica Italiana Archivio Per Le Scienze Mediche**, 2022. No prelo.

MARTINEZ, P. F.; OKOSHI, M. P. Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com diabetes e hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, p. 73-74, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/KNkRnFmZmVDdyYvVJwcL6Tf/?lang=pt>. Acesso em: 20 jun 2022.

MEGDA, L. F. *et al.* Immediate effect of foot reflexology in patients with diabetic neuropathy-Randomized Clinical Trial. **Revista Neurociências**, v. 28, p. 1-22, 2020.

Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/10444>. Acesso em: 20 jun 2022.

MECHANICK, J. I. *et al.* Dysglycemia-based chronic disease: an American Association of Clinical Endocrinologists position statement. **Endocrine Practice**, v. 24, n. 11, p. 995-1011, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1530891X20354719>. Acesso em: 20 jun 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diabetes *Mellitus*. Brasília: **Cadernos de atenção básica**, n. 18, 2006. 64 p. Disponível em: [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes\\_mellitus.PDF](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus.PDF). Acesso em: 01 jan. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigitel Brasil 2017**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2017. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 130 p. Disponível em: [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2017\\_vigilancia\\_fatores\\_riscos.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf). Acesso em: 20 jun 2022.

MOFFA, P. J.; SANCHES, P. C. **Eletrocardiograma normal e patológico**. 7 ed. São Paulo: Roca, 2001. 423 p.

MORAES, O. A. **Infarto agudo do miocárdio em modelos de polimorfismo da enzima conversora de angiotensina**. 2018. 162 p. Tese (Doutorado)\_Ciencias, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2018. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5131/tde-16042019-154305/en.php>. Acesso em: 20 jun 2022.

MOTTL, A. K. *et al.* Long-term effects of intensive glycemc and blood pressure control and fenofibrate use on kidney outcomes. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 13, n. 11, p. 1693-1702, 2018. Disponível em: [https://cjasn.asnjournals.org/content/13/11/1693?utm\\_source=TrendMD&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=Clin\\_J\\_Am\\_Soc\\_Nephrol\\_TrendMD\\_0](https://cjasn.asnjournals.org/content/13/11/1693?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Clin_J_Am_Soc_Nephrol_TrendMD_0). Acesso em: 20 jun 2022.

MOURA-TONELLO, S. C. G. *et al.* Cardiovascular variability analysis and baroreflex estimation in patients with type 2 diabetes in absence of any manifest neuropathy. **PloS one**, v. 11, n. 3, p. e0148903, 2016. Disponível em: <https://123dok.org/document/dy4p7x0y-cardiovascular-variability-analysis-baroreflex-estimation-patients-diabetes-neuropathy.html>. Acesso em: 20 jun 2022.

MUÑOZ, V. R. *et al.* Exercise increases Rho-kinase activity and insulin signaling in skeletal muscle. **Journal of Cellular Physiology**, v. 233, n. 6, p. 4791-4800, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcp.26278>. Acesso em: 20 jun 2022.

NETO, V. G. C.; MONTEIRO, E. R.; PALMA, A. Associação entre os polimorfismos da enzima conversora da angiotensina e o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis: Uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. e53810616100-e53810616100, 2021. Disponível em:

<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/16100>. Acesso em: 20 jun 2022.

OGUNTIBEJU, O. O. Type 2 diabetes *mellitus*, oxidative stress and inflammation: examining the links. **International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology**, v. 11, n. 3, p. 45-63, 2019. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628012/>. Acesso em: 20 jun 2022.

OLIVEIRA, A. P. F.; SILVA, J. G. A.; MONTES, A. P. P. B. G. Sistema nervoso autônomo e variabilidade da frequência cardíaca. **Revista Carioca de Educação Física**, v. 13, n. 1, p. 1-9, 2018. Disponível em: <https://revistacarioca.emnuvens.com.br/revistacarioca/article/view/68>. Acesso em: 20 jun 2022.

OLIVEIRA, C. L. *et al.* Captação da pulsação e análise da variabilidade da frequência cardíaca com FPGA. **Revista Tecnológica da Universidade Santa Úrsula**, v. 4, n. 2, p. 97-107, 2021. Disponível em: <http://revistas.icesp.br/index.php/TEC-USU/article/view/1704>. Acesso em: 20 jun 2022.

OLIVEIRA, J. S. *et al.* Heart rate variability based on risk stratification for type 2 diabetes *mellitus*. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 15, n. 2, p. 141-147, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/9B3yR45ngRmVdvHQR7pyDwF/abstract/?lang=en>. Acesso em: 20 jun 2022.

PASSOS, R. P.; VILELA, G. B. Artificial intelligence in the health sciences. **Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida**, v. 10, n. 1, 2018. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/322537956\\_INTELIGENCIA\\_ARTIFICIAL\\_NAS\\_CIENCIAS\\_DA\\_SAUDE](https://www.researchgate.net/publication/322537956_INTELIGENCIA_ARTIFICIAL_NAS_CIENCIAS_DA_SAUDE). Acesso em: 20 jun 2022.

PEDROSA, R. C. Mecanismo causante de Acidente Vascular Cerebral Embólico na Cardiopatia Chagásica Crônica: Disfunção Autonômica, uma Hipótese de Trabalho. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, v. 115, n. 6, p. 1080-1081, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/nTpcrzvN4mQnp63XGWdrJjc/?lang=pt>. Acesso em: 20 jun 2022.

PINO-ORTEGA, J. *et al.* Level of agreement between sPRO and Kubios software in the analysis of RR intervals obtained by a chest strap. **Journal of Sports Engineering and Technology**, v.7, n.8, p. 17, 2021. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/17543371211031145>. Acesso em: 20 jun 2022.

PINHO, L. *et al.* Hipertensão e dislipidemia em pacientes diabetes *mellitus* tipo 2: uma revisão integrativa. **Revista Norte Mineira de Enfermagem**, v. 4, n. 1, p. 87-10, 2015. Disponível em: <http://www.renome.unimontes.br/antigo/index.php/renome/article/view/89>. Acesso em: 20 jun 2022.

PLETSCH, A. H. M. *et al.* Análise dos índices espectrais da variabilidade da frequência cardíaca durante a mudança postural de idosos hipertensos. **Journal of Health Sciences**, v. 20, n. 2, p. 146-150, 2018. Disponível em: <https://revista.pgskroton.com/index.php/JHealthSci/article/view/6399>. Acesso em: 20 jun 2022.

POP-BUSUI, R. *et al.* Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes

Association. **Diabetes care**, v. 40, n. 1, p. 136-154, 2017. Disponível em: [https://care.diabetesjournals.org/content/40/1/136.abstract?utm\\_source=TrendMD&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=Diabetes\\_Care\\_TrendMD\\_0](https://care.diabetesjournals.org/content/40/1/136.abstract?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Diabetes_Care_TrendMD_0). Acesso em: 20 jun 2022.

PORTO, E. F. *et al.* Estilo de vida e suas relações com hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus*. **Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde**, v. 7, n. 1, p. 361-373, 2018. Disponível em: <https://45.238.172.12/index.php/ries/article/view/1235>. Acesso em: 20 jun 2022.

RUOSPO, M. *et al.* Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2017. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010137.pub2/abstract>. Acesso em: 20 jun 2022.

SHARMA, D. *et al.* Kaempferol attenuates diabetic nephropathy by inhibiting RhoA/Rho-kinase mediated inflammatory signalling. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 1610-1619, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218352053>. Acesso em: 20 jun 2022.

SAMPAIO, J. L. S. *et al.* Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com dor lombar: uma revisão sistemática. **ConScientia e Saúde**, v. 17, n. 2, p. 219-229, 2018. Disponível em: <https://www.redalyc.org/journal/929/92957928015/92957928015.pdf>. Acesso em: 20 jun 2022.

SANTULLI, G. Editorial: Cardiovascular Disease and Diabetes. **Frontiers in endocrinology**, v. 16, n. 10, p. 314-322, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6532021/>. Acesso em: 20 jun 2022.

SCHMID, H.; NEUMANN, C.; BRUGNARA, L. O diabetes melito e a desnervação dos membros inferiores: a visão do diabetólogo. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 2, n. 1, p. 37-48, 2020. Disponível em: <http://www.jvb.periodikos.com.br/article/5e220c100e8825f97f6d0101/pdf/jvb-2-1-37.pdf>. Acesso em: 20 jun 2022.

SILVA, A. K. F. *et al.* Sensitivity, specificity and predictive value of heart rate variability indices in type 1 diabetes *mellitus*. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 108, n. 3, p. 255-262, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/NCt9kKQNG94Srt6yMxQxCjt/?lang=en&format=html>. Acesso em: 20 jun 2022.

SILVA, E. C. *et al.* Hypertension prevalence and associated factors in men and women living in cities of the Legal Amazon. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, n. 1, p. 38-51, 2016. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rbepid/2016.v19n1/38-51/en/>. Acesso em: 20 jun 2022.

SILVA, R. R. *et al.* Avaliação dos fatores de risco e diagnóstico para neuropatia autonômica cardíaca em pessoas diabéticas. **Global Academic Nursing Journal**, v. 2, n. Spe. 3, p. e164-e164, 2021. Disponível em: <https://www.globalacademicnursing.com/index.php/globacadnurs/article/view/163> Acesso

em: 20 jun 2022.

SILVA, H. T. A. F.; RODRIGUES, I. K. S.; MELO, M. C. S. V. Efeitos da fisioterapia aquática no índice glicêmico, frequência cardíaca e pressão arterial em mulheres portadoras de diabetes *mellitus* tipo 2: estudo antes e depois. **Revista Eletrônica da Estácio Recife**, p. 1-8, 2019. Disponível em: <https://reer.emnuvens.com.br/reer/article/view/308>. Acesso em: 20 jun 2022.

SINAGA, K. P.; YANG, M. S. Unsupervised K-means *clustering* algorithm. **IEEE Access**, v. 8, p. 80716-80727, 2020. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9072123/>. Acesso em: 20 jun 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diabetes**. 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/noticias/690-no-brasil-ha-mais-de-16-5-milhoes-de-pessoas-com-a-doenca-e-metade-desconhece-o-diagnostico>. Acesso em: 01 jan. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes: Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. São Paulo: Clannad, 2017. 383 p. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes: Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. São Paulo: Clannad, 2021. 491 p. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>. Acesso em: 10 out. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, n. 4, p. 1-23, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27096665/>. Acesso em: 11 out. 2021.

SOUSA, B. F.; OLIVEIRA R., M. C. Diabetes *Mellitus*: como fator de risco para doenças cardiovasculares. **Revista dos Trabalhos de Iniciação Científica da UNICAMP**, n. 26, p.1, 2018. Disponível em: <https://econtents.bc.unicamp.br/eventos/index.php/pibic/article/view/43>. Acesso em: 20 jun 2022.

SURAWICZ, B.; KNILANS, T. K. **Chou's electrocardiography in clinical practice**. Philadelphia: Elsevier, 6 ed., 2008. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=EMH82LTrZI8C&oi=fnd&pg=PP1&dq=Chou%20%99s+electrocardiography+in+clinical+practice.&ots=3MMFiK6Gn5&sig=Kj9Q0A-Bbo3h74JoB7kfZ4ula1c#v=onepage&q=Chou%20%99s%20electrocardiography%20in%20clinical%20practice.&f=false>. Acesso em: 20 jun 2022.

TASK FORCE. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043-64, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8598068>. Acesso em: 20 jun 2022.

TEIXEIRA, D. A. **Fisiologia Humana: núcleo de investigação científica e extensão**. Minas Gerais: Teófilo Otoni, 2021, p. 73. Disponível em: <https://unipacto.com.br/storage/gallery/files/nice/livros/FISIOLOGIA%20HUMANA%20EB>

OOK%20-%20978-65-992205-4-8.pdf. Acesso em: 20 jun 2022.

TOKODI, M. *et al.* Machine learning-based mortality prediction of patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the SEMMELWEIS-CRT score. **European heart journal**, v. 41, n. 18, p. 1747-1756, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/41/18/1747/5700446>. Acesso em: 20 jun 2022.

TSITOGLOU, K. I.; KOUTEDAKIS, Y.; DINAS, P. C. Validation of the Polar RS800CX for assessing heart rate variability during rest, moderate cycling and post-exercise recovery. **F1000Research**, v. 7, n. 1501, p. 1501-1508, 2018. Disponível em: <https://f1000research.com/articles/7-1501>. Acesso em: 20 jun 2022.

VALLI, M. Análise de *cluster*. **Augusto Guzzo Revista Acadêmica**, n. 4, p. 77-87, 2002. Disponível em: [http://www.fics.edu.br/index.php/augusto\\_guzzo/article/view/107](http://www.fics.edu.br/index.php/augusto_guzzo/article/view/107). Acesso em: 20 jun 2022.

VASCONCELOS, E. S. *et al.* Método alternativo para análise de agrupamento. **Pesquisa agropecuária brasileira**, v. 42, p. 1421-1428, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pab/a/kXhz6GNbYn68bNqPbf85znR/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 20 jun 2022.

WANG, X. *et al.* Value of Heart Rate Deceleration Capacity in Evaluation of Autonomic Nervous Functions in Type 2 Diabetes. **Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan: JCPSP**, v. 30, n. 9, p. 992-993, 2020. Disponível em: <https://jcpsp.pk/article-detail/value-of-heart-rate-deceleration-capacity-in-evaluation-of-autonomic-nervous-functions-in-type-2-diabetes>. Acesso em: 20 jun 2022.

WANG, F. *et al.* An analysis of the application of simplified silhouette to the evaluation of k-means clustering validity. *In: International Conference on Machine Learning and Data Mining in Pattern Recognition*. Springer, Cham, p. 291-305, 2017. Disponível em: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-62416-7\\_21](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-62416-7_21). Acesso em: 20 jun 2022.

WEHRWEIN, E. A.; ORER, H. S.; BARMAN, S. M. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. **Comprehensive Physiology**, v. 6, n. 3, p. 1239-1278, 2016. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Hakan-S-Orer/publication/303959215\\_Overview\\_of\\_the\\_Anatomy\\_Physiology\\_and\\_Pharmacology\\_of\\_the\\_Autonomic\\_Nervous\\_System/links/576a8e1b08ae5b9a62b3722b/Overview-of-the-Anatomy-Physiology-and-Pharmacology-of-the-Autonomic-Nervous-System.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Hakan-S-Orer/publication/303959215_Overview_of_the_Anatomy_Physiology_and_Pharmacology_of_the_Autonomic_Nervous_System/links/576a8e1b08ae5b9a62b3722b/Overview-of-the-Anatomy-Physiology-and-Pharmacology-of-the-Autonomic-Nervous-System.pdf). Acesso em: 20 jun 2022.

YOO, J. H. *et al.* Association between continuous glucose monitoring-derived time in range, other core metrics, and albuminuria in type 2 diabetes. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 22, n. 10, p. 768-776, 2020. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/dia.2019.0499>. Acesso em: 20 jun 2022.

ZAIDI, A. S. *et al.* Effect of Duration of Diabetes on Heart Rate Variability in Type 2 Diabetes Mellitus. **International Journal of Current Research and Review**, v. 10, n. 6, p. 37-42, 2018. Disponível em: <https://www.dl.begellhouse.com/journals/4b27cbfc562e21b8,04861d967a3023a7,2fb355350ca592a8.html>. Acesso em: 20 jun 2022.

ZIEGLER, D. *et al.* Differential associations of lower cardiac vagal tone with insulin resistance and insulin secretion in recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes. **Metabolism**, v. 79, p. 1-9, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026049517303013>. Acesso em: 20 jun 2022.