



**Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

---

**Aracy Satoe Mautari Niwa**

**Variabilidade da Frequência Cardíaca nos  
Domínios do Tempo, da Frequência e da  
Não-Linearidade em Pacientes com  
Hiperidrose Primária Focal**

**São José do Rio Preto**  
**2016**

**Aracy Satoe Mautari Niwa**

**Variabilidade da Frequência Cardíaca nos Domínios do Tempo, da Frequência e da Não-Linearidade em Pacientes com Hiperidrose Primária Focal**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

São José do Rio Preto  
2016

Aracy, SMN

Variabilidade da Frequência Cardíaca nos Domínios do Tempo, da Frequência e da Não-Linearidade em Pacientes com Hiperidrose Primária Focal

São José do Rio Preto, 2016

67p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

1. Variabilidade da frequência cardíaca; 2. Hiperidrose Primária Focal;  
3. Sistema nervoso autônomo; 4. Métodos lineares e não-lineares.

**Aracy Satoe Mautari Niwa**

**Variabilidade da Frequência Cardíaca nos  
Domínios do Tempo, da Frequência e da Não-  
Linearidade em Pacientes com Hiperidrose  
Primária Focal**

Banca Examinadora

Tese para Obtenção do Grau de Mestre

Presidente : **Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy**

1º Examinador : **Prof. Dr. Mauricio Mota de Avelar Alchorne**

2º Examinador : **Prof. Dr. Luiz Eduardo Villaça Leão**

São José do Rio Preto, 30/09/2016

## SUMÁRIO

Dedicatória.....	iv
Agradecimento Especial.....	v
Agradecimentos .....	vi
Epígrafe.....	ix
Lista de Figuras e Tabelas.....	x
Lista de Anexos.....	xi
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	xii
Resumo.....	xvi
Abstract.....	xvii
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. JUSTIFICATIVA.....	18
1.2. OBJETIVO.....	18
2. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	19
3. RESULTADOS.....	26
4. DISCUSSÃO.....	31
5. CONCLUSÃO.....	37
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
ANEXO 1 .....	45
ANEXO 2 .....	48

## Dedicatória

**Aos meus pais** *(in memoriam)*

**Sanji e Yurico Mautari**

Querido pai, você faz parte da minha história de vida, pois com você aprendi a sonhar e a voar como um pássaro!

Sou eternamente grata a você!

Minha mãe Yuriko, você representa para mim o aconchego, o ninho que todos gostariam de ter! Você está dentro de mim, faz parte de mim!

Vocês são os amores de minha vida! Eternos e sempre presentes!

**Ao meu neto**

**Rafael**

*Com você renasci! Agora sou como você: uma outra criança!  
Feliz!*

## **Agradecimento Especial**

Ao meu orientador, **Prof. Moacir Fernandes de Godoy**

Não há palavras para expressar o quanto o senhor tem sido importante em minha vida! O amigo que com cuidado e humildade, ao acreditar em mim, me ajudou a abrir as asas e começar a voar pelo mundo do conhecimento! Graças ao senhor pude saborear ideias novas, surpreendentes, inusitadas, o que me permitiu olhar o cotidiano com uma nova forma de viver!! A organização, a condução no aprendizado e criação durante os nossos estudos ficarão guardados dentro de mim como um legado de imenso valor! Agradeço pela sua paciência, disponibilidade, respeito, capacidade, competência, profissionalismo, amor ao ensino!.. O senhor com sabedoria soube dosar os momentos de alegria com comentários inteligentes e ser ético, justo e preciso nos momentos necessários. Parabéns, professor, por ser a pessoa maravilhosa que é! Um verdadeiro Professor!!!

E muito obrigada por poder desfrutar desta oportunidade de crescimento mental, e espiritual! Que as bênçãos divinas irradiem em seu caminho Luz, Vida, Amor, Paz e Esperança!

## **Agradecimentos**

Ao Deus do meu coração, Deus da minha compreensão, agradeço a vida que me acalenta, com a Luz, Força, Fé, Esperança, Amor, para se manifestar a missão a mim confiada!

Ao meu esposo Massamiti Niwa, homem guerreiro, honesto, trabalhador, cuidador e suporte da família, atento sempre com seu palavreado de comando e carinho! Muito obrigada!

As minhas filhas Graciana e Ane Beatriz, os meus anjos da guarda, sempre atentas, incentivando, cuidando, protegendo e ensinando....

Aos meus genros Edivaldo e Alexandre, por estarem sempre presentes, o apoio de vocês foi muito importante para mim!

Ao Prof.Dr Luiz Eduardo V. Leão, Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Torácica do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina -UNIFESP, por ser um grande incentivador do meu trabalho e por sua experiência, conhecimento, permitindo-me livre acesso no ambulatório do Departamento da Cirurgia Torácica .

À Dra. Erica Rymkiewicz pelo companheirismo, amizade, ao longo de nossas atividades no Ambulatório da UNIFESP.

Ao Departamento de Cirurgia Torácica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), a secretária Suzy que me agendou os pacientes da HH e aos residentes André e Pedro, muito prestativos.

À secretária do consultório Samira Andréa de Oliveira Freitas que se empenhou em agendar os pacientes e deu assistência para que tudo transcorresse de modo tranquilo e harmonioso.

Ao grupo de pesquisa da FAMERP, Núcleo Transdisciplinar para Estudo do Caos e da Complexidade - NUTECC, filiado ao Diretório dos Grupos de Pesquisa no Brasil do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ, que apoiou no desenvolvimento deste estudo.

Aos funcionários da Pós-Graduação, Fabiana Cristina de Godoy, José Antonio Silistino e Luiz Henrique pela colaboração, atenção, solicitude em esclarecer as minhas dúvidas.

A todos os professores da Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Famerp pela sábia orientação.

Ao Professor Doutor Domingo Marcolino Braile, Coordenador Geral da Pós-Graduação, pelo carinho e exemplo de vida.

As amigas, irmãs de alma, Anali Seara, Rosicler Fátima Contim, companheiras sempre presentes, as motoristas que me conduziram a São José do Rio Preto, na maioria das vezes que precisei ir á FAMERP e nessas andanças com nossas conversas confidentes e amorosas floresceu uma amizade maior, profunda e eterna!. Minha gratidão!

Á amiga, colega da pós-graduação Carla Maria Zabon Jordan, muito querida, companheira e irmã de coração, sempre presente!

Á amiga Camila Andréia Dias de Oliveira, que de modo inteligente e prático me ajudou na digitação e formatação do trabalho. Muito obrigada amiguinha! A Silvia de Oliveira Freitas sempre solicita e amiga que me encaminhou pacientes dos postos de saúde de Fernandópolis.

Aos pacientes e voluntários aparentemente saudáveis, heróis anônimos desta minha pesquisa, sem os quais nada teria sido possível...

Por fim, mas não menos importante, agradeço a todas as pessoas que direta ou indiretamente participaram na elaboração deste trabalho e que não foram citadas por falha minha, que foram muito especiais!

## **Epígrafe**

*“Só há duas maneiras de viver a vida: a primeira é vivê-la como se os milagres não existissem. A segunda é vivê-la como se tudo fosse milagre.”*

**Albert Einstein**

**1879 – 1955**

## Lista de Figuras e Tabelas

<b>Figura1.</b>	Estrutura da Pele (Sampaio S. A. P., Rivitti E. A. Dermatologia, 2001, pag.5. Editora Arte Médicas).....	01
<b>Figura2.</b>	Inervação das glândulas sudoríparas <a href="http://www.clinicaleger.com.br/images/hiperidrose-4.jpg">http://www.clinicaleger.com.br/images/hiperidrose-4.jpg</a> .....	07
<b>Figura3.</b>	Hiperidrose axilar paciente ELS (fem. 36 anos), identificada pelo teste de Minor (19/03/2014).....	28
<b>Figura4.</b>	Hiperidrose axilar paciente CLS (fem. 34 anos), identificada pelo teste de Minor (19/03/2014).....	28
<b>Figura5.</b>	Hiperidrose plantar paciente RVS (masc. 21 anos), identificada pelo teste de Minor (19/03/2014).....	29
<b>Figura6.</b>	Hiperidrose palmar paciente FHMV (masc. 18 anos), identificada pelo teste de Minor (16/05/2014).....	29
<b>Figura 7.</b>	Hiperidrose plantar paciente FHMV (masc. 18 anos), identificada pelo teste de Minor (16/05/2014).....	30

**Lista de Anexos**

<b>Anexo1.</b> Parecer Nro. 347.477 de 13 de agosto de 2013.....	45
<b>Anexo2.</b> Termo de consentimiento libre esclarecido.....	48

## Lista de Abreviaturas e Símbolos

%	porcentagem
[Ca <sup>++</sup> ]	concentração de cálcio
[Cl <sup>-</sup> ]	concentração de cloro
[K <sup>+</sup> ]	concentração de potássio
[Na <sup>+</sup> ]	concentração de sódio
$\alpha_1$	expoente de escala fractal de curto prazo
$\alpha_2$	expoente de escala fractal de longo prazo
ACh	acetilcolina
-ApEn	entropia aproximada
ANS	autonomic nervous system
A $\delta$	fibras mielinizadas de condução rápida tipo A delta
BTX-A	toxina botulínica tipo A
CGRP	peptídeo relacionado ao gene calcitonina
Cl	cloro
Cm <sup>2</sup>	centímetro quadrado
DFA	análise de flutuações depuradas de tendências
et al	e outros
etc	Etcetera
FAMERP	Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto
FDA	Food And Drug Administration
g	gramas
g/m <sup>2</sup> /h	gramas por metro quadrado por hora
GP	gráfico de Poincaré
GR	gráfico de recorrência
HF	Alta frequência (high frequency)
HH	hiperidrose
HHP	hiperidrose primaria
HHPF	hiperidrose primaria focal
HHS	hiperidrose secundaria
HidroQOL	Hyperidroses quality of life index

HDSS	Hyperidrose Disease Severity Scale
HRV	Heart Rate Variability (variabilidade do intervalo RR)
HRVtri	Índice Triangular
Hz	Hertz
IMC	índice de massa corpórea
$I_{\min}$	menor tamanho para uma linha ser considerada uma diagonal
iRR	Intervalo entre dois batimentos cardíacos consecutivos
KCl	cloreto de potássio
L2	segunda vértebra lombar
LF	Baixa frequência (lowfrequency)
lineMax	comprimento Máximo das linhas diagonais
LineMean	comprimento médio da linha diagonal
$M_3$	muscarínico tipo 3
$m^2$	metro quadrado
MG	miligramas
$Mg^{+2}$	magnésio
mL	mililitros
mm	milímetro
min	minuto
MS	milissegundos
$Na^+$	sódio
NaCl	cloreto de sódio
Nd:YAG	dispositivo de emissão <u>laser</u> de estado sólido que possui óxido de <u>itrio</u> e <u>alumínio</u> cristalino ( <i>neodymium-doped yttrium aluminium garnet</i> )
NRO	número
°C	graus Celsius
Pag	página
pH	potencial de hidrogênio
pNN50	Proporção resultante da divisão da quantidade de diferenças de intervalo entre batimentos normais

	sucessivos superior a 50 milissegundos pela quantidade de intervalos entre batimentos normais sucessivos
PTEA	perda transepidermica de água
RP	recurrenceplots
RR	duas ondas R consecutivas
RR	taxa de recorrência (recurrence rate)
RMSSD	Raiz quadrada da diferença quadrática média de intervalos sucessivos entre batimentos normais
ROS	espécies oxigênio reativo (reactive oxigênio species)
SampEn	entropia amostral de Shannon
SC	Santa Catarina
SD1	Desvio-padrão da perpendicular à linha de identidade no gráfico de Poincaré (variabilidade instantânea do intervalo RR)
SD2	Desvio-padrão da linha de identidade no gráfico de Poincaré (variabilidade contínua)
SDANN	Desvio-padrão do intervalo médio entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos em curto período (geralmente 5 minutos)
SDNN	Desvio-padrão de todos os intervalos entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos
SDNNi	media do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 m, expresso em ms
ShanEnt	entropia de Shannon
SNA	sistema nervoso autônomo
SNC	sistema nervoso central
SNP	sistema nervoso parassimpático
SNS	sistema nervoso simpático
T1	primeira vértebra torácica
TEWL	Trans Epidermal Water Loss
ug	micrograma
USA	Estados Unidos da América

VFC	variabilidade da frequência cardíaca
VIP	peptídeo vasoativo intestinal
VLF	Muito baixa frequência
$\alpha$	alfa

## Resumo

**Introdução:** A pele humana corresponde a 15% do peso total do corpo e tem como função vital promover a homeostasia do organismo por meio da termorregulação, controle hemodinâmico, produção e excreção de metabolitos. Hiperidrose (HH) é a condição patológica na qual a produção do suor pelas glândulas sudoríparas está aumentada além das necessidades fisiológicas normais do organismo requerida para manter a termo homeostasia. A fisiopatologia da hiperidrose primária focal (HHPF) permanece pouco compreendida apesar de sugerir a ocorrência de hiperatividade do sistema nervoso simpático. **Objetivo:** investigar as funções do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), em pacientes com HHPF comparativamente a um grupo controle, aparentemente saudável, pareado por gênero, idade e índice de massa corporal, utilizando a análise da VFC nos domínios do tempo, da frequência e da não linearidade. **Material e Método:** 34 pacientes portadores de Hiperidrose Primária Focal, e o grupo controle de 34 indivíduos, foram submetidos à análise da VFC nos domínios do tempo, da frequência e da não linearidade e os resultados foram comparados. **Resultados:** os parâmetros da VFC incluindo RR médio, SDNN, RMSSD, PNN50, baixa frequência (LF) e alta frequência (HF), não evidenciaram qualquer diferença entre os dois grupos. O mesmo ocorreu no domínio não linear, nos parâmetros SD1, SD2, ApEn, RP\_Lmean e %REC. **Conclusão:** os achados sugerem que a Hiperidrose Primária Focal do ponto de vista fisiopatológico, pode ser devida ao comprometimento periférico do sistema nervoso simpático (nível glandular ou de terminações nervosas) já que não houve diferença entre os grupos estudados. Estudos mais específicos deverão ajudar na elucidação do problema.

**Descritores:** Hiperidrose Primária Focal, Variabilidade da Frequência Cardíaca, Sistema Nervoso Autônomo.

## Abstract

**Introduction:** The human skin is 15% of the total body weight and has a vital function to promote the homeostasis of the organism by means of thermoregulation, hemodynamic control, production and excretion of metabolites. Hyperhidrosis (HH) is a pathological condition in which sweat production by the sweat glands is increased beyond the normal physiological needs of the body required to maintain thermo homeostasis. The pathophysiology of Focal Primary Hyperhidrosis (HHPF) remains poorly understood despite suggesting evidence of the occurrence of hyperactivity of the sympathetic nervous system.

**Objective:** To investigate the functions of the Autonomic Nervous System (ANS), in patients with HHPF compared to a control group, apparently healthy, matched by gender, age and body mass index, using the HRV analysis in the time domain, frequency and nonlinearity.

**Material and Methods:** 34 patients with primary hyperhidrosis focal, and the control group of 34 subjects were submitted to analysis of HRV in the time domain, frequency and non-linearity and the results were compared.

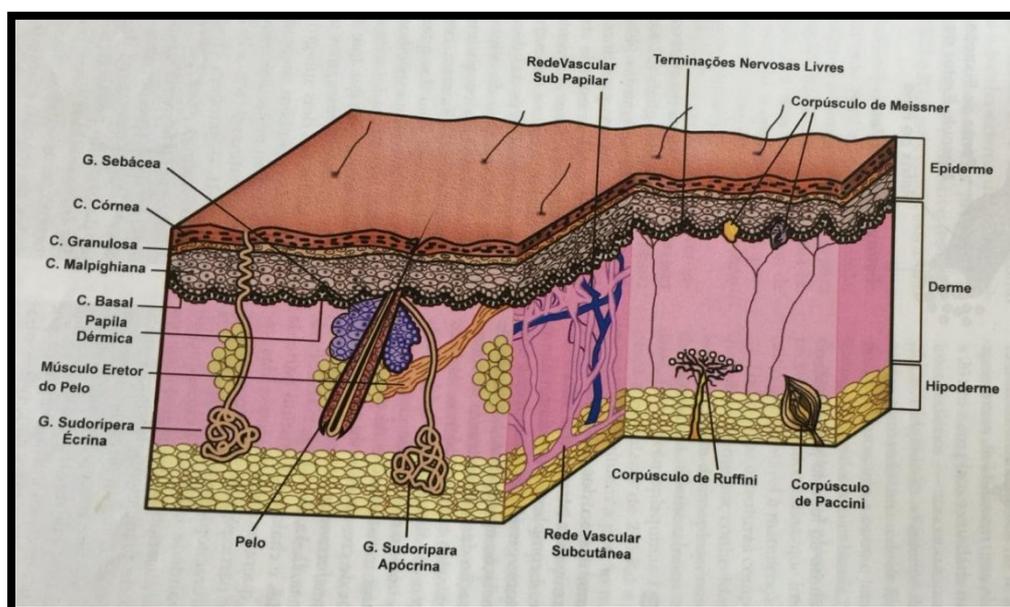
**Results:** HRV parameters including mean RR, SDNN, RMSSD, PNN50, low frequency (LF) and high frequency (HF), did not show any difference between the two groups. The same occurred in the nonlinear domain, the SD1 parameters, SD2, ApEn, RP\_Lmean% and REC. **Conclusion:** The findings suggest that the pathophysiology of the Focal Primary Hyperhidrosis , may be due to the peripheral involvement of the sympathetic nervous system (glandular level or nerve endings) since there was no difference between groups. More specific studies should help to elucidate the problem.

**Keywords:** Hyperhidrosis Primary Focal, Heart Rate Variability, Autonomic Nervous System.

## 1. INTRODUÇÃO

A pele humana é o órgão que tem por função delimitar e proteger o corpo como se fosse um manto de revestimento, permitindo ampla interação com o meio ambiente. É considerada uma estrutura complexa de tecidos que se inter-relacionam permitindo que se adaptem e trabalhem de modo harmonioso.

Corresponde a 15% do peso total do corpo e caracteriza-se pela flexibilidade, resistência, e grande capacidade de renovação e regeneração além de uma boa impermeabilidade. Mas sua função primordial e vital é promover a homeostasia do organismo por meio da termorregulação, controle hemodinâmico, produção e excreção de metabólitos. Outras funções importantes são de natureza sensorial (sistema nervoso da derme), defesa contra agressões físicas, químicas e biológicas. Participa da interação com todo o sistema interno, podendo refletir alterações dos órgãos internos e em decorrência de desequilíbrios psíquicos, sociais, raciais ou sexuais do indivíduo. <sup>1</sup>.



**Figura 1. Estrutura da Pele (Sampaio S. A. P., Rivitti E. A. Dermatologia, 2001, pag.5. Editora Artes Médicas)<sup>2</sup>**

As recentes pesquisas têm mostrado que a inervação cutânea está capacitada a modular uma variedade de fenômenos agudos e crônicos, pela interação com as células do sistema imune, destacando-se os neuropeptídeos que consistem de numerosos tipos de neurotransmissores que possuem a mesma natureza química e que estão presentes em todo o sistema nervoso sendo secretados pelas fibras nervosas cutâneas. Estas formas de interação entre o sistema celular cutâneo e os sistemas nervoso e imune se tornou conhecida por alguns autores como sistema neuro imunocutâneo. Estes achados levam a fortalecer a importante contribuição da inervação cutânea na manutenção da homeostasia da pele.<sup>3</sup>

### **Aspectos Funcionais da Pele**

O calor que o organismo produz é proveniente da energia resultante dos subprodutos do metabolismo e a maior quantidade de calor produzida no organismo tem origem nos órgãos profundos (fígado, cérebro, coração e músculos esqueléticos) sendo conduzido para a pele onde é liberado para o meio ambiente. Desse modo, a pele pode ser considerada um sistema de “irradiação”, altamente eficaz na transferência do calor proveniente dos órgãos internos do corpo. A temperatura corporal é considerada normal quando, medida oralmente, situa-se na faixa entre 36,7°C a 37°C. Se a perda desse calor é provocada pela evaporação do suor o organismo regula esta perda por meio da transpiração ou sudorese.<sup>4</sup>

A transpiração ou sudação é considerada um processo vital e fisiológico do nosso organismo e é desempenhado principalmente pelas glândulas sudoríparas écrinas, consideradas um dos maiores anexos cutâneos. Ao estímulo térmico de calor extremo, e aos exercícios intensos estas glândulas sudoríparas écrinas, são capazes de produzir até 10 litros de suor por dia, mas considera-se como normal a secreção em torno de 0,5-1 ml/m<sup>2</sup>/minuto.<sup>5</sup> O suor produzido pelas glândulas sudoríparas écrinas costuma ser de coloração clara, inodoro, hipotônico e composto de 99% de água. Seu pH está entre 4,5 e 5,5 e à medida que o fluxo do suor vai progredindo pelo túbulo, o pH pode aumentar até a neutralidade. É constituído de cloreto de sódio, potássio e bicarbonato, além de compostos

inorgânicos como ureia, lactato e amônia, aminoácidos, bicarbonato, e cálcio. Quanto às proteínas, como as imunoglobulinas correspondem a menos de 1% do peso do suor<sup>5</sup>.

O sistema nervoso simpático é formado por dois grupos de neurônios: os pré e pós-ganglionares. Os neurônios pré-ganglionares se localizam na medula espinhal ao nível de T1 a L2. Os neurônios pós-ganglionares ficam próximos à coluna vertebral, e por este motivo, as fibras pré-ganglionares são curtas e a pós-ganglionar longa. As glândulas sudoríparas possuem apenas a inervação simpática que possuem como neurotransmissor nas fibras pré-ganglionares a acetilcolina (Ach) com receptor nicótico e na sinapse alvo, receptores muscarínicos<sup>6</sup>.

Segundo Schlereth et al<sup>7</sup> a transpiração ou sudação termorreguladora ocorre por meio de dois mecanismos: via central e periférica. Os mecanismos central e periférico interagem e se influenciam mutuamente, caracterizando o processo como complexo e não linear. Quando aumenta a temperatura corporal há uma estimulação dos receptores termossensíveis localizados na pele e vísceras que transmitem impulsos via fibras A $\delta$  (mielinizadas de condução rápida) e C (amielinizadas de condução lenta) aferentes para o Sistema Nervoso Central. Os neurônios termos sensíveis centrais estão localizados na medula espinhal, no tronco cerebral e no hipotálamo (núcleo preóptico e hipotálamo anterior). O hipotálamo é considerado o centro integrador de todas as vias aferentes termossensíveis e sua função é regular a temperatura corporal para o nível em torno de 36,7°C. Deve-se acrescentar que outros fatores como hormônios, saturação de oxigênio, osmolaridade plasmática, podem influir na termorregulação e sudação. Quanto ao mecanismo periférico, os nervos eferentes originários do centro do suor no préoptico hipotalâmico descem pelo tronco cerebral ipsilateral e pelo núcleo celular intermédio lateral da medula e estabelecem sinapse com as fibras do gânglio da cadeia simpática (fibras pré ganglionicas). Destes gânglios após a sinapse se originam as fibras simpáticas tipo C não mielinizadas pós-ganglionicas que se juntam aos grandes nervos periféricos, e terminam ao redor das glândulas sudoríparas. Neste nível as fibras sudomotoras pós-gangliônicas do tipo C, liberam o neurotransmissor periférico

acetilcolina, para os receptores colinérgicos  $M_3$ -muscarínicos, estimulando a produção do suor, enquanto que as glândulas sudoríparas apócrinas são inervadas pelas fibras simpáticas adrenérgicas<sup>7</sup>. As terminações sudomotoras contêm além da Acetilcolina, co-transmissores como o peptídeo vasoativo intestinal (VIP) e peptídeo relacionado ao gene calcitonina (CGRP) que podem potencializar a sudação<sup>8</sup>.

As glândulas sudoríparas estão amplamente distribuídas sobre praticamente toda a superfície do corpo com exceção dos lábios, leito ungueal, mamilos, superfície interna do prepúcio, clitóris e glândula peniana. O número total está entre 2 a 4 milhões e somente 5% estão ativas ao mesmo tempo, indicando assim o quanto estas glândulas têm capacidade potencial de produzir o suor. Cada glândula pesa em torno de aproximadamente 30 a 40  $\mu\text{g}$ . O peso total de todas as glândulas sudoríparas é em torno de 100 g, isto é, quase o equivalente ao peso de um rim. A densidade média das glândulas sudoríparas varia de acordo com a área anatômica e em diferentes indivíduos de acordo com o grupo étnico.

Trabalhos recentes têm mostrado maior densidade das glândulas sudoríparas écrinas em caucasianos comparados aos orientais, e são mais numerosas na planta dos pés ( $620 \pm 20/\text{cm}^2$ ), na frente e nas axilas ( $360 \pm 60/\text{cm}^2$ ), e nas palmas e bochechas ( $300 \pm 80/\text{cm}^2$ ). São menos numerosas no tronco ( $65 \pm 20/\text{cm}^2$ ) e nas extremidades ( $120 \pm 30/\text{cm}^2$ )<sup>6</sup>.

Embriologicamente, as glândulas sudoríparas iniciam o seu desenvolvimento a partir do terceiro mês de gestação, como um cordão de células epiteliais que crescem da protuberância da epiderme nas palmas e sola dos pés e em cinco meses se desenvolvem para o resto do corpo. No oitavo mês fetal, já têm a mesma aparência das glândulas sudoríparas adultas. As glândulas sudoríparas são descritas como glândulas merócrinas (suas células não são destruídas no processo da secreção), atuando como órgão secretor e também como órgão excretor. Podem ser de dois tipos: écrinas e apócrinas<sup>9</sup>.

A glândula sudorípara écrina é uma estrutura tubular, constituída por duas partes, uma porção de estrutura longa ramificada, tubular com uma porção enovelada ou espiralada secretora localizada na subderme profunda. O ducto que se dirige externamente através da derme e epiderme se funde na base das

papilas epidérmicas por uma abertura arredondada na superfície da pele. O enovelado secretor, com 0,5 mm de diâmetro, está situado profundamente na derme ou hipoderme, onde podem se considerar três tipos de células: células claras, escuras e células mioepiteliais. As células claras secretam os principais componentes do suor, a água e os eletrólitos. Quanto às células escuras, a sua função ainda não está bem estabelecida elas são conhecidas por secretar glicoproteínas, constituinte protéico muito importante no suor<sup>5</sup>.

As células mioepiteliais se localizam na periferia dos tubos secretores, possuem 1000 filamentos densos e respondem a estímulos colinérgicos, mas não a estímulos adrenérgicos<sup>10</sup>.

Após a estimulação nervosa, a Acetilcolina é liberada das terminações nervosas pré-sinápticas e ligam-se aos receptores colinérgicos pós-sinápticos que estão presentes na membrana basolateral das células claras que leva à ativação desses receptores resultando na seguinte sequenciado mecanismo iônico para a produção do suor: o influxo do  $\text{Ca}^{+2}$  extracelular para o citoplasma, ativação dos canais de potássio ( $\text{K}^+$ ) e cloreto na membrana, fluxo do KCL do citoplasma para o interstício, provocando encolhimento das células claras, resultando em ativação dos cotransportadores de sódio ( $\text{Na-K-2Cl}$ ) e consequente influxo do  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  para dentro da célula. Este aumento da concentração de Sódio intracelular estimula a bomba de Sódio e captação de  $\text{K}^+$  e  $\text{Na}^+$  pela membrana basolateral. O  $\text{Cl}^-$  intracelular se movimenta para fora no lúmen originando potencial elétrico negativo, movimento passivo de Na do interstício para o lúmen, difusão de água acompanhando NaCl para o lúmen.<sup>10</sup>

Segundo Bovell et al<sup>11</sup>, as glândulas sudoríparas apócrinas parecem não ser fonte da produção excessiva do suor na hiperidrose, sendo mais fortemente indicativo que as células claras das glândulas sudoríparas écrinas é que estão associadas à produção do fluido tanto em indivíduos sadios como aqueles com hiperidrose axilar. Somente as células claras contêm a bomba cotransportadora e canais aquaporin que são requeridas para que ocorra a secreção do suor. Estes achados sinalizam que as células claras écrinas serão os potenciais alvos terapêuticos para o tratamento das hiperidroses.

À medida que a secreção vai fluindo pela porção ductal da glândula ocorre uma reabsorção da maior parte dos íons sódio e cloreto. Quanto mais intenso o grau da reabsorção maior será a intensidade da sudorese. Quando ocorre uma baixa intensidade da sudorese, haverá uma concentração maior de ureia, ácido láctico e os íons potássio. Quanto à função excretora da glândula sudorípara écrina apesar de ter pouca importância, pode ser demonstrada pela capacidade de transportar drogas até o estrato córneo, como foi demonstrado após administração oral de griseofulvina e cetoconazol.<sup>9</sup>

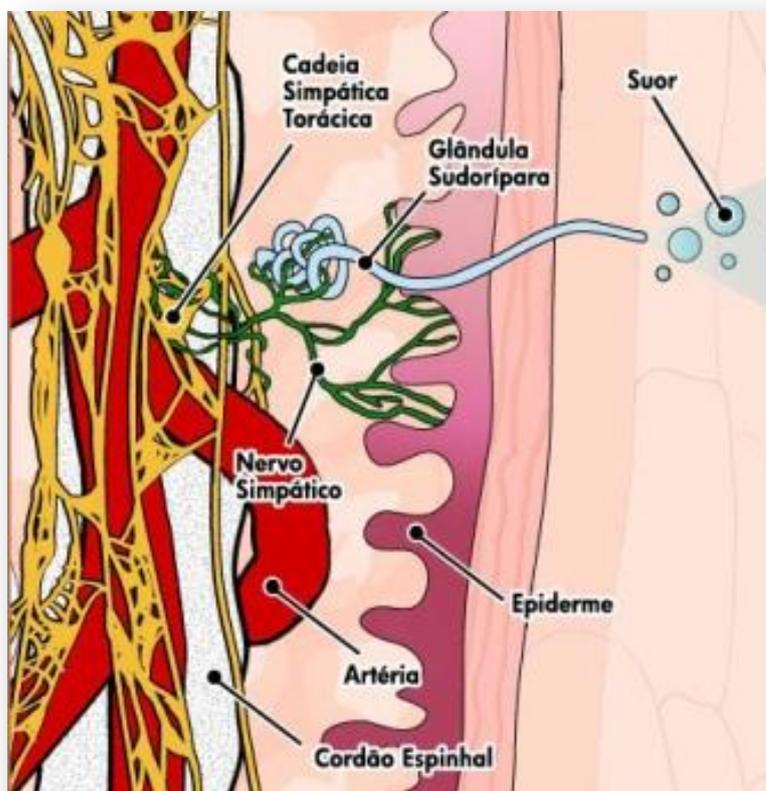
As glândulas sudoríparas apócrinas são menos numerosas que as glândulas sudoríparas écrinas e se localizam nas regiões axilares, pubiana, meato auditivo externo, perimamilar e anal, sendo sua secreção viscosa, aspecto leitoso e contém proteínas, carboidratos, e ácidos graxos. Com frequência são as causadoras de odor típico pessoal, geralmente pouco agradável. Este odor pode se agravar quando ocorre contaminação bacteriana com sua decomposição misturada com os produtos de secreção da glândula apócrina (lipídeos, colesterol e esteroides<sup>5</sup>).

As glândulas apócrinas das regiões axilar e pubiana sofrem influência hormonal androgênica, entrando em atividade a partir da puberdade ao mesmo tempo em que ocorre o desenvolvimento dos pelos sexuais, com as quais essas glândulas estão associadas. Existem evidências de que as glândulas apócrinas são odoríferas e sua secreção de natureza feromônica<sup>12</sup>. O volume da secreção apócrina é menor que a da écrina, mesmo nas axilas onde são mais numerosas<sup>9</sup>.

Alguns autores admitem a existência de um terceiro grupo de glândulas conhecidas como glândulas sudoríparas apoécrinas que seriam glândulas mistas com capacidade secretória sete vezes maiores que as glândulas écrinas sendo consideradas como um dos componentes fisiopatológicos principais da hiperidrose<sup>9</sup>. Porém a importância real desse tipo de glândula ainda é duvidosa uma vez que a publicação de Bovellet al.<sup>11</sup> não mostrou a presença dessas glândulas na região das axilas.

Da medula espinhal, células nervosas dos segmentos da coluna vertebral T2aT8 inervam a pele dos membros superiores; T1aT4 inervam a face e

pálpebras, T4 a T12, o tronco e os ramos de T10 a L2 inervam os membros inferiores<sup>5</sup>.



**Figura 2. Inervação das glândulas sudoríparas**  
<http://www.clinicaleger.com.br/images/hiperidrose-4.jpg>

### Hiperidrose

Hiperidrose (HH) é a condição patológica crônica na qual a produção do suor pelas glândulas sudoríparas está aumentada além das necessidades fisiológicas normais do organismo requerida para manter a termohomeostasia<sup>13</sup>. Esta condição não é definida em termos de quantidade do suor, mas como uma transpiração disfuncional<sup>14</sup>.

Uma definição padrão quanto ao excesso de sudação não está totalmente estabelecida, apesar de segundo o estudo de Sato et al.<sup>9</sup>a definição da quantidade normal é menos do que 1 mL/m<sup>2</sup>/min. Sua etiologia permanece desconhecida<sup>11</sup>.

Evidências recentes sugerem que a HH Primária idiopática pode ser de transmissão genética familiar<sup>15</sup>. Na HHP registrou-se de 30 a 65% de história familiar positiva. Evidências sugerem que a hiperatividade neurogênica pode ser herdada no padrão autossômico dominante com penetrância variável. Os cálculos probabilísticos alélicos estimam que uma criança de pais com HHP palmar tem 25% de chance de desenvolver a doença.<sup>13</sup>

Struton et al.<sup>16</sup> que conduziu estudo nos Estados Unidos, encontrou prevalência da Hiperidrose Focal Idiopática nos USA de 2,8 %, e a faixa etária mais atingida foi de 25 a 40 anos de idade não havendo diferenças no gênero e raça. Estudo feito na China<sup>17</sup>, mostrou uma prevalência de HHP entre estudantes adolescentes da faixa etária de 15-22 anos de idade, de 4,36%. No Brasil, Fenili et al.<sup>18</sup> em 2009 realizaram uma pesquisa com uma amostra populacional de Blumenau – SC, Brasil, que mostrou uma prevalência de 9% de Hiperidrose Primária Focal Idiopática. Westphal et al.<sup>19</sup>, em 2011 estimaram a prevalência de HHP entre os estudantes de medicina na região norte do Brasil, em Manaus, estado do Amazonas, como sendo de 5,5 %, e observaram também a relação positiva embora não estatística com o sobrepeso e a obesidade. Mais recentemente, Lima S. et al.<sup>20</sup>, mostraram prevalência alta de HHPF (14,76%) em estudantes de medicina no estado de Sergipe, Brasil, não havendo diferença entre os sexos, sem interferência da cor da pele, e com forte tendência familiar (45%).

A HH geralmente acarreta um profundo embaraço social, profissional e psicológico ao paciente sendo motivo da procura por auxílio médico<sup>16, 21</sup>. Afeta a vida cotidiana desde o bem estar emocional, relações interpessoais, atividades de lazer, higiene pessoal, trabalho, produtividade e auto-estima<sup>22</sup>.

Na produção do suor na HH podem estar envolvidos tanto as glândulas sudoríparas écrinas como as glândulas sudoríparas apócrinas<sup>23</sup>, porém muitos autores relatam a participação maior para as glândulas sudoríparas écrinas<sup>21,11</sup>.

A hiperidrose pode ser classificada como primária (também denominada de essencial ou idiopática) e secundária. Alguns autores consideram dentro das Hiperidroses uma terceira entidade a Hiperidrose Emocional que acomete predominantemente a face, axilas, palmas das mãos e plantas dos pés é

controlada pelos centros neocortical e límbico. A HHPI emocional é sempre diurna e sugere-se que as glândulas sudoríparas écrinas são hipersensitivas aos estímulos dos centros hipotalâmicos do suor, respondendo mais aos estímulos emocionais do que estímulos térmicos, resposta diferente dos centros que controlam o suor do resto do corpo<sup>24, 25</sup>.

A hiperidrose secundária (HHS) pode ser generalizada ou localizada. A Hiperidrose secundária generalizada é uma condição que acomete o corpo todo consequente a uma afecção primária. A HHS generalizada pode se apresentar como manifestação de doenças subjacentes como endócrinas (diabetes mellitus, hipertireoidismo, hiperpituitarismo), medicamentosas, neurológicas (doença de Parkinson), infecciosas, neoplásicas (Feocromocitoma, Doença de Hodgkins, Linfoma) ou cardiovasculares. A Hiperidrose Focal Secundária inclui as de etiologia neurológica (central/periférica), Síndrome de Frey, pós simpatectomia compensatória, doença de Raynaud, neoplasias (tumores intratorácicos como o mesotelioma, câncer do pulmão), doenças cutâneas (síndromes da epidermólise bolhosa, paquioniquia congênita e síndromes de queratodermia palmo plantar). A hiperidrose noturna costuma estar associada com a doença de Hodgkin's. A hiperidrose focal secundária ocorre também na ingestão de certos medicamentos como: propranolol, fisostigmina, pilocarpina, antidepressivos tricíclicos<sup>26</sup>.

A Hiperidrose primária localizada ou focal é idiopática, acometendo indivíduos aparentemente saudáveis, atingindo uma ou mais áreas do corpo, geralmente simétricas, principalmente nas regiões palmares, axilares, planta dos pés e região crânio facial<sup>27</sup>. Estudo realizado em 2007 por Learet al<sup>28</sup> demonstrou novos achados, onde a Hiperidrose Primária (HHP) acomete couro cabeludo e face preferencialmente em homens do que mulheres e com agravamento pelo alimento em relação às HHP de outras áreas.

Walling, et al.<sup>26</sup> em 2011, desenvolveu o primeiro estudo com análise estatística. A diferenciação clínica entre as Hiperidroses Primárias (HHP) e Hiperidroses Secundárias (HHS) tem sido com frequência desafiadora para o clínico para investigar as diferenças diagnósticas entre a HHP e a HHS. De 415 pacientes portadores de HH, concluiu que 93,3% eram HHP, enquanto 6,7%

HHS. Para o diagnóstico da HHP considerou a necessidade da presença de pelo menos quatro dos sete critérios:

1. Transpiração excessiva com duração acima de seis meses;
2. Comprometimento das axilas, palmas das mãos, sola dos pés, ou craniofacial;
3. Alterações bilaterais ou relativamente simétricas;
4. Incidência dos episódios pelo menos semanalmente;
5. Ausência de suor noturno;
6. História familiar positiva
7. Prejuízo das atividades diárias;

As características de unilateralidade, assimetria, distribuição generalizada, presença de suor noturno e incidência após os 25 anos de idade são critérios fortemente indicativos para o diagnóstico da HHS<sup>26</sup>.

Quanto à fisiopatologia da hiperidrose primária focal ou essencial (HHPF), permanece pouco compreendida. Entretanto, múltiplos fatores estão provavelmente contribuindo para esta doença<sup>29</sup>.

Outros trabalhos apontam que a natureza da HHPF pode ser fundamentalmente uma disfunção complexa com hiperestimulação do SNS devido a um defeito ao nível do hipotálamo, o que origina a falta de feedback regulatório do termorreceptores periféricos<sup>30,31,32,33,34,35</sup>.

Alguns autores utilizando a análise espectral da VFC<sup>36</sup>, não evidenciaram a disfunção cardíaca simpática e concluem que a HHPF está baseado na disfunção muito mais complexa do SNA podendo estar envolvido o SNP. BirnerP et al<sup>36</sup>, Kaya D et al.<sup>37</sup>, Senard JM et al.<sup>38</sup> concluem que SNS não está hiper-reativo em pacientes com HHPF.

Outros autores apoiam a hipótese de que a HHPF pode ser interpretada como doença complexa do SNA que envolve vias autonômicas além daquelas relacionadas com a sudorese.<sup>39, 40, 41</sup>

Moya J. et al, 2003<sup>42</sup>, registraram morte neuronal nos gânglios simpáticos com depósitos de lipofucsina não associados com inflamação, incomum em pacientes jovens com HHPF, o que sugere uma hiperestimulação funcional dos gânglios.

Pesquisa envolvendo análise imunohistoquímica<sup>43</sup> dos gânglios simpáticos de pacientes com HHPF comparados com os controles doadores de órgãos com morte cerebral observou maior expressão de receptores de acetilcolina e constataram que o diâmetro dos gânglios da cadeia simpática torácica era maior que o do controle. O resultado pode confirmar a hipótese de que os gânglios simpáticos podem modular os estímulos nervosos do SNC.

Em virtude de não terem sido observadas alterações morfológicas nas glândulas sudoríparas e nem de suas conexões juncionais, especula-se que estas glândulas estejam apenas hiperativas nos pacientes acometidos pela HHPF<sup>7, 8,44</sup>, apesar de um estudo relatar hipertrofia das glândulas sudoríparas<sup>10</sup>. Postula-se uma possível anormalidade neuro-humoral ou metabólicas das células secretoras<sup>8,44</sup>, como causa possível da condição da HHPF.

Güder H. et al. 2011<sup>45</sup>, postulam que baixas concentrações de  $Ca^{++}$  e  $Mg^{++}$  podem estimular a excitabilidade da membrana da glândula sudorípara ecrina e influenciar o SNA, através de mecanismos oxidativos.

Observa-se nos casos de HHP uma incidência maior de supercrescimento de bactérias ou de fungos, dermatites alérgicas ou agravamento das dermatoses previamente existentes como a psoríase, dermatite seborreica, dermatite de contato, desidrose e outras comorbidades<sup>46, 47</sup>.

Para quantificar a gravidade da hiperidrose foi criada a escala HDSS (Hyperidrosis Disease Severity Scale) que se constitui em quatro questões simples que medem a tolerância à transpiração e sua interferência nas atividades diárias. O paciente indica qual das afirmações reflete seu problema em cada área comprometida. A partir disso é possível estimar o prejuízo na qualidade de vida, causada pelo suor. Os escores 3 e 4 indicam hiperidrose grave; o escore 2 indica hiperidrose moderada e o escore 1 é empregado para ausência de hiperidrose. É considerada uma ferramenta diagnóstica prática, simples e de fácil compreensão podendo ser comparada com outros tipos de questionário<sup>48</sup>.

Para avaliar esses impactos foram introduzidos outros questionários específicos sobre a doença como o Índice de Qualidade de Vida Dermatológica<sup>49,50</sup> e, mais recentemente um índice específico para a Hiperidrose

que é o Índice para Qualidade de Vida para a Hiperidrose (Hyperidrosis Quality of Life Index - HidroQOL)<sup>51</sup>.

Em geral os pacientes e os próprios médicos têm dificuldades em reconhecer que a HHPF é uma condição relativamente comum e que pode ser tratada. É importante antes de tomar qualquer conduta, obter a história clínica e o exame físico detalhado. Considerar questões relacionadas ao início, tipo e localização da doença, história familiar e outros sintomas associados além de comorbidades. Quanto à hiperidrose, incluir as áreas comprometidas, valorizando os sinais visíveis do excesso de suor. Também considerar duração, frequência, volume, sintomas noturnos e fatores desencadeantes. A história clínica completa permite ao médico diferenciar entre a HHPF e HHS generalizada. Para as hiperidroses focais levar em consideração critérios diagnósticos rígidos como os colocados por Hornberger et al.,<sup>52</sup> e também os critérios para o impacto sobre o doente segundo a escala de gravidade (HDSS) (Hyperhidrosis Disease Severity Scale) preconizada por Strutton DR. Kowalski JW<sup>16,13</sup>.

Exames laboratoriais são aconselhados quando existe a suspeita de causa secundária. Nesses casos, recorrer ao hemograma completo para infecção, dosagem da glicemia para afastar a diabetes mellitus, dosagem de tiroxina para tirotoxicose, raio-x do pulmão, avaliação cardiológica, coleta urinária 24 horas para pesquisa de ácido mandélico e hidroxindolacético para tumor carcinóide. Para a HHPF os exames laboratoriais não são necessários<sup>13</sup>.

Para o diagnóstico clínico da HHPF temos o método qualitativo e o método quantitativo. Importante lembrar que a evaporação, as variações de temperatura e umidade do ar, presença de estresse ou ansiedade com o procedimento, podem provocar erros na leitura do teste. Ressalta-se que na medida quantitativa pela sudometria há necessidade de se padronizar a temperatura e a umidade relativa do ar: 22-24°C de temperatura com 50 a 65% de umidade relativa do ar. Caso o paciente naquele momento não apresente sudorese, é preciso estimular com exposição ao sol ou ingestão de chá quente<sup>53</sup>.

Para diagnóstico clínico com auxílio do método qualitativo, o mais correntemente utilizado é o teste de iodo-amido (Teste de Minor), que é o método mais antigo encontrado na literatura. Foi descrito por Minor em 1927,<sup>54</sup> que utilizou

solução iodada e polvilho de batata. Atualmente este teste consiste no uso da solução de iodo de 1-5% em álcool, que é aplicada sobre a pele previamente limpa e seca. Aguardam-se alguns minutos até secar a solução de iodo e em seguida pulveriza-se o pó de amido sobre essas mesmas áreas. Conforme vai ocorrendo a transpiração vai surgindo o pontilhado preto azulado. Onde se concentram o suor, é onde se delimita a área comprometida. Delinear bem a área e fotografar. O teste de Minor é útil para mapear as áreas de excessivo suor antes de procedimentos como a aplicação da Toxina Botulínica, e cirúrgica, porém não dá informação mais precisa sobre a quantidade de suor produzido. As fotografias da área podem mostrar as diferenças que ocorrem pelo tratamento antes e após<sup>52</sup>.

Quanto ao método quantitativo para diagnóstico das HHPF utiliza-se a gravimetria que quantifica a velocidade de produção do suor durante um minuto, na área comprometida. Este método é útil para confirmação do diagnóstico da HH e seguimento de pacientes que estão em tratamento. Pode ser empregado na prática clínica diária, porém sua principal utilidade é para fins de pesquisa. A velocidade de produção do suor é medida em miligramas por minuto. Segundo a Society International of Hyperhidrosis<sup>55</sup> considera-se, em indivíduos normais os valores de: na axila em homens é considerado normal 14,4 mg/min e em mulheres média de 9,4 mg/min. Na HHPF em mulheres com valor acima de 10 mg/min e nos homens acima de 20 mg/ml.

Com a modernidade, surgiu o Vapometer da empresa Delfin, que é um instrumento com finalidade de medir o fluxo de evaporação da pele, chamado de higrometria de capacitância pela análise da perda trans epidérmica de água (PTEA), conhecido também como TEWL (Trans Epidermal Water Loss). É um método quantitativo para medir o suor de modo objetivo. E o resultado é dado em gramas por metro quadrado por hora (g/m<sup>2</sup>/h). Até o momento não há dados científicos quanto aos limites da perda transdérmica de água e sua aplicabilidade na hiperidrose<sup>56</sup>.

Com relação ao tratamento da HHPF, existem diversas modalidades, dividindo-se em métodos conservadores e cirúrgicos. Deve-se iniciar o tratamento sempre que possível por métodos conservadores para depois utilizar o cirúrgico.

É preciso analisar individualmente as necessidades do doente, e se concentrar na localização da doença.

### **Homeostasia**

O termo homeostasia foi empregado pela primeira vez pelo fisiologista americano Walter Bradford Cannon (1871-1945), que definiu Homeostasia como mecanismo extremamente sensível, auto-regulador e auto conservador, que mantém o corpo humano em situação estável entre o seu meio interior, e o exterior, apesar de eventuais grandes variações de seus componentes<sup>57</sup>.

Se aceita atualmente, que os organismos biológicos são sistemas complexos e costumam apresentar comportamentos não lineares ou comportamentos caóticos. O organismo humano é considerado um sistema complexo aberto, uma vez que necessita para manter a homeostasia trocar matéria e energia com o meio ambiente. Assim, a caracterização genérica dos organismos são sistemas abertos, complexos e não lineares. Os sistemas complexos não lineares costumam seguir ao que se convencionou chamar de Teoria do Caos que estuda o comportamento de sistemas que apresentam características de previsibilidade e ordem, apesar de serem aparentemente aleatórios.

Apesar da aparente aleatoriedade, existe uma ordem oculta, e são dinâmicos, deterministas, regidos por equações não lineares e sensíveis às condições iniciais. Todas estas características mantêm a estabilidade do organismo, isto é, a homeostasia, o que equivale à saúde<sup>57</sup>.

Quanto mais jovem e saudável for o indivíduo adulto, maior será sua capacidade de manter a estabilidade. Assim, qualquer parâmetro fisiológico que possa ser mapeado ou registrado, como temperatura, pressão arterial, padrão respiratório ou marcha, poderia refletir o maior ou menor grau de comportamento caótico do organismo. É necessário um adequado balanço simpático-parasimpático, que coordene juntamente com a influência dos diferentes sistemas (endócrino, cardiovascular etc), a interação entre as diferentes partes do todo,

para manter uma relativa regularidade nas funções orgânicas, fornecendo o padrão caótico (não linear) ao organismo humano<sup>58</sup>.

O Sistema Nervoso Autônomo (SNA), nomeado pela primeira vez pelo fisiologista inglês John Newport Langley (1852- 1925) em torno do ano 1900e em 1921, dividiu o sistema em três partes: sistema nervoso parassimpático (SNP), sistema nervoso simpático (SNS) e sistema nervoso entérico<sup>59</sup>.

O controle do sistema cardiovascular é realizado em parte pelo Sistema nervoso autônomo (SNA) que envia terminações simpáticas aferentes e eferentes para todo o miocárdio e terminações nervosas parassimpáticas (nervo vago) para o nódulo sinusal, o miocárdio atrial e nódulo atrioventricular.

Além do SNA, o controle cardíaco é dependente de informações que partem dos barorreceptores, quimiorreceptores, receptores atriais, receptores ventriculares, alterações no sistema respiratório, sistema vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema termorregulador. Os batimentos cardíacos não possuem a regularidade de um relógio, e esta variação ou flutuação são normais e esperadas e correspondem à capacidade do coração de responder a diferentes e múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais como a respiração, o calor, exercício físico, ao estresse mental, alterações hemodinâmicas e metabólicas, sono, ortostatismo, e também para compensar alterações provocadas por doenças<sup>60</sup>.

Um dos parâmetros mais utilizados na literatura para análise do padrão das flutuações espontâneas que podem ser observadas na frequência cardíaca é denominado em conjunto de Variabilidade da Frequência Cardíaca. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC; em inglês HRV – Heart rate Variability) é uma importante ferramenta, não invasiva, que tem por finalidade analisar a regulação autonômica cardíaca. O ramo simpático do sistema nervoso autônomo aumenta a frequência cardíaca, implicando em intervalos mais curtos entre batimentos. Por sua vez, o ramo parassimpático a desacelera, resultando em intervalos maiores entre batimentos. Assim, a variabilidade da frequência cardíaca pode ser medida com base nos intervalos entre batimentos, os quais são mais facilmente observados como intervalos RR, que são os intervalos de tempo entre duas ondas R consecutivas. Estas ondas RR podem ser captadas por

instrumentos como os eletrocardiógrafos, conversores analógicos digitais e os cardio frequencímetros, a partir de sensores externos que são colocados em pontos específicos do corpo<sup>61</sup>.

A VFC tem sido estudada de longa data, e o interesse pelo maior entendimento do seu mecanismo e sua aplicação clínica é crescente. Historicamente, começou a se tornar conhecida em 1965 quando Hon e Lee<sup>62</sup> demonstraram o seu emprego na área de monitorização fetal. Em 1977, Wolf et al.<sup>63</sup>, observaram diminuição da VFC e maior risco de mortalidade após o infarto do miocárdio. Kreiger et al.<sup>64</sup>, em 1987 postularam que a VFC é um potente preditor de mortalidade pós-infarto do miocárdio<sup>64</sup>.

O organismo humano tende com o tempo, a perder o comportamento caótico rumo à linearidade.

Isto também parece ser válido para recém-nascidos, principalmente nos prematuros, uma vez que o sistema nervoso ainda não está completamente maduro nesse grupo de indivíduos<sup>65</sup>.

Desde que a magnitude dessa flutuação começou a ser medida, a VFC foi, paralelamente, amplamente estudada e comparada por diferentes abordagens. Ela pode ser analisada sob três focos específicos, chamados domínios - do tempo, da frequência e do caos ou da não-linearidade<sup>65</sup>.

A VFC pode ser avaliada por diversos métodos sendo os mais adotados o domínio do tempo e da frequência que constituem o método linear enquanto o caos é considerado método não linear. A análise da VFC deve ser realizada de modo a colher os dados livres de artefatos e ectopias sem comprometer a integridade da análise da VFC.<sup>65</sup>

O método no domínio do tempo é o método mais utilizado e o meio mais simples de avaliar a VFC. Envolve a análise de um sinal instantâneo de algum sistema durante um intervalo de tempo de observação, caracterizando uma série temporal ou tacograma. É realizada por meio de índices estatísticos geométricos (índices derivados do histograma ou do mapa de coordenadas cartesianas dos intervalos RR). Os índices fornecem informações das flutuações dos ciclos cardíacos. O resultado é expresso por unidade de tempo (milissegundo)<sup>65</sup>. Os índices estatísticos, no domínio do tempo, obtidos pela determinação de

intervalos RR correspondentes em qualquer ponto no tempo, são: índices SDNN, SDANN e SDNNi obtidos a partir de registros de longa duração e representam as atividades simpática e parassimpática, porém não permitem distinguir quando as alterações da VFC são devidas ao aumento do tônus simpático ou à retirada do tônus vagal. Já os índices RMSSD e pNN50 representam a atividade parassimpática, pois são encontrados a partir da análise de intervalos RR adjacentes<sup>60</sup>.

A análise no domínio da frequência (poder espectral da frequência cardíaca) tem sido utilizada para avaliar e quantificar a variabilidade cardiovascular e eletro encefalográfica em numerosas doenças. A função da densidade do poder espectral provê informação de como o potencial se distribui como uma função de frequência trazendo informação útil sobre a modulação no tônus autonômico e avalia e quantifica as periodicidades encontradas na sequência dos intervalos RR, permitindo a identificação e a separação de grupos de ondas semelhantes e a construção de um gráfico no qual aquelas ondas de frequências semelhantes sejam agrupadas. Para o domínio da frequência, utilizam-se as variáveis muito baixa frequência (VLF), baixa frequência (LF), alta frequência (HF), bem como a relação entre LF e HF. A análise da conversão do domínio do tempo para o domínio da frequência se tornou possível com a transformação matemática desenvolvida por um matemático Frances Jean Baptiste Joseph Fourier (1768-1830), em 1807<sup>66</sup>.

Os modelos não lineares tem se mostrado de interesse crescente entre os pesquisadores, pois eles têm auxiliado a explicar o comportamento de alguns sistemas biológicos que os modelos lineares não conseguem explicar. Assim, a sua importância na participação de melhor entendimento em processos complexos que ocorrem no corpo humano saudável ou doente<sup>67</sup>.

Assim, temos variáveis não lineares que analisam a dinâmica da frequência cardíaca como o método da análise de flutuações depuradas de tendência (  $a_1$  DFA) ,a Entropia Aproximada (-ApEn), função de correlação, entropia amostral e o Plot de Poincaré com seus componentes SD1 e SD2<sup>67</sup>. Godoy et al.<sup>68</sup> orienta uma quantidade de 1000 intervalos RR consecutivos para análise.

Para análise dos índices de VFC vários softwares podem ser utilizados, dentre eles o software HRV analysis o qual pode ser obtido gratuitamente pela Internet(<http://kubios.uef.fi/>).

## **1.1 JUSTIFICATIVA**

Existem trabalhos científicos que seguem a linha da proposta deste estudo, tentando relacionar a HHPF com anormalidades autonômicas concomitantes, porém ainda são incipientes. Os resultados têm sido controvertidos, o que tem levado muitos autores a desenvolverem novas pesquisas para uma elucidação mais completa sobre a fisiopatologia da doença. A utilização da VFC poderá trazer luz sobre a questão uma vez que se forem detectadas alterações na mesma isso indicaria um componente sistêmico enquanto que a ausência de comprometimento nessa variabilidade levaria á conclusão de tratar-se de um processo exclusivamente periférico.

Com a realização desta pesquisa espera-se oferecer uma contribuição nesse sentido, fundamentada por observações científicas e com base em metodologia rigorosa, buscando caracterizar aspectos fisiopatológicos e a real contribuição do sistema nervoso autônomo na manifestação da HHPF e a influência desta na qualidade de vida dos pacientes.

A opção pela utilização da variabilidade da frequência cardíaca como elemento marcador das alterações se deu por ser um método simples, não invasivo de avaliação e considerado um dos melhores marcadores quantitativos do balanço autonômico.

## **1.2. OBJETIVO**

Este estudo tem por objetivo investigar as funções do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), em pacientes sofrendo de Hiperidrose Primária Focal, utilizando a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) nos domínios do tempo, da frequência e da não linearidade.

## 2 CASUÍSTICA E MÉTODO

A partir de setembro de 2013 foi iniciada a coleta de dados que se encerrou em Outubro de 2015. Foram incluídos 34 pacientes com Hiperidrose Primária Focal (Grupo HHPF) e 34 indivíduos aparentemente saudáveis (Grupo Controle). A idade variou de 15 a 58 anos ( $29,4 \pm 10,2$  anos) no Grupo HHPF e de 14 a 56 anos ( $29,2 \pm 9,6$  anos) no Grupo Controle.

Os pacientes foram oriundos de clínicas especializadas ou de Postos de Saúde, tendo procurado assistência médica em virtude de incapacidade social com prejuízo à qualidade de vida pela presença da doença. Inicialmente foram orientados oralmente quanto à pesquisa e todos assinaram termo de consentimento informado (Anexo 2).

Todos os participantes foram submetidos ao exame clínico e tiveram confirmação diagnóstica de HHPF pelos critérios de Solish et al.<sup>13</sup> e Walling et al.<sup>26</sup>: queixa clínica de hiperidrose restrita à face, axila, região palmo-plantar ou axilo-palmo-plantar, com duração maior que 6 meses, estado neurológico normal e sem evidências de doenças sistêmicas que pudessem causar a HH tais como diabetes, disfunção tireoidiana e tumores. Também não foram incluídas no estudo, as HHPF possivelmente induzidas por drogas, os que faziam uso regular de medicamentos atuantes no sistema nervoso autônomo, indivíduos hipertensos ou com histórico de doenças cardíacas e arritmias<sup>68</sup>.

A confirmação diagnóstica de HHPF foi realizada com auxílio do Teste de Minor (iodo e amido), nas áreas hiperidróticas, conforme preconizado por Minor (1927) apud Marinis (2012)<sup>39</sup>. Em seguida, todas as áreas comprometidas foram fotografadas e devidamente documentadas.

O grupo controle de 34 indivíduos aparentemente saudáveis (sem qualquer queixa, uso de medicamentos ou referência de comorbidades como diabetes, fumo, hipertensão, arritmias, alcoolismo, depressão, endocrinopatias ou doenças neurológicas), foi submetido a exame clínico pela pesquisadora e pareado com o grupo de estudo em termos de gênero, idade, índice de massa corporal e mão dominante. Essa última variável de pareamento foi utilizada também em vista de alguns trabalhos mais recentes indicarem a diferença de função autonômica entre grupos com e sem dominância direita<sup>69,70</sup>.

As investigações foram realizadas em salas apropriadas no ambulatório médico ou clínicas após repouso dos participantes durante 15 minutos.

A Variabilidade da Frequência Cardíaca foi captada empregando-se o Frequencímetro Polar RS800CX (Polar Eletro OY – Finlândia ®) com cinco transmissor, que foi posicionado no tórax do paciente, e o relógio fixado no punho do participante, que capturou os impulsos elétricos do coração e transmitidos por um campo eletromagnético ao monitor. O sinal captado é enviado por uma interface ao software Polar Precision Performance. Neste equipamento, as unidades de tempo são fixadas em 1ms e as amostras dos intervalos RR (iRR) e as amostras dos intervalos RR coletadas a uma frequência de 1000Hz. O registro foi efetuado durante cerca de 20 minutos com os pacientes e voluntários acordados, em repouso, em posição supina, evitando-se estímulos visuais e sonoros. Todas as gravações foram acompanhadas pela pesquisadora responsável. Após a transferência dos dados para o computador, as séries de intervalos RR foram analisadas e as possíveis artefatos eliminadas. Somente os registros com ritmo sinusal e pelo menos 95% de intervalos RR qualificados foram incluídos na análise. Para quantificar a dinâmica da FC no domínio do caos foram utilizadas as séries temporais de 1000 intervalos RR (iRR), sendo medidas as variáveis nos domínios do tempo, frequência e não-linear (caos)<sup>58</sup>. O aparelho Polar foi validado para ser empregado na avaliação da VFC<sup>60,71</sup>.

Os registros para análises dos índices de VFC por meio de métodos lineares podem ser obtidos em curtos períodos (2, 5, 15 minutos) ou em longos períodos (24 horas), o que é mais comum na prática clínica, sendo que um mínimo de 256 intervalos RR é recomendado para esta análise. Em seus experimentos, para análise de índices lineares de VFC, Seiler et al.<sup>72</sup>, descartaram períodos iniciais de captação, nos quais ocorrem muitas oscilações e o sistema não se encontra em estado de estabilidade.

No domínio do tempo foram empregadas as variáveis: SDNN, RMSSD, e PNN50%. No domínio da frequência (LF ms<sup>2</sup>, HF ms<sup>2</sup> e a relação LF/HF, e da não linearidade (Entropia Aproximada (-ApEn), entropia de Shannon (ShanEn), entropia amostral (SampleEntropy), Análise das Flutuações Depurada de Tendências (DFA), seus componentes de curto ( $\alpha_1$ ) e longo ( $\alpha_2$ ) prazos, além do Plot de Poincaré com seus componentes SD1, SD2 e relação SD1/SD2 .)<sup>65</sup>

Na análise da VFC no domínio do tempo, foram empregados os índices:

**RR mean**– Média dos intervalos RR em milissegundos

**SDNN**– Desvio padrão da média de todos os intervalos ao longo de um período expresso em ms, e é considerado o parâmetro mais simples e o mais utilizada no domínio do tempo. Parece refletir a variabilidade global (simpático + parassimpático)<sup>65</sup>

**RMSSD** – É a raiz quadrada da mediado quadrado das diferenças sucessivas entre iRR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos. Representa a medida predominantemente da modulação parassimpática sobre o coração.

**PNN50** representa a porcentagem dos iRR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms. Sabe-se que os índices RMSSD e o PNN50 representam a atividade parassimpática.

**Índice Triangular (HRVtri)** - Calcula-se o índice triangular a partir da construção de um histograma de densidade dos iRR normais, mostrando no eixo horizontal (eixo x), o comprimento dos iRR e no eixo vertical (eixo y), a frequência da ocorrência de cada um deles. A união das colunas do histograma forma uma figura semelhante a um triângulo e a largura da base deste triângulo expressa a variabilidade dos iRR . O índice triangular (que é a base do triângulo) é calculado

dividindo-se a área (número total de iRR utilizados para a construção da figura) e a altura (número de iRR com frequência modal) do triângulo. Este índice está relacionado com o desvio padrão de todos os iRR e não é influenciado pelos batimentos ectópicos e artefatos<sup>72</sup>.

Os índices lineares no domínio da frequência foram considerados os principais componentes oscilatórios da análise espectral: o **componente de alta frequência (High Frequency – HF)**, com variação de 0,15 a 0,4Hz, e comprimento do ciclo 2,5-6 s. Corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração; **Componente de baixa frequência (Low Frequency – LF)**, com variação entre 0,04 e 0,15Hz, comprimento do ciclo >6 s, decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração e atualmente tem-se enfatizado a participação da atividade barorreflexa<sup>73</sup>. Segundo Billman<sup>73</sup>, a ativação do nervo parassimpático contribui pelo menos 50% da variabilidade do LF enquanto que a atividade simpática na melhor das hipóteses contribuem 25% e o restante tem a participação de outros fatores não identificados. Já na banda HF a atividade simpática contribui em torno de 10%. Quanto à **relação LF/HF** com as novas evidências colocadas por Billman não se pode afirmar com segurança que esta relação quantifique o balanço simpato-vagal cardíaco tanto na saúde como na doença.

Os parâmetros não lineares empregados para avaliar a VFC são o **Gráfico de Poincaré (GP), também chamado de mapa de retorno**, e corresponde a um método para análise da dinâmica da VFC, que representa uma série temporal dentro de um plano cartesiano no qual cada intervalo RR é correlacionado com o intervalo antecedente e definem uma representação visual de cada iRR de uma série temporal (tacograma) em função do seu sucessor, num espaço de fase ou plano cartesiano. O gráfico permite ajuste de uma elipse de onde são derivados os índices SD1 e SD2.<sup>68</sup>

O **SD1** representa a dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade e parece ser um índice de registro instantâneo da variabilidade batimento a batimento e representa um índice de atuação parassimpático; o **SD2** representa a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade e representa a

VFC em registros de longa duração; reflete a influencia do tônus simpático e parassimpático, representando a variabilidade globala longo prazo<sup>68</sup>.

A **Entropia Aproximada (-ApEn)** mostra o grau de informação contido numa série temporal, durante um longo período. Quanto maior a ApEn maior é a complexidade. Este conceito foi introduzido por Pincus S. 1991<sup>74</sup>, como uma quantificação de complexidade em dados de séries temporais clínicos, motivado pela aplicabilidade em conjuntos de dados relativamente curtos e ruidosos. A **entropia amostral (SampEn)** é definida como o logaritmo natural negativo da probabilidade condicional de que duas sequencias similares por  $m$  pontos permaneçam semelhantes no ponto seguinte, sem contabilizar a sequencia original em relação a própria (self matches). É considerada como uma medida de complexidade e imprevisibilidade. SampEn tem a vantagem de ser menos dependente do comprimento das series de dados em questão e demonstra relativa consistência, e pode também oferecer uma melhor avaliação da regularidade da série temporal, sendo útil em estudos sobre a dinâmica da fisiologia cardiovascular humana.<sup>68</sup>

O método da **Análise das flutuações depuradas de tendências (DFA)** foi proposta por Penget et al.<sup>75</sup> em 1995 e é definida como variações que surgem quando os estímulos externos são presumidos a causar um efeito local. Enquanto que as variações provocadas por dinâmicas intrínsecas do sistema são presumidos a exibir uma longa faixa de correlações. A DFA é tentativa para quantificar a presença ou ausência na correlação de longas faixas na escala fractal. O primeiro passo na técnica para calcular o DFA é mapear o sinal biológico, como as séries temporais RR, para uma série integrada. Foi calculado o expoente  $\alpha_1$  que corresponde a escala de curto prazo (entre 4-11 batimentos). Um valor de  $\alpha_1 = 0,5$  corresponde ao ruído branco, significando que não existe correlação na serie temporal;  $\alpha_1=1$  representa ruído  $1/f$ , que é o fenômeno fractal mais proeminente, pois mostra tanto a estabilidade como adaptabilidade, propriedades típicas de sistemas complexos saudáveis e  $\alpha_1= 1,5$  indica ruído Browniano<sup>68</sup>.

### **Gráfico de Recorrência (GP), (RP, RecurrencePlot )**

É a representação gráfica, bidimensional de uma trajetória, da ocorrência repetida de um estado ao longo de um período. É uma medida de complexidade e muito usada na análise de dados curtos e não estacionários. Foi descrito por Eckmann et al.<sup>76</sup> (1987) e permite detectar graficamente a presença de padrões aparentemente ocultos, e modificações estruturais nos dados e a mensuração das variáveis quantitativas dos gráficos de recorrência. Este gráfico pode ser analisado qualitativa e quantitativamente, pelas seguintes variáveis: Taxa de Recorrência (RR), Entropia de Shannon, Comprimento máximo das Linhas Diagonais (Lmax)<sup>68,77</sup>.

### **Medidas de Quantificação da Recorrência**

A **Taxa de Recorrência (Recurrence Rate, RR)**, corresponde à probabilidade de um estado ocorrer em um espaço de fase. Compreende-se como espaço de fase um espaço abstrato que representa o comportamento de um sistema e cujas dimensões são as variáveis do mesmo sistema. Assim, um ponto no espaço de fase define um estado potencial do sistema. Os pontos que sucessivamente estabelecem o estado desse sistema dependem da função iterativa e das condições iniciais<sup>68,77</sup>.

Se os valores da Taxa de Recorrência são altos, são específicos de estados com alta probabilidade de ocorrência; valores baixos indicam menor probabilidade de ocorrência.

#### **a. Comprimentos médio (Lmean) e máximo (Lmax) das linhas diagonais (extensão mínima 2).**

É o número de pontos pertencentes às linhas diagonais divididos pelo número de linhas diagonais nos Gráficos de Recorrência. A interpretação da medida do comprimento médio da linha diagonal fornece o tempo médio em que dois segmentos da trajetória permanecem evoluindo de forma similar em um estado do sistema<sup>84</sup>. Ele pode ser definido como o tempo médio de previsibilidade

do sistema. Para verificar a entropia no Gráfico de Recorrência, utiliza-se **entropia de Shannon** (é uma medida que mostra a complexidade de um sistema). A função matemática refere-se à probabilidade de se encontrar uma linha diagonal( $l$ ), dividida pelo número possível de diagonais do mesmo tamanho naquele sistema, multiplicado pelo  $\log p(l)$ . Esse cálculo é feito para todas as diagonais encontradas no sistema e após a soma total das mesmas.

Foram utilizados os softwares Kubios HRV Analysis disponibilizado pela Universidade de Kuopio (Finlândia) além do software estatístico StatsDirect. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp), tendo recebido o Parecer Nro. 347.477 de 13 de agosto de 2013 (anexo 1). Todos (pacientes e controles) assinaram o termo de consentimento informado (anexo 2).<sup>68,77,78</sup>

### **Análise Estatística**

As variáveis qualitativas foram avaliadas com Teste Exato de Fisher. As variáveis quantitativas com distribuição gaussiana foram avaliadas com Teste t de Student não-pareado. Já as variáveis quantitativas sem distribuição gaussiana foram avaliadas com teste de Mann-Whitney. Foi admitido erro alfa de 5% sendo considerados significantes valores de P menores ou iguais a 0,05.

### 3. RESULTADOS

Foram analisados 34 pacientes com Hiperidrose Primária Focal (Grupo HHPF) e 34 indivíduos aparentemente saudáveis (Grupo Controle), pareados por idade, gênero, índice de massa corporal e mão dominante. A idade variou de 15 a 58 anos com média e desvio-padrão de  $29,4 \pm 10,2$  anos e mediana de 28,0 anos no Grupo HHPF e de 14 a 56 anos com média e desvio-padrão de  $29,2 \pm 9,6$  anos e mediana de 28,5 anos no Grupo Controle. A comparação estatística pelo teste t não pareado mostrou valor de  $P = 0,9125$ . Tanto no Grupo HHPF quanto no Grupo Controle havia 28 mulheres e 6 homens. Observou-se história familiar positiva em 14 (41,18%) pacientes. Não houve diferença significativa com relação ao Índice de Massa Corporal (IMC). Os Grupos HHPF e Controle tiveram média, desvio-padrão e mediana do IMC respectivamente de  $22,9 \pm 3,4$  [22,6] e  $23,5 \pm 13,3$  [23,4] com valor de P igual a 0,4237. Havia 29 destros no Grupo HHPF cujos pares no Grupo Controle também eram destros (85,3% de concordância destro-destro); 3 casos do Grupo HHPF eram destros e tinham pares com mão esquerda dominante e 2 casos do Grupo HHPF eram canhotos com pares controle destros. Não houve casos com os dois pares canhotos.

A Variabilidade da Frequência Cardíaca foi avaliada nos Domínios do Tempo, da Frequência e da Não-Linearidade (Caos). A análise estatística dos dados mostrou não haver qualquer diferença entre os grupos, nos 3 domínios pesquisados. A Tabela 1 sumariza os resultados obtidos.

**Tabela 1. Síntese dos Resultados**

Variável	<i>Grupo HHPF</i>	<i>Grupo Controle</i>	Valor-P
	Média±DP [Mediana]	Média±DP [Mediana]	
<b>Domínio do Tempo</b>			
<i>Mean RR (ms)</i>	870,2±106,3 [849,1]	867,3±95,3 [875,8]	0,9053
<i>SDNN (ms)</i>	51,4±16,1 [47,1]	50,1±16,8 [47,1]	0,7540
<i>RMSSD (ms)</i>	37,5±15,8 [30,7]	37,1±15,1 [35,1]	0,9128
<i>PNN50 (%)</i>	17,9±16,5 [9,9]	18,1±15,8 [15,1]	0,9683
<i>HRV tri</i>	13,7±4,3 [12,3]	13,5±4,5 [12,6]	0,8396
<b>Domínio da Frequência</b>			
<i>LF power (ms<sup>2</sup>)</i>	675,8±579,6 [552,1]	592,1±464,8 [489,3]	0,5135
<i>HF power (ms<sup>2</sup>)</i>	645,5±647,7 [486,8]	603,2±465,5 [413,9]	0,7583
<i>LF / HF</i>	1,358±0,822 [1,221]	1,274±0,873 [1,057]	0,6839
<b>Domínio Não-Linear</b>			
<i>SD1 (ms)</i>	26,5±11,2 [21,7]	26,2±10,7 [24,8]	0,9126
<i>SD2 (ms)</i>	67,4±20,6 [62,7]	65,5±21,9 [61,8]	0,7231
<i>ApEn</i>	1,481±0,115 [1,497]	1,476±0,135 [1,505]	0,8722
<i>SampEnt</i>	1,667±0,205 [1,647]	1,677±0,236 [1,696]	0,8456
<i>DFA <math>\alpha</math>1</i>	1,005±0,179 [1,024]	0,986±0,221 [0,974]	0,7172
<i>RP_Lmean</i>	11,790±3,901 [10,863]	12,298±8,524 [10,698]	0,7498 #
<i>% REC</i>	32,6±9,4 [31,2]	31,1±10,1 [30,3]	0,5480
<i>ShanEnt</i>	3,218±0,318 [3,181]	3,208±0,377 [3,171]	0,8990
<i>MSE área 1_5</i>	7,775±0,868 [7,940]	7,923±0,912 [7,966]	0,4948
<i>MSE área 6_20</i>	22,197±3,546 [22,149]	22,229±3,449 [22,899]	0,9696

As figuras abaixo ilustram algumas das imagens obtidas.



**Fig3. Hiperidrose axilar paciente ELS (fem 36 anos), identificada pelo teste de Minor (19/03/2014).**



**Fig4. Hiperidrose axilar paciente CLS (fem 34 anos), identificada pelo teste de Minor (19/03/2014).**



**Fig5. Hiperidrose plantar paciente RVS (masc 21 anos), identificada pelo teste de Minor (19/03/2014).**



**Fig6. Hiperidrose palmar paciente FHMV (masc 18 anos), identificada pelo teste de Minor (16/05/2014)**



**Figura 7. Hiperidrose plantar paciente FHMV (masc 18 anos), identificada pelo teste de Minor (16/05/2014).**

## 4. DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo era investigar o comportamento da função do Sistema Nervoso Autônomo, em pacientes sofrendo de diferentes tipos de Hiperidrose Primária Focal, utilizando a análise da variabilidade da frequência cardíaca nos domínios do tempo, da frequência e da não linearidade em relação a um grupo controle de aparentemente saudáveis.

Foram analisados 34 pacientes com Hiperidrose Primária Focal (Grupo HHPF) e 34 indivíduos aparentemente saudáveis (Grupo Controle), pareados por idade, gênero, índice de massa corporal e mão dominante. Foram observados no Grupo HHPF 41,18 % de história familiar positiva o que concorda com a Literatura.

Não houve diferença significativa em relação a esses pareamentos indicando adequada homogeneidade entre as amostras.

A Variabilidade da Frequência Cardíaca foi avaliada nos Domínios do Tempo, da Frequência e da Não-Linearidade (Caos). A análise estatística dos dados mostrou não haver qualquer diferença entre os grupos, nos três domínios pesquisados.

Isto nos levou à conclusão de que a HHPF embora tenha fundamentação em alguma disfunção autonômica, isso deve ocorrer necessária ou predominantemente em nível “periférico”, ou seja, nas próprias glândulas sudoríparas ou em suas vizinhanças.

Em apoio a essa afirmação temos os estudos de Birner et al. (2000)<sup>39</sup>, Bovell et al (2001)<sup>44</sup>, Senard et al (2003)<sup>38</sup>, Moya et al. (2003)<sup>42</sup>, Kaya et al. (2005)<sup>37</sup>, Karaca et al. (2011)<sup>45</sup>, Moura Jr et al (2013)<sup>49</sup> e Bovell (2015)<sup>80</sup>

Birner et al (2000)<sup>36</sup>, estudaram a função cardíaca autonômica em 63 pacientes com HHPF, resistentes aos tratamentos convencionais e com limitação social grave, medindo a VFC no domínio da frequência, comparada a 28 indivíduos normais. Não houve evidências de disfunção cardíaca simpática (admitida como sendo ligada ao componente LF) excluindo assim a hiperfunção simpática generalizada.

Bovell et al (2001)<sup>44</sup> avaliaram 8 pacientes de 26 a 62 anos de idade, com HHPF, submetidos à biópsia de pele na região afetada, com análise histológica

por microscopia eletrônica de glândulas sudoríparas écrinas. Compararam os achados com o de glândulas écrinas de 5 voluntários com faixa etária similar. Em todos os casos hiperidróticos as glândulas écrinas apresentavam claros sinais de atividade variando de média a importante tanto no componente secretor quanto no absorptivo. Não havia alteração estrutural, mas as glândulas eram maiores. Concluem pela existência de algum processo neuro-humoral ou metabólico associado que poderia ser por uma ou mais das seguintes áreas:

- a. Níveis excessivos de neuros hormônios exógenos secretagogos;
- b. Células secretoras anormais com aumento no número de receptores de membrana ou aumento na sensibilidade dos receptores;
- c. Condutância iônica da membrana alterada e, portanto, movimento de sais e água aumentados;
- d. Defeito no sistema do segundo mensageiro dentro das células secretoras.

Em nosso estudo não fizemos avaliação histológica complexa nem tampouco dosagens hormonais, mas pelo fato de todos os índices de variabilidade cardíaca, seja nos domínios do tempo, da frequência e da não-linearidade, não serem diferentes do grupo controle, podemos inferir que o problema seja mesmo periférico, como já dissemos acima.

Senardet al (2003)<sup>38</sup>, avaliaram 19 pacientes (8 homens e 11 mulheres, com idade de  $31 \pm 3$  anos, variando de 18 a 60 anos) portadores de HHPF grave com consequências evidentes na vida social e profissional e 20 controles (10 homens e 10 mulheres, com idade de  $34 \pm 4$  anos, variando de 18 a 62 anos). Todos os pacientes com HHPF já tinham sido submetidos a tratamento clínico conservador sem sucesso. Foram feitas avaliações da pressão arterial e da frequência cardíaca. Além disso, foi feita também a análise da VFC no domínio da frequência e detecção de catecolaminas plasmáticas em repouso supino e com tilt-test a 70°. Constataram que havia discreto aumento da atividade simpática em repouso (pelo componente LF da pressão arterial) sem qualquer diferença em relação às catecolaminas plasmáticas (adrenalina e noradrenalina), tanto em repouso com após tilt-test. Concluem que muito embora houvesse um certo grau de hiperatividade simpática em repouso, hipóteses adicionais deveriam ser feitas

tais como alteração local na densidade e/ou sensibilidade dos receptores autonômicos sinápticos nas áreas hiper hidróticas ou um aumento na densidade das glândulas sudoríparas ativas levando a uma produção aumentada de suor mesmo na presença de ativação simpática normal.

Moya J, 2003<sup>42</sup>, analisaram as alterações anatomopatológicas detectadas em 55 amostras de gânglios simpáticos extirpados em 35 pacientes com idade média de 29 anos portadores de HHPP (hiperidrose primária palmar) e concluíram que os gânglios simpáticos dos pacientes com HHPP apresentam lesões semelhantes às encontradas em processos de envelhecimento neuronal. Esta morte neuronal ou cromatólise seria secundária ao processo de necrose e não de apoptose. Ocorreu também acúmulo de lipofucsina sem relação com processo inflamatório. Os autores relatam que estes resultados não estavam de acordo com a idade média dos pacientes envolvidos e só poderiam ser explicados se houvesse hiperestimulação funcional dos gânglios afetados.

Kaya D et al (2005)<sup>37</sup>, investigaram a função autonômica cardíaca em pacientes com HHPF comparados com o grupo controle saudável nos domínios do tempo, e da frequência como parâmetros para análise da VFC . Foram incluídos 12 pacientes com HHPF e 20 indivíduos saudáveis. Os autores não encontraram diferença significativa com respeito aos sinais de hiperatividade do sistema simpático em pacientes com HHPF comparado ao grupo controle. Notaram, porém certa hiperfunção parassimpática durante manobras de respiração controlada concluindo que a HHPF pode se acompanhar de uma disfunção mais complexa do SNA. Em nosso estudo não houve controle da respiração nem adoção de mudanças posicionais com manobra de handgrip, mas também foi possível demonstrar a ausência de alterações simpáticas.

Callejas MA et al (2010)<sup>40</sup> referem como causa provável da HHPF a hiperatividade simpática que é observada nos circuitos das glândulas sudoríparas écrinas normais .Esta hiperexcitabilidade pode ser devido á complexidade da disfunção do simpático e parassimpático nas trajetórias do SNA. Acrescenta que esta disfunção pode ocorrer em diversos níveis, desde ao nível do núcleo hipotalâmico, área pré frontal até ao final da sinapse colinérgica nas glândulas sudoríparas.

Karaca S, et al (2011)<sup>45</sup>, estudaram 42 pacientes com HHPF e 37 voluntários controle com exames laboratoriais incluindo hemograma completo, exames bioquímicos e função tireoidea além da concentração de bioelementos (cobre, cálcio, ferro, magnésio, selênio e zinco) tanto plasmáticos como intraeritrocitários. A média eritrocitária dos níveis de cálcio, ferro, magnésio, manganês, selênio e zinco estavam significativamente maiores nos pacientes do que no grupo controle ( $P < 0,01$ ) e os níveis plasmáticos de cálcio, cobre e magnésio foram significativamente menores no grupo doente que no controle.

Já se demonstrou que esses elementos têm participação ativa no controle dos processos de oxidação. Como as ROS (reactive oxygen species) podem diretamente ativar o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso simpático periférico, e o aumento no ROS pode promover o estresse oxidativo, Karaca e colaboradores propõem a possibilidade de participação na patogênese da HHPF ou Essencial influenciando nas glândulas sudoríparas écrinas pela estimulação da excitabilidade das membranas.

Moura JNB et al, 2013<sup>43</sup> desenvolveram a pesquisa em que analisaram 2 grupos compostos de 20 indivíduos cada. Grupo de pacientes com HHPF selecionados para simpatectomia torácica e o grupo controle de doadores de órgão com morte cerebral sem história de HH. Para cada grupo realizou-se a ressecção do terceiro gânglio simpático E, medida do diâmetro do gânglio e avaliação imuno histoquímica pela quantificação de áreas com expressão forte ou fraca dos anticorpos primários contra acetilcolina e subunidade do receptor alfa-7 neuronal nicotínico. Concluíram que ocorria maior expressão de acetilcolina e da subunidade do receptor alfa-7 nicotínico neuronal nos gânglios simpáticos dos pacientes com HHPF e os diâmetros destes gânglios da cadeia simpática eram maiores que os do controle. Esta expressão aumentada de acetilcolina nos gânglios dos pacientes com HHPF pode estar relacionada com a hiperatividade da porção central do SNS (neurônios pré ganglionicos localizados na coluna lateral da medula espinhal) com liberação de grande quantidade de neurotransmissores na fenda sináptica dentro do gânglio. Este fato também pode estar relacionado á produção aumentada de acetilcolina nos corpos celulares dos neurônios pós ganglionicos que irão atingir as glândulas sudoríparas por percurso

anterógrado do corpo celular para o axônio. Estes resultados apoiam a hipótese de que os gânglios simpáticos são capazes de modular o estímulo nervoso do SNC, apresentando altas concentrações de acetilcolina e receptores específicos, tendo papel importante na fisiopatologia da HHPF. Mais uma vez reforça-se a relevância do comprometimento periférico na fisiopatogênese da HHPF.

Recentes estudos têm trazido novas informações favoráveis à nossa hipótese, quanto ao papel das glândulas sudoríparas écrinas. Além de sua participação na termorregulação, as glândulas sudoríparas produzem e liberam células tronco, que podem promover a re-epitelialização cutânea no processo de cicatrização de feridas. Afecções das glândulas sudoríparas podem frequentemente resultar em alterações na secreção do suor e sua liberação para a superfície cutânea. Recentes estudos detalhados sobre os mecanismos celulares envolvidos na secreção do suor evidenciam que existem diferenças nas proteínas que controlam o influxo de [  $\text{Ca}^{+2}$  ] para o interior das células entre as células hiperidróticas e células controle. Estas evidências sugerem que mudanças nos mecanismos intracelulares da secreção do suor podem estar envolvidas na produção excessiva do suor na Hiperidrose. Serão necessários mais estudos sobre as vias intracelulares mais complexas responsáveis na produção do suor.<sup>79</sup>

Quanto ao tratamento existem os métodos locais e os sistêmicos. Um dos métodos locais mais antigos é o uso de antiperspirantes, com função de oclusão dos ductos das glândulas sudoríparas écrinas. Método considerado também local é a Iontoforese. Esse método utiliza compressas ou *pads* embebidas e ionizadas através do uso de corrente elétrica em água pura, colocadas nas áreas que serão tratadas. Já têm sido usadas também aplicações de Laser e tratamento com Micro-ondas<sup>29,80</sup>. A toxina botulínica representa a de nervação química com a toxina botulínica tipo A. É um neuromodulador que atua bloqueando a liberação de acetilcolina pré-sináptica.

O tratamento sistêmico consiste no uso de anticolinérgicos orais como atropina, glicopirrolato e oxibutinina. Sua indicação se faz nos pacientes que não respondem aos tratamentos tópicos ou quando há intolerância à toxina botulínica ou rejeição à abordagem cirúrgica<sup>41, 81,82</sup>.

Quando se esgotam todos os tratamentos clínicos conservadores, recorre-se a uma variedade de procedimentos cirúrgicos que podem ser locais e cirurgias torácicas (simpatectomia).

As cirurgias locais na HH axilar costumam ser realizadas sob anestesia local, com ou sem administração sistêmica de ansiolíticos. A técnica consiste na remoção das estruturas glandulares do tecido subcutâneo e derme profunda. Nos procedimentos com remoção dos tecidos subcutâneos sem excisão da pele pode-se escolher uma abordagem minimamente invasiva, recorrendo-se a curetagem ou ablação realizada de forma “cega”, sem controle visual, como lipossucção com curetagem. É uma técnica cirúrgica dermatológica para o tratamento da hiperidrose axilar que está se tornando cada vez mais popular. Nessa técnica removem-se as glândulas sudoríparas axilares e é segura com alto grau de sucesso e poucos efeitos colaterais. Geralmente bem tolerado para os pacientes, exigindo poucos dias de recuperação com retorno rápido as atividades diárias do paciente<sup>82</sup>.

A simpatectomia pode ser realizada na forma aberta ou por técnicas endoscópicas. Na simpatectomia endoscópica ocorre a destruição dos gânglios simpáticos por excisão, ablação ou clipamento.

Todos esses procedimentos sejam clínicos ou cirúrgicos sugerem que o comprometimento fisiopatológico da HHPF deva ser realmente periférico, em face do mecanismo de ação desses procedimentos, referendando uma vez mais os achados do presente estudo.

## **5. CONCLUSÃO**

Em face dos resultados obtidos quanto ao comportamento da Variabilidade da Frequência Cardíaca em pacientes com Hiperidrose Primária Focal e em controles, conclui-se que a Hiperidrose Primária Focal tem em sua fisiopatologia apenas comprometimento distal do sistema nervoso autônomo, uma vez que não foi detectada qualquer alteração em nenhuma das variáveis estudadas nos domínios do tempo, da frequência e da não-linearidade.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Sodré TC, Azulay DR, Azulay RD. A Pele – Estrutura, fisiologia e Embriologia. Dermatologia. Guanabara Koogan; 2004; cap: 01
- 2) Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 2ªed. Editora Artes Médicas; 2001; pag4.
- 3) Gaspar KP. Neuropeptídios na pele. artigo de revisão – Anais Brasileiros de Dermatologia; Rio de Janeiro, jul/ago.2003.78, pag 483-498.
- 4) Guyton AC, Hall JE. Temperatura Corporal, Regulação Térmica e Febre. In: Tratado de Fisiologia Médica. 10ªed. Editora Guanabara Koogan; Elsevier. Rio de Janeiro; 2002. pag 769-772.
- 5) Kreyden OP, Scheidegger EP. Anatomy of the sweat glands, pharmacology of Botulinum Toxin, and distinctive syndromes associated with Hyperhidrosis. Clinic sin Dermatology, 2004; cap 22: 40-44.
- 6) Groscurth P. Anatomy of Sweat Glands. CurrProbl. Dermatol. Karger. Basel. 2002, vol 30.pp 1-9.
- 7) Schlereth T, Dieterich M, Birklein F. – Hyperhidrosis – Causes and Treatment of Enhanced Sweating. DeutschesArzteblatt International/ DtschArzteblInt 2009; 106 (3):32-7.
- 8) Swartling C, H, Lundin P, Hagforsen E, Vahlquist A. Sweat Gland morphology and periglandular innervations in essential palmar hyperhidrosis before and after treatment with intradermal botulinum toxin.J.Am.Acad. Dermatol.2004; 51 (5):739-45.
- 9) Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders.II. Disorders of sweat gland function.J.Am.Acad. Dermatol.1989; 20 (5 Pt 1): 713-26.
- 10) Sato K, Ohtsuyama M, Samman G. Eccrine sweat gland disorders. J.Am. Acad. Dermatol. 1991; 24 (6 pt1):1010:14.
- 11) Bovell DL, MacDonald A, MeyerBA, CorbettAD, MacLarenWM, Holmes SL, et al. The secretory clear cell of the eccrine gland as the probable source of excess sweat production in hyperhidrosis. Dermatol. 2011; (20): 1011-1037.
- 12) Ebling FJG. Apocrine glands in health and disorder. Int.J.Dermatology.1989; 28:508-11.
- 13) Solish NMD, FRCPC, Wang RBSC. Evaluating the Patient Presenting With Hyperhidrosis.Thorac. Surg. Clin. 2008; 18: 133-140.

- 14) Worle B, Rapprich S, Heckmann M, Definition and treatment of primary hyperhidrosis. *J. Dermatologische Gesellschaft.* 2007; 7.
- 15) Ro KM, Cantor RM, Lange KL, Ahn SS. Palmar hyperhidrosis: Evidence of Genetic Transmission. *Journal of Vascular Surgery.* 2002; pag 382-386.
- 16) Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am. Acad. Dermatol.* 2004; 51: 241–8.
- 17) Tu YR, Li X, Lin M, Lai FC, Li YP, Chen JF, et al. Epidemiological survey of primary palmar hyperhidrosis in adolescent in Fuzhou of People`s Republic of China. *Eur.J.Cardiothorac.Surg* 2007;31:737-9.
- 18) Fenili R, Dermarchi AR, Fistarol ED, Matiello M, Delorenze L M. Prevalencia de hiperhidrose em uma amostra populacional de Blumenau – SC, Brasil. *An. Bras. Dermatol.* 2009; 84(4): 361-6.
- 19) Westphal F L, Carvalho MAN, Lima L C, Carvalho BCN, Padilha R, Araújo KKL. Prevalência de hiperhidrose entre estudantes de medicina. *Rev. Col. Bras. Cir.* [Internet] 2011; 38(6). Disponível em: <http://scielo.br/rcbc>.
- 20) Lima SO, Aragão JFB, Machado NJ, Almeida KBS, Menezes LMS, Santana VR. Research of primary hyperhidrosis in students of medicine of the state of Sergipe, Brazil *An Bras. Dermatol.* 2015; 90 (5):661-5.
- 21) Atkins JL, Butler PE, Hyperhidrosis: A review of current management. *Plast. Reconstr. Surg.* 2002; 110: 222-8.
- 22) Hamm H. Impact of Hiperhidrosis on Quality of Life and its Assessment *Dermatol Clin* 2014; (32): 467-476.
- 23) Angeetha Bobba 2015, Hyperhidrosis and the psychological impact. *International Journal of Current Medical and Pharmaceutical Research*, 1, (1), 1-2. Disponível em: [www.journalcmpr.com](http://www.journalcmpr.com).
- 24) Altman RS, Schwartz RA. Emotionally induced hyperhidrosis 5. *Cutis* 2002; 69(5): page 336-8.
- 25) Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. II. Disorders of sweat gland function. Normal sweat gland function. *Journal Am. acad. dermatol.* 1989; 20: 537-563.
- 26) Walling HW, Clinical differentiation of primary from secondary hyperhidrosis *J.Am. Acad. Dermatol.* 2011; 64 (4): page 690-5.
- 27) Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management *CMAJ.* 2005; January 4; 172(1).

- 28) Lear S, Kessler E, Solish N, Glaser DA. An Epidemiological study of Hyperhidrosis. *Amer. Societyfor Dermatol. Surgery.* 2007; 33: S69-S75.
- 29) Brown AL, Gordon J, Hill S. Hyperhidrosis: review of recent advances and new therapeutic options for primary hyperhidrosis *CurrOpinPediatr.* 2014; Aug 26(4): 460-5.
- 30) Shih CJ, Wu JJ, Lin MT. Autonomic dysfunction in palmar hyperhidrosis. *J. Auton. Nerv.Syst.* 1983; 8: 33–43.
- 31) Iwase S, Ikeda T, Kitazawa H, Hakusui S, Sugenoja J, Mano T. Altered response in cutaneous sympathetic outflow to mental and thermal stimuli in primary palmoplantar hyperhidrosis". *Journal of the autonomic nervous system.* 1997; 64(2-3):pp. 65-73.
- 32) Noppen M, Sevens C, Gerlo E. Plasma catecholamine concentrations in essential hyperhidrosis and effects of thoracoscopic D2–D3 sympathectomy. *European journal of clinical investigation.*1997; 27.3:202-205.
- 33) Wiklund U, Koskinen LO, Niklasson U, Bjerle P, Elfversson J. Endoscopic transthoracic sympathectomy affects the autonomic modulation of heart rate in patients with palmar hyperhidrosis. *ActaNeurochir(Wien).* 2000; 142(6):691-6.
- 34) Macefield VG, Sverrisdottir YB, Elam M, Harris J. Firing properties of sudomotorneurons in hyperhidrosis and thermal sweating. *ClinAuton Res.* 2008 Dec; 18(6):325-30.
- 35) Hoorens I, Ongenaes K. Primary focal hyperhidrosis: current treatment options and a step-by-step approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26(1):1-8.
- 36) Birner P, Heinzl H, Schindl M, Pumprla J, Schnider P. Cardiac Autonomic Function in patients suffering from Primary Focal Hyperhidrosis *European Neurology.* 2000; 44(2):112-116.
- 37) Kaya D, Karaca S, Barutcul, Esen Am, Kulac M, Esen O. Heart rate variability in patients with essential hyperhidrosis: dynamic influence of sympathetic and parasympathetic maneuvers . *Ann. Non invasive Electrocardiol.* 2005 Jan; 10(1):1-6.
- 38) Senard JM, Moreau MS, Tran MA. Blood pressure and heart rate variability in patients with essential hyperhidrosis. *Clin.Auton.Res.*2003; 13:281-285.
- 39) De Marinis M, Colaizzo E, Petrelli RA, Santilli V. Alterations in cardiovascular autonomic function tests in idiopathic hyperhidrosis. *autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* 2012; 167:34-38.
- 40) Callejas MA, Grimalt R, Cladellas E. Hyperhidrosis update. *Actas Dermosifiliogr.* 2010 Mar;101(2):110-8.

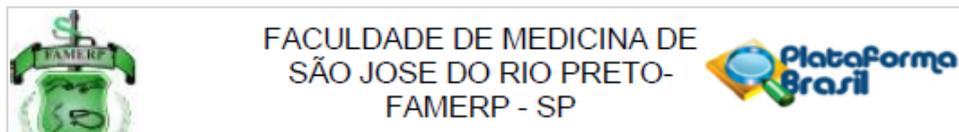
- 41) Stashak AB, Brewer JD. Management of hyperhidrosis, *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014; 7: 285–299.
- 42) Moya J, Ramos R, Prat J, Morera R, Bernat R, Villalonga R, Ferrer G. Cambios anatomopatológicos observados en los ganglios simpáticos de pacientes intervenidos de hiperhidrosis palmar-axilar. Estudio de 55 muestras. *Archivos de Bronconeumología*. 2003; 39(3): 115–117.
- 43) Moura JNB, Pereira JCN, de Oliveira FR, Jatene FB, Parra ER, Capelozzi VL, Wolosker N, de Campos JR. Xpression of acetylcholine and its receptor in human sympathetic ganglia in primary hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg*. 2013 Feb; 95(2):465-70.
- 44) Bovell DL, Clunes MT, Elder HY, Milsom J, Jenkinson DME. Ultrastructure of the Hyperhidroticeccrine Sweat Gland, *British Journal of Dermatology*, august 2001: volume 145, issue 2, pages 298–301.
- 45) Güder H, Karaca S, Cemek M, Kulaç M, Güder S. Evaluation of trace elements, calcium, and magnesium levels in the plasma and erythrocytes of patients with essential hyperhidrosis. *Int J Dermatol*. 2011 Sep; 50(9):1071-4.
- 46) Coelho MS, Lira EJT, Zanin AS, Goncalves JL, Neto NB, Pagnano PMG, et al. Video-thoracoscopic Sympathectomy for the treatment of Palmar and Axillary Hyperhidrosis. *An.Bras.Dermatol*. 2002; 77:171-83.
- 47) Gontijo GT, Gualberto GV, Madureira NAB. Atualização no Tratamento da Hiperidrose Axilar, 2011. *Surg.Cosmet. Dermatol*. 2011; 3 (2): 147-51.
- 48) Solish N, Bertucci V, Dansereau A, Hong HC, Lynde C, Lupin M, Smith KC, Storwick G, Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatol Surg*. 2007 Aug; 33(8):908-23.
- 49) Finlay AY. Quality of life indices. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2004 May-Jun; 70(3):143-8.
- 50) Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol*. 2008 Nov; 159(5):997-1035.
- 51) Kamudoni P, Mueller B, Salek M S. The development and validation of a disease-specific quality of life measure in hyperhidrosis: the Hyperhidrosis Quality of Life Index (HidroQOL®). *Qual Life Res*. 2015 Apr; 24 (4): 1017- 27.
- 52) Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser DA, Lowe NJ, Naver H, et al. Multi-Specialty Working Group on the Recognition, Diagnosis, and Treatment of Primary Focal Hyperhidrosis. Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *Jam. Acad. Dermatol*. 2004 Aug; 51(2): 274-86.

- 53) Castro IA, Zechmeister M. Teste de Iodo-amido e gravimetria. Uso Cosmético da Toxina Botulinica. 1ªed.In: Doris H, Almeida At. AGE-assessoria gráfica e editorial Ltda. Porto Alegre.2002. Cap. (22), 115-117.
- 54) Minor V. Ein Neues Verfahren zur klinischen Untersuchung der Schwel Babsonderung. Z Nauralogie 1927: 101:302-8.
- 55) International Hyperhidrosis Society. Charleston. 2015 [Acesso em 2015 agosto 20]. Disponível em: <http://www.sweathelp.org/>.
- 56) Costa JAS, Leão LE, Succi JE, Perfeito JA, Filho AC, Rymkiewicz E, et al. Randomized trial - oxybutynin for treatment of persistent plantar hyperhidrosis in women after sympathectomy. Clinics. 2014; 69(2):101-105.
- 57) Godoy MF. Teoria do Caos à Medicina. Tese (Livre Docência) Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP); 2003.
- 58) Selig FA, Tonolli ER, Silva EVCM, Godoy MF. Variabilidade da Frequência Cardíaca em Neonatos Prematuros e de Termo - Heart Rate Variability in Preterm and Term Neonates. Brasil Arq Bras Cardiologia. SJRP, online. aheadprint,PP.O-O.
- 59) Janig W. apud Hoshi AR. Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca, Variáveis Cardiopulmonares e Catecolaminas Plasmáticas Durante Recuperação Pós-Exercício. Tese (Doutorado) Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto FAMERP 2015.
- 60) Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy FM. Noções Básicas de Variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica.Rev.Bras.Cir.Cardiovascular. 2008; 34 (2): 205-217.
- 61) Vanderlei LCM , Silva RA, Pastre CM, Azevedo FM, Godoy MF. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains.Available from Braz J Med Biol Res, Ribeirão Preto. 2008 Oct. v. 41(10):854-859
- 62) Hon EH, Lee ST. Electronic Evaluation Of The Fetal Heart Rate. VIII. Patterns Preceding Fetal Death, Further Observations. Am J Obstet Gynecol. 1963 Nov. 15(87):814-26.
- 63) Wolf MM,Varigos GA, Hunt D, Sloman JG.Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction.Med J Aust. 1978 Jul. 15; 2(2):52-3.
- 64) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter. Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59: 256-62.

- 65) Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart Rate Variability – Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. 1996; 93(5):1043-65.
- 66) Pikkujämsä MS, Mäkikallio TH, Sourander LB, Räihä IJ, Puukka PMA, Skyttä J, et al. Cardiac Interbeat Interval Dynamics from Childhood to Senescence – Comparison of Conventional and New Measures Based on Fractals and Chaos Theory. *Circulation*. 1999; 100:393-399.
- 67) Seely AJE, Macklem P. Complex systems and the technology of variability analysis. *Criticalcare*. 2004; 8:367-384.
- 68) Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. Relevância da análise do comportamento dinâmico não linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq.Ciênc.Saúde*. 2005 out-dez; 12(4):167-71.
- 69) Cheshire WP, Fealey RD. Drug-induced hyperhidrosis and hypohidrosis: incidence, prevention and management. *DrugSaf*. 2008;31(2):109-26.
- 70) Yuksel R, Arsiam M, Dane S. Heart rate variability differs between right and left-handed individuals Perceptual & Motor skills: Physical Development Measurement. 2014; 118 (3): 890-896.
- 71) Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar S810 heart monitor to measure R-R intervals at rest. *MedSci Sports Exerc*. 2006; 38(5):887-93.
- 72) Seiler S, Haugen O, Kuffel E. Autonomic Recovery after Exercise in Trained Athletes: Intensity and Duration Effects 2007; 39: 1366-73.
- 73) Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho- vagal balance. *Front Physiol* 2013; 20;26.
- 74) Pincus S. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc.Natl.Acad Sci*. 1991; 88:2297-301.
- 75) Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*. 1995; 5(1):82-7.
- 76) Eckmann JP, Kamphorst SO, Ruelle D. Recurrence Plots of Dynamical Systems. *Europhysics Letters*. Dkpartement de PhysiqueThkorique, Universitk de Genève. 1987 Nov; 4 (91): 973-977.
- 77) Baptista MÁ. Gráficos de recorrência e de Poincaré na análise da quantidade de interações por diferentes grupos nosológicos, ocorridas ao longo de uma década, em um Hospital de Ensino [tese] . São José do Rio Preto : Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP); 2011.

- 78) Souza EG. Caracterização de Sistemas Dinâmicos através de Gráficos de Recorrência [dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná - UFPR. 2008.
- 79) Bovell D. The human eccrine sweat gland: Structure, function and disorders Journal of Local and Global Health Science.2015:5. Disponível em :<http://dx.doi.org/10.5339/jlghs.2015.5>
- 80) Siah TW H. PJ. The effectiveness of tap water iontophoresis for palmoplantar hyperhidrosis using a Monday, Wednesday, and Friday treatment regime. Dermatol Online J. 2013 Mar 15;19 (3):14.
- 81) Costa JAS, Leão LEV, Succi JE, Perfeito JAJ, Filho AC, Rymkiewicz E, et al. Randomized trial - oxybutynin for treatment of persistent plantar hyperhidrosis in women after sympathectomy. Clinics Federal University of São Paulo, Paulista School of Medicine, Department of Thoracic Surgery. São Paulo. 2014; 69 (2):101-105.
- 82) Rezende R.M, Luz FB. Tratamento cirúrgico da hiperidrose axilar por curetagem e aspiração das glândulas sudoríparas. An.Bras.Dermatol.Universidade Federal Fluminense (UFF).Niterói.2014; 89(6): 942-57.

## ANEXO 1



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Variabilidade da Frequência Cardíaca nos Domínios do Tempo, da Frequência e da Não-Linearidade em Pacientes com Hiperidrose Primária Focal

**Pesquisador:** Moacir Fernandes de Godoy

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 20218013.3.0000.5415

**Instituição Proponente:**

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 347.477

**Data da Relatoria:** 13/08/2013

**Apresentação do Projeto:**

A fisiopatologia da hiperidrose primária ou essencial permanece pouco compreendida apesar de sugerir a ocorrência de hiperatividade do sistema nervoso simpático. Outros achados sugerem que a hiperidrose primária focal seja uma disfunção autonômica complexa e mais do que somente a hiperatividade simpática, o sistema parasimpático parece estar envolvido também na patogênese dessa doença. Esses estudos foram realizados com o emprego de técnicas para medir a Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), considerada uma importante ferramenta para avaliar o balanço entre o sistema nervoso simpático e parassimpático. A literatura é restrita em termos de trabalhos avaliando a variabilidade da frequência cardíaca nos diversos domínios.

**Objetivo da Pesquisa:**

Investigar as funções do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), em 30 pacientes sofrendo de diferentes tipos de Hiperidrose Primária Focal, comparativamente a um grupo de indivíduos saudáveis, utilizando a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) nos domínios do tempo, da frequência e da não linearidade.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Será provavelmente possível conhecer os mecanismos de aparecimento dos sintomas e, portanto, tentar oferecer novas possibilidades de diagnóstico e tratamento da Hiperidrose.

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416  
 Bairro: VILA SAO JOAO CEP: 15.090-000  
 UF: SP Município: SAO JOSE DO RIO PRETO  
 Telefone: (17)3201-5813 Fax: (17)3201-5813 E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE  
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-  
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 347.477

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão incluídos 30 pacientes com Hiperidrose Primária Focal (Grupo HHPF) e 30 indivíduos saudáveis (Grupo Controle), com idades entre 18 e 60 anos, independentemente do sexo. Os pacientes serão oriundos de clínicas dermatológicas tendo procurado assistência médica em virtude de incapacidade social com prejuízo a qualidade de vida pela presença da doença, estando resistentes aos tratamentos convencionais. Todos os pacientes deverão ter confirmação clínica de HHPF (queixa clínica de hiperidrose restrita às áreas da face, axila, região palmoplantar ou axilopalmoplantar, com duração maior que 6 meses, estado neurológico normal e sem evidências de doenças sistêmicas que possam causar a HH tais como diabetes, disfunção tireoidiana e tumores). Também não serão incluídos no estudo, as HHPF induzidas por drogas (Cheshire WP; Fealey RD, 2008), voluntários que façam uso regular de medicamentos atuantes no sistema nervoso autônomo, indivíduos hipertensos ou com histórico de doenças cardíacas e arritmias. A confirmação diagnóstica de HHPF será realizada com auxílio do Teste de Minor (iodo e amido), nas áreas hiperidroticas, conforme preconizado por Minor (1927) apud Marinis D M, et al., 2012). O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp). Todos (pacientes e controles) deverão assinar o termo de consentimento informado. A Variabilidade da Frequência Cardíaca será avaliada empregando-se o Frequencímetro Polar RS800CX (Polar Eletro OY, Finlândia) com cinto transmissor, coletando-se os intervalos RR durante cerca de 20 minutos com os pacientes e voluntários acordados, em repouso, em posição supina, evitando-se estímulos visuais e sonoros.

Após a transferência dos dados para o computador, as séries de intervalos RR serão analisadas e as possíveis interferências eliminadas. Somente os registros com ritmo sinusal e pelo menos 95% de intervalos RR qualificados serão incluídos na análise. Para quantificar a dinâmica da FC no domínio do caos serão construídas séries temporais de 1000 intervalos RR, sendo medidas as variáveis nos domínios do tempo (SDNN e RMSSD), da frequência (LF ms<sup>2</sup>, HF ms<sup>2</sup> e a relação LF/HF) e da não linearidade (Entropia de Shannon, Sample Entropy, Análise das Flutuações Depurada de Tendências (DFA), seus componentes de curto ( $\zeta_1$ ) e longo ( $\zeta_2$ ) prazos, além do Plot de Poincaré com seus componentes SD1, SD2 e relação SD1/SD2). Serão utilizados os softwares Kubios HRV Analysis disponibilizado pela Universidade de Kuopio (Finlândia) além do software Visual Recurrence Analysis. As variáveis qualitativas serão avaliadas com Teste Exato de Fisher. As variáveis quantitativas com distribuição gaussiana serão avaliadas com Teste t de Student não-pareado. Já as variáveis quantitativas sem distribuição gaussiana serão avaliadas com teste de

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416  
Bairro: VILA SAO JOAO CEP: 15.090-000  
UF: SP Município: SAO JOSE DO RIO PRETO  
Telefone: (17)3201-5813 Fax: (17)3201-5813 E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE  
SÃO JOSE DO RIO PRETO-  
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 347.477

Mann-Whitney. Será admitido erro alfa de 5% sendo considerados significantes valores de P menores ou iguais a 0,05.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Constam as assinaturas dos responsáveis institucionais envolvidos para aprovação do projeto de pesquisa.

**Recomendações:**

Incluir o telefone do CEP FAMERP no TCLE.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Incluir o telefone do CEP FAMERP no TCLE.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto Aprovado.

SAO JOSE DO RIO PRETO, 02 de Agosto de 2013

---

Assinador por:  
Fernando Batigália  
(Coordenador)

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416  
Bairro: VILA SAO JOAO CEP: 15.090-000  
UF: SP Município: SAO JOSE DO RIO PRETO  
Telefone: (17)3201-5813 Fax: (17)3201-5813 E-mail: cepfamerp@famerp.br

## ANEXO 2

### Termo de consentimento livre e esclarecido

Com o intuito de obter um maior entendimento clínico e científico a respeito da Hiperidrose Primária Focal, estamos desenvolvendo uma pesquisa a respeito da mesma. Através dessa pesquisa, será provavelmente possível conhecer os mecanismos de aparecimento dos sintomas e, portanto, tentar oferecer novas possibilidades de diagnóstico e tratamento. Você está sendo convidado para participar e, assim sendo solicitamos sua colaboração no sentido de concordar que sejam coletados os intervalos de tempo entre os seus batimentos cardíacos, com auxílio de um cinto transmissor, colocado externamente em seu tórax, idêntico aos utilizados em pessoas que praticam exercícios físicos. Isto não irá lhe causar nenhum transtorno em termos de dor ou qualquer outro tipo de reação. Esses dados serão utilizados juntamente com dados colhidos de seu histórico de sintomas para a realização do estudo: "Variabilidade da Frequência Cardíaca nos Domínios do Tempo, da Frequência e da Não-Linearidade em Pacientes com Hiperidrose Primária Focal".

Espera-se que após a coleta de uma série de casos, será possível tirar conclusões que venham a beneficiar sobremaneira os pacientes portadores de Hiperidrose. Seu caso se encaixa no perfil dos pacientes ou controles exigidos para a realização de nossa pesquisa e concordando em participar você estará contribuindo para o desenvolvimento de melhores métodos de tratamento de futuros pacientes.

Este procedimento não vai alterar em nada a sua situação ou o seu futuro atendimento no nosso Serviço. Mesmo que não concorde em participar, seu tratamento com seu médico assistente continuará da mesma forma e sem qualquer prejuízo ao seu atendimento normal.

Caso tenha questões sobre esse acordo ou alguma dúvida que não tenha sido esclarecida médico, por gentileza, entre em contato com o Dr. Moacir Fernandes de Godoy que é o médico responsável pela pesquisa (Telefones 0 xx 17 32015000 ramal 5927) juntamente com a Dra. Aracy Mautari Niwa (Telefone 017-34422610 – Clínica Aniwa Dermatologia – Fernandópolis).

Nome do paciente:

RG

Assinatura do paciente:

Médico responsável: Moacir Fernandes de Godoy / Médico Pesquisador: Aracy Mautari Niwa

